



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

“Generación de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y derivados, a partir de 5-yodo-2-nitroacetanilida, y 5-yodo-2-nitroanilina, empleando diferentes fuentes alternas de energía”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERA QUÍMICA

PRESENTA

ERIKA PAOLA CORTÉS MARTÍNEZ

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Coasesor: Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora

CUAUTITLAN 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

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



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

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

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

Generación de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y derivados, a partir de 5-yodo-2-nitroacetanilida, y 5-yodo-2-nitroanilina, empleando diferentes fuentes alternas de energía.

Que presenta la pasante: Erika Paola Cortés Martínez

Con número de cuenta: 306517114 para obtener el Título de la carrera: Ingeniería Química

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Noviembre de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Adolfo Eduardo Obaya Valdivia	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
1er. SUPLENTE	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
2do. SUPLENTE	M.E. María Teresa Ylizaliturri Gómez Palacio	

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

LMCF/cga*

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco a mis padres, Lourdes Martínez y Mauricio Cortés, no solo por darme la vida, si no por acompañarme y apoyarme durante este largo camino. Gracias por sus enseñanzas y consejos, por su esfuerzo para sacarnos adelante, pero sobre todo por su amor incondicional.

A mi hermano Adrian Cortés, por ser mi gran compañero de vida y soportarme en las buenas y en las malas. Eres una gran inspiración.

Miriam, iniciamos este camino juntas y juntas lo terminamos, gracias por tu amistad, por apoyarme y nunca dejarme caer. Somos un gran equipo.

Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto de tesis, por su asesoría y enseñanzas.

Al Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora, coasesor de este proyecto de tesis, quien me compartió su tiempo y sus conocimientos.

También quiero dar las gracias al comité asignado para la revisión de este proyecto de tesis, pues sus revisiones y sugerencias me ayudaron a enriquecer este trabajo y a sacar lo mejor de mí.

A mis compañeras de laboratorio, Angeles, Jessica y Linda, por toda la ayuda brindada a mi paso por el laboratorio.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan así como sus académicos por brindarme la oportunidad de formarme como profesional.

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

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
1. GENERALIDADES	8
1.1 Química Verde	8
1.1.1 Principios de la Química Verde.....	9
1.2 Ultrasonido (US).....	12
1.2.1 Fundamento.....	12
1.2.2 Cavitación.....	13
1.2.3 Sonoquímica.....	15
1.2.4 Activación de reacciones con US	17
1.3 Microondas (MO).....	18
1.3.1 Fundamento.....	18
1.3.2 Activación de reacciones con microondas.....	20
1.4 Infrarrojo (IR)	22
1.4.1 Fundamento.....	22
1.4.2 Fuentes de irradiación Infrarroja	23
1.4.3 Activación de reacciones con infrarrojo	23
1.5 Sustitución Nucleofílica Aromática	25
1.5.1 Mecanismo de la adición-eliminación:	25
1.5.2 Mecanismo de eliminación-adición vía Bencino.....	28
2. JUSTIFICACIÓN	29
3. OBJETIVOS.....	29
3.1 Objetivo General:.....	29
3.2 Objetivos Particulares:.....	29
4. PARTE EXPERIMENTAL	30
4.1 Material Y Equipo.....	30
4.2 Metodología Experimental	31
4.2.1 Síntesis de 3-yodoacetanilida (60).....	31
4.2.2 Síntesis de 5-yodo-2-nitroacetanilida (61).....	32
4.2.3 Síntesis de 5-yodo-2-nitroanilina (62).....	33

4.2.4 Síntesis de derivados de 5-(R-amino)-2-nitroacetanilida.....	34
4.2.5. Síntesis de derivados de 5-(R-amino)-2-nitroanilina	38
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES.....	70
PROSPECTIVAS	70
REFERENCIAS.....	71
ANEXOS	76

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

(%a.r.)	Abundancia Relativa
[Asig.]	Asignación
°C	Grados Celsius
µm	Micrómetro (10 ⁻⁶ m)
Atm	Atmósfera
CCF	Cromatografía en Capa Fina
cm ⁻¹	Número de Onda o medida de Kayser =1/λ (inverso de la longitud de onda)
D	Señal doble
Dd	Señal doble de dobles
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMSO _{d6}	Sulfóxido de dimetilo hexadeuterado
ET	Energía Térmica
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
M	Señal múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
Mmol	Milimol
MO	Microondas
Ppm	Partes por millón
Q	Señal cuádruple
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S	Señal simple
T	Señal triple
t.a.	Temperatura Ambiente
US	Ultrasonido

INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica ha adquirido gran relevancia en nuestros días, una amplia cantidad de elementos cotidianos tienen su origen en la síntesis orgánica, tales como polímeros, antibióticos, colorantes y detergentes. Sin embargo, muchas de las técnicas empleadas en estos procedimientos en lugar de dar un beneficio a la sociedad producen contaminación y mayor gasto energético, por lo que es importante la aplicación de nuevas metodologías que tengan como propósito obtener moléculas de interés con mayor facilidad y menor contaminación al entorno ecológico. A raíz del problema es como nace la química verde, una serie de propuestas introducidas con el fin de reducir los problemas al medio ambiente y a la sociedad.

En el presente trabajo se hace uso de metodologías alternas en el contexto de la química verde, con el fin de que los compuestos obtenidos sirvan como intermediarios para la síntesis de diversos compuestos heterocíclicos como son los benzimidazoles, los cuales no han sido reportados teniendo los sustituyentes obtenidos aquí por medio de las reacciones de sustitución nucleofílica aromática. Una de estas moléculas es la 4-nitro-3-aminofenilhidrazina. (Figura 1).

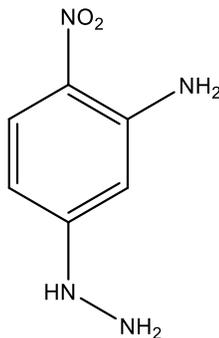


Figura 1: Estructura molecular de la 4-nitro-3-aminofenilhidrazina

Las arilhidrazinas, son intermedios importantes en la síntesis de un número de heterocíclicos, incluyendo los indoles¹ y algunos azoles,^{2,3} muchos de los cuales muestran actividad biológica y se utilizan en el desarrollo de diversos fármacos.⁴⁻⁶ Las arilhidrazinas son también intermedios clave en la preparación de radicales estables como verdazil⁷⁻⁹ y benzo[1,2,4]-triazanillos.¹⁰⁻¹²

Las aplicaciones que se han encontrado para algunos derivados de la 4-nitro-3-aminofenilhidrazina, al igual que 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.¹³

1. GENERALIDADES

1.1 Química Verde

El desarrollo de la química ha tenido un gran impacto en nuestra sociedad actual, ya que a partir de ella se han generado nuevos estilos de vida debido a los conocimientos aportados por la química, un ejemplo de esto, es el surgimiento de industrias químicas en el área de salud, alimentación, construcción, transporte, entre otras, además de que ha generado fuentes de trabajo y la apertura de nuevas carreras universitarias que forman profesionales en las diferentes áreas del quehacer químico. Sin embargo, el desarrollo de las industrias químicas ha traído como consecuencia la acumulación de residuos y productos de desecho que afectan al ser humano y deterioran el ambiente.

Un ejemplo de esto es el hecho de que en los últimos años se ha observado como: los plásticos, detergentes, insecticidas y gases tóxicos han generado un desequilibrio ambiental. Al respecto, ha surgido un nuevo enfoque que tiene como objetivo prevenir o minimizar el daño al ambiente, este nuevo enfoque se conoce como Química Verde o Química Sostenible cuyo objetivo hace referencia al diseño de productos y procesos químicos que implican la reducción o eliminación de productos químicos peligrosos para el ser humano y el medio ambiente, al ofrecer alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, esto es, el uso de la química para prevenir la contaminación mediante el empleo de rutas que reduzcan la generación de subproductos, con la consiguiente maximización del aprovechamiento de las materias primas.¹⁴⁻¹⁷

Así, en 1991, se puso en marcha el programa modelo de subvenciones a la investigación “Rutas sintéticas para la prevención de la contaminación”. Este programa proporcionó por primera vez ayuda para proyectos de investigación que incluyeron la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas.¹⁸ De esta forma nació el concepto de Química Verde o Sostenible, que se rige por doce principios propuestos por Anastas y Warner (1998); con éstos se hace adecuado el analizar procesos químicos y establecer qué tan verde puede ser una reacción química o un proceso industrial para la generación de un producto.¹⁷

1.1.1 Principios de la Química Verde.

1. **Prevención:** es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo generado.
2. **Economía atómica:** los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal manera que se incorporen al máximo en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso.
3. **Síntesis químicas menos peligrosas:** los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten baja o nula toxicidad, tanto para el ser humano como para el ambiente.
4. **Diseño de químicos seguros:** los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.
5. **Uso de disolventes seguros o auxiliares:** evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de que se empleen deberán ser lo más inocuos posible.
6. **Diseño de la eficiencia energética:** los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente, por lo tanto, se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.
7. **Uso de materia prima renovable:** la materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. **Reducir derivados:** evitar el uso de grupos de bloqueo, de protección-desprotección o la modificación temporal de los procesos físicos-químicos, su empleo requiere reactivos adicionales y generan residuos.
9. **Catálisis:** considerar el empleo de catalizadores. Lo más selectivo posible, de preferencia de origen natural.
10. **Diseñar sustancias biodegradables:** los productos deberán ser diseñados de tal manera que al final de su vida útil no persistan en el ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que permitirá su seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. **Químicos seguros para prevenir accidentes:** las sustancias y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deberá ser elegida para reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

El concepto y la práctica de la Química Verde lo constituye el desarrollo de una estrategia para lograr una química industrial sostenible y, en consecuencia, un mundo sostenible. Un factor muy importante es la incorporación de la industria química en estas acciones, para que implemente técnicas que reduzcan la contaminación y sus costos. El propósito es formular una conducta a seguir para el desarrollo sostenible, donde la prevención de la contaminación cree un equilibrio entre el desarrollo económico y la protección del medio ambiente.

A pesar de ser un concepto relativamente nuevo, la Química Verde ha tenido un desarrollo notable, sobre todo en los años recientes. Así, se han desarrollado tecnologías para optimizar el uso de energía en los procesos químicos, como la utilización de irradiaciones de infrarrojo y de microondas en la aceleración de reacciones químicas. Además, su desarrollo ha permitido la reducción en el consumo de disolventes, como la tecnología de extracción con fluidos supercríticos.¹⁹

Fuentes de activación alterna entre los combustibles fósiles, también llamados fuentes de energía no renovables, se incluyen el carbón, el gas natural y el petróleo, que son los residuos petrificados y licuados de la acumulación durante millones de años de organismos vegetales en descomposición.

La escasez de materias primas, combustibles fósiles que son actualmente la base de la química, plantea un reto a futuro. Aunque la cantidad de reservas y su duración es objeto de amplias discusiones, es reconocido el aumento de los precios que seguirá en el futuro. Esto nos lleva al empleo de materias primas renovables y, por tanto, al diseño de tecnologías para su aprovechamiento, es decir, el diseño de procesos para la extracción de los productos de las materias primas y para su transformación en productos de utilidad industrial. Últimamente se están desarrollando nuevas metodologías sintéticas más benignas y con mayor economía atómica. Estos nuevos métodos deben eliminar residuos, mejorar la seguridad y aumentar el rendimiento en la síntesis de productos químicos.

En el diseño de la síntesis orgánica en los últimos 100 años el criterio más importante ha sido el rendimiento de la reacción para “conseguir el producto a cualquier precio”. Toda mejora en una secuencia sintética se ha medido en términos de incremento en el rendimiento de la síntesis. Sin embargo, debe realizarse un análisis completo de la eficacia de una síntesis. Si se compara una reacción con un rendimiento del 75% que produzca pocos residuos y una nueva reacción que mejore significativamente el rendimiento, pero reduzca la economía atómica en mayor medida, entonces la primera síntesis será más eficaz.

La reactividad química está regida por las leyes de la termodinámica y la cinética. Cada transformación requiere un aporte de energía para sobrepasar la energía de activación del estado de transición. Este suministro de energía es un componente fundamental del balance medioambiental de una reacción. Por ello, cada transformación debe diseñarse de manera que requiera el menor consumo de energía posible.²⁰

Una alternativa es el uso de métodos de reacción no convencionales que activen por lo menos uno de los reactivos por encima de la energía del estado de transición. Ejemplos de estas técnicas son:²¹

- › Realizar reacciones en ausencia de disolventes.
- › Utilizar fuentes alternas para la activación (microondas, infrarrojo, ultrasonido, triboquímica y ultravioleta).
- › Emplear materiales sólidos como medios de reacción (alúmina, sílice, celita, zeolitas y arcillas).
- › Reacciones en presencia de óxidos minerales o soportadas por un catalizador.

Asimismo, se han desarrollado nuevos métodos de síntesis amigables con el medio ambiente y el ser humano, con el propósito de minimizar tanto el empleo de materiales tóxicos como la formación de productos secundarios de reacción. Las ventajas que presenta el uso de fuentes alternas de activación, como son: las microondas,²² el infrarrojo²³ y el ultrasonido,^{24, 25} para llevar a cabo transformaciones químicas son:

- › Generalmente no se requiere disolvente
- › En la mayoría de los casos los tiempos de reacción son más cortos
- › Suelen presentarse mejores rendimientos
- › Regularmente las reacciones no generan subproductos

1.2 Ultrasonido (US)

1.2.1 Fundamento

La irradiación ultrasónica es ampliamente utilizada en la química y sus aplicaciones se extienden en diversas áreas, tales como la química orgánica, organometálica, medicinal, de alimentos y las ciencias en materiales.²⁶ En síntesis orgánica, han recibido particular interés las reacciones de heterociclización promovidas por ultrasonido con sustratos convenientemente funcionalizados, que pueden permitir la síntesis regioselectiva de heterociclos altamente funcionalizados utilizando materias primas fácilmente disponibles bajo condiciones suaves y selectivas.²⁷

El ultrasonido comprende los sonidos con frecuencias superiores a los 20 kHz que se encuentran más allá de los límites del oído humano, siendo imperceptibles. El rango de frecuencias ultrasónicas puede extenderse por arriba de los 100 MHz, por lo que se acostumbra dividirlo en dos regiones (Figura 2):²⁸

- Poder ultrasónico convencional (de baja frecuencia). Hasta los 100 kHz, afecta especialmente la reactividad química en líquidos (aunque frecuencias altas también pueden hacerlo).
- Ultrasonido diagnóstico (de alta frecuencia). Alrededor de los 2 MHz hasta los 10 MHz, con aplicaciones en medicina y procesamiento de materiales.

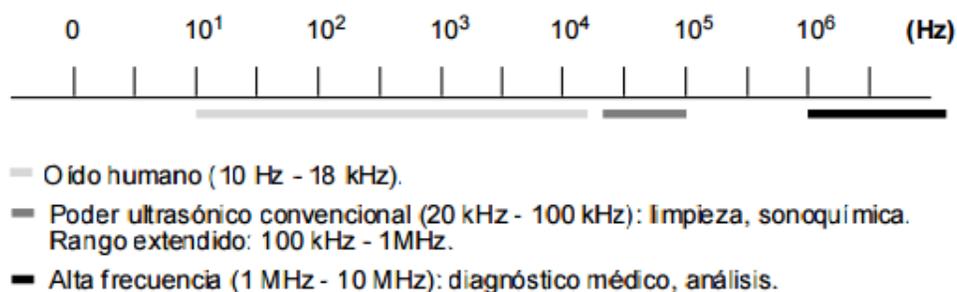
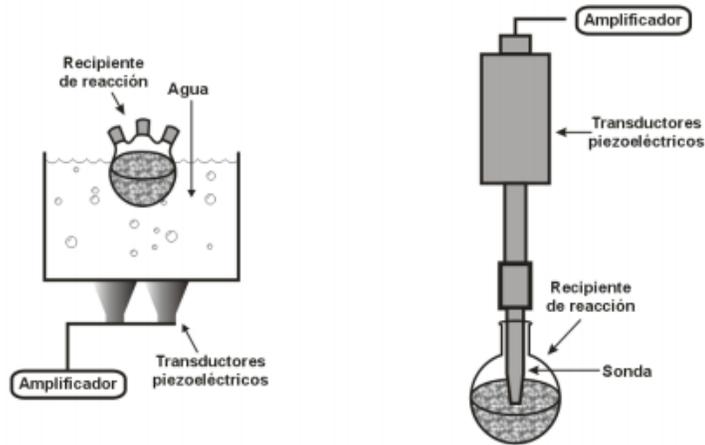


Figura 2. Decibeles de ultrasonido.

La mayoría de los dispositivos ultrasónicos modernos se basan en transductores (convertidores de energía) que están compuestos de materiales piezoeléctricos. Los materiales piezoeléctricos responden a la aplicación de un potencial eléctrico a través de caras opuestas con un pequeño cambio en la dimensión, si el potencial es alternado a altas frecuencias, el cristal convierte la energía eléctrica en energía de vibración mecánica; cuando el potencial es alternado lo suficientemente rápido, se generan sonidos de alta frecuencia (ultrasonido)²⁹ (Figura 3).



Baño de Limpieza Ultrasónico

Ultrasonido en Sonda

Figura 3. Ultrasonido de baño y de sonda.

1.2.2 Cavitación

El ultrasonido es transmitido a través de cualquier sustancia (sólido, líquido o gas) que presente propiedades elásticas. El movimiento producido por la vibración de un cuerpo emisor de ondas sonoras se transmite a las moléculas del medio y éstas a su vez, comunican esta vibración a las moléculas cercanas antes de volver a su estado normal. En líquidos y gases, la oscilación de las moléculas se da en la dirección de la onda, produciendo ondas longitudinales; contrariamente, los sólidos presentan una elasticidad cortante que provoca ondas transversales, dando como resultado que el movimiento de las moléculas sea perpendicular a la dirección de las ondas (Figura 4).

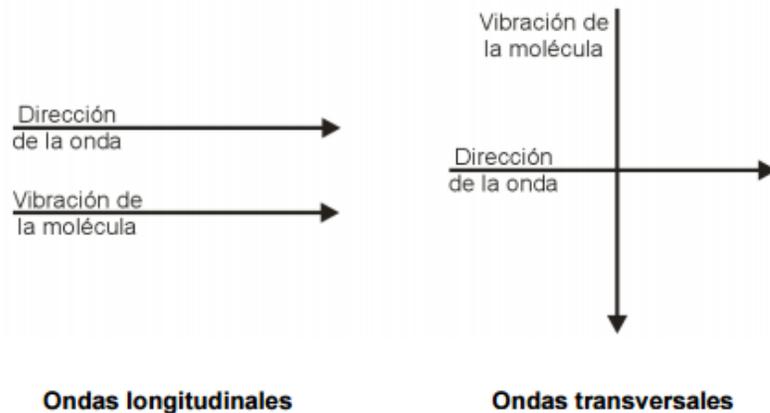
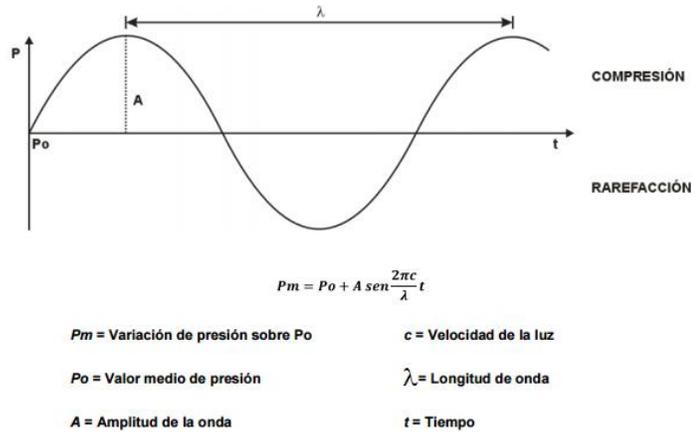


Figura 4. Tipos de ondas.

Las ondas de ultrasonido son generadas por una cerámica piezoeléctrica en una sonda o en un baño de limpieza y pasan a través del líquido. Las moléculas experimentan oscilaciones que generan dos regiones diferentes; una de compresión y otra de rarefacción (Gráfica 1), formando ciclos de expansión que ejercen presiones negativas sobre el líquido.



Gráfica 1. Compresión / rarefacción con ultrasonido.

La presión negativa en la región de rarefacción da lugar a la formación de pequeñas cavidades o microburbujas llamadas burbujas de cavitación. Estas burbujas pueden estar llenas con un gas o vapor, e inclusive, dependiendo de la presión, pueden encontrarse totalmente vacías. En los líquidos, las fuerzas intermoleculares desempeñan una función importante favoreciendo la cohesión; macroscópicamente, esto se refleja en la volatilidad, viscosidad y tensión superficial del líquido.

Si la amplitud de la onda de ultrasonido es grande, durante el período de rarefacción se genera energía capaz de romper los enlaces intermoleculares, dando lugar a las burbujas de cavitación. Estas burbujas son formadas en puntos débiles preexistentes en el líquido, por lo que se dice que la cavitación es un proceso nucleado; estos puntos débiles suelen ser grietas llenas de gas en partículas suspendidas. La mayoría de los líquidos están lo suficientemente contaminados por pequeñas partículas que la cavitación puede iniciarse a presiones negativas moderadas.

Una vez que han sido formadas, las microburbujas absorben energía de las ondas ultrasónicas y crecen hasta llegar a un punto en el que no pueden absorber más energía de forma eficiente; sin la entrada de energía, las burbujas no pueden sostenerse solas por más tiempo e implotan. La rápida nucleación, crecimiento y colapso de estas burbujas de escala micrométrica constituyen el fenómeno de cavitación.³⁰

1.2.3 Sonoquímica

Se llama sonoquímica al uso del ultrasonido para promover reacciones químicas. Los efectos observados durante una reacción orgánica, producidos por el ultrasonido, son debidos a la cavitación, que puede crear condiciones locales extremas tales como temperatura y presión elevadas. Para explicar cómo ocurren las reacciones bajo la irradiación ultrasónica, se han propuesto dos teorías: “hot spot” (punto caliente) y “electrical microdischarge” (micro descarga eléctrica),³¹ aunque ésta última no ha sido bien establecida, por lo que no se hablará de ella. De acuerdo a la teoría de punto caliente, las temperaturas y presiones extremas locales son producidas dentro de las burbujas de cavitación y en sus interfaces cuando colapsan.³¹ La compresión de las burbujas durante la cavitación es más rápida que el transporte térmico, resultando en la generación de “puntos calientes” de vida corta.³⁰ Experimentalmente se ha demostrado que estas burbujas tienen temperaturas entre 4500 – 5000 K; asumiendo ese valor, la presión durante el colapso es inferida de la ecuación de Van der Waals, dando una presión aproximada de 1700 atm. Estudios de sonoluminiscencia estiman que el proceso de cavitación dura menos de 100 ns y que el lapso entre el calentamiento y el enfriamiento de los puntos calientes se encuentra alrededor de los 1010 K/s; este proceso de alta energía casi adiabático es el que suministra la energía cinética para que las reacciones químicas se lleven a cabo y de esta forma, las reacciones sonoquímicas se realizan en la cavidad o en el entorno inmediato. Las reacciones sonoquímicas se han clasificado en tres tipos:³²

Sonoquímica homogénea: se da en sistemas homogéneos que proceden vía intermediarios radicales o radical-ion. Esto implica que la sonicación es capaz de afectar reacciones que proceden a través de radicales y que, probablemente, también afecte algunas reacciones iónicas. En el caso de moléculas volátiles, se cree que las burbujas de cavitación actúan como un micro reactor; cuando las moléculas volátiles entran a la burbuja, se rompen sus enlaces químicos debido a las condiciones extremas de temperatura y presión producidas durante la cavitación, liberando especies químicas de vida corta que reaccionan con otras especies al ser regresadas al seno del líquido que se encuentran a temperatura ambiente. Cuando son compuestos de baja volatilidad, es probable que al entrar a las burbujas y exponerse a dichas condiciones tan drásticas, sigan experimentando un entorno de alta energía producto de los cambios de presión asociados con la propagación de las ondas acústicas o con el colapso de las burbujas (ondas de choque); alternativamente, pueden reaccionar con las especies radicales generadas por sonólisis del disolvente.

Sonoquímica heterogénea: dada en sistemas heterogéneos (líquido - líquido o sólido - líquido) que proceden vía intermediarios iónicos. En ésta la reacción está influenciada principalmente por los efectos mecánicos de la cavitación. Cuando la cavitación es producida cerca de un sólido, la dinámica del colapso de las burbujas cambia dramáticamente. Mientras que en sistemas homogéneos las burbujas son esféricas porque sus alrededores son uniformes, cerca de un límite sólido el colapso de la burbuja es muy asimétrico y genera chorros de líquido de alta velocidad (400 km/h). Estos chorros golpean la superficie con una fuerza tan grande que pueden causar severos daños en los puntos de impacto y producir superficies expuestas altamente reactivas (Figura 5).

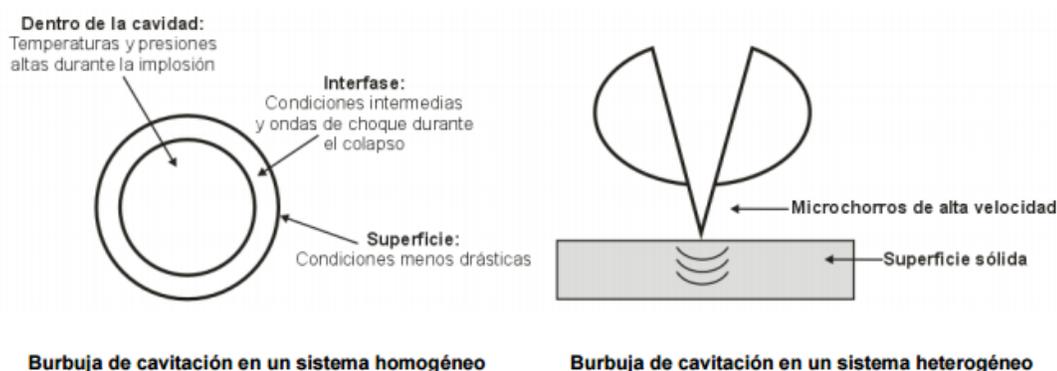


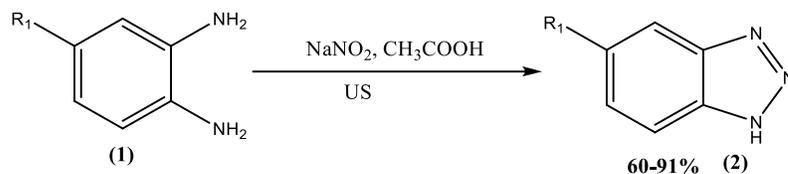
Figura 5. Burbujas de cavitación.

Sonocatálisis: en reacciones heterogéneas que incluyen un mecanismo iónico o radical. Las reacciones por radicales pueden ser activadas químicamente por sonicación, pero el efecto mecánico general descrito, aún puede aplicarse muy bien. Si el mecanismo iónico o radical produce diferentes productos, el ultrasonido puede favorecer la ruta de radicales, que podría cambiar la naturaleza de los productos de reacción.

La sonoquímica tiene mayor aplicación en sistemas homogéneos líquido-líquido, por lo que, de manera general, las reacciones por ultrasonido se realizan a temperatura ambiente y en solución.³² A continuación, se presentan algunos ejemplos de reacciones de heterociclización que han sido propuestas mediante el uso del ultrasonido.

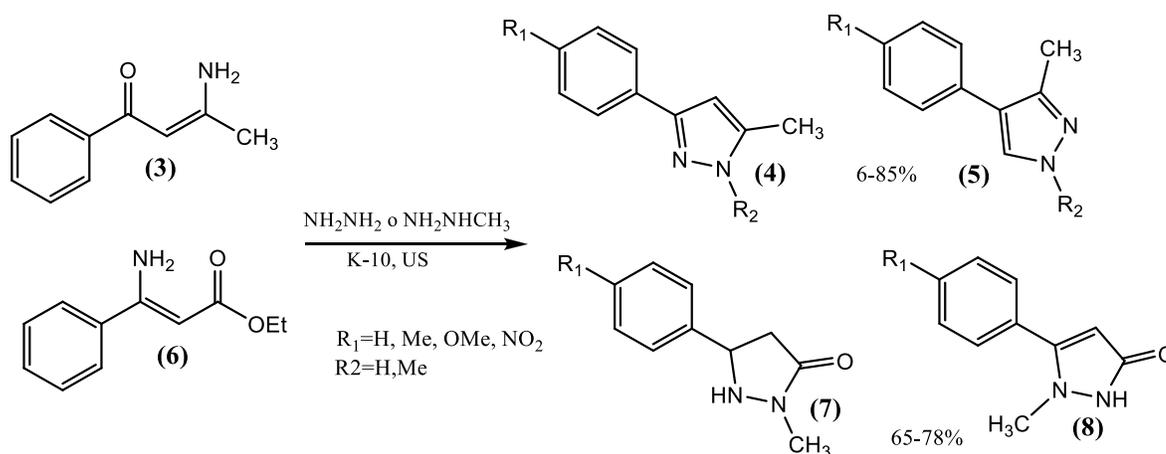
1.2.4 Activación de reacciones con US

Síntesis de 1*H*-benzotriazoles. Partiendo de la *o*-fenilendiamina y haciéndola reaccionar con nitrito de sodio en ácido acético (Esquema 1). Los productos se obtienen en buenos a excelentes rendimientos después de 10-15 minutos de sonicación.³³



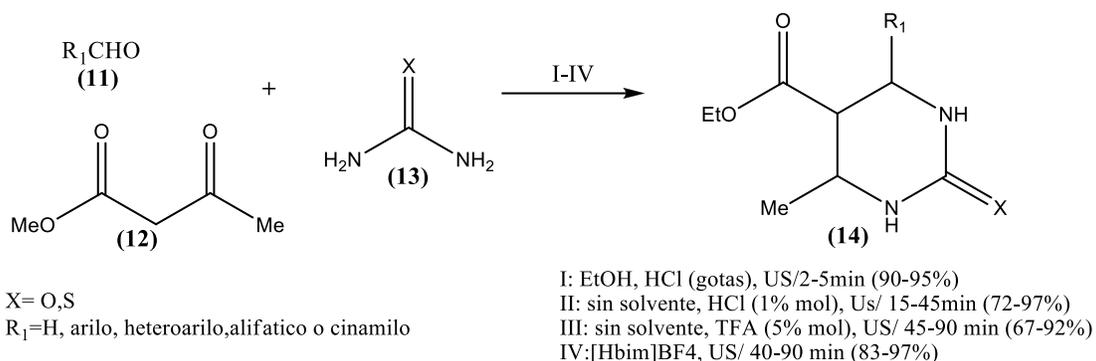
Esquema 1. Síntesis de 1*H*-benzotriazoles.

Síntesis de pirazoles y pirazolinonas. Las β -enaminocetonas y los β -enaminoésteres reaccionan con hidrazinas bajo irradiación ultrasónica en presencia de montmorillonita K-10. Las β -enaminocetonas reaccionan con hidrazina para formar sólo uno de los posibles regioisómeros con un rendimiento moderado; desafortunadamente el regioisómero exacto aún no ha sido identificado (Esquema 2). Cuando las β -enaminocetonas reaccionan con metilhidrazinas, la regioselectividad muestra dependencia hacia los sustituyentes presentes en el anillo aromático.³⁴



Esquema 2. Síntesis de pirazoles y pirazolinonas.

Ha sido demostrado que la clásica reacción de Biginelli es acelerada por un factor de 40 veces o más como resultado de la irradiación ultrasónica. La reacción de tres componentes entre un aldehído, acetoacetato de etilo y urea o tiourea, en presencia de una cantidad catalítica de HCl fue completa de 2 a 5 minutos obteniendo los aductos de Biginelli con excelentes rendimientos (Esquema 3).³⁵



Esquema 3. Reacción de Biginelli.

Es notorio que la mayoría de los químicos orgánicos solo se encuentran interesados en usar el ultrasonido como una herramienta conveniente para incrementar los rendimientos y velocidades de muchas reacciones químicas. Las altas temperaturas y presiones desarrolladas localmente durante la cavitación, son ventajosas en una multitud de reacciones comunes, en las cuales, las condiciones normales de agitación a alta velocidad no logran los mismos resultados.

1.3 Microondas (MO)

1.3.1 Fundamento

Las microondas representan el mayor avance en la metodología de la química, debido a que ha generado un cambio dramático dentro de la síntesis química, lo cual ha sido percibido por la comunidad científica y, por tanto, se ha aceptado como una fuente de activación de energía no convencional segura para desarrollar síntesis orgánicas.

Una microonda es una forma de energía electromagnética que se encuentra a bajas frecuencias en el espectro electromagnético, su rango de frecuencia está definido entre los 300 y los 300, 000 MHz. En esta región solo la rotación molecular es afectada y no así la estructura molecular; consiste de un campo eléctrico y un campo magnético, en donde solo

el campo eléctrico transfiere calor a una sustancia. Se mueven a la velocidad de la luz, la energía del fotón (0.037 kcal/mol) es muy baja con respecto a la energía típica necesaria para romper un enlace molecular (80-120 kcal/mol); de esta forma las microondas no pueden afectar la estructura de una molécula orgánica. En la excitación de las moléculas, el efecto de la absorción de las microondas es totalmente cinético.³⁶

Tradicionalmente, las reacciones químicas se llevan a cabo mediante la aplicación de calor a través de una fuente externa, aquí el calor llega a la sustancia pasando primeramente a través de las paredes del contenedor, para posteriormente interactuar con el disolvente y los reactantes, Figura 6b, lo que lo lleva a ser un método lento e ineficiente para transferir energía, de esta forma la temperatura del contenedor es mayor que la de la mezcla de reacción.

Por otro lado, en el calentamiento por microondas las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción incrementan su temperatura rápidamente, ya que no depende de la conductividad térmica de los materiales de contención, Figura 6a, originando instantáneamente un sobrecalentamiento en la sustancia,³⁷ el cual puede llevarse a cabo mediante el mecanismo de rotación de dipolos o conducción iónica.

Aquí se describe de manera breve el mecanismo mediante rotación de dipolos: la parte rotacional de la molécula se orienta con el campo eléctrico resultando una transferencia de energía. La capacidad de acoplamiento de este mecanismo está relacionada a la polaridad de las moléculas y su capacidad para alinearse con el campo, las moléculas tienen tiempo para alinearse, pero no para seguir la oscilación del campo, esta reorientación incesante produce fricción y, así, el calor.

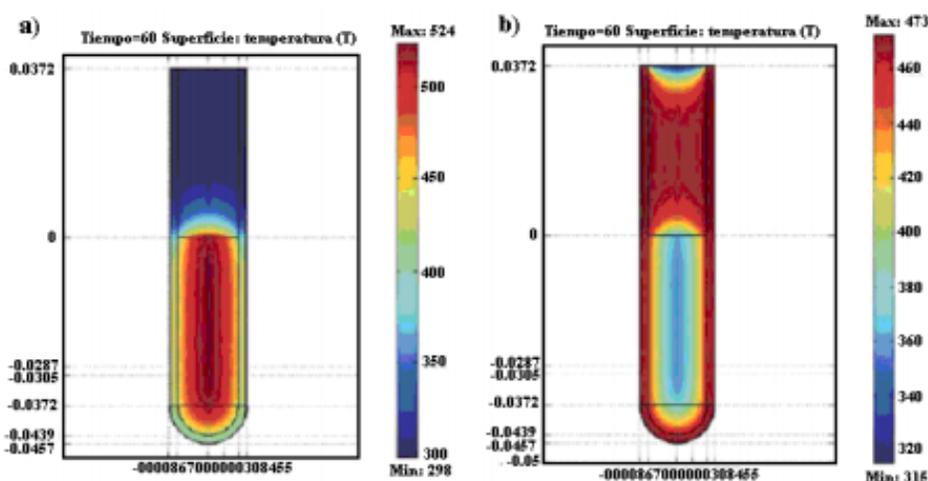
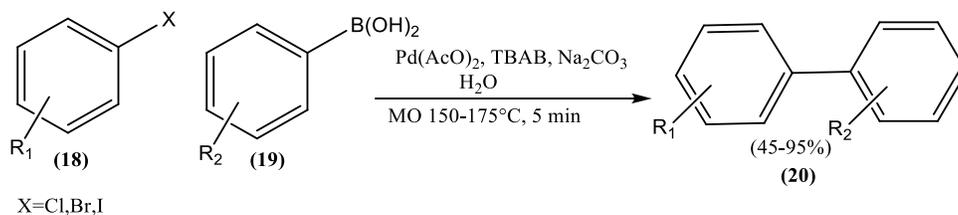


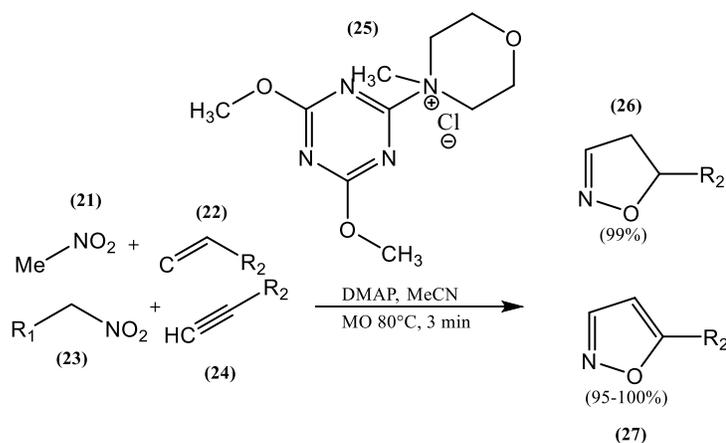
Figura 6. Calentamiento por MO vs Calentamiento térmico.

Un caso interesante es la reacción de Suzuki (acoplamiento de haluros de arilo con ácidos borónicos), utilizando TBAB como catalizador de transferencia de fase, reportada por Leadbeater y colaboradores en el 2002, Esquema 5.⁴⁰



Esquema 5. Reacción de Suzuki con TBAB como aditivo.

Asimismo, se encuentra publicada la reacción de nitroalquenos que son convertidos *in situ* a óxidos de nitrilo por el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolino y la *N,N*-dimetil-4-aminopiridina, mediante una cicloadición de un doble o triple enlace de un alqueno o acetileno dipolarófilo, generando 4,5-dihidroisoxazoles o isoxazoles, Esquema 6.⁴¹



Esquema 6. Reacción de cicloadición del óxido de nitrilo.

1.4 Infrarrojo (IR)

1.4.1 Fundamento

La irradiación infrarroja, irradiación térmica o irradiación IR es una emisión que se localiza en el espectro electromagnético entre la radiación visible y la energía de microondas. Tradicionalmente el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas: cercano, medio y lejano. En otras palabras, el término infrarrojo cercano se refiere a la parte del espectro infrarrojo que se encuentra más próxima a la luz visible y, el infrarrojo lejano implica a la región cercana a las microondas.

Infrarrojo lejano $\lambda = 3 \times 10^{-3}$ a 3×10^{-5} m

Infrarrojo medio $\lambda = 3 \times 10^{-5}$ a 3×10^{-6} m

Infrarrojo cercano $\lambda = 3 \times 10^{-6}$ a 7.8×10^{-7} m

De esta forma las moléculas que se encuentran a temperatura ambiente y en posición de equilibrio, al irradiarles energía (2.65×10^{-19} a 7.96×10^{-20} Joules), el campo eléctrico de la onda electromagnética interactúa con la molécula y los átomos o grupos de átomos que participan en los enlaces químicos se desplazan uno en relación del otro en una frecuencia que es definida por la fuerza del enlace y la masa de los átomos individuales enlazados o grupos de éstos, la amplitud de estas vibraciones se incrementa cuando la energía es transferida a la molécula, este desplazamiento de átomos produce un cambio en el momento dipolar de la molécula o en el grupo de átomos vibrantes, afectando la estructura molecular.

En consecuencia, la vibración molecular puede ser entendida al describir, para una molécula diatómica, los modelos de oscilador armónico y anarmónico; con relación al primer sistema molecular, en éste no se asume un perfil de energía continuo, como se consideraría en un sistema clásico “bola-resorte”, de esta manera solo se presenta una absorción discreta de energía entre niveles adyacentes, siendo la misma energía potencial en todos los estados, así cuando el fotón es absorbido, la energía potencial y la amplitud interatómica entre los átomos no es tan grande para producir la disociación de enlaces.

Por el contrario, y en relación al segundo sistema molecular, en éste se consideran las repulsiones entre las nubes electrónicas del núcleo atómico y de los átomos vecinos, el comportamiento variable de las fuerzas de enlace cuando los átomos se distancian uno de otro propicia un incremento, de manera notable, en la energía potencial en comparación con el modelo armónico, debido a que se consideran las combinaciones vibracionales entre bandas; así, en el sistema de “dos bolas-resorte”, cuando el fotón es absorbido, la energía potencial y la amplitud interatómica entre los átomos es mayor y puede causar la disociación de los enlaces.⁴²

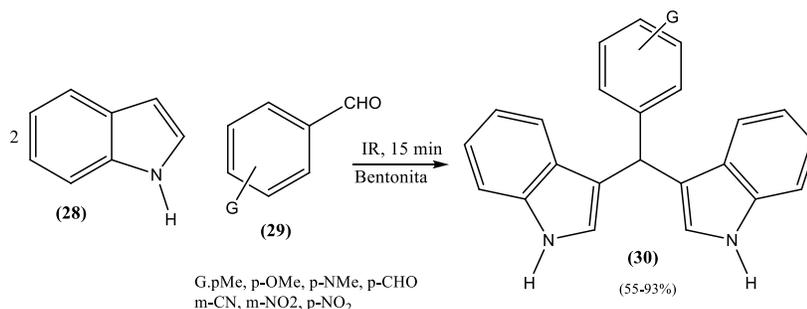
1.4.2 Fuentes de irradiación Infrarroja

Las fuentes de IR constan de un sólido inerte que se calienta eléctricamente a una temperatura comprendida entre 1500 y 2200 K. Estas fuentes producen una radiación continua. Generalmente se citan 5 fuentes: ⁴³

- › Lámpara o Filamento de Nerst: Se fabrica a partir de una mezcla de óxidos de zirconio, ytrio y torio, los cuales son moldeados en forma de tubos huecos, con dimensiones de 1 a 3 mm de diámetro y 2 a 5 cm de longitud. Es calentado por medio del platino que se encuentra sellando los extremos del cilindro. El filamento debe ser operado a temperaturas entre los 900 y los 1700°C.
- › Globar: Es un tubo de carburo de silicio de 5 cm de longitud y 5 mm de diámetro con una temperatura de operación de aproximadamente 1300°C. Una de sus desventajas es que necesita refrigeración por medio de circulación de agua para evitar el arqueamiento o deformación del tubo.
- › Alambre incandescente: Se trata de una bobina de alambre de nicromo (aleación de níquel y cromo) enrollada de forma muy compacta alrededor de un núcleo de cerámica a la cual se le hacen algunos cortes (para que se forme una delgada capa de óxido negro en el alambre). Su temperatura de operación es de 1000 °C.
- › Lámpara incandescente de tungsteno: Es una fuente utilizada primordialmente para trabajos en el infrarrojo cercano 12800- 400cm⁻¹. Esta fuente es barata y para tiempos de uso muy largos (hasta 2000 horas).
- › Láser de dióxido de carbono: Los láseres de CO₂ producen radiación en un rango de 1100- 900 cm⁻¹.

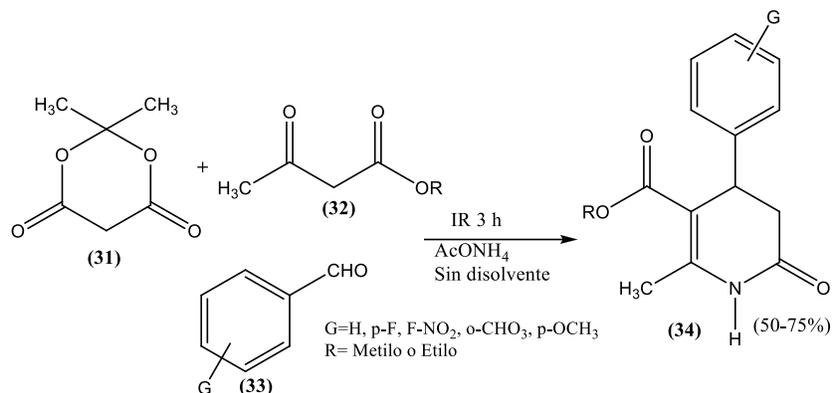
1.4.3 Activación de reacciones con infrarrojo

A continuación, de manera descriptiva, se presentan algunos casos de diferentes síntesis empleando infrarrojo, tomados de la literatura primaria. Un ejemplo adecuado es el reportado por Penieres y colaboradores en el 2003, donde describen la producción de diferentes diindolilmetanos con buenos rendimientos en ausencia de disolvente, (Esquema 7). ⁴⁴



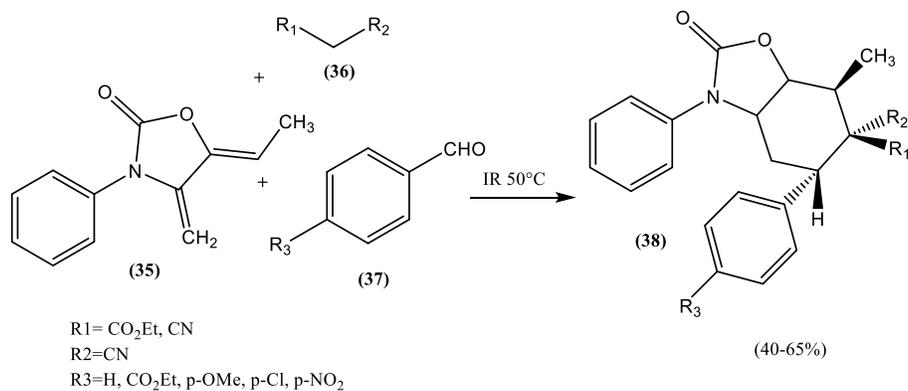
Esquema 7. Producción de diindolilmetanos.

También en el año 2011 se llevó a cabo la síntesis de piridinonas empleando el ácido de Meldrum como segundo compuesto dicarbonílico, en ausencia de disolvente (Esquema 8).⁴⁵



Esquema 8. Obtención de piridinas.

Finalmente, la generación de tetrahydrobenzoxazoles en condiciones libres de disolvente, mediante una reacción multicomponente, obteniendo rendimientos moderados (Esquema 9).⁴⁶



Esquema 9. Producción de tetrahydrobenzoxazoles.

1.5 Sustitución Nucleofílica Aromática

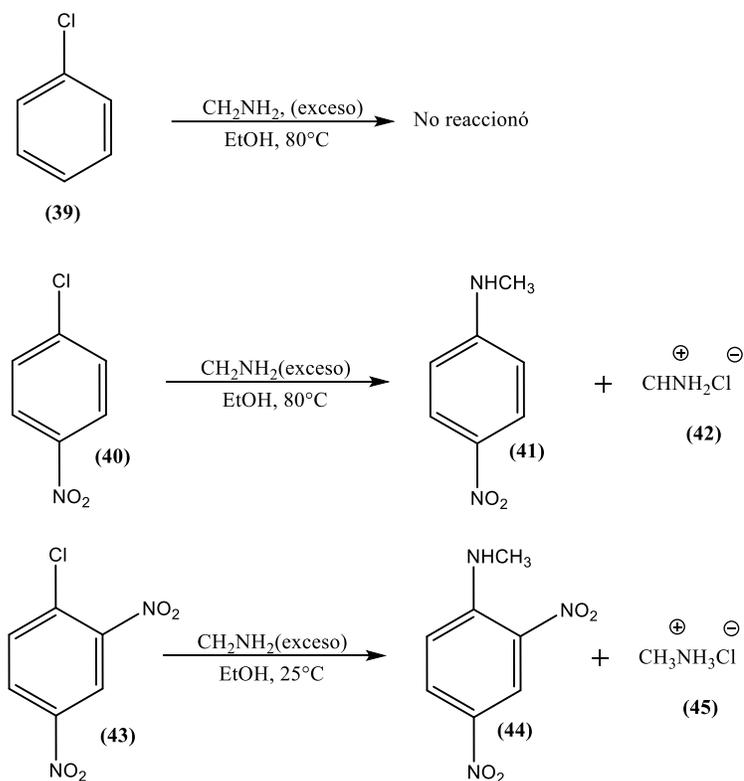
La Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr) es una herramienta muy útil en muchos casos. Las primeras síntesis industriales de fenoles y anilinas, se basan en la reacción de SNAr.

Si se trazan paralelismos entre la sustitución nucleofílica en sistemas alifáticos y en los sistemas aromáticos, se evidencia que los mecanismos típicos de SN₁ y SN₂ no son viables en los sistemas aromáticos. Una de las principales razones es que los electrones en sistemas aromáticos están en conjugación. Un ataque tipo SN₂, ocasiona la inversión de la configuración en el carbono de la molécula que reacciona, pero en la SNAr la inversión es imposibilitada por la geometría del anillo. Por otro lado, el mecanismo SN₁ requeriría la formación del catión fenilo que es menos estable que un carbocatión primario.⁴⁷ Obviamente, la reacción en una SNAr tiene que proceder con un mecanismo diferente. Existen dos mecanismos que son posibles y son:

- › mecanismo de adición y eliminación
- › mecanismo de eliminación y adición

1.5.1 Mecanismo de la adición-eliminación:

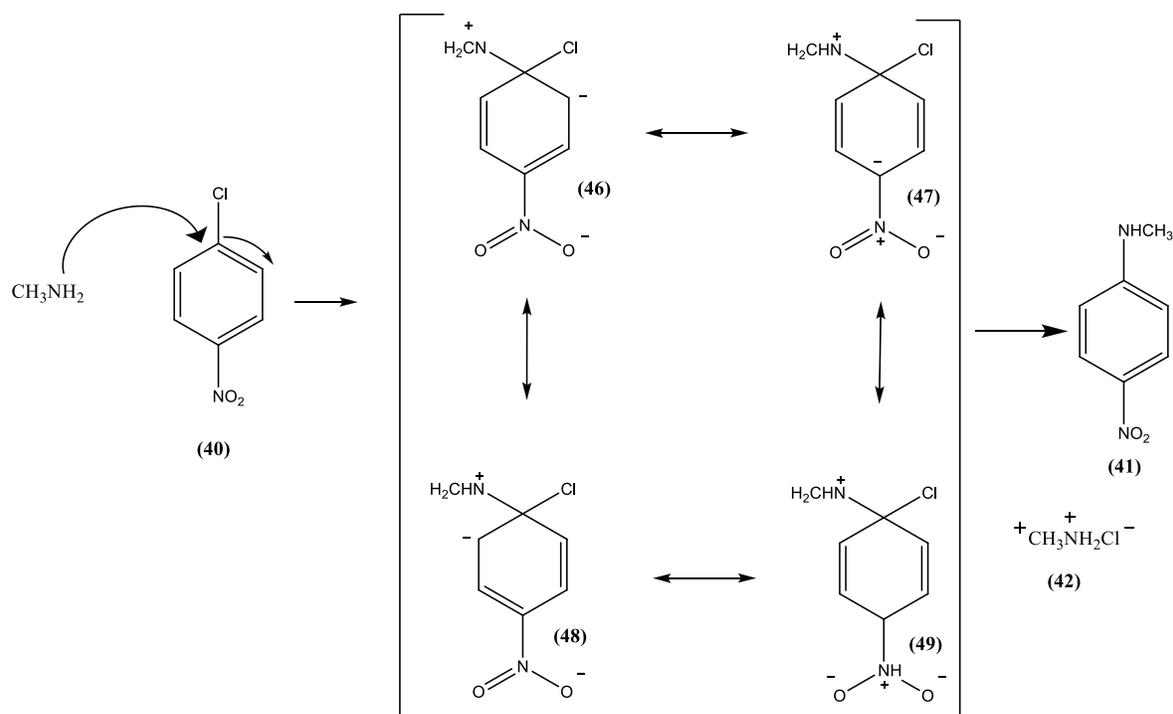
Si consideramos la reacción de una amina con clorobenceno o de nitroclorobencenos sustituidos, aquí, la reacción ocurre más fácilmente con el clorobenceno sustituido con el grupo nitro, que con el clorobenceno solamente en condiciones similares, ya que el clorobenceno en sí mismo no reacciona. El grupo nitro influye notoriamente en el transcurso de la reacción. De manera similar, se observó que el tener grupos electroattractores, por ejemplo, con aldehídos o ácidos carboxílicos, facilitaron la reacción de la SNAr (Esquema 10).



Esquema 10. Comparación de una $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ sin contener un grupo nitro y conteniéndolo.

Estas observaciones sugieren que los grupos electroattractores reducen la energía de activación mediante la estabilización de la carga negativa que se genera mientras procede la reacción y el nucleófilo se añade al anillo aromático. Se puede escribir una serie de estructuras resonantes para el anión ciclohexadienilo que se genera después de la adición del nucleófilo al sistema aromático. Finalmente, la pérdida del átomo de cloro completa el proceso de sustitución. (Esquema 11)

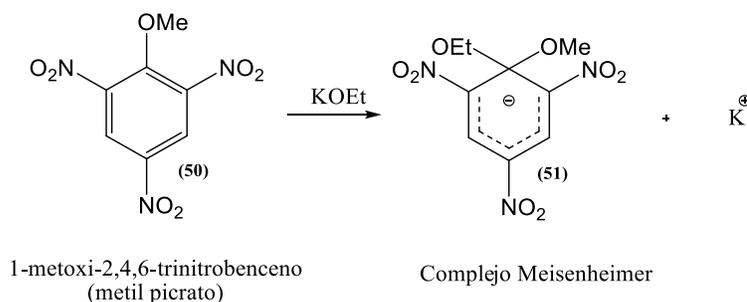
Los estudios cinéticos demuestran que estas reacciones son de segundo orden: primer orden en el nucleófilo y de primer orden en el sustrato aromático. La formación del intermedio es el paso determinante de la reacción.



Esquema 11. Mecanismo de reacción propuesto para una S_NAr conteniendo un grupo nitro como electroattractor.

Otra prueba para esta discusión viene del hecho de que el orden de la reactividad para los halógenos son $\text{F} \gg \text{Cl} \gg \text{Br} > \text{I}^{50}$ (y no el revés, es decir, $\text{I} \gg \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$, basado en su estabilidad como grupo saliente). Este orden sugiere claramente que los dipolos que se forman en el enlace entre el carbono y el halógeno correspondiente, en este caso particularmente el flúor, el átomo más electronegativo, favorece el paso de la adición, bajando la energía de activación en el paso de adición del nucleófilo.

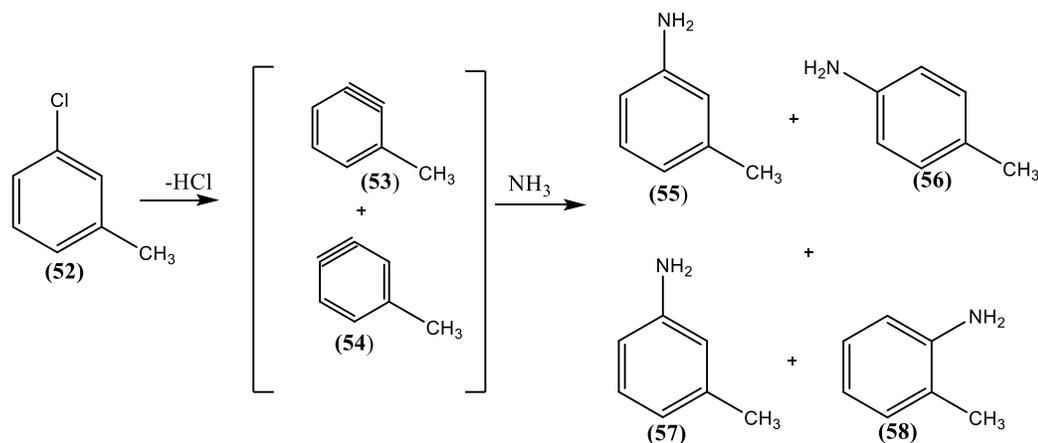
La evidencia más convincente de que la adición nucleofílica es el paso inicial de la reacción, fue proporcionada por el aislamiento de un aducto estable de etóxido de potasio y el éter de metilo del 2,4,6-nitrofenol (ácido pícrico), llamado complejo Meisenheimer (esquema 12).⁴⁸



Esquema 12. Complejo de Meisenheimer

1.5.2 Mecanismo de eliminación-adición vía Bencino

La sustitución de halobencenos, por medio de un tratamiento con bases fuertes bajo las condiciones drásticas, conduce a los productos formados por la Sustitución Nucleofílica Aromática. Pero, si hay sustituyentes, y dependiendo la posición de éstos, entonces, la posición de sustitución no necesariamente corresponde al átomo de carbono en el cual está el grupo saliente. En otras palabras, se observan la formación de productos regioisoméricos.



Esquema 13. Mecanismo de sustitución de halobencenos.

Estas reacciones no se pueden explicar adecuadamente por el mecanismo de la adición-eliminación.

Después de varios estudios, se propuso que estas reacciones impliquen la eliminación inicial de HX por la base fuerte. El intermediario así formado contiene un enlace triple dentro del benceno y se llama bencino. Este es un intermedio muy inestable y se somete a la adición de un nucleófilo en un segundo paso. Esta adición puede tener lugar en cualquiera de los dos carbonos que contienen el triple enlace bencénico, y después protonarse, lo que conduce a las mezclas del producto observadas.⁴⁹

Aunque, la formación de bencino parece bastante sorprendente, hay pruebas sólidas para su formación aparte de la distribución de productos que hemos visto anteriormente.

2. JUSTIFICACIÓN

Dada la importancia que ha mostrado tener la 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y sus derivados, es considerado pertinente un estudio sobre su síntesis, empleando fuentes de energía alternativas a la térmica convencional y comparar los resultados obtenidos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

- › Generar derivados de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina empleando como fuentes de energía alterna la energía térmica (ET), irradiación infrarroja (IR), microondas (MO) y ultrasonido (US) así como la combinación simultánea de las energías de IR/US, y comparar los resultados obtenidos. Todo esto dentro del contexto de Química Verde.

3.2 Objetivos Particulares:

- › Generar derivados de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina, mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre la 5-yodo-2-nitroacetanilida y 5-yodo-2-nitroanilina empleando energía de MO, de IR, de US y una combinación de energías IR-US y su comparación con energía térmica como fuente de activación para las reacciones.
- › Estandarizar las condiciones de reacción para la obtención de la molécula objetivo.
- › Purificar los compuestos, mediante técnicas cromatográficas.
- › Identificar los compuestos obtenidos, mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C y Espectrometría de Masas (EM).

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Material Y Equipo

Las materias primas de partida fueron: hidrazina monoacetilada, fenilhidrazina, anilina y etanolamina, todos los reactivos mencionados son marca Sigma Aldrich[®], y fueron usados sin previa purificación o tratamiento. La 5-yodo-2-nitroacetanilida y 5-yodo-2-nitroanilina fueron sintetizadas a partir de la 3-yodoanilina, respectivamente.

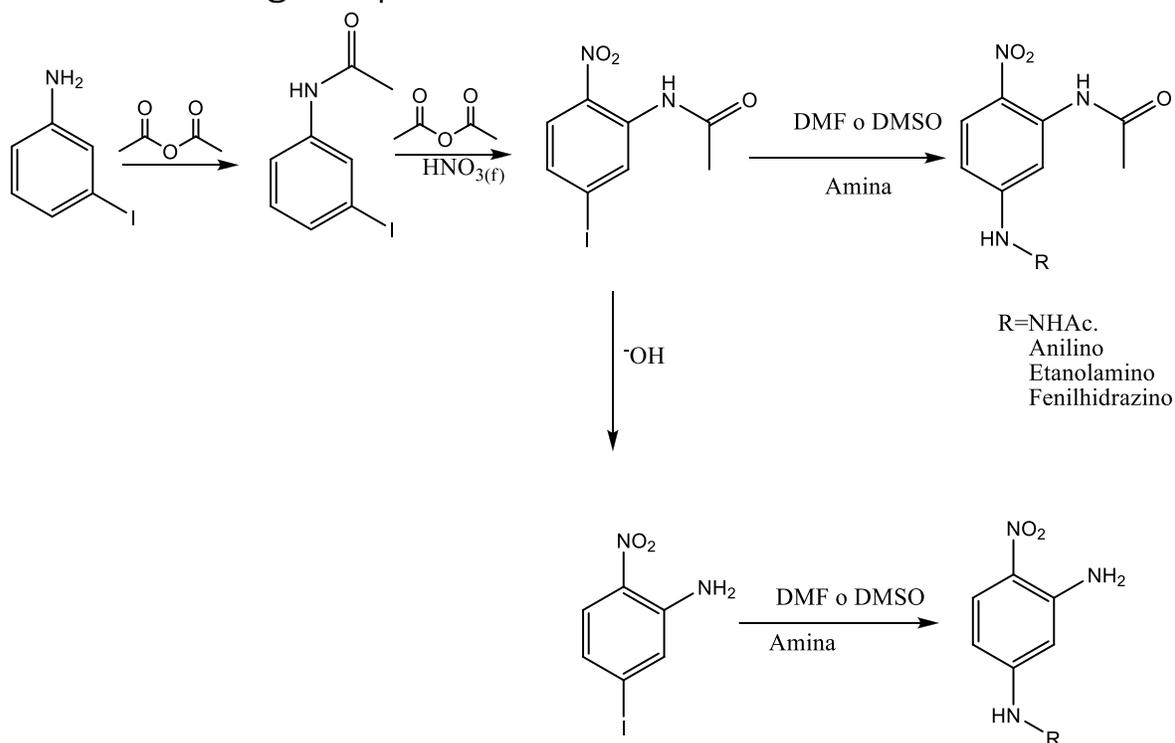
La fuente de ultrasonido (US) es un procesador ultrasónico de alta densidad con control de temperatura por microprocesador marca Cole Parmer[®], modelo de 500 W, 115 V, con una frecuencia nominal de 20 kHz. La sonda para transmitir el US está compuesta de una aleación de titanio y vanadio.

Para la irradiación de la energía de microondas se utilizó un horno de microondas convencional marca DAEWOO Modelo KOR-631G, 2450 MHz.

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

El equipo empleado para los puntos de fusión fue un aparato SEV modelo PF-300. La Espectrofotometría de Infrarrojo se llevó a cabo con un aparato FT-IR Bruker Tensor 27 con accesorio ATR de diamante, utilizando la técnica ATR (Attenuated Total Reflection). La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C se obtuvo con un espectrómetro Varian EM-390 de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con relación al tetrametilsilano (Me₄Si, δ = 0) y usando sulfóxido de dimetilo hexadeuterado (DMSO, d₆) y cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente. La Espectrometría de Masas (EM) se realizó en un espectrómetro JEOL The AccuTOF JMS-T100LC, mediante la técnica DART (Direct Analysis in Real Time).

4.2 Metodología Experimental

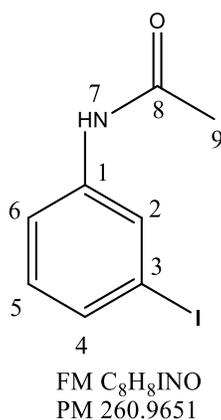


Esquema 14: Reacción general planteada para la obtención de 5-(R-amino)-2-nitroacetanilida y 5-(R-amino)-2-nitroanilina.

4.2.1 Síntesis de 3-yodoacetanilida (**60**)

En un matraz de bola de 50 ml. Se colocaron 10 ml (91mmol) de 3-yodoanilina (**59**) y 9.36 ml (91mmol) de anhídrido acético. La mezcla fue agitada por 14 horas a temperatura ambiente.

Resumen espectroscópico



3-YODOACETANILIDA (60)

IR, (ATR, cm^{-1}): 3291, 3249 (NH); 3175, 3109, 3078 (H-Csp², H-Csp³); 990 (C-I); 1665 (C=O); 1580, 1279 (C-N); 1465, 1302 (C=C); 866, 748, 673 (sust 1,3)

E. Masas (DART): P.B./ ion molecular[+1] m/z 262 (100)

Masa molecular exacta: C₈H₈INO 261.97358

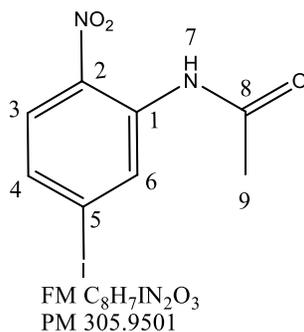
RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, DMSO-d₆): 2.03 (s, 3H, H₉ CH₃); 6.91 (t, 1H, H₆, $J = 8.1$ Hz); 7.25 (d, 1H, H₅, $J = 8$ Hz); 7.43 (d, 1H, H₄, $J = 3$ Hz); 7.96 (s, 1H, H₂); 9.51 (s, 1H, H₇, NH)

RMN ¹³C (75 MHz; δ ppm, DMSO-d₆): 23.5 C₉; 93.2 C₃; 118.0 C₆; 127.4 C₂; 129.5 C₅; 131.4 C₄; 139.6 C₁; 168.3 C₈.

4.2.2 Síntesis de 5-yodo-2-nitroacetanilida (61)

A (60) se agregaron 9.36 ml (91mmol) de anhídrido acético y 8.679 ml (137.7 mmol) de HNO₃ a 0°C dejándose agitar durante 30 minutos.

Resumen espectroscópico



5-YODO-2-NITROACETANILIDA (61)

IR, (ATR, cm^{-1}): 3345 (NH); 3115, 3087, 2922, 2853 (H-Csp², H-Csp³); 1912, 956 (C-I); 1690 (C=O); 1594 (CN); 1567, 1442 (C=C); 1479, 1339 (NO₂); 870, 844, 820 (sust. 1,2,4).

E. Masas (DART): P.B./ ion molecular[+1] m/z 307 (100)

Masa molecular exacta: $C_8H_7IN_2O_3$ 306.95918

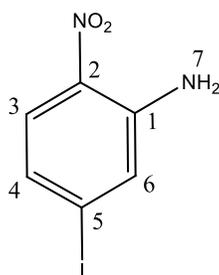
RMN 1H (300 MHz; δ ppm, DMSO- d_6): 2.07 (s, 3H, **H₉** CH₃); 7.68 (s, 2H, **H_{4,6}**); 8.05 (s, 1H, **H₃**); 10.31 (s, 1H, **H₇**, NH)

RMN ^{13}C (75 MHz; δ ppm, DMSO- d_6): 23.5 **C₉**; 101.5 **C₅**; 126.4 **C₃**; 132.3 **C₆**; 131.1 **C₄**, 133.6 **C₁**, 141.4 **C₂**, 168.8 **C₈**

4.2.3 Síntesis de 5-yodo-2-nitroanilina (**62**)

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 23.79 g (91 mmol) de 5-yodo-2-nitroanilina y 3.67g (91mmol) de NaH dejándose agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos.

Resumen espectroscópico



FM $C_6H_5IN_2O_2$
PM 263.9396

5-YODO-2- NITROANILINA (62)

IR, (ATR, cm^{-1}): 3287,3252 (**NH₂**); 3176, 3101, 3045 (**H-Csp²**); 1579 (**C-N**); 1482, 1253 (**NO₂**); 1596 (**C=C**); 1899 (**C-I**); 843, 827, 734 (**sust. 1,2,4**)

E. Masas (DART): P.B. /ion molecular [+1] m/z 265 (100)

Masa molecular exacta: C₆H₅IN₂O₂ 264.97325

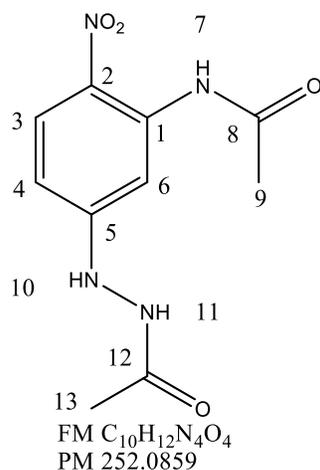
RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 6.59 (dd, 1H, $J=2.4$ Hz, $J=9.6$ Hz, H₄); 7.06 (d, 1H, $J=2.1$ Hz, H₂); 7.52 (s, 2H, NH₂); 7.95 (d, 1H, $J=9.3$ Hz, H₅)

RMN ¹³C (75 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 115.5 C₃; 117.6 C₂; 127.5 C₅; 129.3 C₄; 140.2 C₆; 146.7 C₁

4.2.4 Síntesis de derivados de 5-(R-amino)-2-nitroacetanilida

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 1 mmol de la amina correspondiente y 1 mmol de la 5-yodo-2-nitroacetanilida disueltas en DMF y se procedió a irradiar con diferentes fuentes energéticas (Térmica, IR, US, MO e IR-US) durante el tiempo necesario siguiendo la reacción por ccf, Tabla 2.

Resumen espectroscópico



5-ACETILHIDRAZINO-2-NITROACETANILIDA (63)

IR (ATR, cm⁻¹): 3470, 3358 (NH); 2915, 2805 (H-Csp²); 1699 (C=O); 1614 (C-N); 1572, 1366 (NO₂); 1481 (C=C); 962, 897, 802 (sust. 1, 2, 4).

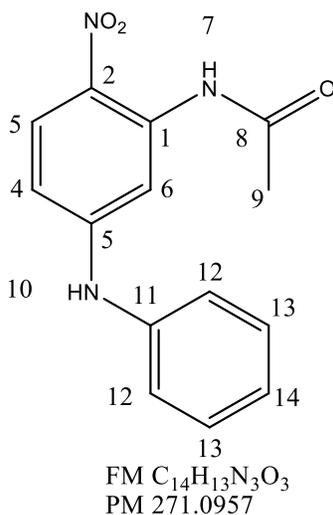
E. Masas (DART): P.B. / ion molecular [+1] m/z 253 (100%).

Masa molecular exacta: C₁₀H₁₀N₄O₄, 253.08585.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆): 2.16 (s, 3H, **H**₉, CH₃); 3.07 (s, 3H, **H**₁₃, CH₃); 4.41 (t, 1H, **H**₁₀, NH); 6.57 (dd, 1H, **H**₄, *J* 9.6 Hz; *J* 5.1 Hz); 7.61 (d, 1H, **H**₆, *J* 2.4 Hz); 8.01 (d, 1H, **H**₃, *J* 9.6 Hz); 10.60 (s, 1H, **H**₇, NH).

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆): 25.4 **C**₁₃; 22.7 **C**₉; 102.4 **C**₂; 107.6 **C**₄; 126.6 **C**₃; 128.4 **C**₂; 155.0 **C**₁; 136.8 **C**₅; 169.5 **C**₁₂; 169.6 **C**₈.

P.F. (°C): 182



5-FENILAMINO-2-NITROACETANILIDA (64)

IR (ATR, cm⁻¹): 3269, (NH); 3187, 3121, 3078, 2928 (**H-Csp²**, **H-Csp³**); 1682 (**C=O**); 1620 (**CN**); 1544, 1298 (**NO₂**); 1471 (**C=C**); 813, 752 (**sust 1,2,4**).

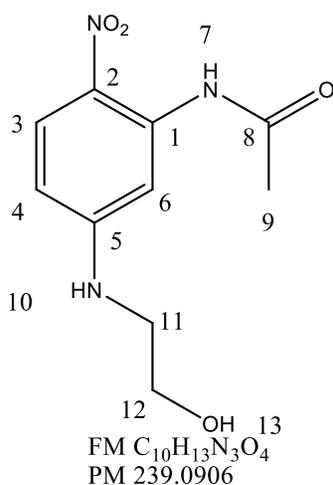
E. Masas (DART): P.B. / ion molecular [+1] *m/z* 272 (100).

Masa molecular exacta: C₁₄H₁₄N₃O₃, 272.10348.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃) 2.27 (s, 3H, **H**₉, CH₃); 6.52 (s, 1H, **H**₁₀, Ar-NH-Ar); 6.65 (dd, 1H, **H**₄, *J* 6.9 Hz; *J* 2.4 Hz); 7.21 (m, 4H, **H**_{13,14}); 7.40(m, 2H, **H**₁₂); 8.15 (d, 1H, **H**₆, *J* 9.6 Hz); 8.36 (d, 1H, **H**₃, *J* 2.4 Hz); 10.93 (s, 1H, **H**₇, Ar-NH-Ac).

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, CDCl₃) 25.8 **C**₉; 104.6 **C**₆; 108.4 **C**₄; 122.3 **C**₁₂; 125.1 **C**₁₄; 128.8 **C**₃; 129.7 **C**₁₃; 134.0 **C**₂; 137.8 **C**₁; 138.8 **C**₁₁; 151.5 **C**₅; 169.5 **C**₈.

P.F. (°C): 128



5-ETANOLAMINO-2-NITROACETANILIDA (65)

IR (ATR, cm⁻¹): 3181, 3313 (NH); 3111, 2937, 2885, 2850 (H-Csp², H-Csp³); 1674 (C=O); 1621 (CN); 1593, 1317 (NO₂); 1462 (C=C); 1059 (OH); 817, 852 (sust. 1,2,4).

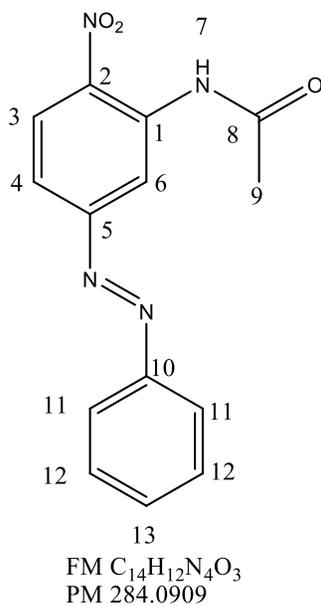
E. Masas (DART): P.B. / ion molecular [+1] m/z 240 (100).

Masa molecular exacta: C₁₀H₁₄N₃O₄, 240.09853.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆): 2.22 (s, 3H, H₉, CH₃); 2.01 (s, 1H, H₁₃, OH); 3.42 (c, 2H, H₁₁, CH₂, *J* 5.1 Hz); 3.88 (c, 2H, H₁₂, CH₂, *J* 5.1 Hz); 6.30(dd, 1H, H₁₀, *J* 6.9 Hz; *J* 2.4 Hz); 8.06 (d, 1H, H₄, *J* 2.7 Hz); 8.11 – 8.14 (d, 1H, H₃, *J* 9 Hz); 11.06 (s, H₇, NH).

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

P.F. (°C): 180



5-FENILAZO-2-NITROACETANILIDA (66)

IR (ATR, cm⁻¹): 3472, 3358, 1614, 1580 (NH); 3059, 2923, 2852 (H-Csp², H-Csp³); 1691 (C=O); 1614 (C-N); 1540, 1364, 1262sim (NO₂); 1465 (C=C); 1498, 1383, 1465, 1437, 1420 (N=N); 773, 755 (mono sust); 848, 827, 807 (sust 1,2,4)

E. Masas (DART): P.B. / ion molecular [+1] m/z 285 (100)

Masa molecular exacta: C₁₄H₁₃N₄O₃, 285.09936

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃): 2.35 (s, 3H, H₉, CH₃); 7.55 (t, 1H, H₄, J 3 Hz); 7.64 (dd, 3H, H_{12,13}; J 6.9 Hz; J 2.1 Hz); 7.98 (q, 2H, H₁₁, J 3.9 Hz; J 1.5 Hz); 8.36 (d, 1H, H₆, J 9 Hz); 9.30 (d, 1H, H₃, J 2.1 Hz); 10.46 (s, 1H, H₇, NH)

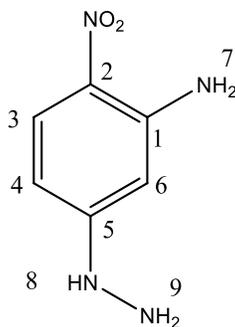
RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, CDCl₃): 25.8 C₉; 104.6 C₆; 108.2 C₄; 122.3 C₁₁; 129.6 C₃; 124.9 C₁₂; 128.8 C₁₃; 138.9 C₁; 137.7 C₂; 151.7 C₁₀; 142.0 C₅; 169.6 C₈

P.F. (°C): 155

4.2.5. Síntesis de derivados de 5-(R-amino)-2-nitroanilina

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 1 mmol de la amina correspondiente y 1 mmol de la 5-yodo-2-nitroanilina disueltas en DMF y se procedió a irradiar con diferentes fuentes energéticas (Térmica, IR, US, MO e IR-US) durante el tiempo necesario siguiendo la reacción por ccf, Tabla 4.

Resumen espectroscópico



FM C₆H₈N₄O₂
PM 168.0647

4-NITRO-3-AMINOFENILHIDRAZINA (67)

IR (ATR, cm⁻¹): 3470, 3358 (NH); 2908 (H-Csp²); 1614 (C-N); 1578, 1551, 1213 (NO₂); 1477 (C=C); 897, 803, 742 (sust 1,2,4).

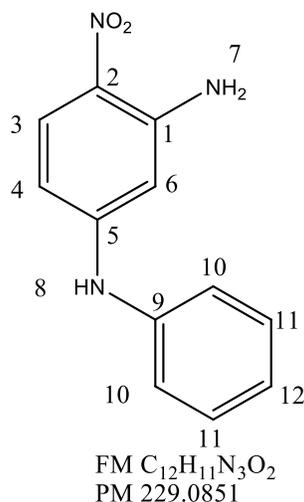
E. Masas (DART): P.B. / ion molecular [+1] m/z 169 (100).

Masa molecular exacta: C₆H₈N₄O₂, 169.06473.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃): 3.07 (s, 2H, H₇, NH₂); 5.96 (s, 1H, H₆); 6.20 (d, 1H, H₄, J 9.6 Hz); 7.26 (s, 2H, H₉, NH₂); 7.63 (s, 1H, H₈, NH); 7.81 (d, 1H, H₃, J 9.6 Hz)

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

P.F. (°C): 173



5-FENILAMINO-2-NITROANILINA (68)

IR (ATR, cm⁻¹): 3451, 3325 (NH); 3021, 2981 (H-Csp²); 1626 (C-N); 1579, 1545 (as), 1226 (NO₂); 1498 (C=C); 850, 821, 809 (sust. 1,2,4).

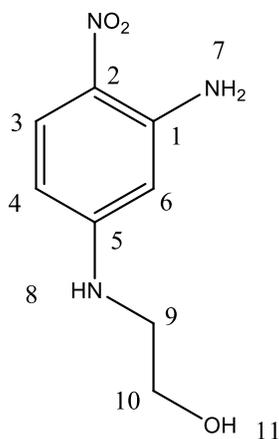
E. Masas (DART): P.B. / ion molecular [+1] m/z 230 (100).

Masa molecular exacta: C₁₂H₁₂N₃O₂, 230.09333.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃): 6.14 (s, 3H, H_{7,8}, 2NH); 6.18 (d, 1H, H₆, J 2.4 Hz); 6.21 (d, 1H, H₄, J 2.4 Hz); 6.24 (d, 2H, H₁₀, J 2.4 Hz); 7.13–7.20(m, 2H, H₁₁); 7.37 (td, 1H, H₁₂, J 7.5 Hz; J 2.1 Hz); 8.02 (d, 1H, H₃, J 9.3 Hz).

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

P.F. (°C): 143



FM C₈H₁₁N₃O₃
PM 197.0800

5-ETANOLAMINO-2-NITROANILINA (69)

IR (ATR, cm⁻¹): 3467, 3351 (NH₂), 3324 (NH); 2927, 2886, 2842 (H-Csp², H-Csp³); 3275; 1051 (OH); 1632 (C-N); 1632, 1287 (NO₂); 1455 (C=C); 848, 827, 807 (sust. 1,2,4).

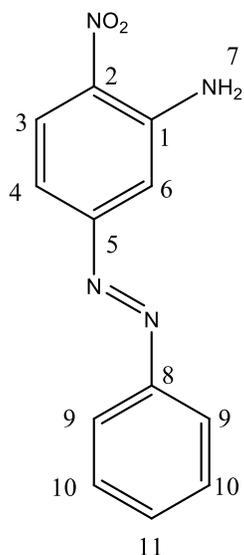
E. Masas (DART): P.B. / ion molecular [+1] m/z 198 (100).

Masa molecular exacta: C₈H₁₂N₃O₃, 198.08810.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆): 3.10 (c, 2H, H₉, CH₂, *J* 6.4 Hz; *J* 5.4 Hz); 3.54 (c, 2H, H₁₀, CH₂, *J* 4.5 Hz); 4.82 (s, 1H, H₁₀, OH); 7.31 (s, 2H, H₇, NH₂); 6.93–6.95 (t, 1H, H₈, NH); 5.83 (s, 1H, H₆); 6.05 (dd, 1H, H₄, *J* 8.4 Hz; *J* 0.9 Hz); 7.70 (d, 1H, H₃, *J* 9.3 Hz).

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

P.F. (°C): 177



FM C₁₂H₁₀N₄O₂
PM 242.0804

5-FENILAZO-2-NITROANILINA (70)

IR (ATR, cm⁻¹): 3475, 3364 (NH₂); 2921, 2851 (H-Csp²); 1542as, 1378sim, 1249 (NO₂); 1498 (C=C); 1499, 1461, 1426 (N=N); 875, 838, 808 (sust 1,2,4); 769 (mono sustitución).

E. Masas (DART): P.B. / ion molecular [+1] m/z 243 (100).

Masa molecular exacta: C₁₂H₁₁N₄O₂, 243.08915.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃): 6.23 (s, 2H, H₇, NH₂); 7.21 (s, 1H, H₆, J 2.1 Hz); 7.25 (c, 1H, H₁₁, J 5.1 Hz; J 1.8 Hz); 7.33 (d, 2H, H₁₀, J 2.1 Hz); 7.52–7.56 (m, 2H, H₉); 7.92 – 7.95 (m, 1H, H₄); 8.26 (d, 1H, H₃, J 9 Hz).

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

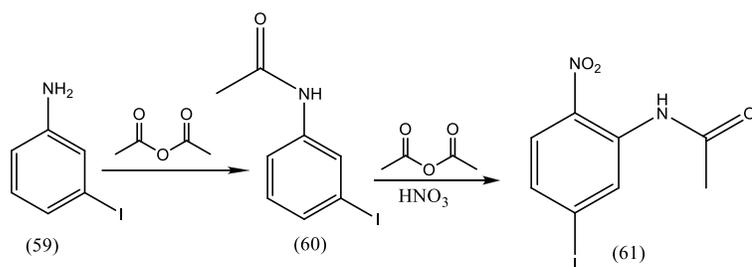
P.F. (°C): 77

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

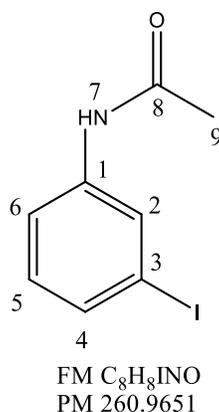
La serie de compuestos sintetizados tienen gran importancia en el campo de la síntesis de compuestos heterocíclicos tales como indoles, azoles, benzimidazoles, entre otros, compuestos que a su vez han demostrado tener potencial farmacológico, siendo esta la razón por la que se propuso la obtención de los compuestos 63-70 por medio de una reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática.

El compuesto de partida fue la 3-yodoanilina (59), se realizó una reacción de acetilación con anhídrido acético, de este modo se obtuvo la 3-yodoacetanilida (60). Posteriormente se realizó una nitración usando ácido nítrico fumante cuidando que la temperatura no sobrepasara los 0°C, obteniendo así la 5-yodo-2-nitroacetanilida (61).

Los compuestos 60 y 61 se purificaron e identificaron por pruebas espectroscópicas (IR, E.M., RMN¹H y ¹³C). Esta identificación se realizó con el apoyo del asesor y coasesor de la tesis, debido a que, durante mi formación profesional, no se contempla en el plan de estudios ninguna asignatura relacionada a la identificación estructural de compuestos químicos mediante estas técnicas.



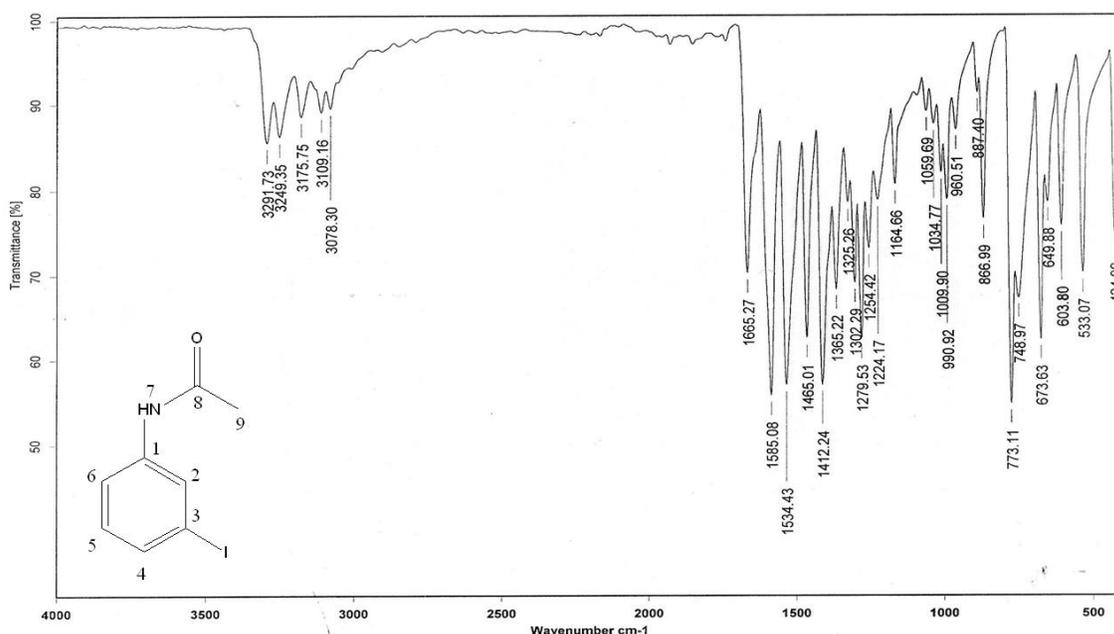
Esquema 15: Reacción de obtención de 5-yodo-2-nitroacetanilida



3-Yodoacetanilida (60)

En el espectro de IR (ATR) (Espectro 1) para el compuesto 60 se observan en la zona de enlaces sencillos dos bandas; en 3291 y 3249 cm^{-1} , las cuales se asignaron al enlace N-H de la acetanilida; en esta misma zona en 3175, 3109 y 3078 cm^{-1} aparecen las bandas debidas a la ubicación de los enlaces H-Csp^2 del anillo aromático y del enlace H-Csp^3 correspondiente al CH_3 del grupo acetilo.

En la zona de enlaces múltiples se logra apreciar una banda intensa en 1665 característico de un grupo C=O de una amida, en 1585 y 1531 cm^{-1} aparecen las bandas debidas a los dobles enlaces C=C correspondientes al anillo aromático, en esta misma zona es posible observar una banda en 1465 cm^{-1} la cual fue asignada al enlace C-N y en relación a la sustitución 1,3 del anillo aromático, las bandas aparecen en 866, 748 y 673 cm^{-1} .

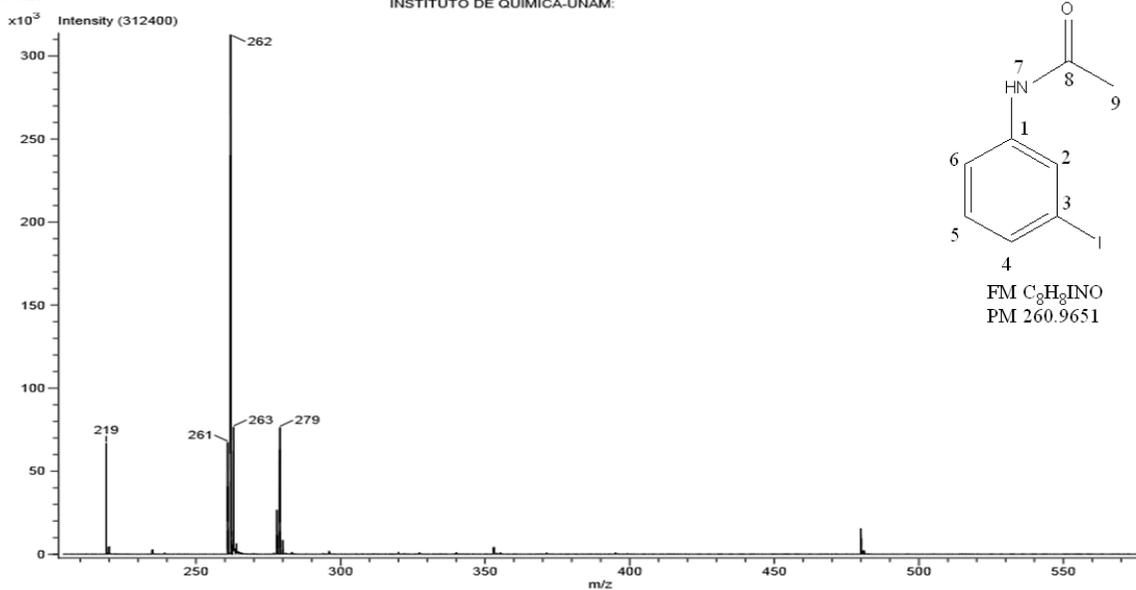


Espectro 1. Espectro de infrarrojo, ATR, 3-yodoacetanilida

En la espectrometría de masas realizada por la técnica DART (Espectro 2) se logró obtener un pico en 262 m/z el cual corresponde al ion molecular más una unidad, característica de esta técnica y que indica el peso molecular más una unidad de la molécula 60. En el espectro de masas de alta resolución DART (Espectro 3), se observa una masa calculada de 261.97288 mientras que la masa obtenida es de 261.97358.

Experiment Date/Time: 2/27/2017 6:06:32 PM
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0..0)

Acq. Data Name: 3AI 261
 Ionization Mode: DART +
 INSTITUTO DE QUIMICA-UNAM



Espectro 2. Espectro de masas, DART, 3-yodoacetanilida

Description:

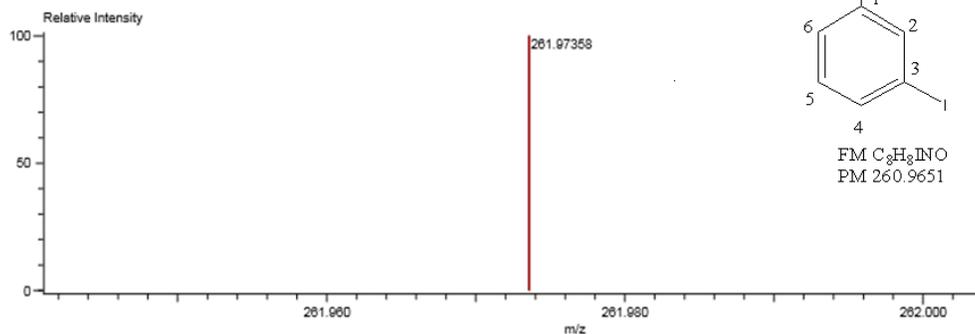
Ionization Mode: ESI+

History: Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area],Correct Base[80.0%],Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Charge number: 1

Tolerance: 3.00(mmu)

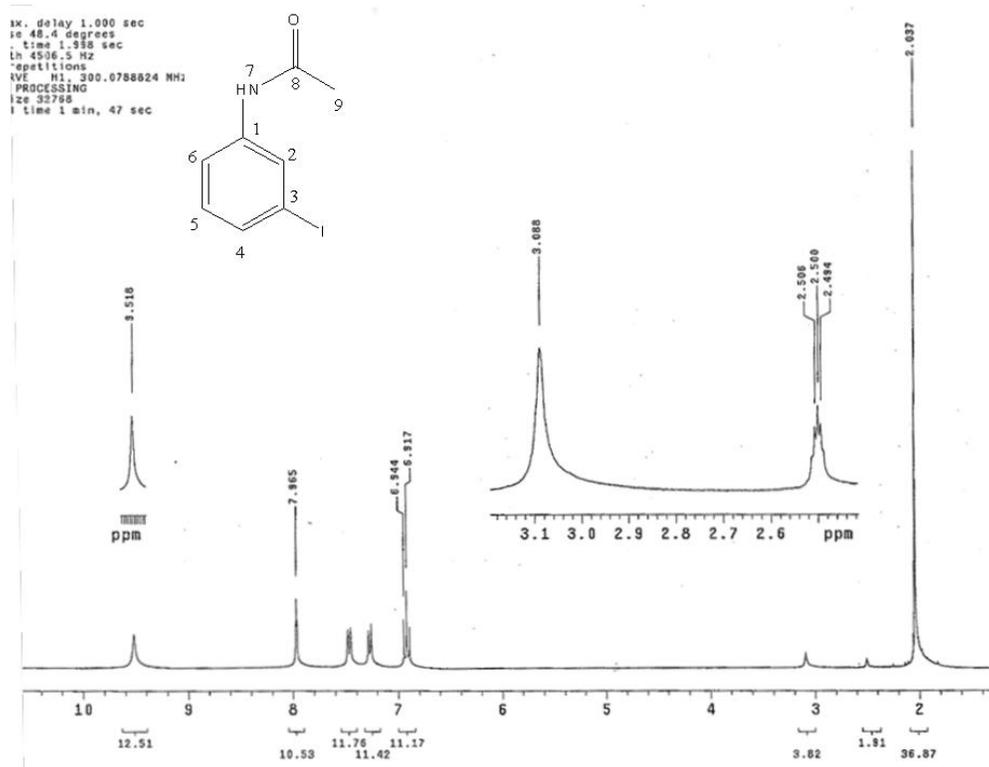
Element: ¹²C: 1 .. 20, ¹H: 1 .. 40, ¹²⁷I: 0 .. 1, ¹⁴N: 0 .. 2, ¹⁶O: 0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
261.97358	171672.01	261.97288	0.70	2.67	¹² C ₈ ¹²⁷ I ₁ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₁	4.5

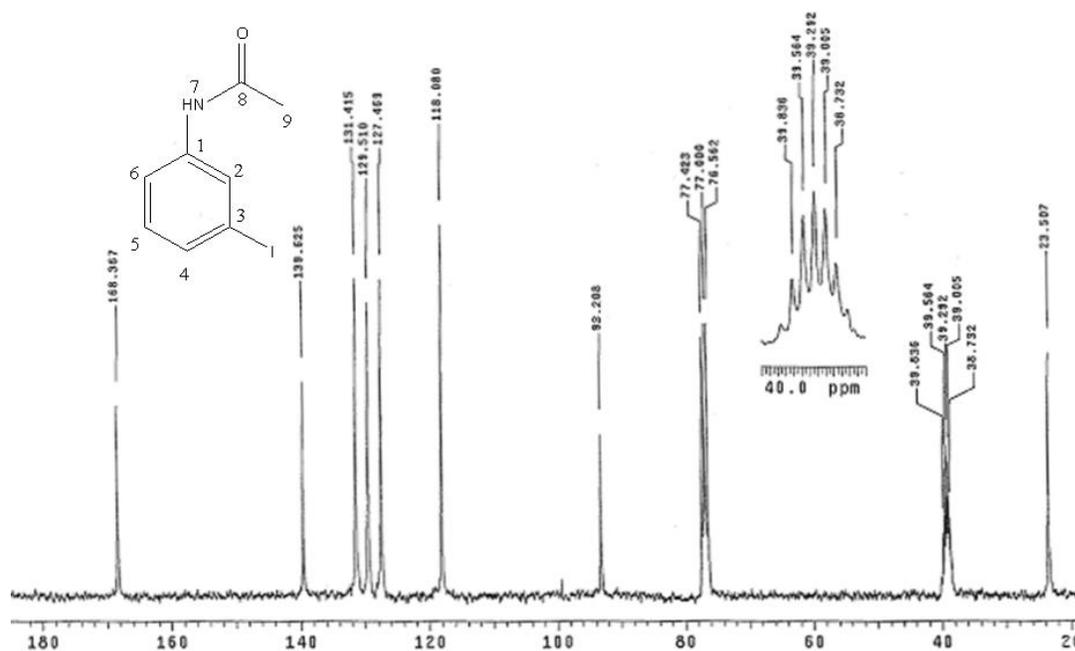
Espectro 3. Espectro de masas, alta resolución, DART, 3-yodoacetanilida

En el espectro de RMN ^1H para el compuesto 60 (Espectro 4) se observa desplazada hacia campos altos una señal simple en 2.03 ppm que integra para 3 hidrógenos la cual fue asignada al grupo CH_3 , hacia frecuencias altas en 6.91 ppm aparece un triplete que integra para uno y que corresponde al protón H_6 . En 7.25 ppm aparece otra señal doble que integra para uno y corresponde a H_5 , en 7.45 ppm se aprecia una señal doble que integra para un protón, H_4 , en 7.96 ppm se observa una señal simple que integra para el protón H_2 y finalmente a un desplazamiento de 7.51 ppm tenemos una señal simple que integra para el grupo NH .

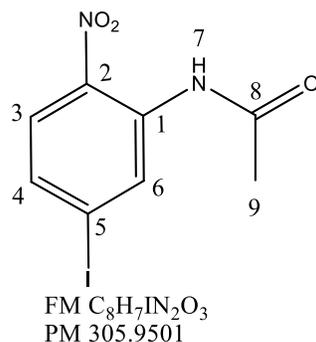


Espectro 4. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm $\text{DMSO-}d_6$), 3-yodoacetanilida

En el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto 60 (Espectro 5) se observa una señal a un desplazamiento de 23.5 ppm el cual es el carbono C_9 perteneciente al grupo metilo; aparece una señal en 93.2 ppm asignada al carbono cuaternario C_3 el cual está unido al átomo de yodo. Se aprecian señales en 118.0, 127.4, 129.5 y 131.4 ppm las cuales corresponden a los carbonos C_6 , C_2 , C_5 y C_4 , respectivamente. En un desplazamiento de 139.6 ppm aparece una señal asignada a C_1 el cual tiene un grupo acetamido, finalmente hay una señal en 168.3 ppm la cual corresponde al carbono del carbonilo, C_8 .



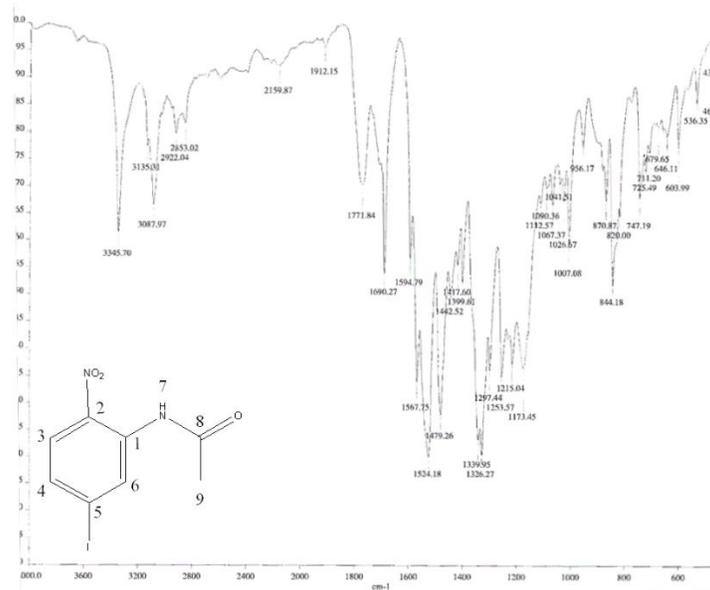
Espectro 5. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 3-yodoacetanilida



5-Yodo-2-nitoacetanilida (61)

En el espectro infrarrojo (ATR) para el compuesto 61, espectro 6 se puede apreciar una banda de 3345 cm^{-1} perteneciente al enlace N-H; en esta misma zona aparecen vibraciones correspondientes a los enlaces H-Csp² del anillo aromático, así como el enlace H-Csp³ de la acetanilida en $3135, 3087, 2922$ y 2853 cm^{-1} . En 1912 cm^{-1} aparece la banda correspondiente para el enlace C-I.

En la zona de enlaces múltiples podemos apreciar la banda de 1771 cm^{-1} asignada al enlace C=O del grupo carbonilo, en esta misma zona, en 1567 cm^{-1} identificamos los enlaces C=C del anillo aromático. La banda correspondiente al enlace C-N de amida se encuentra en 1479 cm^{-1} , en 1524 y 1539 cm^{-1} encontramos las bandas características del grupo nitro y finalmente en 870 y 747 cm^{-1} están las bandas que nos indican la sustitución 1, 2, 4.



Espectro 6. Espectro de infrarrojo, ATR, 5-Yodo-2-nitroacetanilida

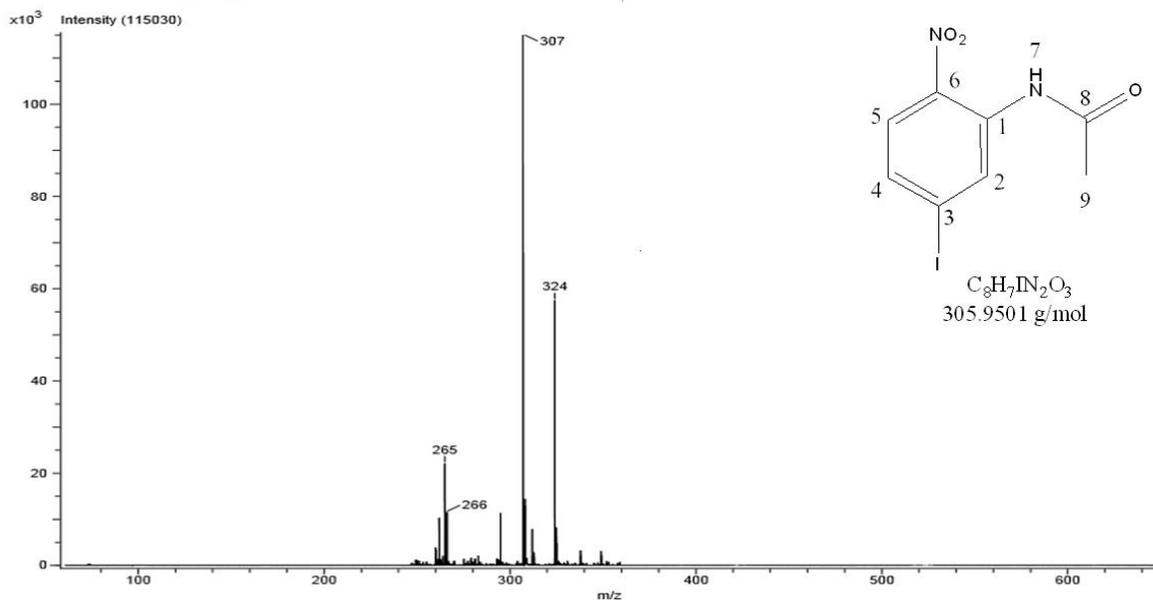
En la espectrometría de masas realizada por la técnica DART (Espectro 7) se encontró un pico con m/z 306 el cual corresponde al ion molecular más una unidad debida a la técnica utilizada, mismo que nos indica el peso molecular más una unidad de la molécula 61. En el espectro de masas de alta resolución DART (Espectro 8) tenemos una masa calculada de 306.95796 mientras que la masa obtenida fue de 306.95918.

En el espectro de RMN ^1H para el compuesto 61 (Espectro 9), se aprecia a campo alto a un desplazamiento de 2.07 ppm una señal simple que integra para tres protones, correspondientes al grupo metilo de la amida. Posteriormente, a campo bajo en un desplazamiento de 7.68 aparece una señal simple que integra para dos protones, siendo éstos H_4 y H_6 . A un desplazamiento de 8.05 ppm aparece una señal simple que integra para un protón, H_3 y finalmente en 10.31 ppm aparece una señal simple que corresponde al protón intercambiable de la acetanilida, N-H.

Experiment Date/Time: 2/27/2017 5:39:11 PM
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0..0)

Acq. Data Name: 3NAI
 Ionization Mode: DART +

Instrument: JEOL The AccuTOF JMS-T100LC



Espectro 7. Espectro de masas, DART, 5-Yodo-2-nitroacetanilida

Description:

Ionization Mode: ESI+

History: Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[80.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1..1) Created by: AccuTOF

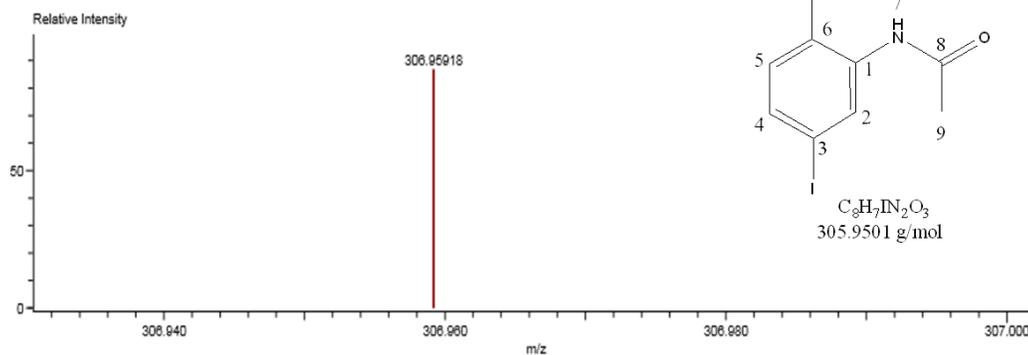
Mass Calibration data: Cal Peg 600

Charge number: 1

Tolerance: 2.50 (mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 15.0 (Fraction: Both)

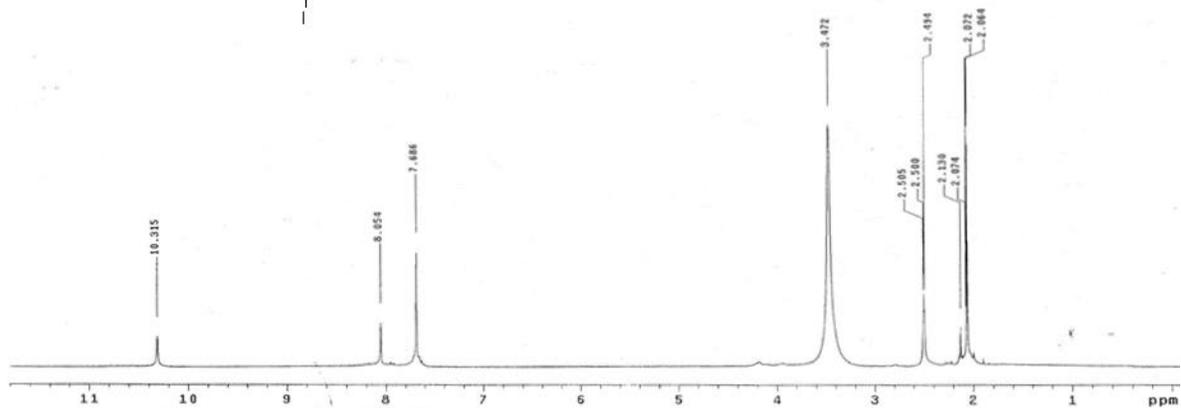
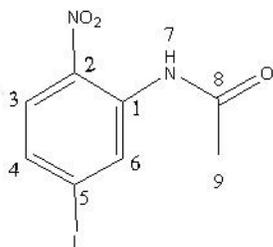
Element: ^{12}C : 1 .. 20, 1H : 1 .. 40, ^{17}O : 1, ^{14}N : 0 .. 2, ^{16}O : 0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
306.95918	1040274.75	306.95796	1.22	3.99	$^{12}C_8^{1}H_7^{12}I_1^{14}N_2^{16}O_3$	5.5

Espectro 8. Espectro de masas, alta resolución, DART, 5-Yodo-2-nitroacetanilida

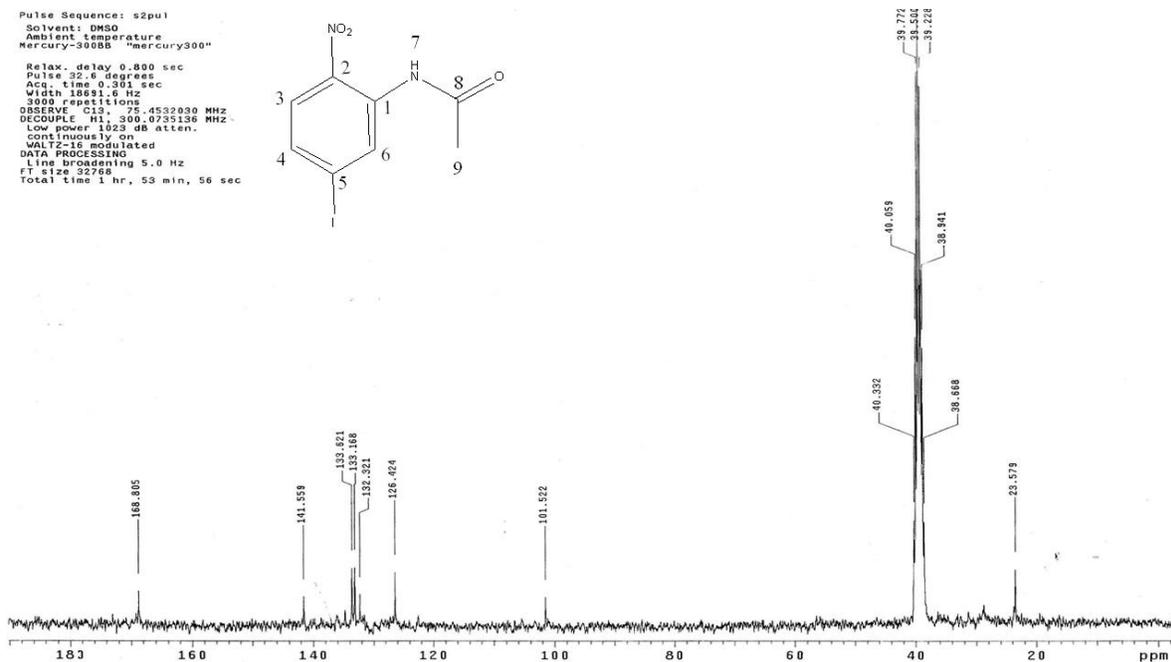
Solvent: DMSO
Ambient temperature
"mercury-300BB" "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 47.4 degrees
Acq. time 1.995 sec
Width 4504.5 Hz
22 repetitions
SSEAVE Hs, 300.0720406 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 min, 14 sec



Espectro 9. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-*d*₆), 5-Yodo-2-nitroacetanilida

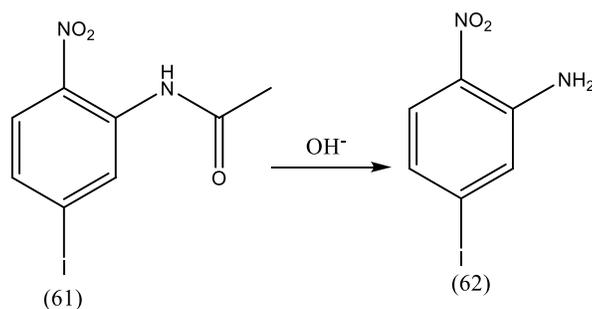
En el espectro de RMN ¹³C para el compuesto 61 (espectro10), a un desplazamiento de 23.57 ppm aparece la señal correspondiente a C₉; posteriormente en 101.5 ppm se presenta la señal asignada al carbono cuaternario C₅, el cual está unido al átomo de yodo. En un desplazamiento de 126.4 ppm y 132.3 ppm se encuentran las señales para los carbonos C₃ y C₂, respectivamente. La señal en 131.1 ppm se le asignó al carbono C₄, mientras a un desplazamiento de 133.6 ppm tenemos la señal correspondiente a C₁ que tiene unido al grupo acetanilido y en 141.5 el carbono cuaternario C₆ que está unido al grupo nitro. Finalmente, en 168.8 ppm tenemos la señal del carbono C₈ del grupo carbonilo.

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse: 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18691.6 Hz
 3000 repetitions
 OBSERVE C13: 75.4539880 MHz
 DECOUPLE H1: 300.0735136 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 1 hr, 53 min, 56 sec

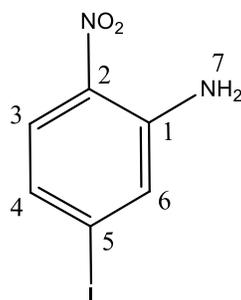


Espectro 10. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 5-Yodo-2-nitroacetanilida

Para la obtención de la 5-yodo-2-nitroanilina (62) se partió de la 5-yodo-2-nitroacetanilida (61) obtenida anteriormente a la cual se le realizó una hidrólisis con NaOH a temperatura ambiente.



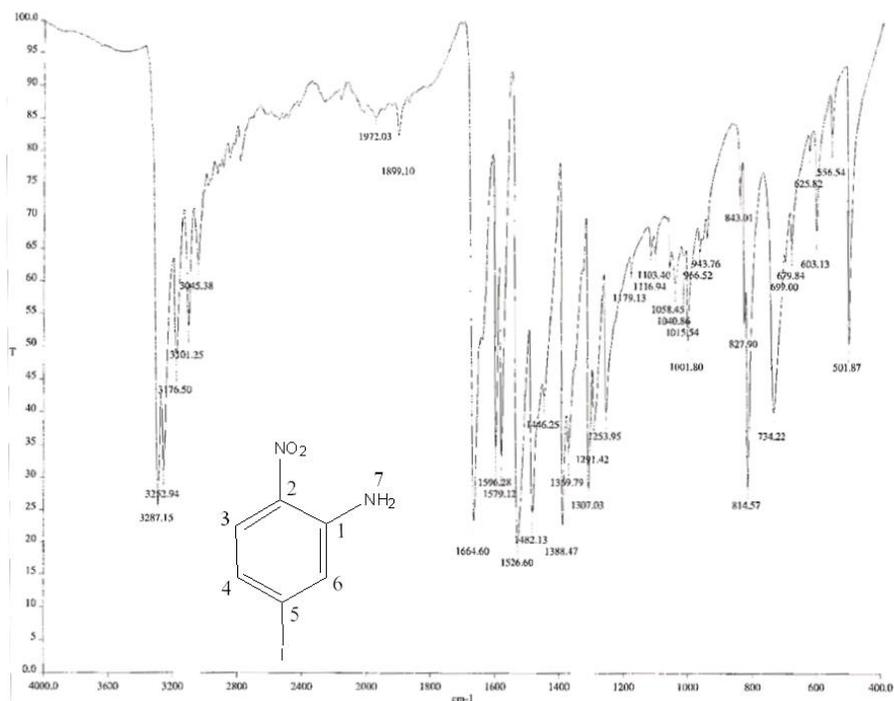
Esquema 16: Reacción de obtención de 5-yodo-2-nitroanilina



FM $C_6H_5IN_2O_2$
PM 263.9396

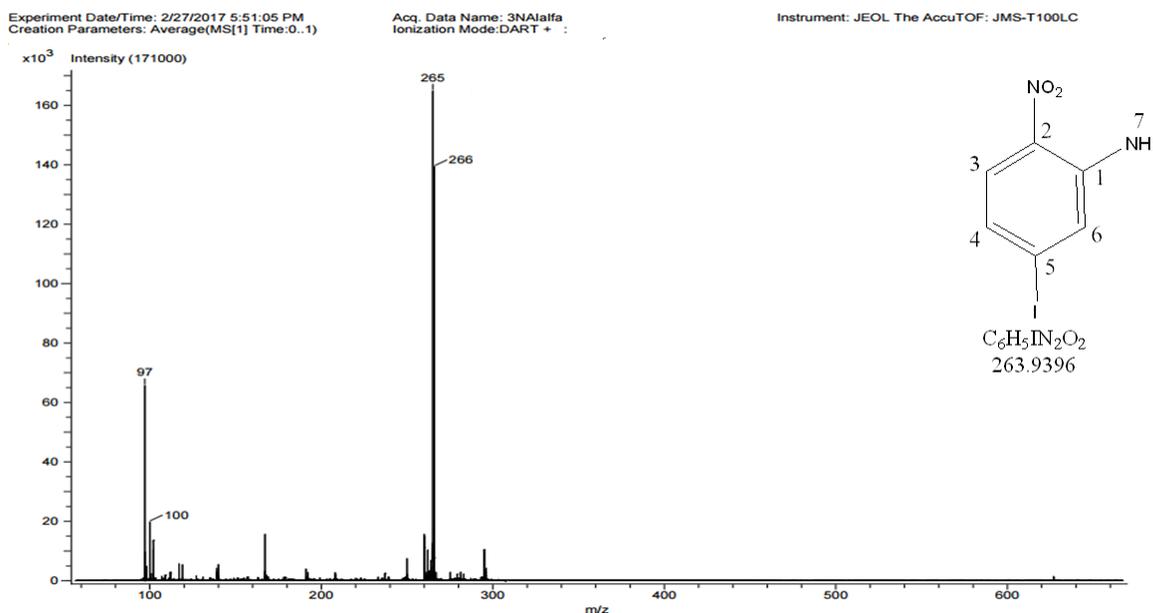
5-Yodo-2-nitroanilina (62)

En el espectro de IR (ATR) para el compuesto 62 (Espectro11), se observaron en la zona de enlaces sencillos dos bandas; en 3287 y 3252 cm^{-1} que corresponden al enlace N-H de la anilina; en esta misma zona en 3176 , 3101 y 3045 cm^{-1} aparecen las bandas debidas a la vibración de los enlaces $H-Csp^2$ del anillo aromático; aparece en 1579 cm^{-1} la banda correspondiente a los enlaces $C=C$. En 1482 cm^{-1} se tiene la banda originada por la vibración del enlace C-N, El enlace C-I se encuentra en 1899 cm^{-1} mientras que las bandas características del grupo nitro aparecen en 1526 y 1388 cm^{-1} . Finalmente, la sustitución 1, 2, 4 está representada por las bandas en 827 y 734 cm^{-1} .



Espectro 11. Espectro de infrarrojo, ART, 5-Yodo-2-nitroanilina

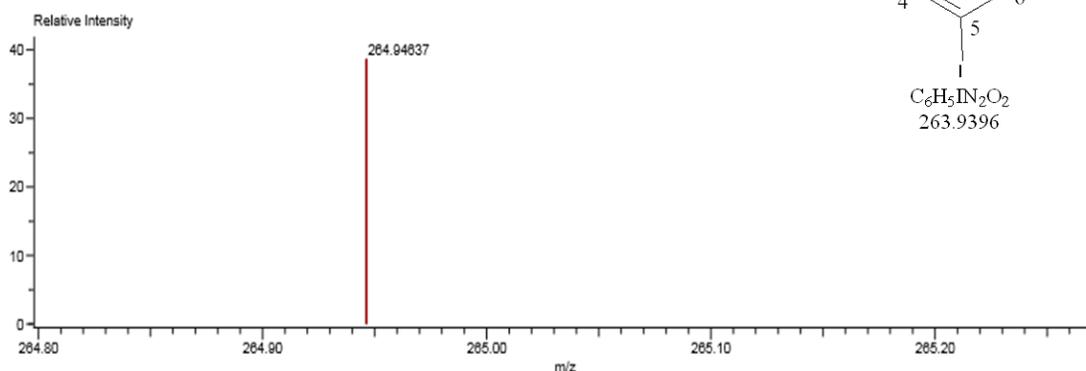
En la espectrometría de masas realizada por la técnica DART para el compuesto 62 (Espectro 12) se observa un pico en 264 m/z el cual corresponde al ion molecular más una unidad, característica de esta técnica. En el espectro de masas de alta resolución DART (Espectro 13) tenemos una masa calculada de 264.94739 mientras que la masa obtenida fue de 264.94637.



Espectro 12. Espectro de masas, DART, 5-Yodo-2-nitroanilina

Description:
Ionization Mode:ESI+
History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area],Correct Base[80.0%],Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1..1)

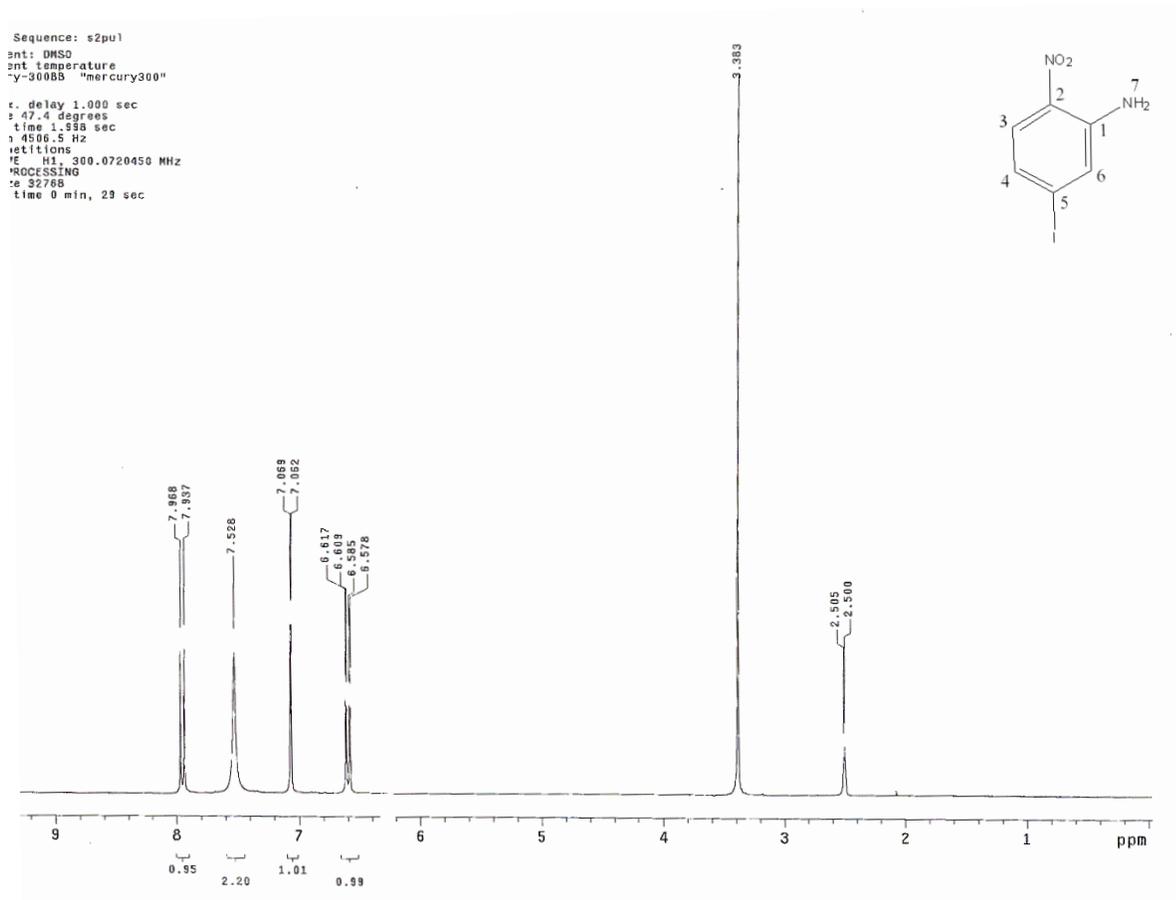
Charge number:1
Tolerance:2.50(mmu)
Element:¹²C:1 .. 20, ¹H:1 .. 40, ¹²⁷I:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
264.94637	162689.50	264.94739	-1.03	-3.88	¹² C ₆ ¹ H ₅ ¹²⁷ I ₁ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₂	4.5

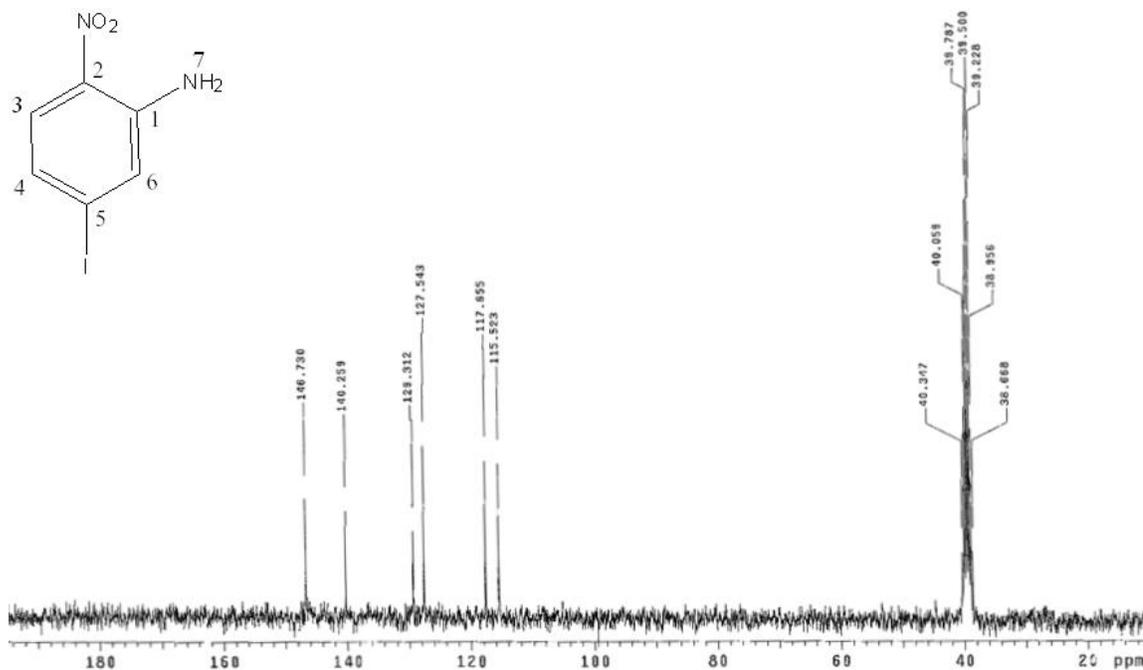
Espectro 13. Espectro de masas, alta resolución, DART, 5-Yodo-2-nitroanilina

En el espectro de RMN ^1H para el compuesto 62 (espectro 14) en campo bajo encontramos un doble de dobles centrado en 6.59 ppm, el cual integra para un protón, H_4 , y cuyas constantes de acoplamiento son J 9.6 Hz y J 2.4 Hz. Posteriormente, centrado en 7.06 ppm tenemos una señal doble que integra para el protón H_6 y su constante es J 2.1 Hz. A un desplazamiento de 7.52 ppm tenemos una señal simple que integra para los dos protones del NH_2 , finalmente, centrado en 7.95 ppm tenemos una señal doble que integra para un protón, H_3 , J 9.3 Hz.



Espectro 14. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm $\text{DMSO-}d_6$), 5-Yodo-2-nitroanilina

En el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto 62 (espectro 15) a un desplazamiento de 115.5 ppm encontramos la señal asignada al carbono C_5 , que está unido al átomo de yodo; posteriormente, en un desplazamiento de 117.6, 127.5 y 129.3 ppm tenemos las señales correspondientes a los carbonos C_2 , C_4 y C_3 , respectivamente. En un desplazamiento de 140.2 y 146.7 ppm encontramos las señales de los carbonos C_1 y C_2 que están unidos a los grupos amino y nitro.

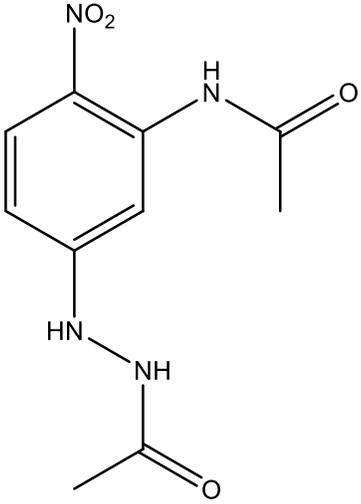
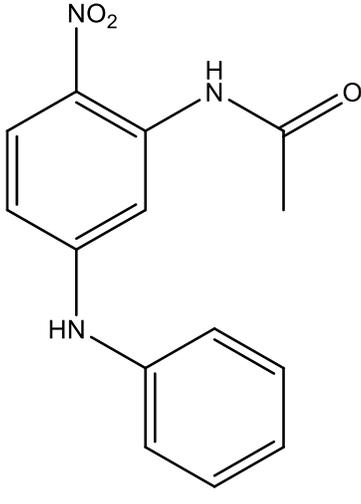
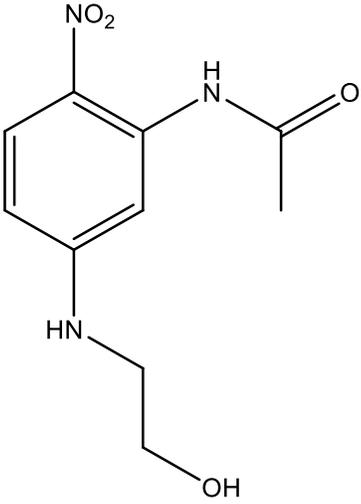
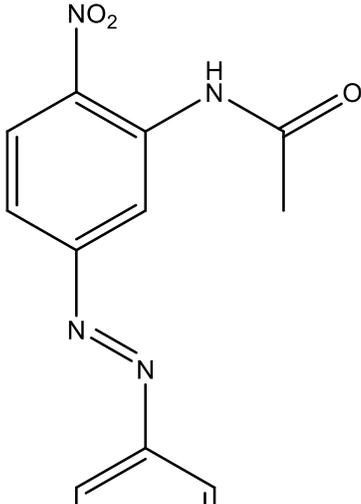


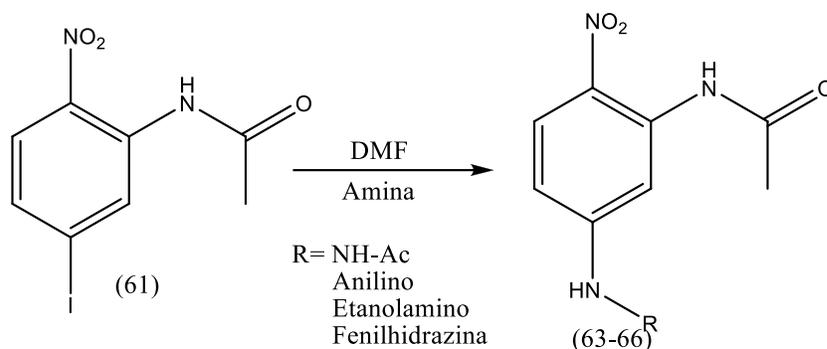
Espectro 15. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆),

5-yodo-2-nitroanilina

Para la obtención de las moléculas objetivo 63-66 se partió del compuesto 61 y se le adicionó la amina correspondiente (acetilhidrazina, anilina, etanolamina y fenilhidrazina), disuelta en DMF teniendo lugar la correspondiente reacción S_NAr, Tabla 1, Esquema 20.

Tabla 1. Derivados sintetizados a través de la reacción SNAr sobre 5-yodo-2-nitroacetanilida (61).

 <p>(63)</p>	 <p>(64)</p>
<p>5-ACETILHIDRAZINO-2-NITROACETANILIDA</p>	<p>5-FENILAMINO-2-NITROACETANILIDA</p>
 <p>(65)</p>	 <p>(66)</p>
<p>5-ETANOLAMINO-2-NITROACETANILIDA</p>	<p>5-FENILAZO-2-NITROACETANILIDA</p>



Esquema 17: Reacción general planteada para la obtención de 5-(R-amino)-2-nitroacetanilida

A pesar de no haber podido realizar las reacciones en ausencia de algún disolvente; la reacción se benefició al usar disolventes apróticos como es el caso del DMF, que disuelve iones pero no forma puentes de hidrógeno con aniones o bases de Lewis, es decir que el nucleófilo está más libre para reaccionar, ya que al estar menos solvatado se ven favorecidas las reacciones de S_NAr, y por tanto la reacción será mucho más rápida, en comparación con la misma reacción efectuada en el disolvente prótico.

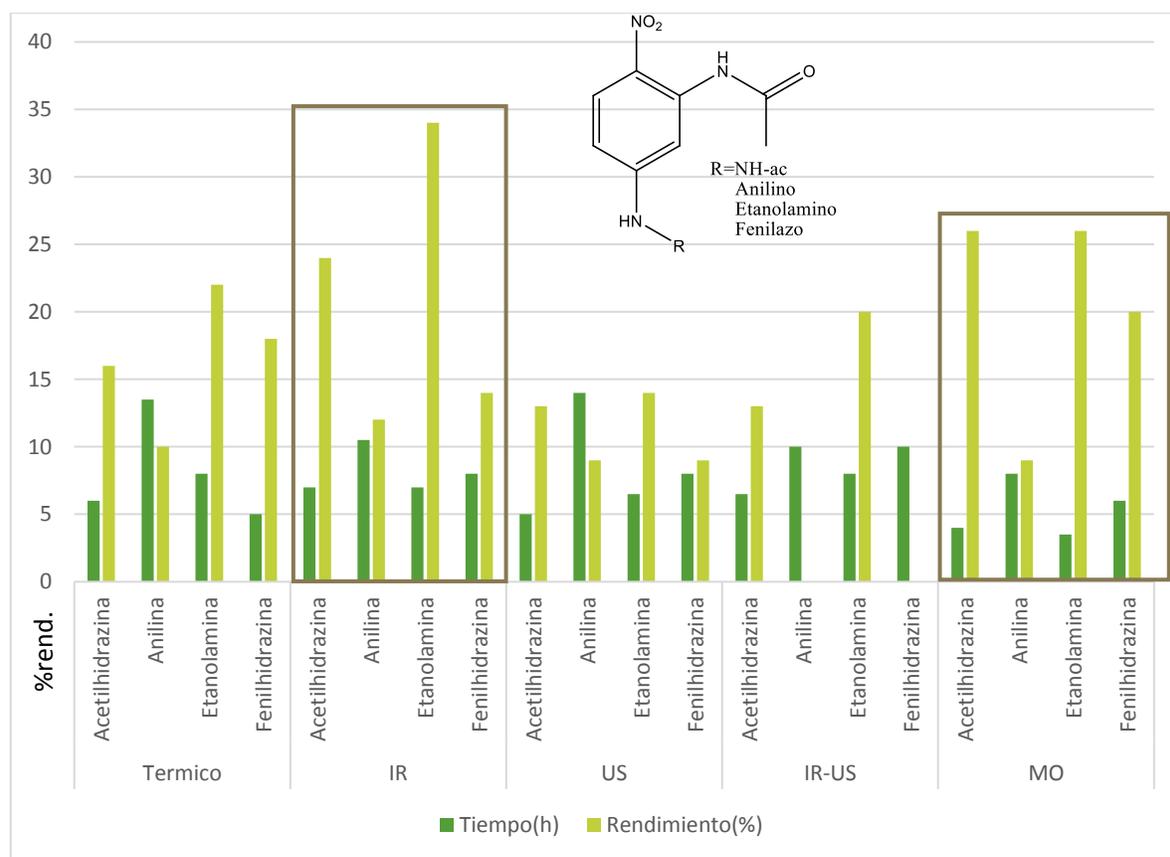
Tabla 1. Tiempos y rendimientos obtenidos en las reacciones de S_NAr con 5-(R-amino)-2-nitroacetanilidas

Amina	Térmico (150°C)		IR (100°C)		US (90°C) ^b		IR-US (100°C) ^c		MO (100°C) ^d	
	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.
Acetilhidrazina ^a	6	16	7	24	5	13	6.5	13	4	26
Anilina	13.5	10	10.5	12	14	9	10	NR	8	9
Etanolamina	8	22	7	34	6.5	14	8	20	3.5	26
Fenilhidrazina	5	18	8	14	8	9	10	NR	6	20

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

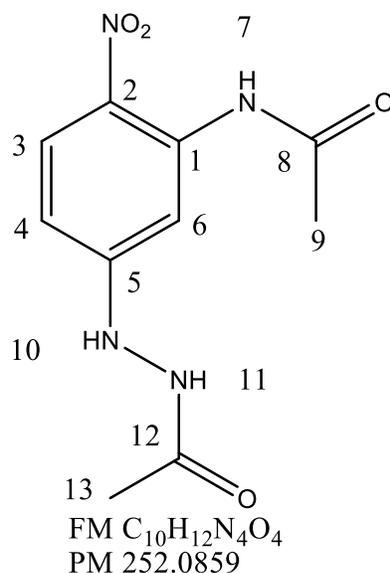
En la Tabla 1, se puede observar los resultados de las reacciones S_NAr partiendo de la 5-yodo-2-nitroacetanilida. El primer criterio a tomar para resaltar la mejor fuente de energía alterna será la de señalar aquella que no haya producido la síntesis del producto deseado; el primer caso de esta índole es la combinación IR-US, donde la anilina y la fenilhidrazina no promovieron la reacción deseada, además de que los tiempos de reacción son largos (6.5 – 10 horas); siempre se buscará usar una vía que promueva un proceso bajo diferentes condiciones en mayor o menor medida. Por otro lado, de acuerdo al tiempo de reacción

necesario para la producción de las moléculas objetivo; los mayores tiempos los reportan la vía térmica (5 – 13.5 horas) y el US (5 – 14 horas) cuyos periodos de síntesis dejan mucho que desear junto con sus rendimientos (10 – 22% y 9 – 14%, respectivamente). Finalmente, queda el análisis de microondas y de IR, donde claramente el primero se sobrepone al segundo, con resultados relativamente buenos en comparación con las demás vías (9 – 26% y 3.5 – 8 horas), salvo por el rendimiento que la vía de IR supera (12 – 34%); sin embargo, el periodo de síntesis por IR es más largo (7 – 10.5 horas) que el de microondas pero menor que las demás fuentes de energía, por lo que estas últimas 2 opciones analizadas son las más convenientes para este caso, Gráfica 2.



Gráfica 2. Comparación entre las diferentes fuentes de energía en la SNAr para los compuestos 63-66.

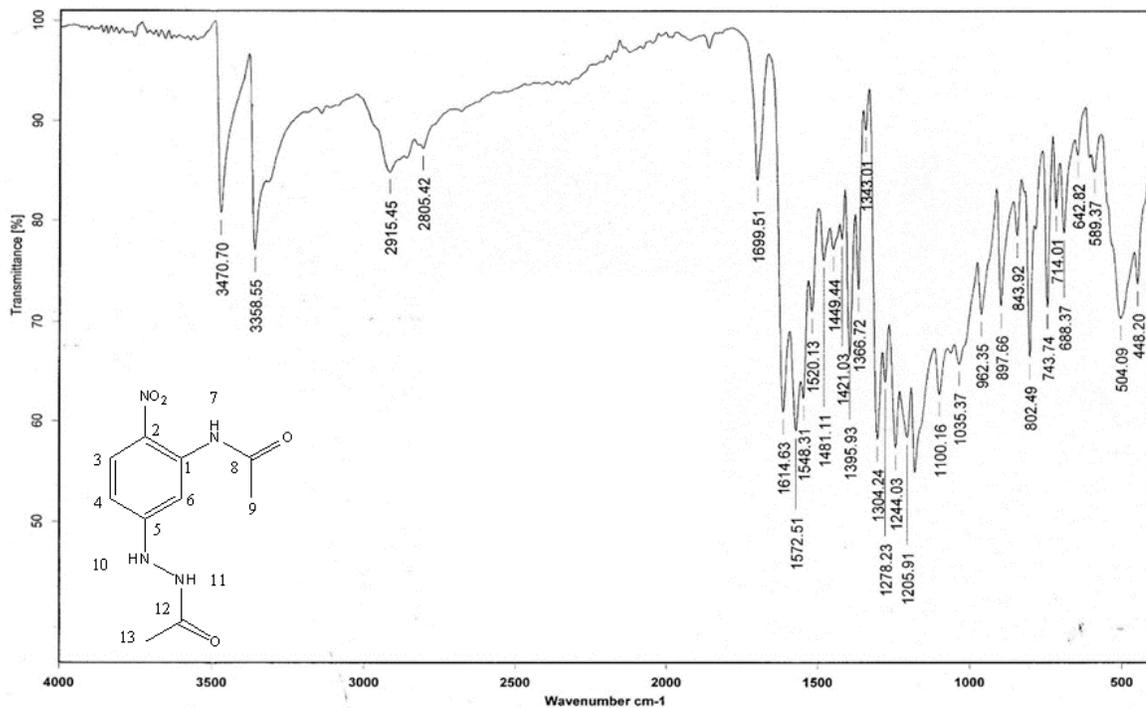
A modo de ejemplo se describirá únicamente el análisis espectroscópico del compuesto 63; los espectros correspondientes a la caracterización de los compuestos 64-66 se pueden encontrar en la sección de anexos.



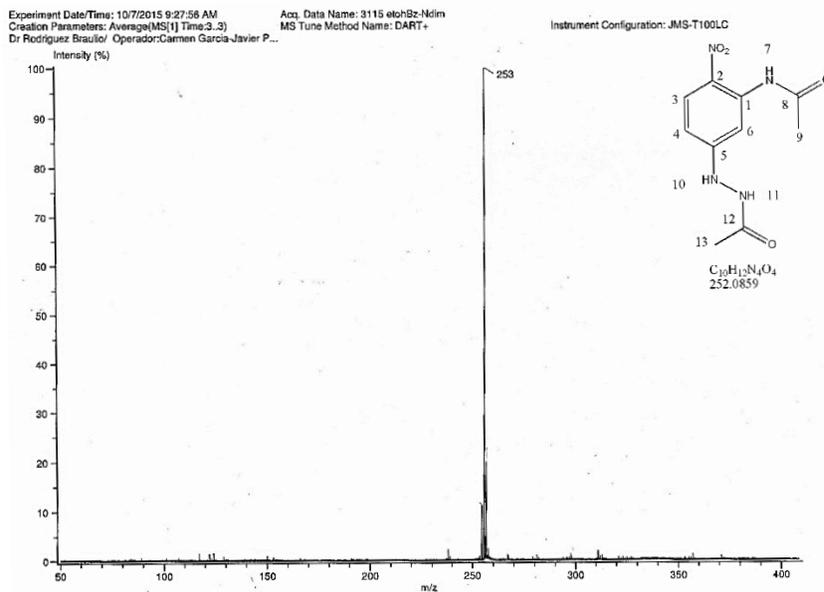
5-Acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (63)

En el espectro infrarrojo ATR para el compuesto 63 (Espectro 16) se aprecian dos bandas en 3470 y 3558 cm⁻¹ correspondientes a los enlaces N-H de las aminas unidas al anillo aromático; en 2925 y 2805 cm⁻¹ podemos apreciar las bandas de los enlaces H-Csp³ de las acetanilidas. En 1699 cm⁻¹ tenemos la banda asignada a los enlaces C=O de los grupos carbonilo; en 1614 cm⁻¹ tenemos una banda debida a la vibración del enlace C-N; mientras que en 1572 cm⁻¹ está ubicada la banda perteneciente a los enlaces aromáticos C=C. Finalmente, se observan las bandas características del grupo nitro en 1458 y 1395 cm⁻¹.

En el espectro de masas para el compuesto 63 (Espectro 17), de baja resolución se encuentra una relación *m/z* 253, hecha por la técnica DART, correspondiente al ion molecular +1, dato intrínseco de la técnica, lo cual concuerda con el PM de la molécula objetivo, que es de 252. Mientras que en las masas de alta resolución (Espectro 18) se obtuvo que la masa calculada es de 253.08585, mientras que la encontrada fue de 253.08550.



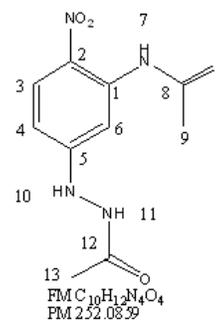
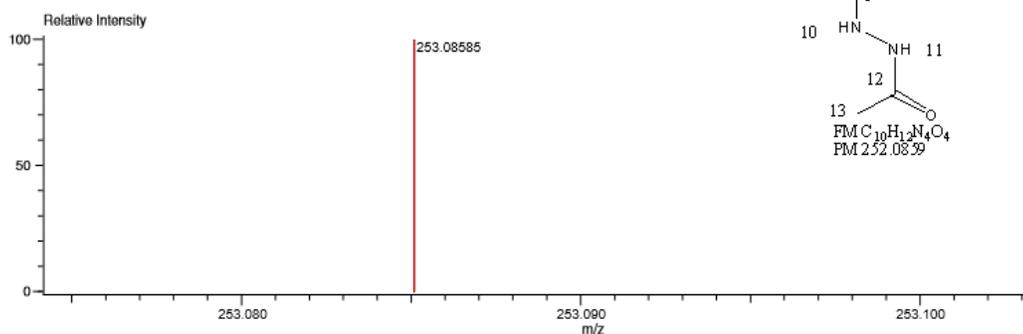
Espectro 16. Espectro Infrarrojo, ART, 5-Acetilhidrazino-2-nitroacetanilida



Espectro 17. Espectro de Masas, DART, 5-Acetilhidrazino-2-nitroacetanilida

Data:F14
 Sample Name:
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0..0)

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

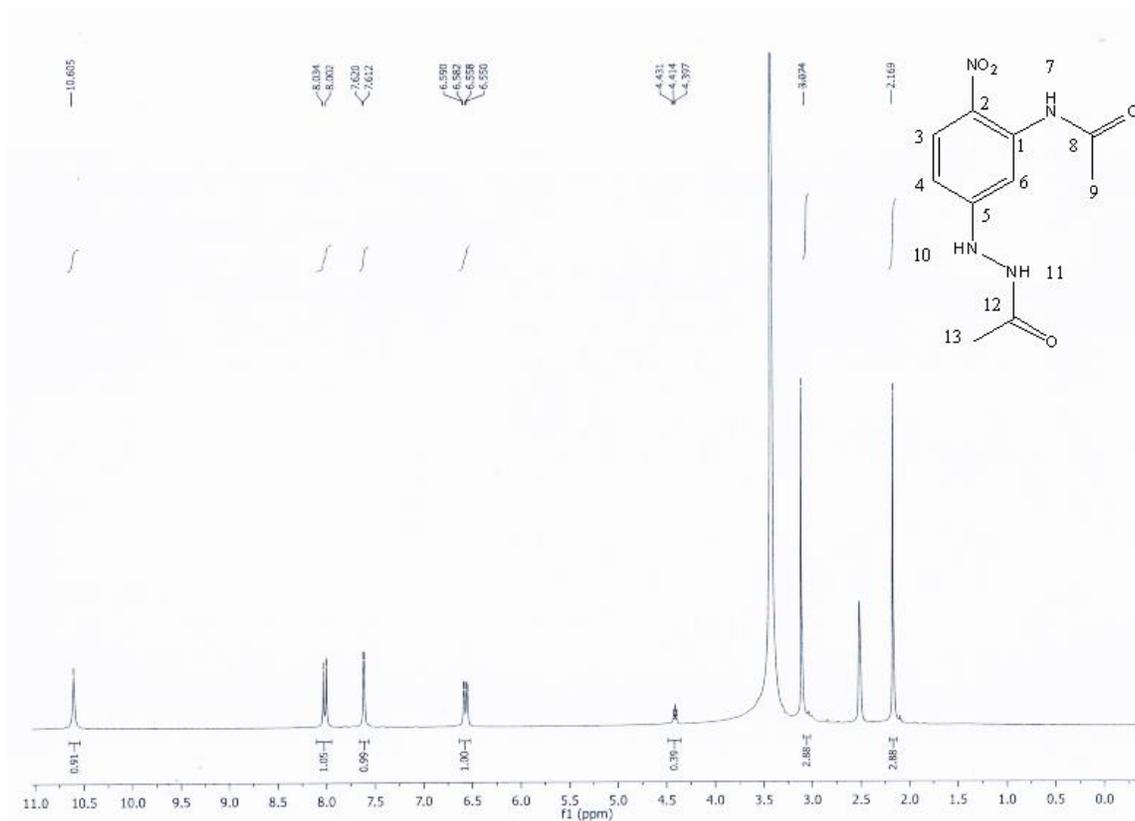


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
253.08550	2369.51	253.08585	0.30	1.34	¹² C ₁₀ ¹ H ₁₂ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₄	5.5

Espectro 18. Espectro de masas alta resolución DART, 5-Acetilhidrazino-2-nitroacetanilida

En el espectro RMN ¹H realizado para el compuesto 63 (Espectro 19) se observa en campo alto a un desplazamiento de 2.16 ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos el cual fue asignado al metilo de la amida, H₉; a un desplazamiento de 3.7 ppm encontramos una señal simple que integra para 3 protones pertenecientes al metilo de la hidrazina. A un desplazamiento de 4.41 ppm encontramos un triplete que integra para el protón NH perteneciente al nitrógeno unido directamente al anillo aromático de la hidrazina.

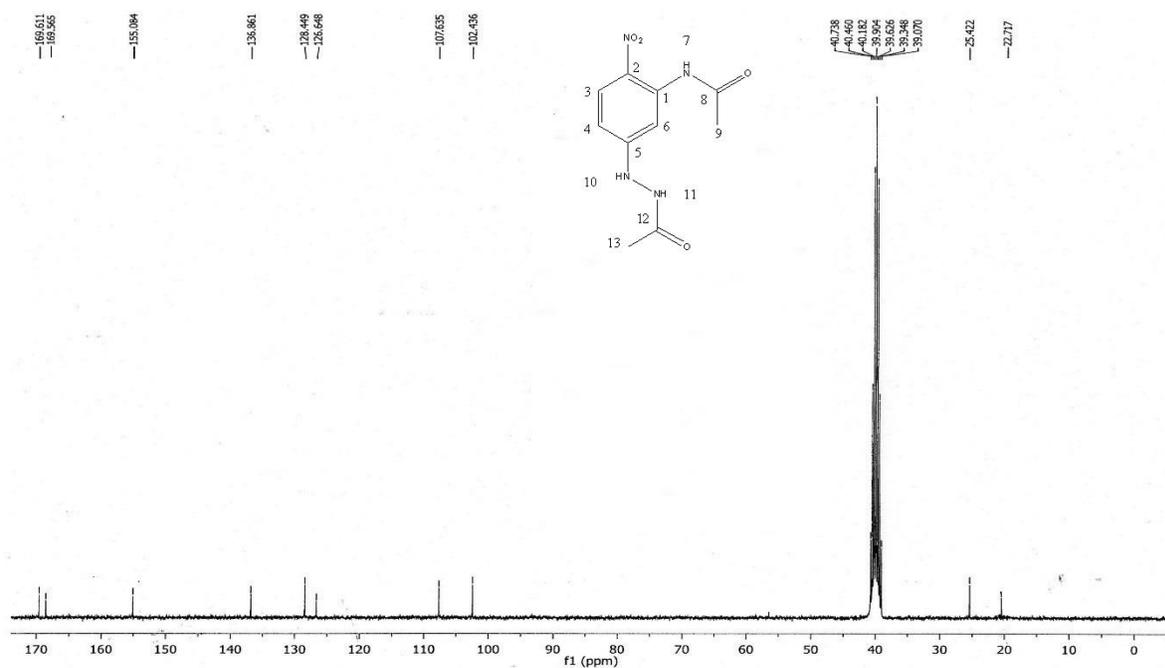
En campo más bajo, en un desplazamiento de 6.57 ppm tenemos una señal doble de dobles la cual integra para el protón H₄ y tiene su constante de acoplamiento *J* 2.4 Hz y *J* 9.6 Hz. Posteriormente aparece una señal doble centrada en 7.61 ppm cuya constante *J* 2.1 Hz e integra para el protón H₆, más adelante en un desplazamiento centrado en 8.02 ppm encontramos una señal doble que integra para el protón H₃ y cuya constante es *J* 9.6 Hz y finalmente en un desplazamiento de 10.60 ppm tenemos una señal simple para un protón NH perteneciente a la acetanilida que se encuentra en la posición orto con respecto al grupo NO₂ del anillo aromático.



Espectro 19. Espectro de RMN¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆)

5-Acetilhidrazino-2-nitroacetanilida

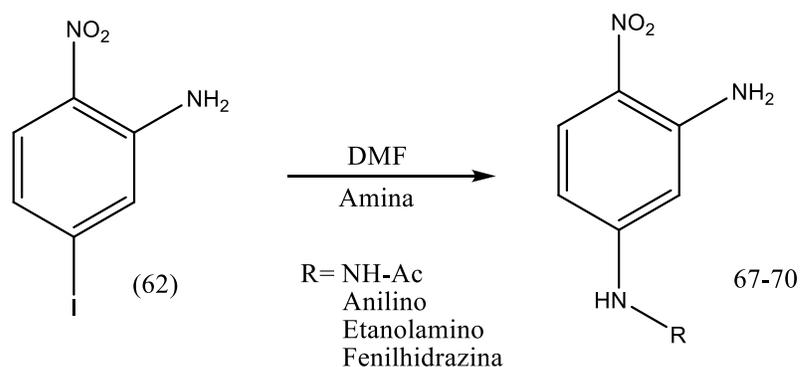
En el espectro RMN ¹³C para el compuesto 63 (espectro 20) aparecen dos señales a desplazamientos de 22.7 y 25.4 ppm que corresponden a los carbonos C₉ y C₁₃; posteriormente a desplazamientos de 102.4, 107.6 y 126.6 ppm tenemos las señales que pertenecen a los carbonos C₃, C₄ y C₆; mientras que en 128.4, 136.8 y 155.0 ppm tenemos las señales para los carbonos C₂, C₁ y C₅ respectivamente, siendo estos últimos, carbonos cuaternarios que están unidos a los grupos nitro, acetamido y fenilhidrazino. Finalmente, a un desplazamiento de 169.5 y 169.6 ppm tenemos las señales de los carbonilos de la acetanilida y de la acetilhidrazina.



Espectro 20. Espectro de RMN¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆)

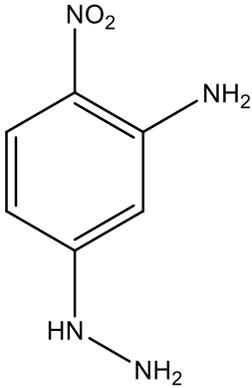
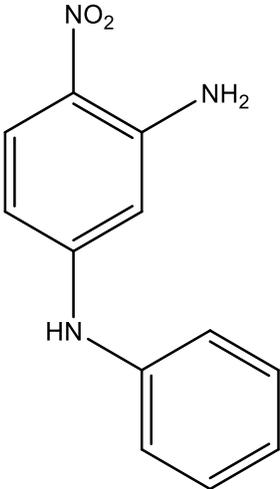
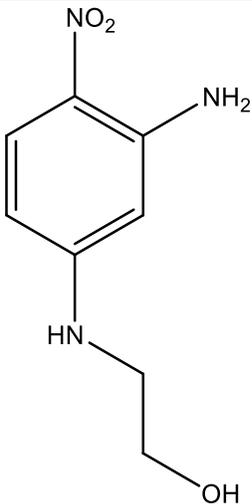
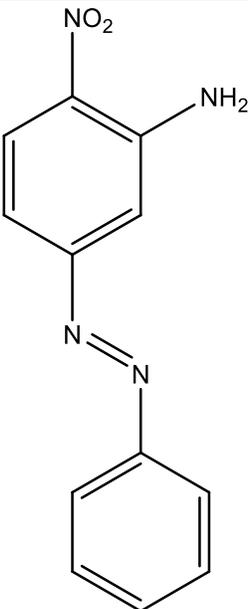
5-Acetilhidrazino-2-nitroacetanilida

Del mismo modo que se obtuvieron las moléculas 63-66, se realizó una reacción S_NAr, esta vez teniendo como reactivo el compuesto 62 y las aminas correspondientes y disueltas también en DMF (Esquema 19), obteniendo así los compuestos 67-70, Esquema 18, Tabla 2.



Esquema 18: Reacción general planteada para la obtención de 5-(R-amino)-2-nitroanilina

Tabla 2. Derivados sintetizados a través de la reacción SNAr sobre 5-yodo-2-nitroanilina (62).

 <p>(67)</p>	 <p>(68)</p>
4-NITRO-3-AMINOFENILHIDRAZINA	5-FENILAMINO-2-NITROANILINA
 <p>(69)</p>	 <p>(70)</p>
5-ETANOLAMINO-2-NITROANILINA	5-FENILAZO-2-NITROANILINA

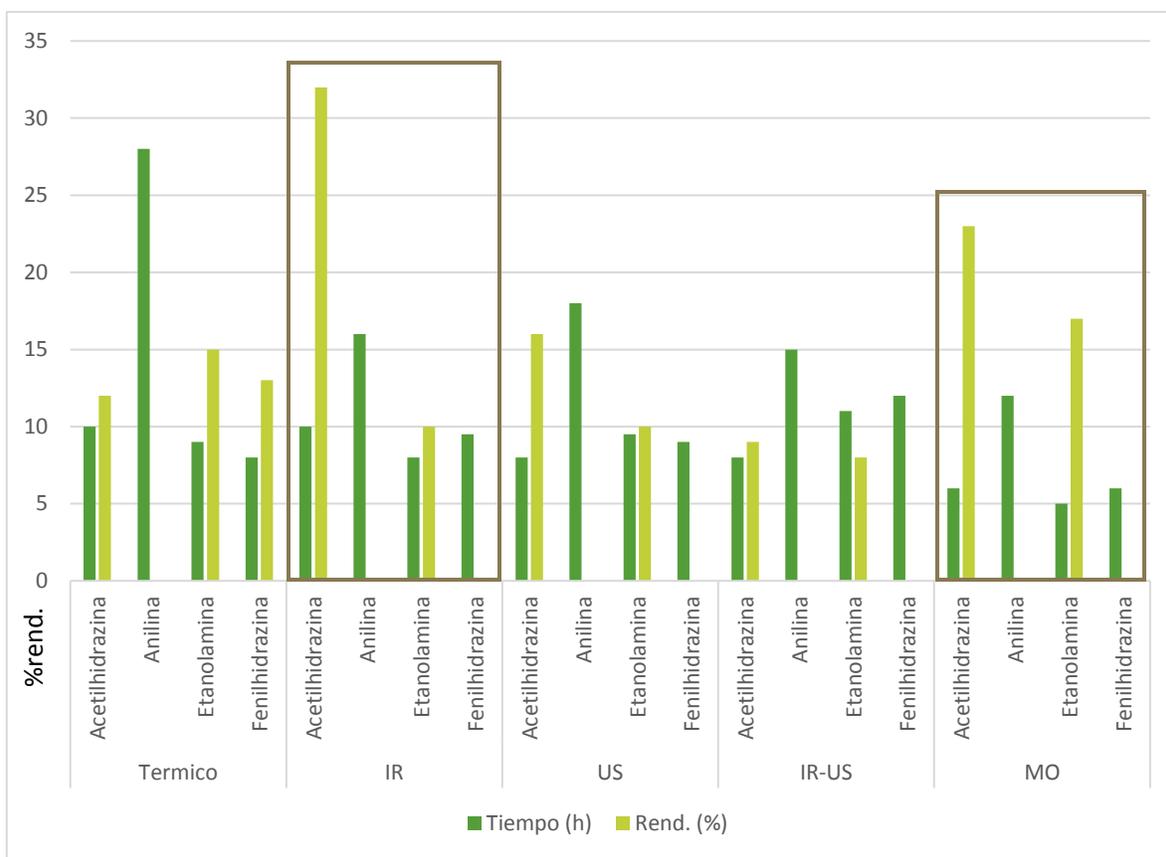
En la Tabla 3 se pueden contemplar los datos obtenidos para la SNAr de 5-yodo-2-nitroanilina. El análisis toma como punto de partida las energías alternas que no promovieron la mayor cantidad de reacciones entre las cuales se cuentan MO, IR-US y US, las cuales no generaron producto en 2 de 4 ocasiones, lo que las descarta automáticamente como una opción rentable. Por otro lado IR y US efectuaron 3 de 4 síntesis, de manera que solo queda por analizar tiempos y rendimientos; rápidamente se puede observar que los lapsos de síntesis y rendimiento de IR (8 – 16 horas y 9 – 32%) son mejores que la vía térmica (8 – 28 horas y 12 – 15%) y dado que IR es capaz de trabajar en pequeñas o grandes cantidades y con el análisis anterior como respaldo, es IR la mejor opción para este proceso en específico. Como se observa en la Gráfica 2.

Tabla 3. Tiempos y rendimientos obtenidos en las reacciones de SNAr con 5-(R-amino)-2-nitroacetanilidas.

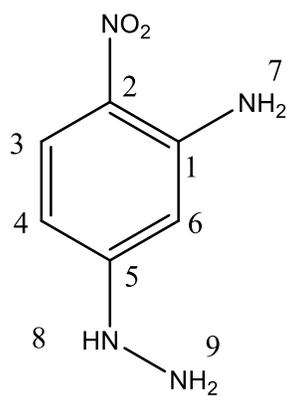
Amina	Térmico (150°C)		IR (100°C)		US (90°C) ^b		IR-US (100°C) ^c		MO (100°C) ^d	
	Tiempo(h)	% Rend.	Tiempo(h)	% Rend.	Tiempo(h)	% Rend.	Tiempo(h)	% Rend.	Tiempo(h)	% Rend.
Acetilhidrazina ^a	10	12	10	32	8	16	8	9	6	23
Anilina	28	NR	16	NR	18	NR	15	NR	12	NR
Etanolamina	9	15	8	10	9.5	10	11	8	5	17
Fenilhidrazina	8	13	9.5	NR	9	NR	12	NR	6	NR

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

Debido a la similitud en los compuestos obtenidos únicamente se detallarán el análisis espectroscópico del compuesto 67. Los espectros correspondientes a los compuestos 68-70 se pueden consultar en la sección de anexos.



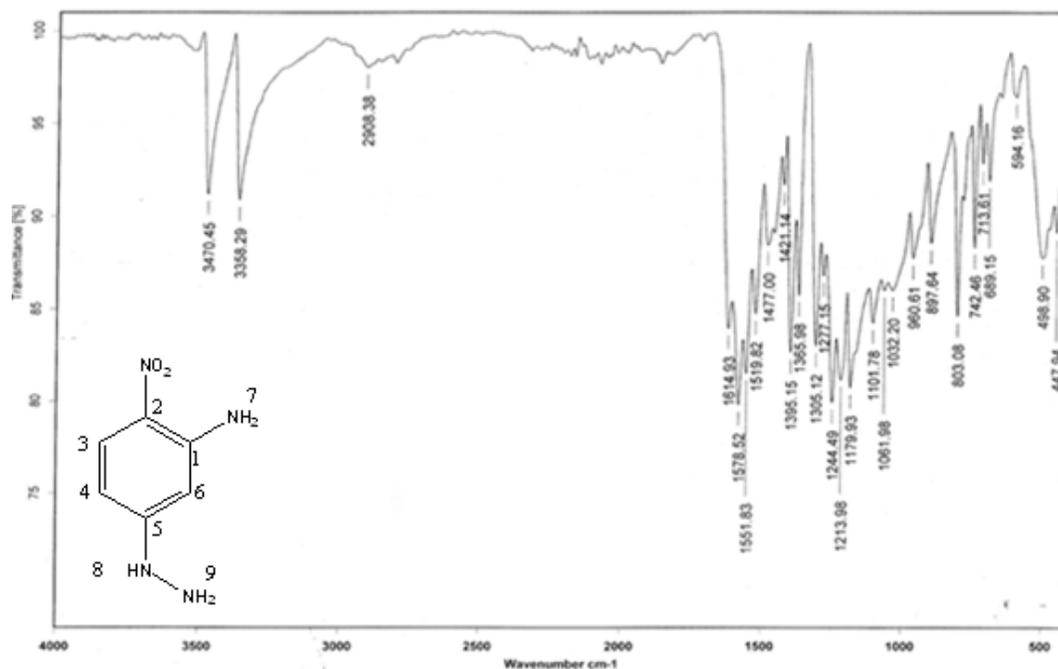
Gráfica 2. Comparación entre las diferentes fuentes de energía en la SNAr para los compuestos 67-70.



FM $C_6H_8N_4O_2$
PM 168.0647

4-Nitro-3-aminofenilhidrazina (67)

En el espectro IR (ATR) para el compuesto 67 (Espectro 21) encontramos dos bandas en 3470 cm^{-1} 3358 cm^{-1} correspondientes al grupo amino, mientras que en 2908 cm^{-1} tenemos la banda de los enlaces H-Csp² del anillo aromático. En 1551 y 1395 cm^{-1} se tienen las bandas características del grupo NO₂, por último, en 742 , 713 y 689 cm^{-1} se observan las bandas que nos indican la sustitución aromática 1, 2, 4.

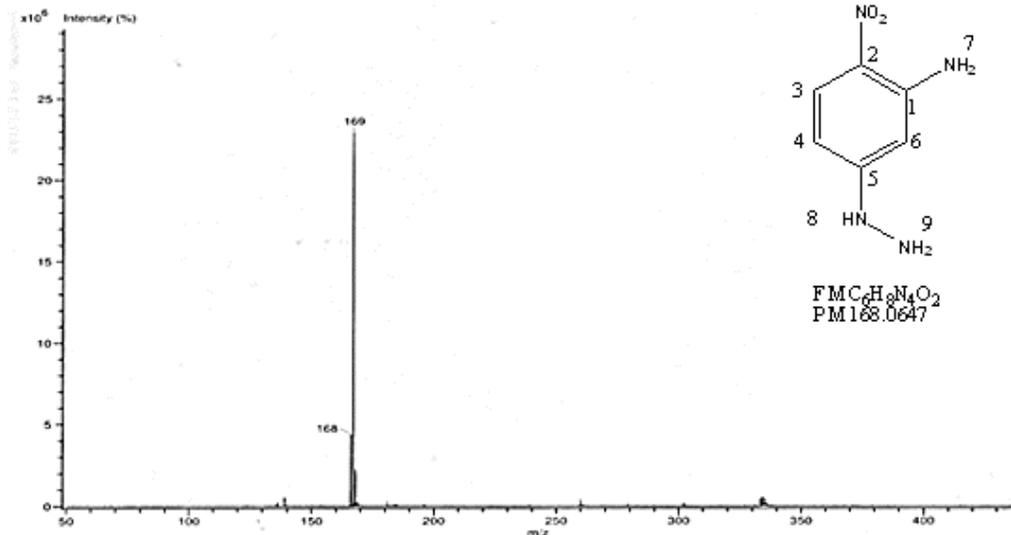


Espectro 21. Espectro Infrarrojo, ART, 4-Nitro-3-aminofenilhidrazina.

En el espectro de masas realizado por la técnica DART para el compuesto 67 (Espectro 21) se encontró un pico m/z 169 correspondiente al ion molecular más una unidad, característica de esta técnica indicándonos que el peso molecular es de 168; mientras que en el espectro de masas de alta resolución DART (Espectro 23) tenemos una masa calculada en 169.06451 mientras que la masa encontrada fue de 169.06473.

Experiment Title: -
 Creation Parameters: Average(MS[1]) Time 0.20, 0.20

Acq. Data Name: 168 MS Tune
 Method Name: DART+



Espectro 22. Espectro de masas, DART, 4-Nitro-3-aminofenilhidrazina

Data:169

Description:

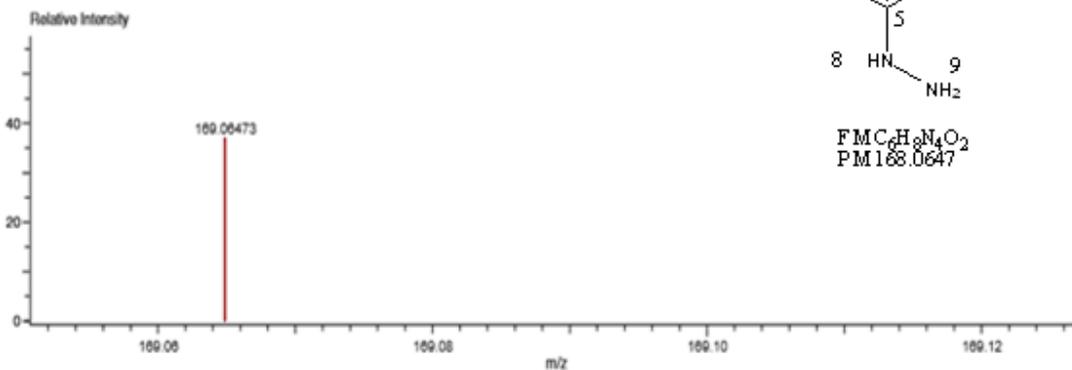
Ionization Mode:ESI+

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

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

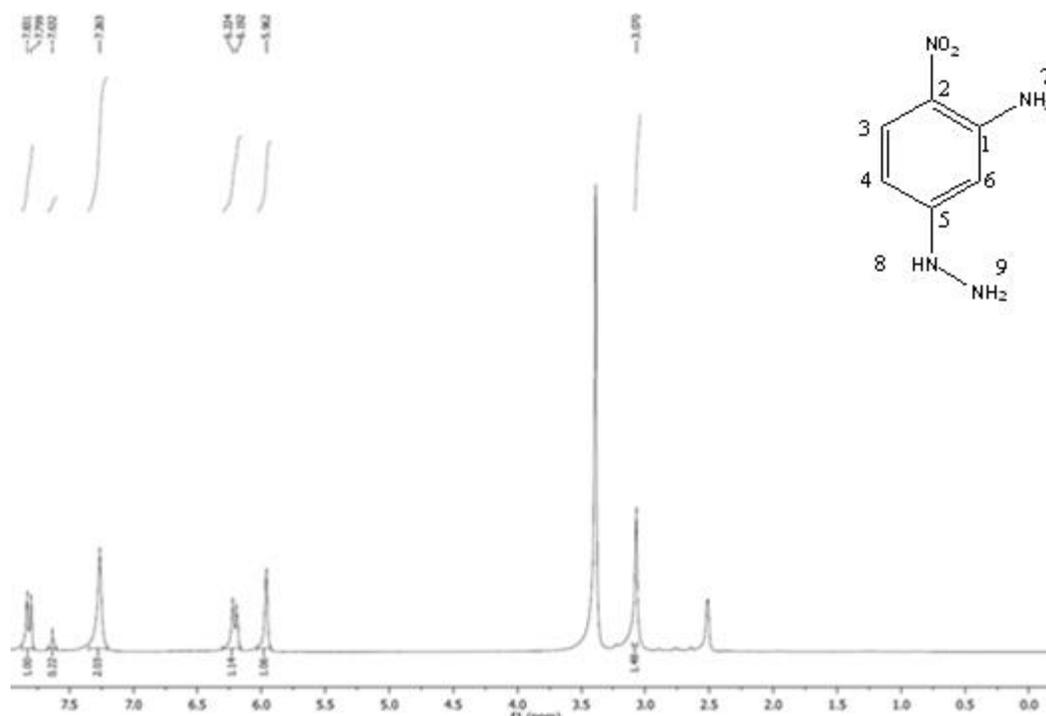
Element:¹³C:0 .. 50, ¹H:0 .. 100, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 3



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
169.06473	751800.75	169.06451	0.22	1.31	¹³ C ₆ ¹ H ₈ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₂	5.0

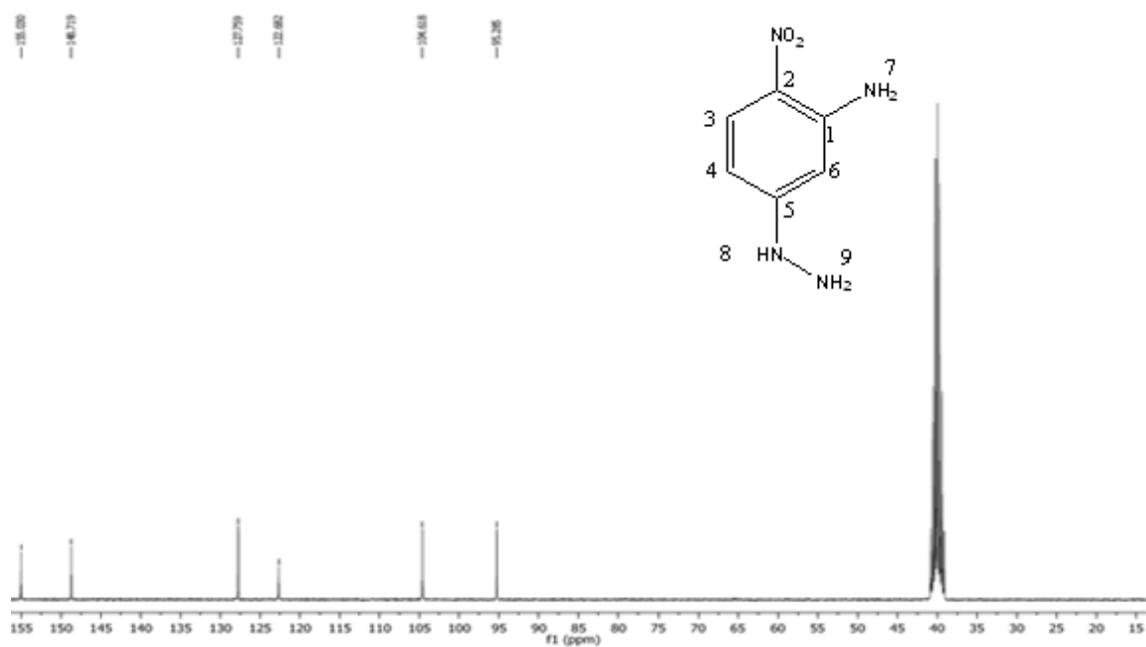
Espectro 23. Espectro de masas alta resolución, DART, 4-Nitro-3-aminofenilhidrazina

En el espectro de RMN ^1H para el compuesto 67 (Espectro 24) se encontró a campo alto una señal simple en un desplazamiento de 3.07 ppm que integra para dos protones H_7 , que son los protones intercambiables del NH_2 , posteriormente, a un desplazamiento de 5.96 ppm tenemos una señal simple que integra para el protón H_6 . A un desplazamiento de 6.21 ppm tenemos una señal doble que integra para el protón H_4 cuya constante de acoplamiento J 9.6 Hz. Después encontramos una señal simple en 7.26 ppm para dos protones intercambiables, H_9 del NH_2 , en 7.63 ppm tenemos una señal simple para NH y finalmente, centrado en 7.81 encontramos una señal doble con una constante J 9.6 Hz que integra para el protón H_6 .



Espectro 24. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO- d_6) 4-Nitro-3-aminofenilhidrazina

En el espectro RMN ^{13}C para el compuesto 67 (Espectro 25) a un desplazamiento de 95.2 y 104.6 ppm encontramos las señales correspondientes a los carbonos C_2 y C_4 . Para C_6 , que es un carbono cuaternario unido al grupo NO_2 , encontramos su señal a un desplazamiento de 126 ppm. En 127.3 ppm tenemos una señal asignada al carbono C_5 , las señales a desplazamientos de 143.7 ppm y 155.0 ppm fueron asignados a los carbonos cuaternarios C_1 y C_3 unidos a los grupos NH_2 e hidrazino, respectivamente.



Espectro 25. Espectro de RMN¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆) 4-Nitro-3-aminofenilhidrazina

CONCLUSIONES

- › El objetivo de esta tesis fue generar derivados de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina empleando como fuentes de energía alterna la energía térmica (ET), irradiación infrarroja (IR), microondas (MO) y ultrasonido (US) así como la combinación simultánea de las energías de IR/US, y comparar los resultados obtenidos. La mayor parte de las moléculas objetivo se obtuvo satisfactoriamente, exceptuando el compuesto 64 y 66 usando como fuente de activación la combinación de energías IR/US. El compuesto 68 no se logró sintetizar con ninguna de las fuentes y el compuesto 70 únicamente mediante energía térmica.
- › La realización de este proyecto se logró poniendo en práctica algunos principios de la química verde. Entre ellos se encuentra el principio 1 y 11 dado que, al seguir el avance de la reacción por medio de la cromatografía en capa fina, se evitó la formación de subproductos y la generación de residuos. Al emplear diferentes fuentes de energía se puso en práctica el principio 6. Finalmente, el principio 12 al evitar accidentes al momento de experimentar.
- › El empleo de estas diversas fuentes alternas de energía es benéfico, si no al requerir menor tiempo de reacción en algunos casos, sí mejoran los rendimientos con estas otras fuentes, particularmente las energías IR y MO.
- › Cuando la amina está acetilada los rendimientos en forma general, son superiores que cuando la amina está libre en el sustrato.

PROSPECTIVAS

Con base a los resultados y conclusiones obtenidos en este proyecto de tesis, a continuación, se proponen algunas sugerencias y prospectivas a investigaciones futuras dentro de este campo.

- › Optimizar las condiciones de reacción en el caso de la combinación de las energías IR-US.
- › Al ser probable que las moléculas sintetizadas presenten actividad biológica, seguir una línea de investigación para corroborarlo, o de ser el caso, verificar si sirven como intermediarios en nuevos productos con actividad biológica.

REFERENCIAS

1. Robinson, B. *The Fisher Indole Synthesis*; Wiley & Sons: New York, **1984**; 32, 45.
2. Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., *Pyrazoles. In Comprehensive, Het. Chem. II* Eds.; Pergamon, **1996**; 3, pp 1–75.
3. Garratt, P. J. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., *1,2,4-Triazoles. In Comprehensive, Het Chem. II*; Eds.; Pergamon, **1996**; 4, 127–163.
4. Duffy, K. J.; Darcy, M. G.; Delorme, E.; Dillon, S. B.; Eppley, D. F.; Erickson-Miller, C.; Giampa, L.; Hopson, C. B.; Huang, Y.; Keenan, R. M.; Lamb, P.; Leong, L.; Liu, N.; Miller, S. G.; Price, A. T.; Rosen, J.; Shah, R.; Shaw, T. N.; Smith, H.; Stark, K. C.; Tian, S.-S.; Tyree, C.; Wiggall, K. J.; Zhang, L.; Luengo, J. I. *Hydrazinonaphthalene and Azonaphthalene Thrombopoietin Mimics Are Nonpeptidyl Promoters of Megakaryocytopoiesis. J. Med. Chem.* **2001**, 44, pp 3730-3745.
5. He, L.; Chang, H.-X.; Chou, T.-C.; Savaraj, N.; Cheng, C. C. *Design of antineoplastic agents based on the '2-phenylnaphthalene-type' structural pattern—synthesis and biological activity studies of 11H-indolo[3.2-c]quinoline derivatives. Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, pp 101-107.
6. Sugimoto, A.; Tanaka, H.; Eguchi, Y.; Ito, S.; Takashima, Y.; Ishikawa, M. *7-(Ethoxycarbonyl)-6,8-dimethyl-2-phenyl-1(2H)-phthalazinone derivatives: synthesis and inhibitory effects on platelet aggregation. J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1300-1305.
7. Wiley, P. F. *Verdazyls. Chemistry of 1,2,3-Triazines and 1,2,4-Triazines, Tetrazines and Pentazines; The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley & Sons: New York, **1978**; pp 1225–1246.
8. Koivisto, B. D.; Hicks, R. G. *The magnetochemistry of verdazyl radical-based materials. Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 2612-2630.
9. Hicks, R. G. *Verdazyls and Related Radicals Containing the Hydrazyl [R₂N-NR] Group. In Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*; Wiley & Sons, **2010**; pp 245–280.
10. Neugebauer, F. A.; Umminger, I. *A study of 1,4-dihydro-1,2,4-benzotriazinyl radicals. Chem. Ber.* **1980**, 113, 1205-1225.

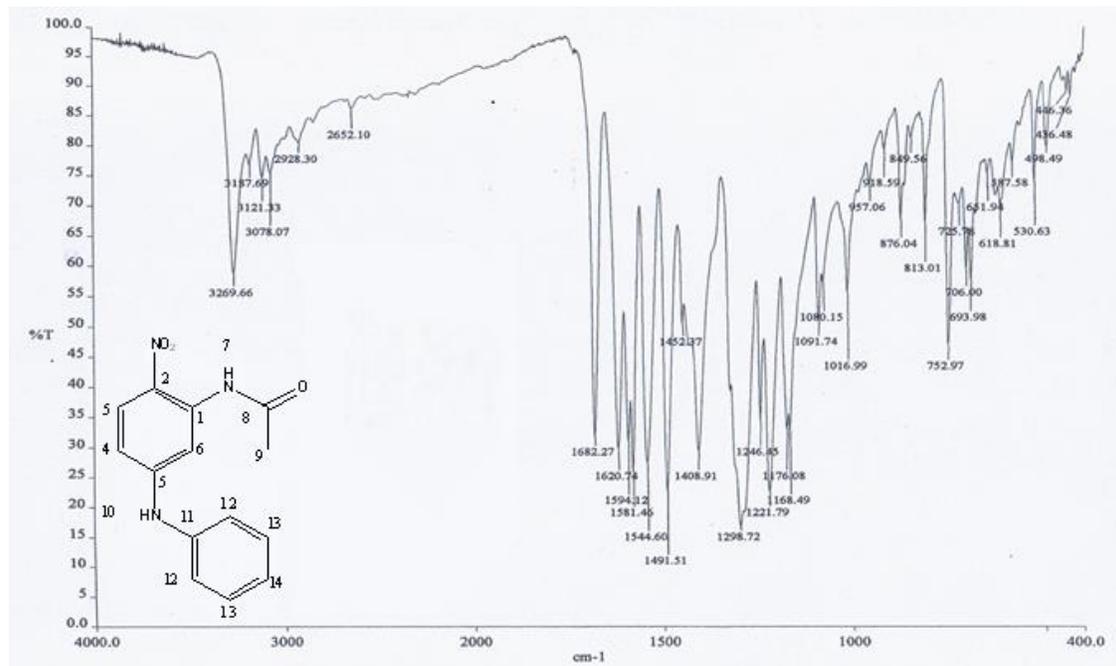
11. Constantinides, C. P.; Koutentis, P. A.; Krassos, H.; Rawson, J. M.; Tasiopoulos, A. J. *Characterization and Magnetic Properties of a "Super Stable" Radical 1,3-Diphenyl-7-trifluoromethyl-1,4-dihydro-1,2,4-benzotriazin-4-yl*. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2798-2806.
12. Koutentis, P. A.; Lo Re, 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.
13. Bharat, P.; Jain, A.; Sudhir, B.; Sharma, V. K. *Synthesis and pharmacological properties of some novel pyrazolidine and pyrazole derivatives*; *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1692-1699.
14. Dawood, K. M.; Elwan, N. M.; Abdel-Wahab, B. F.; *Recent advances on the synthesis of azoles, azines and azepines fused to benzimidazole*. *ARKIVOC.* **2011**, 111-195.
15. M. Cabildo, M. Cornago, C. Escolástico, S. Esteban, M.A. Farran, M. Pérez y D. Sanz, *Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental. Química Verde, Librería UNED, España, 2006.* 15-19.
16. Manahan, Stanley, *Introducción a la Química Ambiental, Editorial Reverte, España, 2007.* 9-10.
17. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, New York, 1998.*
18. Anastas, P. T.; Farris, *Alternative synthetic design for pollution prevention. Environ. Sci. Technol.*, **1995**, *29*, 443.
19. Miranda, R.; Noguez, O.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, J.O.; Delgado, F. *Irradiación Infrarroja: una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la química verde. Educ. Quim.* **2009**, *20*, 421-425.
20. De la Hoz, A.; Díaz, A. *Química Sostenible; una orientación de la Química para el siglo XXI, Seg. y med. amb.* **2008**, *110*, 32-44.
21. Varma, R. S.; *Solvent-free organic synthesis using supported reagents and microwave irradiation, Green Chem.* **1999**, *1*, 45-55.
22. Radoui, M. T.; Hájeck, M. *Effect of solvent, catalyst type and activation on the microwave transformation of 2-tert-butylphenol. J. Mol. Cat. A: Chem.* **2002**, *186*, 121-226.

23. Penieres, G.; García, J. G.; Gutierrez, J. L.; Alvarez, C. *Infrared-assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes*, *Green Chem.* **2003**, *5*, 337-339.
24. Mason, T. J. *Ultrasound in synthetic organic chemistry*. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443
25. Sweetey, S.; Jomy, K. J.; Suman, L. J.; Bir, S. *Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidinones in the presence of water under solvent free conditions using conventional heating, microwave irradiation/ultrasound*. *Green Chem. Let. And Rev.* **2010**, *3*, 23-26.
26. Cravotto, G.; Cintas, P. *Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications*, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *2*, 180-196.
27. Pacheco, D. J.; Alfaro, E. *Ejemplos selectos de sonoquímica: una alternativa ecoamigable*. *Nue. Ep.* **2006**, *2*, 26-44
28. Chen, D.; Sharma, S.; Mudhad, A. *Handbook on applications of ultrasound sonochemistry for sustainability*. CRC Press. **2012**, 24-25
29. Singh, V.; Kaur, K. P.; Khurana, A.; Kad, G. G. *Ultrasound: A boon in the synthesis of organic compounds*, *Res.* **1998**, *3*, 56-60.
30. Suslick, K. S. *Encyclopedia of chemical technology*. John Wiley & Sons, Inc. New York, **1998**, *26*, 517-541.
31. Cains, P. W.; Martin, P.D.; Price, C. J. *The use of ultrasound in industrial Chemical synthesis and crystallization*, *Org. Process Rev. Dev.*, **1998**, *2*, 34-48.
32. Cella, R.; Stefani, H. A., *Ultrasound in heterocycles chemistry*. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2619-2691.
33. Pereira, C. M.; Stefani, H. A.; Guzen, K.P.; Orfao, A. T. *improved synthesis of benzotriazoles and 1-Acylbenzotriazoles by ultrasound irradiation*. *Let. In org. chem.* **2007**, *4*, 43-46.
34. C.J. Valduga, H.S. Braibante and M.E.F. Braibante, *Reactivity of p-phenyl substituted β -enamino compounds using K-10/ultrasound. I. Synthesis of pyrazoles and pyrazolinones* *J.Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 1453-1457.

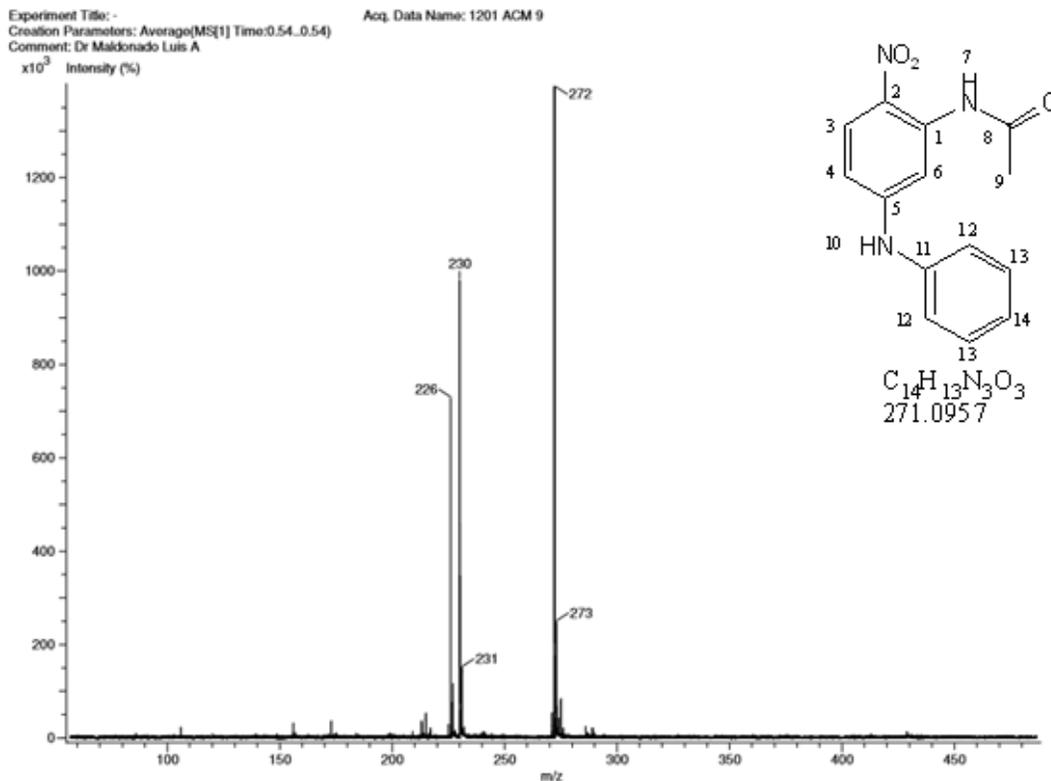
35. Safaei-Ghomi, J.; Tavazo, M.; Hossein, M. G. *Ultrasound promoted one-pot synthesis of 3,4 – dihydropyrimidin- 2(1H)- ones/thiones using dendrimer-attached phosphotungstic acid nanoparticles immobilized on nanosilica. Ultr. Sonochem.*, **2018**, *40*, 230-237.
36. Kappe, C.O. *Controlled microwave heating in modern organic synthesis. Angew. Chem.* **2004**, *43*, 6250-6284.
37. De la Hoz, A.; Díaz, O. A.; Moreno, A. *Microwaves in organic synthesis: Thermal and non-thermal microwaves effects. Chem Soc. Rev.*, **2004**, *34*, 164-178.
38. Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the speed of light*, CEM Publishing, Matthews, NC, 2002
39. Öhberg L, Westman J. *An Efficient and Fast Procedure for the Hantzsch Dihydropyridine Synthesis under Microwave Conditions. Syn.* **2001**, *8*, 1296–1298.
40. Leadbeater, N. A.; Marco, M. *Ligand-Free Palladium Catalysis of the Suzuki Reaction in Water Using Microwave Heating. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973–2976.
41. Giacomelli, G.; De Luca, L.; Porcheddu, A. *A method for generating nitrile oxides from nitroalkanes: a microwave assisted route for isoxazoles. Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5437-5440.
42. Pasquini, C. J. *Near Infrared Spectroscopy: Fundamentals, Practical Aspects and Analytical Applications. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 198-219.
43. Vargas, Y.; Obaya, A. E.; Vargas, G. I.; Gómez, V.; Chávez, J. A. y García A. *Introducción a la caracterización de materiales, nanomateriales y catalizadores*, UNAM
44. Penieres, G., García, J.G., Gutiérrez, J.L. y Álvarez, C., *Infrared assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes, Green Chemistry*, **5**, 337-339, **2003**.
45. Noguez M. O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J. O.; Arroyo, G.A.; Pérez, F.J.; Suárez, M.; Miranda, R. *Infrared assisted production of 3,4-dihydro-2(1H)-pyridones in solvent-free conditions. Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2641-2649.

46. Flores, M. I.; Reyes, L.; Herrera, R.; Rios, H. Vazquez, M. A.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Highly Regio- and Stereoselective Diels-Alder Cycloadditions via Two-Step and Multicomponent Reactions Promoted by Infrared Irradiation under Solvent-Free Conditions. Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 2590-2617.
47. McMurry, J., *Organic Chemistry, Brooks/Cole Cengage Learning*, 8 ed., Canada, **2010**.
48. Meisenheimer, J Ueber Reactionen aromatischer Nitrokörper. *Justus Liebigs Ann. Chem*, **1902** 323 (2): 205–246.
49. Wade, L. G.; *Química Organica, Pearson Prentice Hall*, 5 ed. Madrid, **2004**.
50. Hine, J.; Langford, P.B.; *The Carbanion Mechanism for β -Elimination Reactions. IV. The Effect of β -Chlorine and Fluorine Substituents on Ease of Carbanion Formation. J. Org Chem.* **1967**, *27*, 4149

ANEXOS



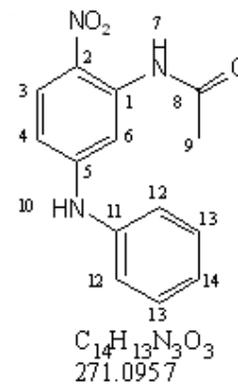
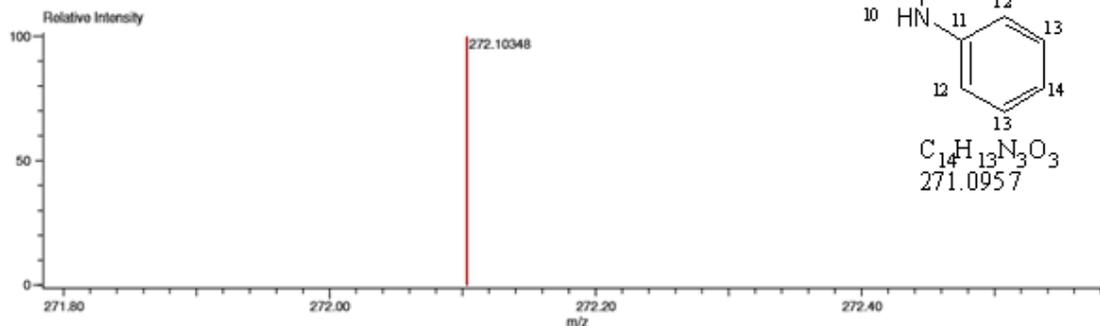
Anexo 1. Espectro de infrarrojo, ATR, 5-fenilamino-2-nitroacetanilida



Anexo 2. Espectro de masas, DART, 5-fenilamino-2-nitroacetanilida

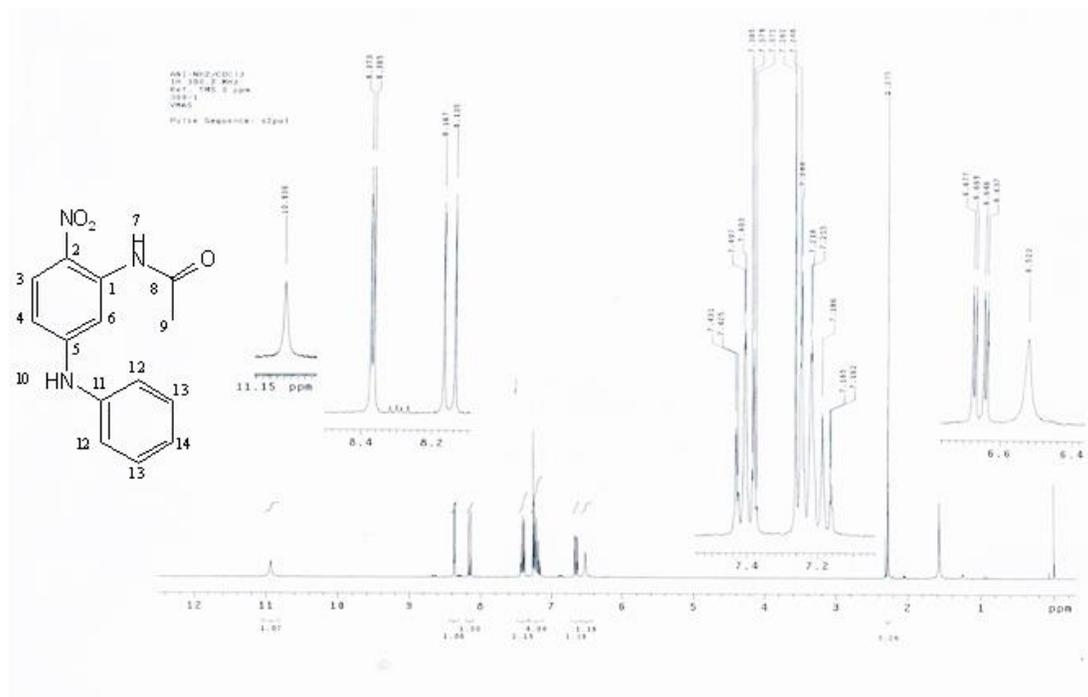
Data:1201 ACM 9
 Sample Name:Dr Maldonado Luis A
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Dotormino m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1..1)

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 200, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 3
 Tolerance:3.00(mmu)

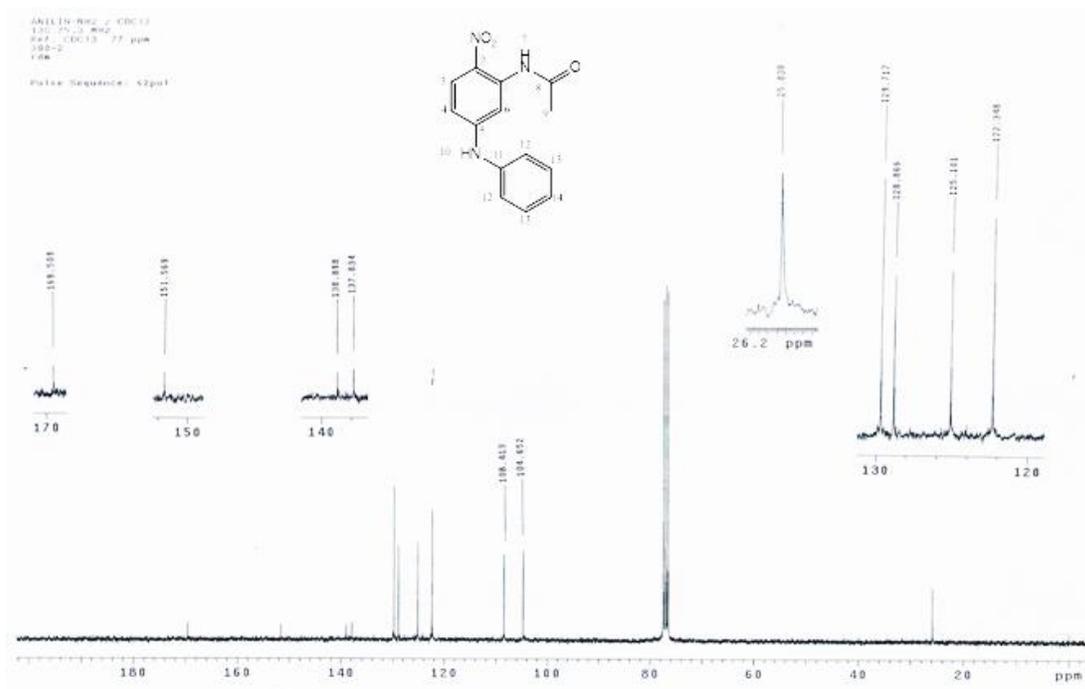


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
272.10348	54445.25	272.10352	-0.04	-0.13	$^{12}C_{14}H_{13}^{14}N_3^{16}O_3$	9.5

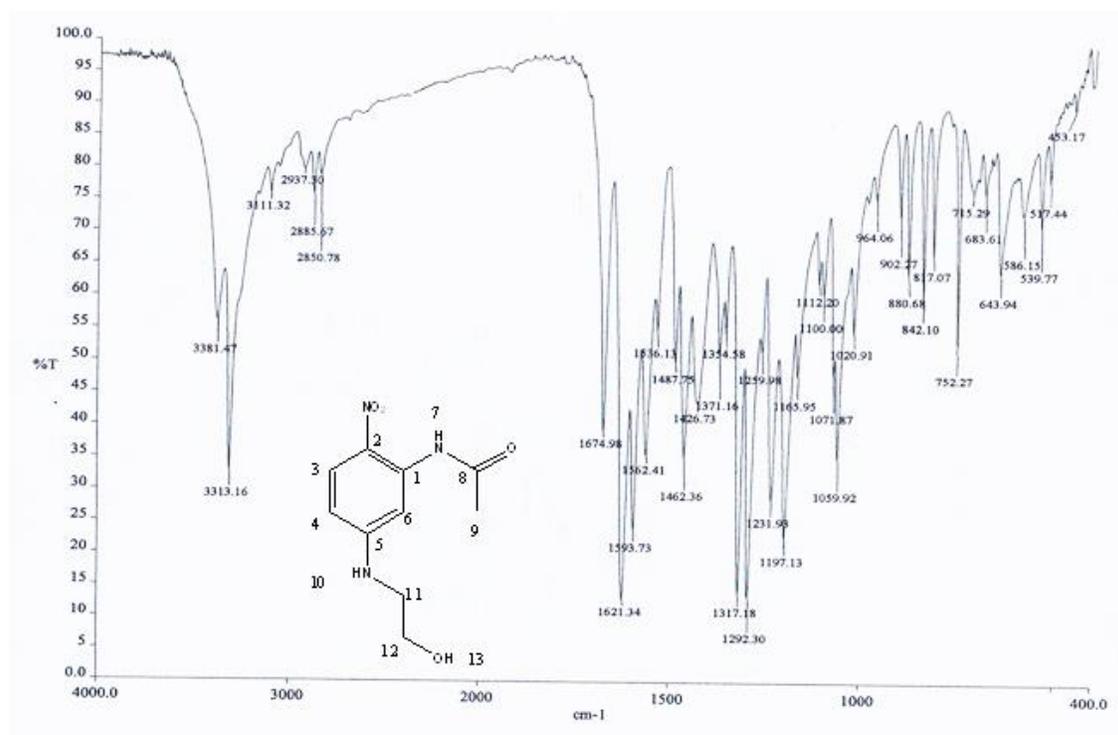
Anexo 3. Espectro de masas, alta resolución, DART, 5-fenilamino-2-nitroacetanilida



Anexo 4. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆), 5-fenilamino-2-nitroacetanilida



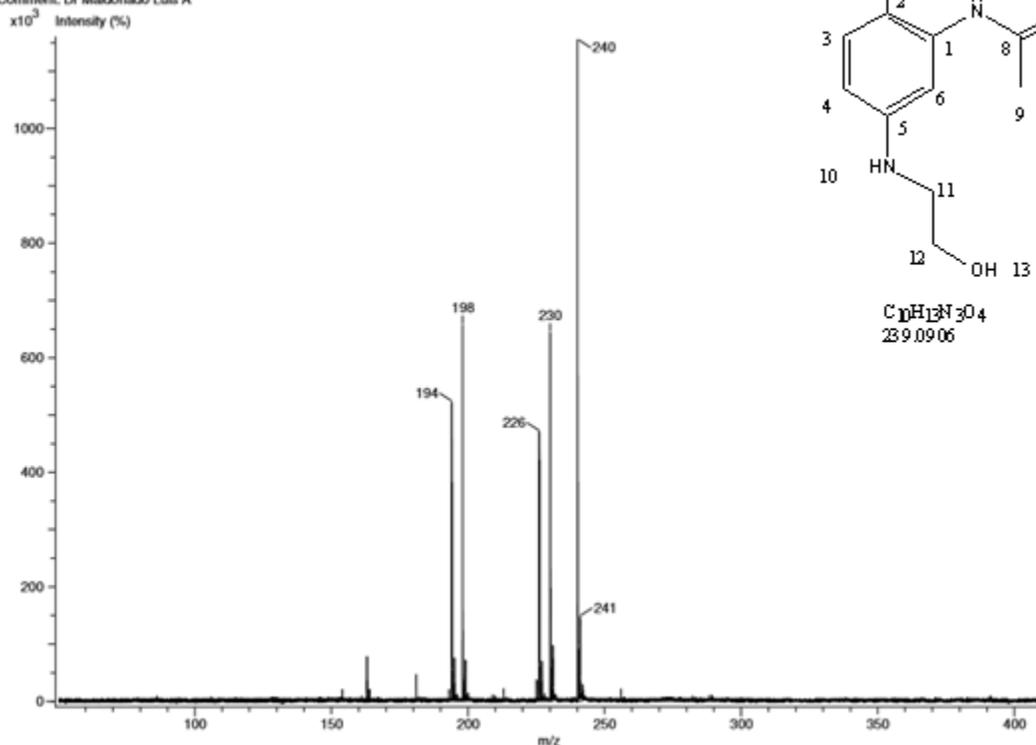
Anexo 5. espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm CDCl₃/DMSO-d₆), 5-fenilamino-2-nitroacetanilida



Anexo 6. Espectro de infrarrojo, ATR, 5-etanolamino-2-nitroacetanilida

Experiment Title: -
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.12..0.13)
 Comment: Dr Maldonado Luis A

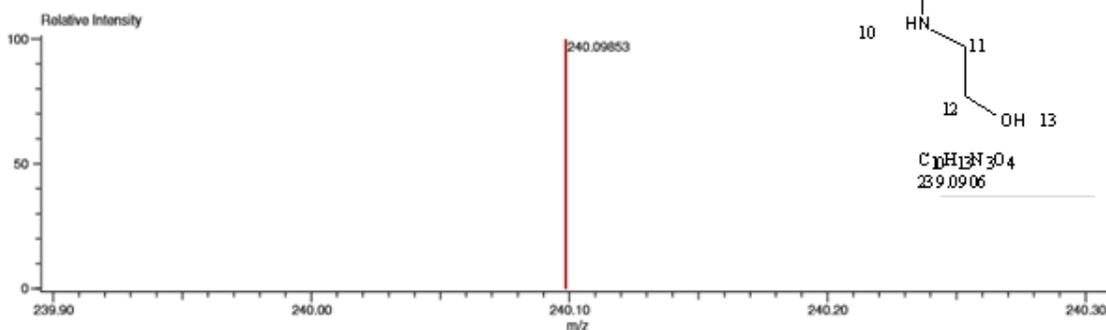
Acq. Data Name: 1203 ACM 11



Anexo 7. Espectro de masas, baja resolución, DART, 5-etanolamino-2-nitroacetanilida

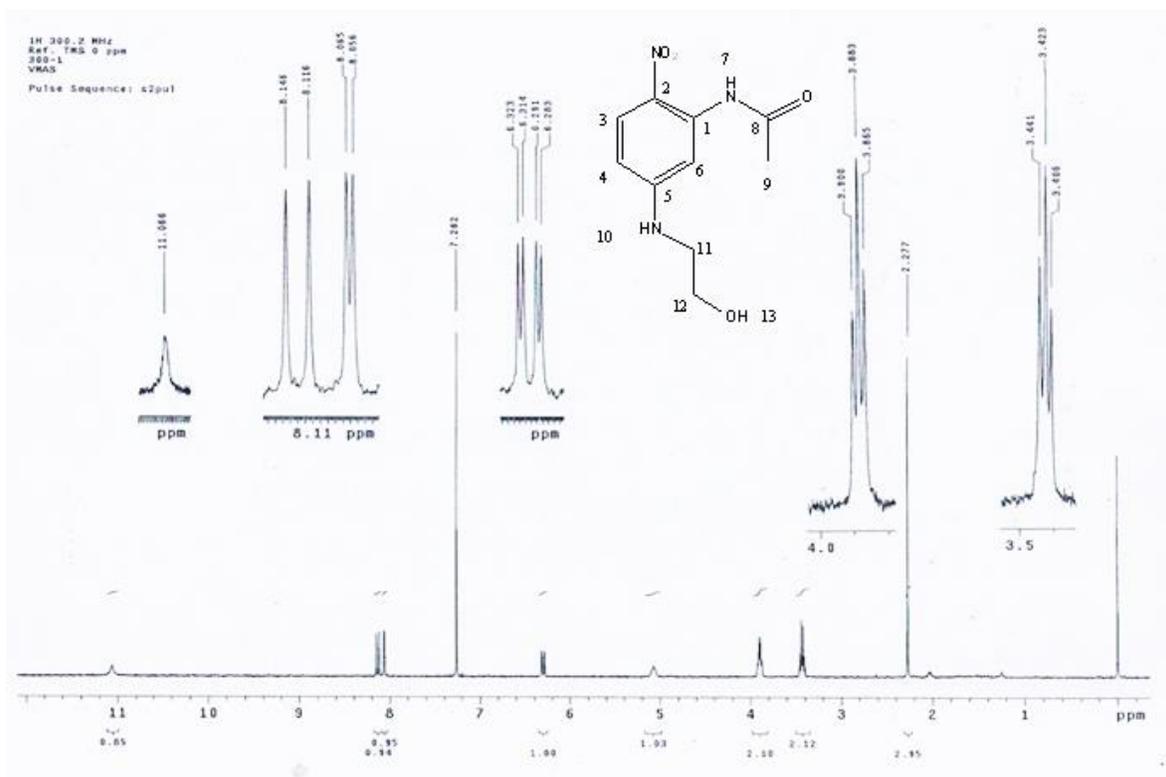
Data:1203 ACM 11
 Sample Name:Dr Maldonado Luis A
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0)

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 12, ¹H:0 .. 200, ¹⁴N:0 .. 4, ¹⁶O:0 .. 4
 Tolerance:3.00(mmu)

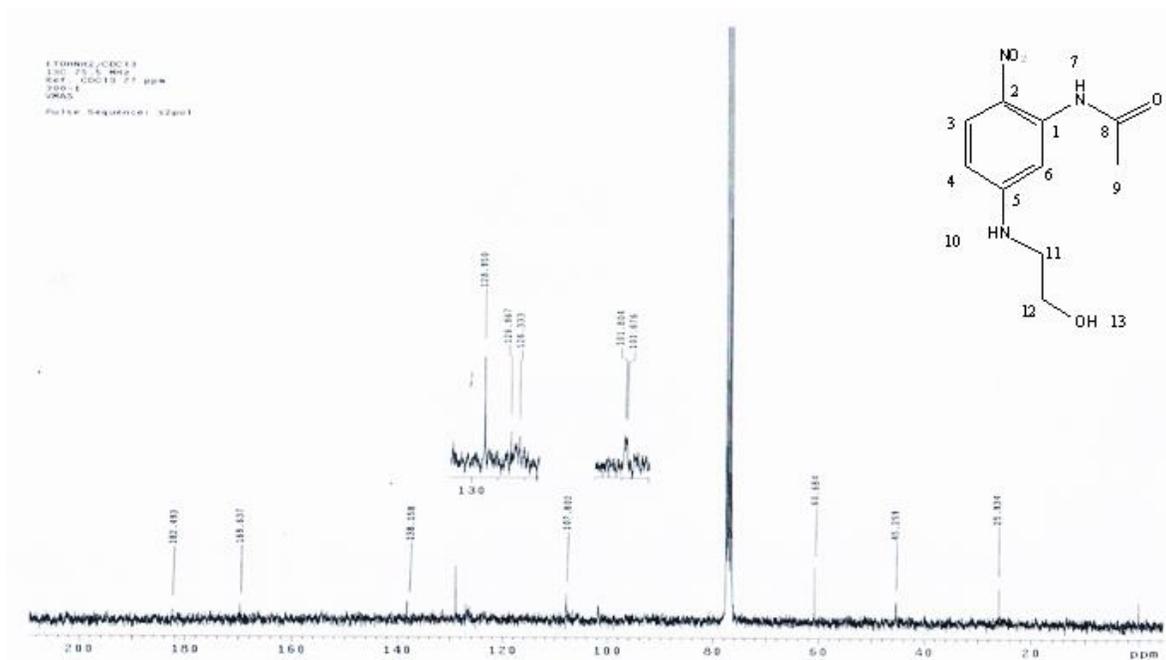


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
240.09853	23085.75	240.09843	0.10	0.42	¹² C ₁₀ ¹ H ₁₃ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₄	5.5

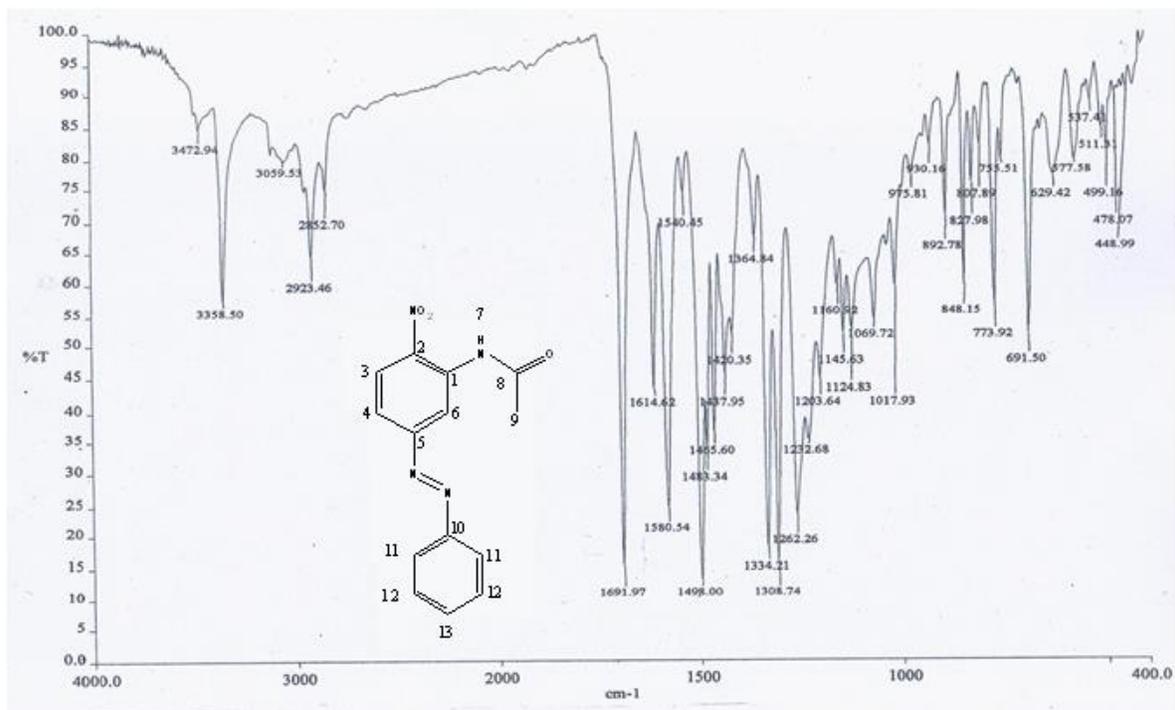
Anexo 8. espectro de masas, alta resolución, DART, 5-etanolamino-2-nitroacetanilida



**Anexo 9. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆),
5-etanolamino-2-nitroacetanilida**



**Anexo 10. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆),
5-etanolamino-2-nitroacetanilida**

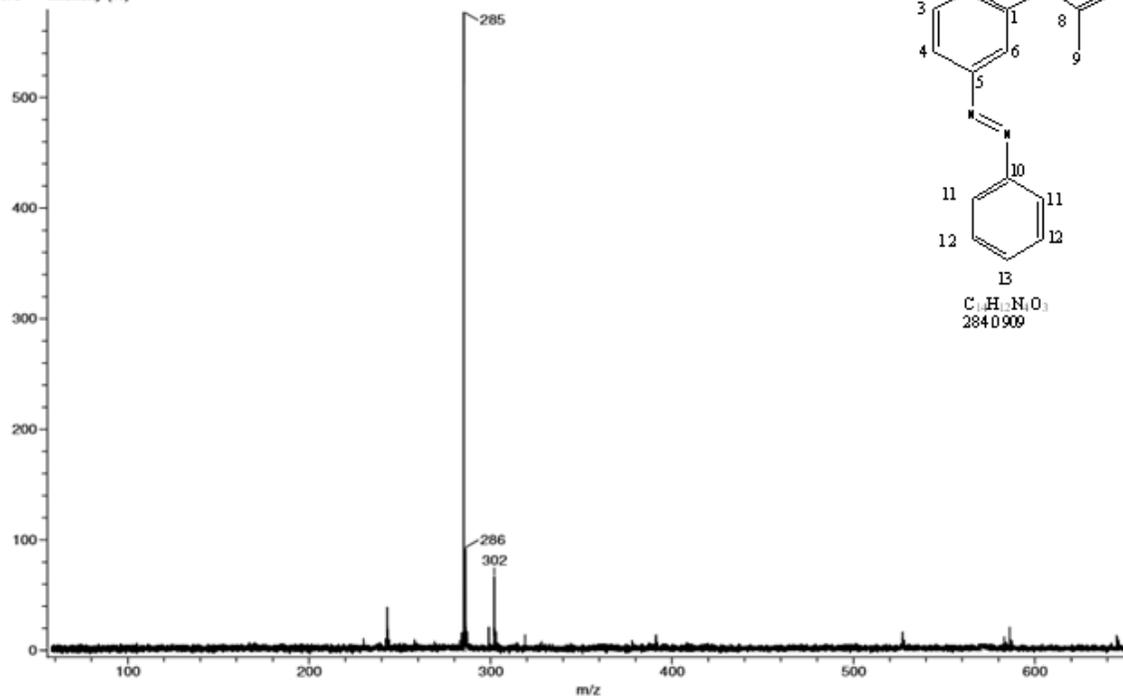


Anexo 11. Espectro de infrarrojo, ATR, 5-fenilazo-2-nitroacetanilida

Experiment Title: -
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.17..0.18)
 Comment: Dr Maldonado Luis A

Acq. Data Name: 1344 ACM-13
 MS Tune Method Name: DART+

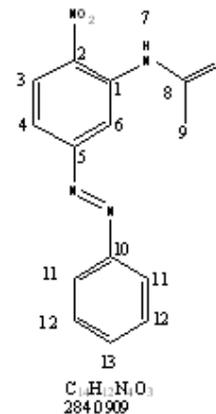
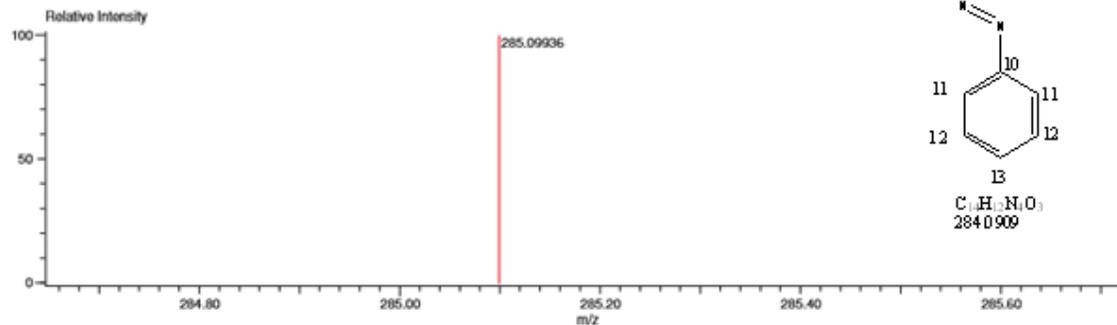
x10³ Intensity (%)



Anexo 12. Espectro de masas, DART, 5-fenilazo-2-nitroacetanilida

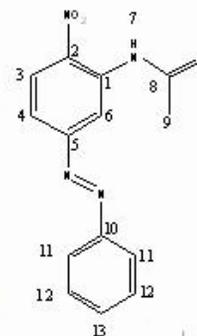
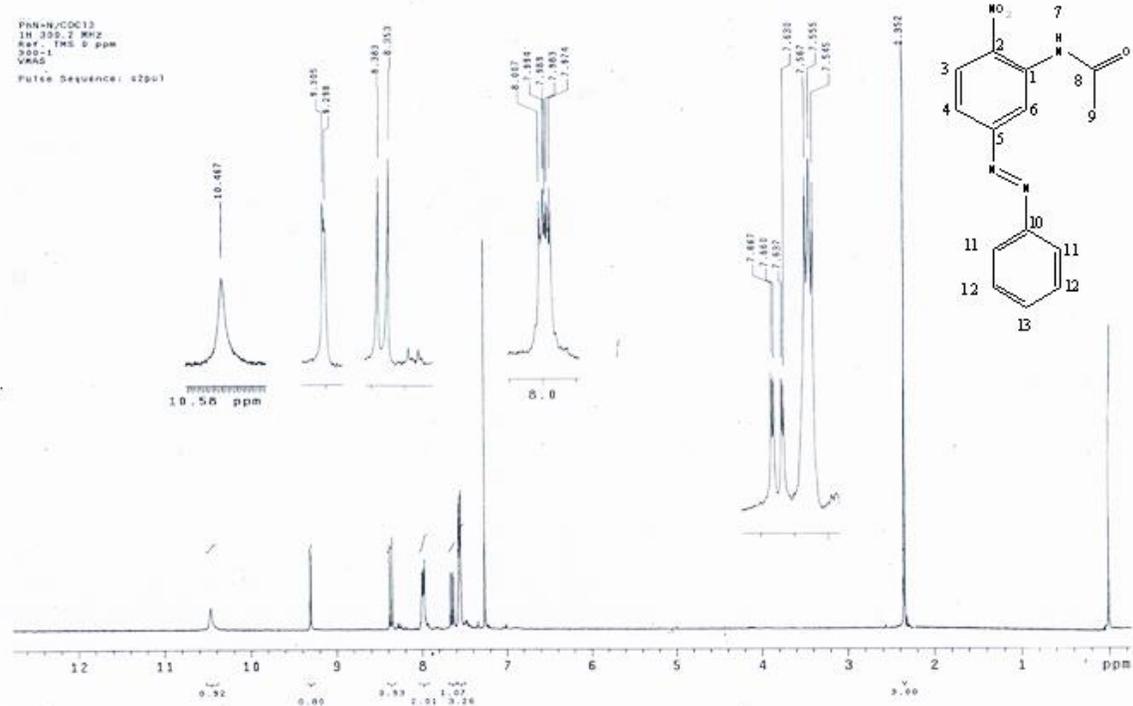
Data:1344 ACM-13
 Sample Name:Dr Makdonado Luis A
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determino m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0.0]

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 200, ¹⁴N:0 .. 4, ¹⁶O:0 .. 3

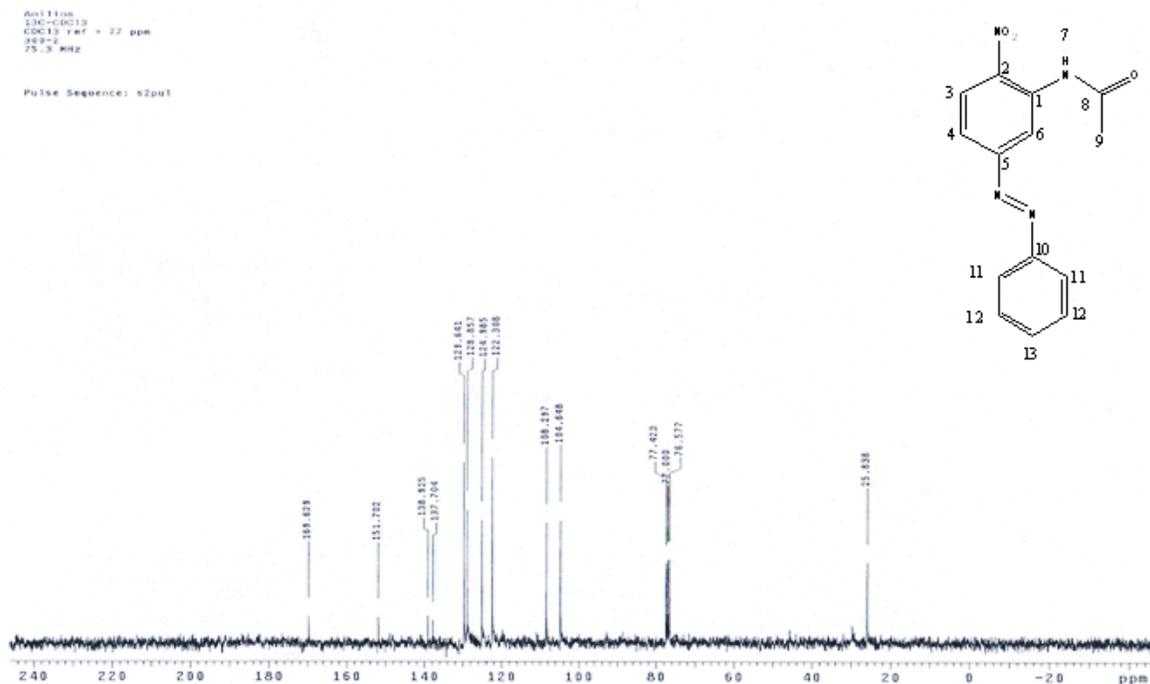


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
285.09936	33896.50	285.09876	0.59	2.07	¹² C ₁₄ ¹ H ₁₃ ¹⁴ N ₃ ¹⁶ O ₃	10.5

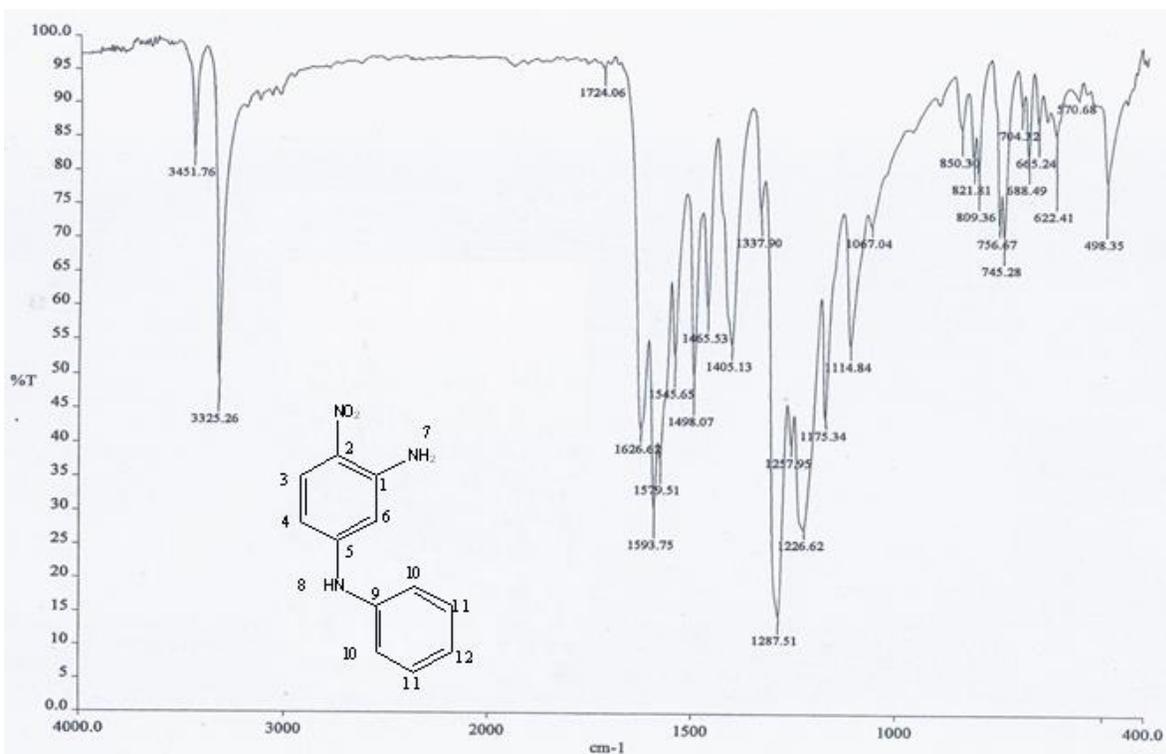
Anexo 13. Espectro de masas, alta resolución, DART, 5-fenilazo-2-nitroacetanilida



**Anexo 14. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆ REF. DMSO-d₆),
 5-fenilazo-2-nitroacetanilida**



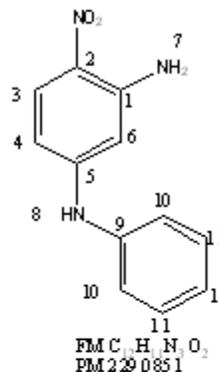
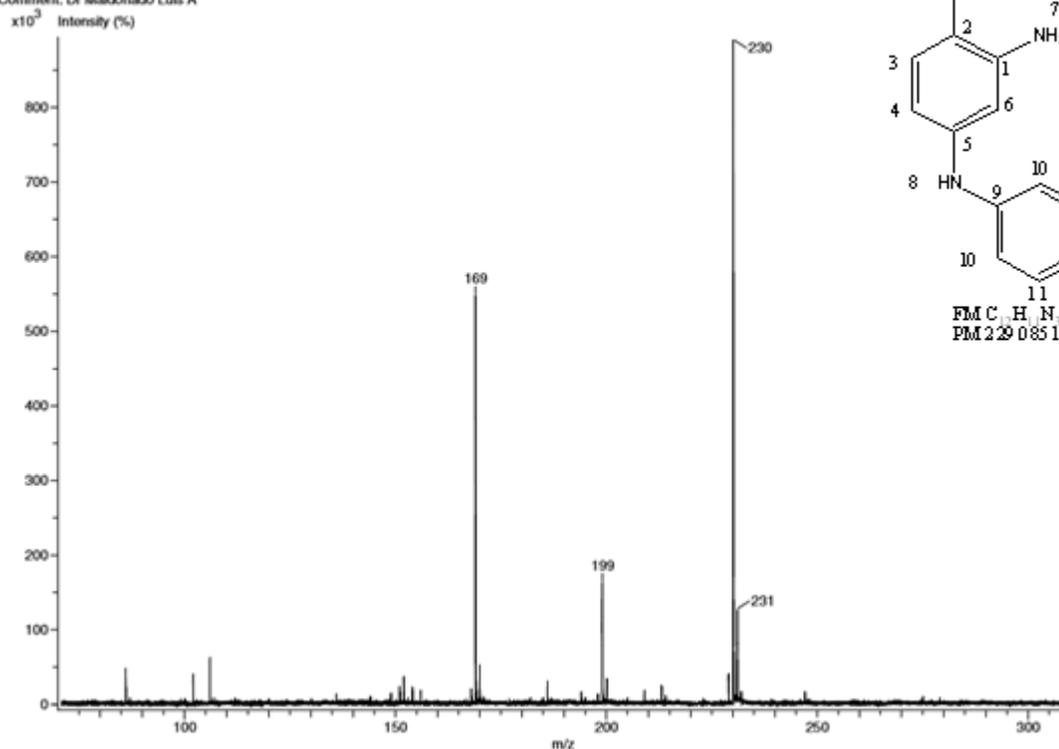
**Anexo 15. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO- d_6 ref. DMSO- d_6),
 5-fenilazo-2-nitroacetanilida**



Anexo 16. Espectro de infrarrojo, ATR, 5-Fenilamino-2-Nitroanilina

Experiment Title: -
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.14..0.15)
 Comment: Dr Maldonado Luis A

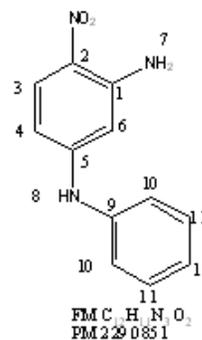
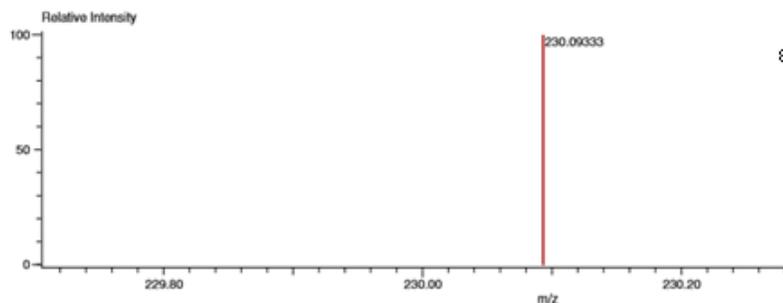
Acq. Data Name: 1202 ACM 10



Anexo 17. Espectro de masas, DART, 5-Fenilamino-2-Nitroanilina

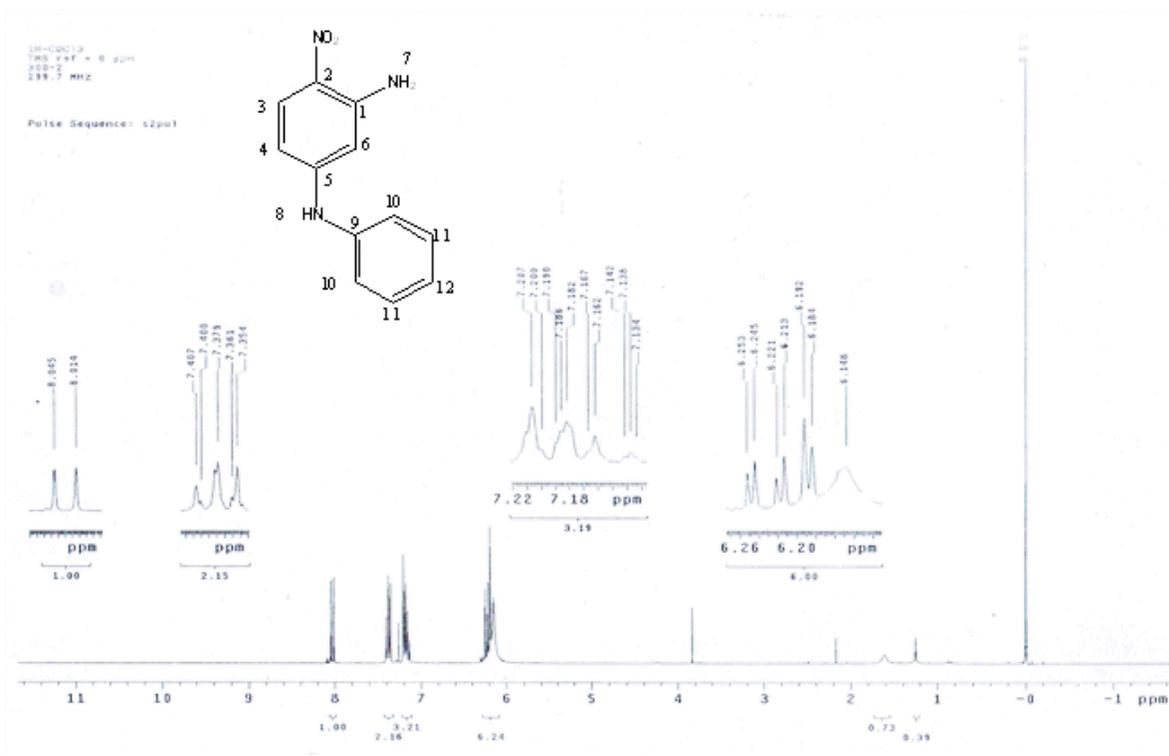
Data:1202 ACM 10
 Sample Name:Dr Maldonado Luis A
 Description:
 Ionization Modo:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu)
 Element:¹²C:0 .. 12, ¹H:0 .. 200, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 3

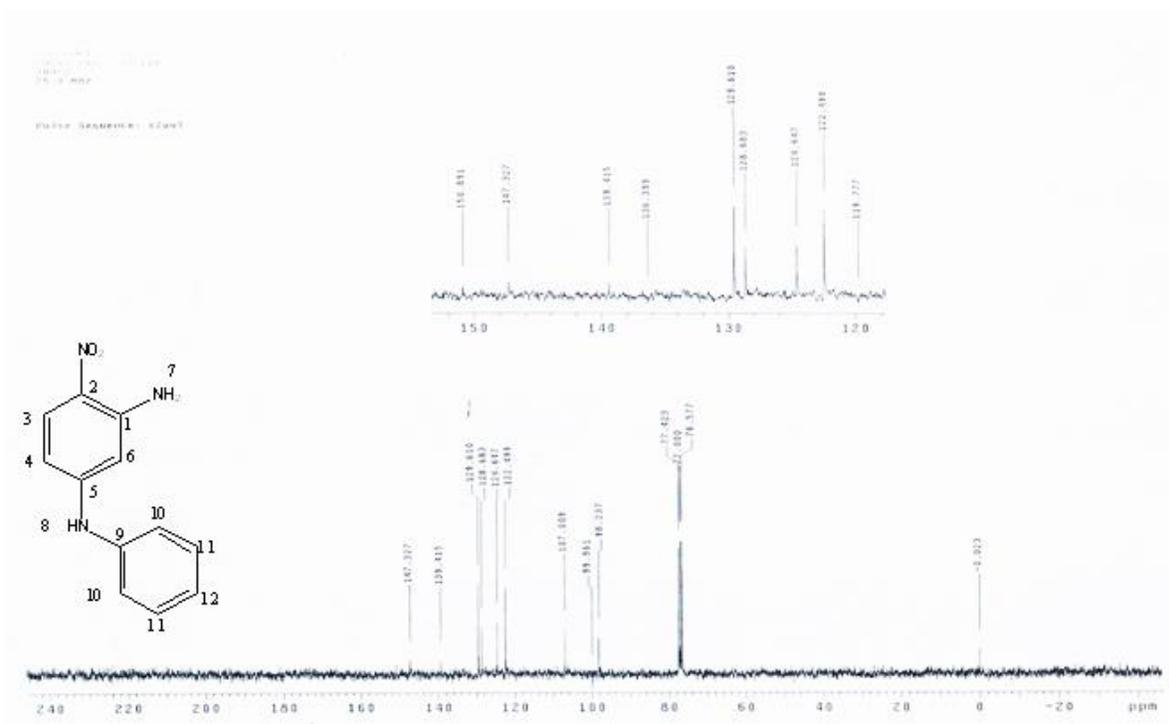


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
230.09333	48614.38	230.09295	0.38	1.67	¹² C ₁₂ ¹ H ₁₁ ¹⁴ N ₃ ¹⁶ O ₂	8.5

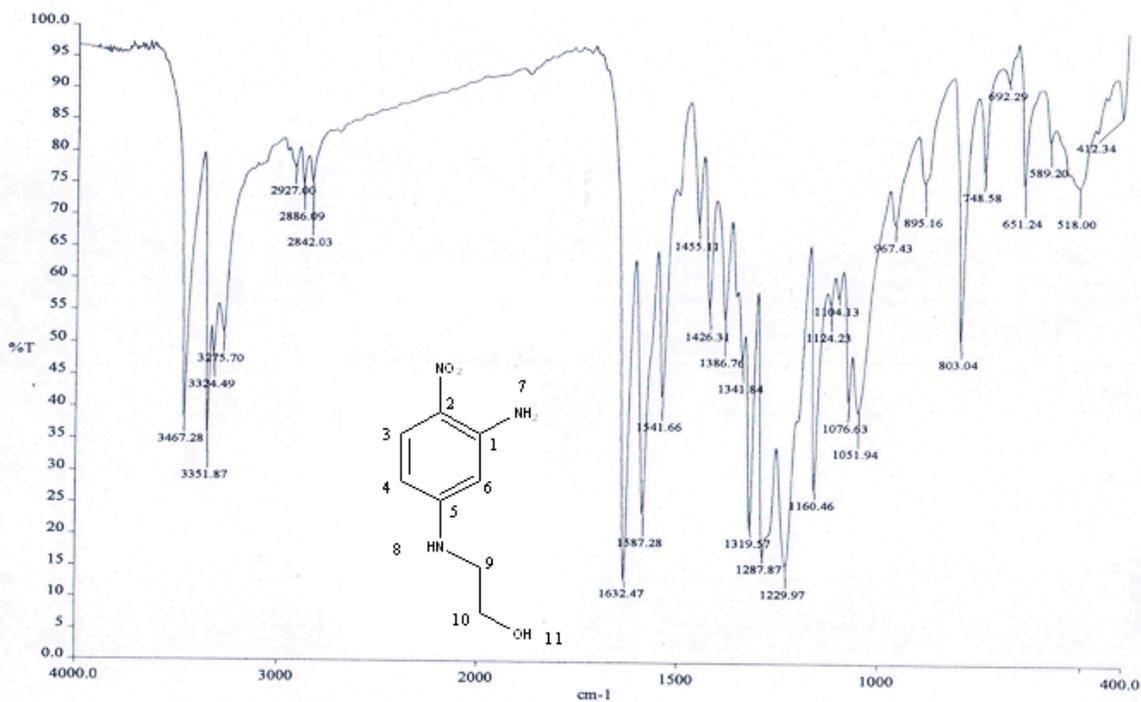
Anexo 18. Espectro de masas, alta resolución, DART, 5-Fenilamino-2-Nitroanilina



**Anexo 19. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆ REF. DMSO-d₆),
5-Fenilamino-2-Nitroanilina**



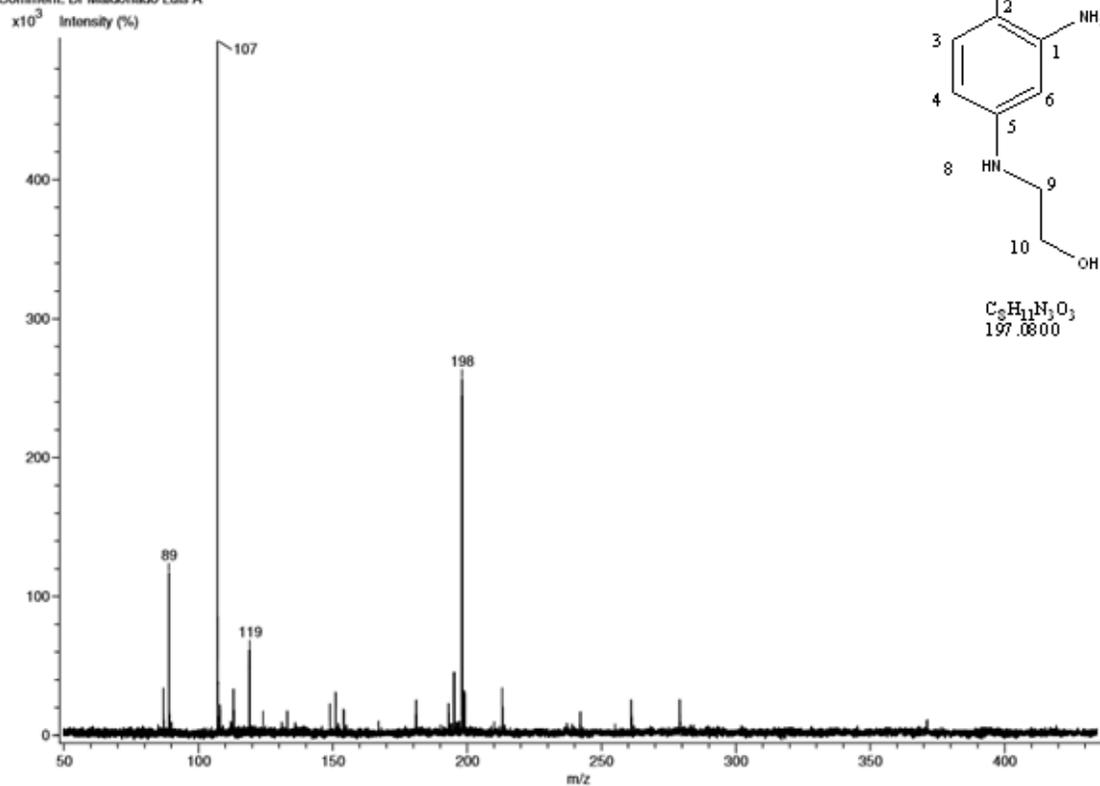
**Anexo 20 Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆),
5-Fenilamino-2-Nitroanilina**



Anexo 21. Espectro de infrarrojo, ATR, 5-Etanolamino-2-Nitroanilina

Experiment Title: -
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.89_0.90)
 Comment: Dr Maldonado Luis A.

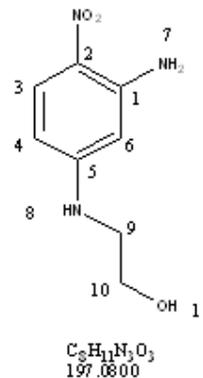
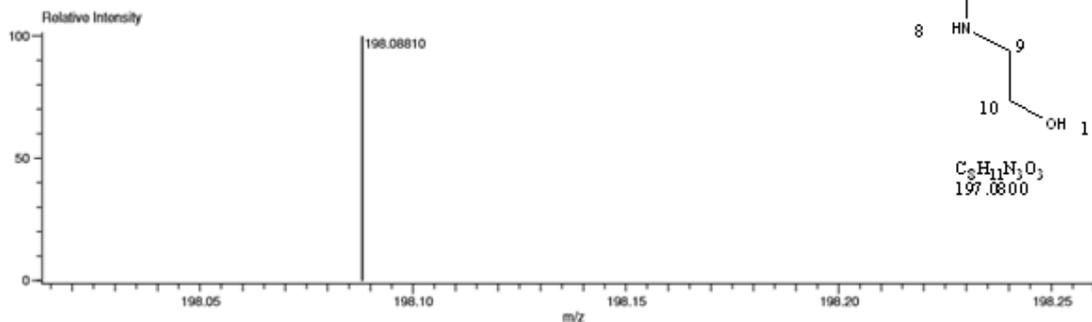
Acq. Data Name: 1204 ACM 12



Anexo 22. Espectro de masas, baja resolución, DART, 5-Etanolamino-2-Nitroanilina

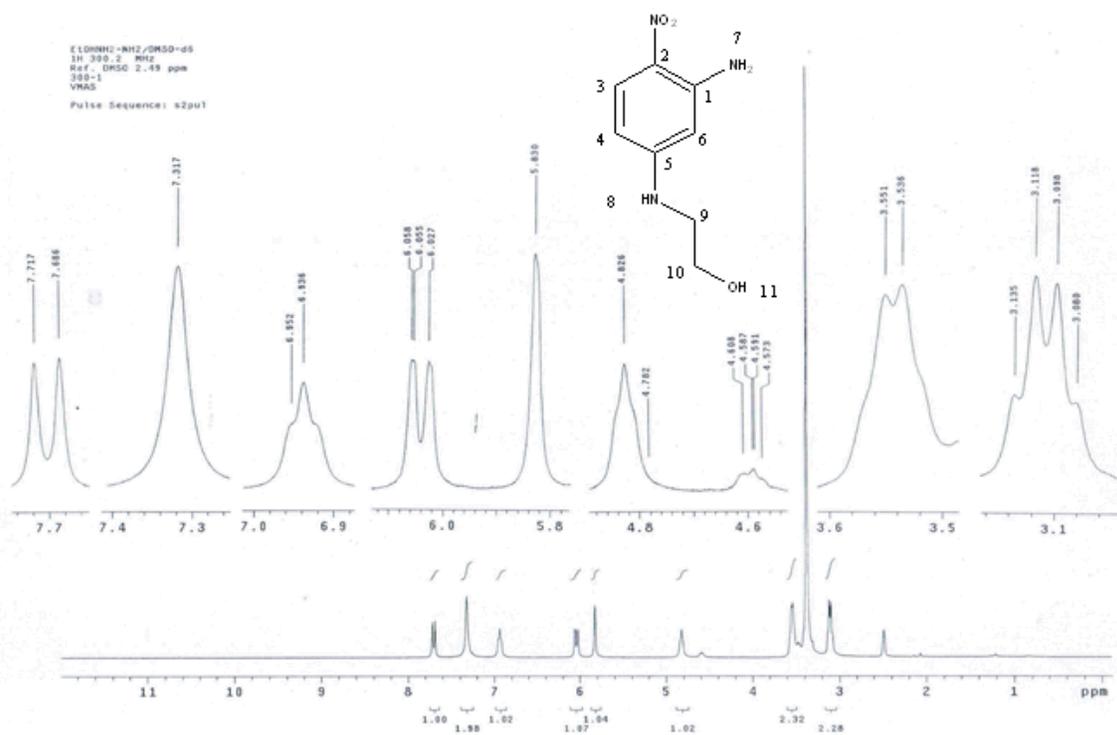
Data:1204 ACM 12
 Sample Name:Dr Maldonado Luis A
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0.0]

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 8, ¹H:0 .. 200, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 4
 Tolerance:3.00(mmu)

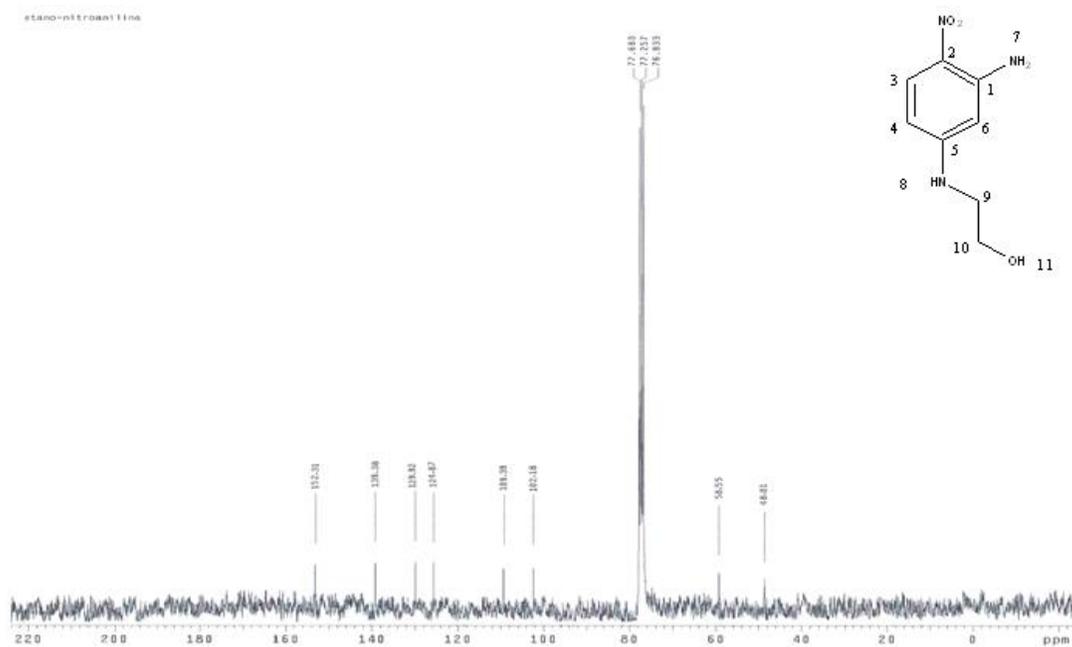


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
198.08810	16035.25	198.08787	0.24	1.20	$^{12}C_8^{14}H_{12}^{14}N_3^{16}O_3$	4.5

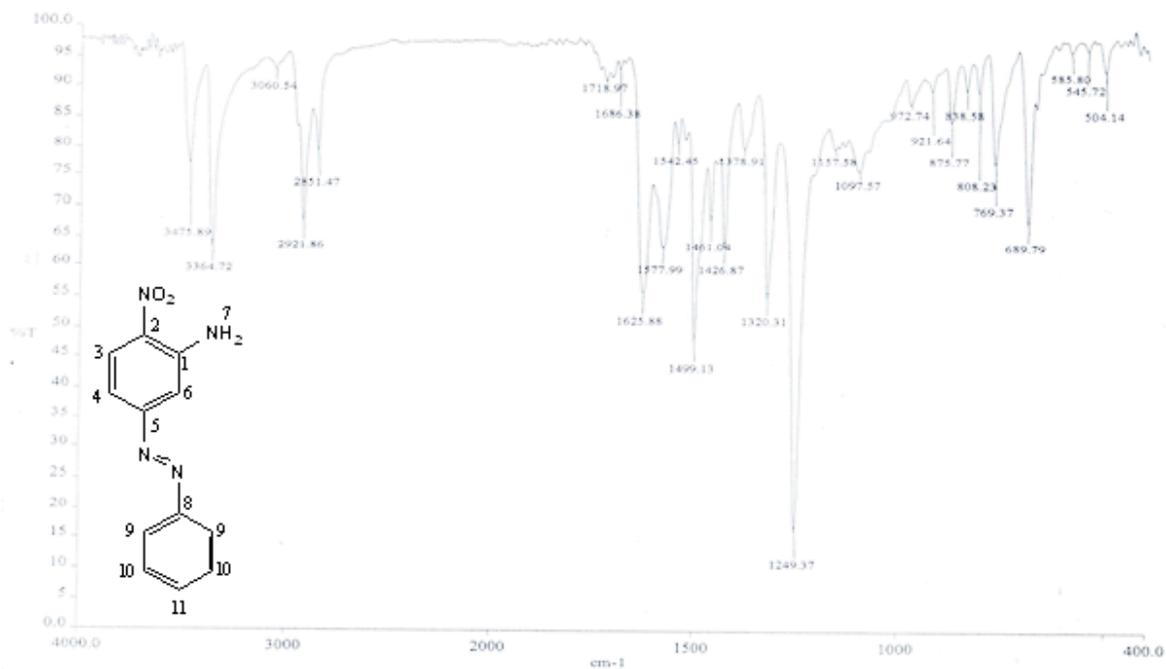
**Anexo 23. espectro de masas, alta resolución, DART,
 5-Etanolamino-2-Nitroanilina**



**Anexo 24. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆),
 5-Etanolamino-2-Nitroanilina**



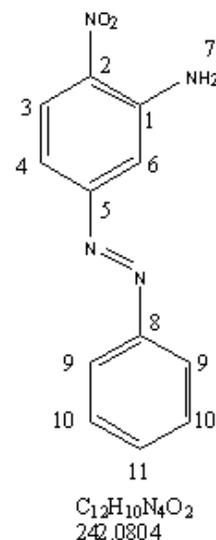
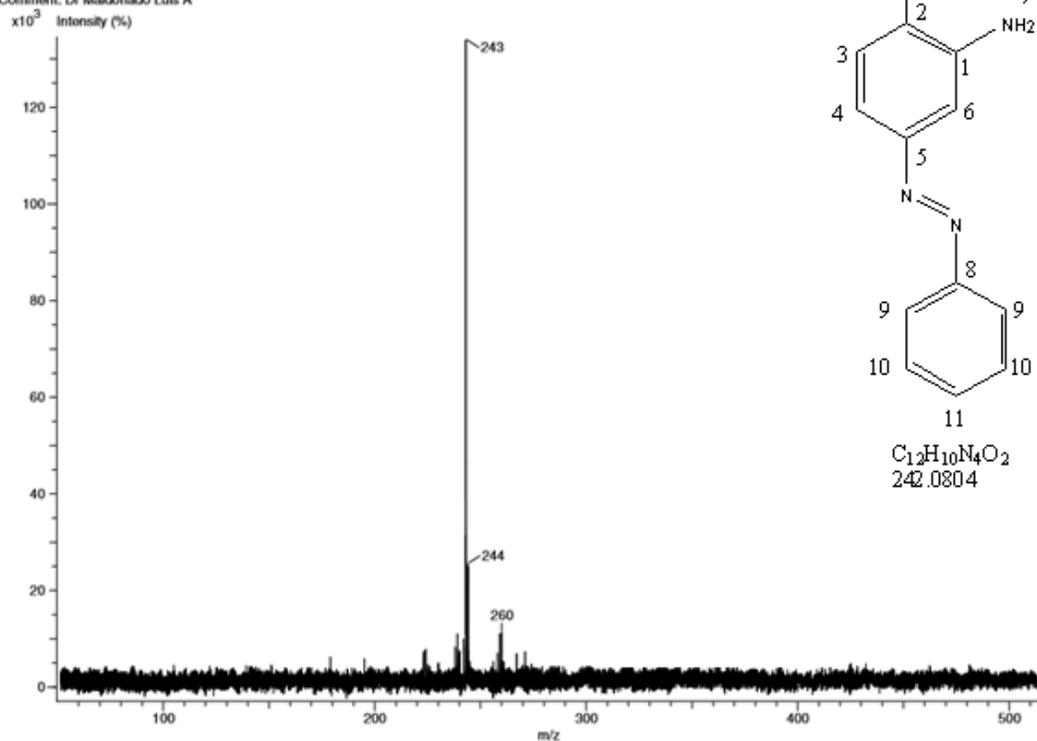
**Anexo 25. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆),
5-Etanolamino-2-Nitroanilina**



Anexo 26. Espectro de infrarrojo, ATR, 5-Fenilazo-2-Nitroanilina

Experiment Title: -
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.24..0.27)
 Comment: Dr Maldonado Luis A

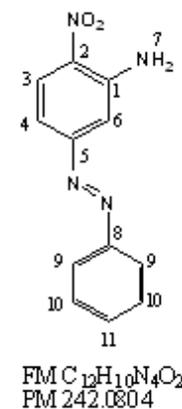
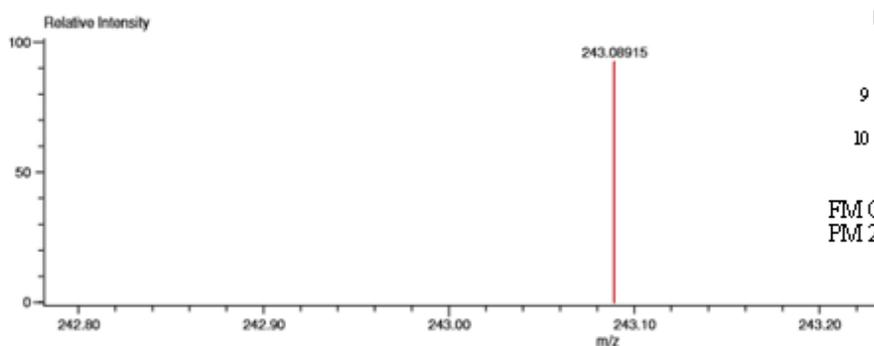
Acq. Data Name: 1345 ACM-14
 MS Tune Method Name: DART+



Anexo 27. Espectro de masas, DART, 5-Fenilazo-2-Nitroanilina

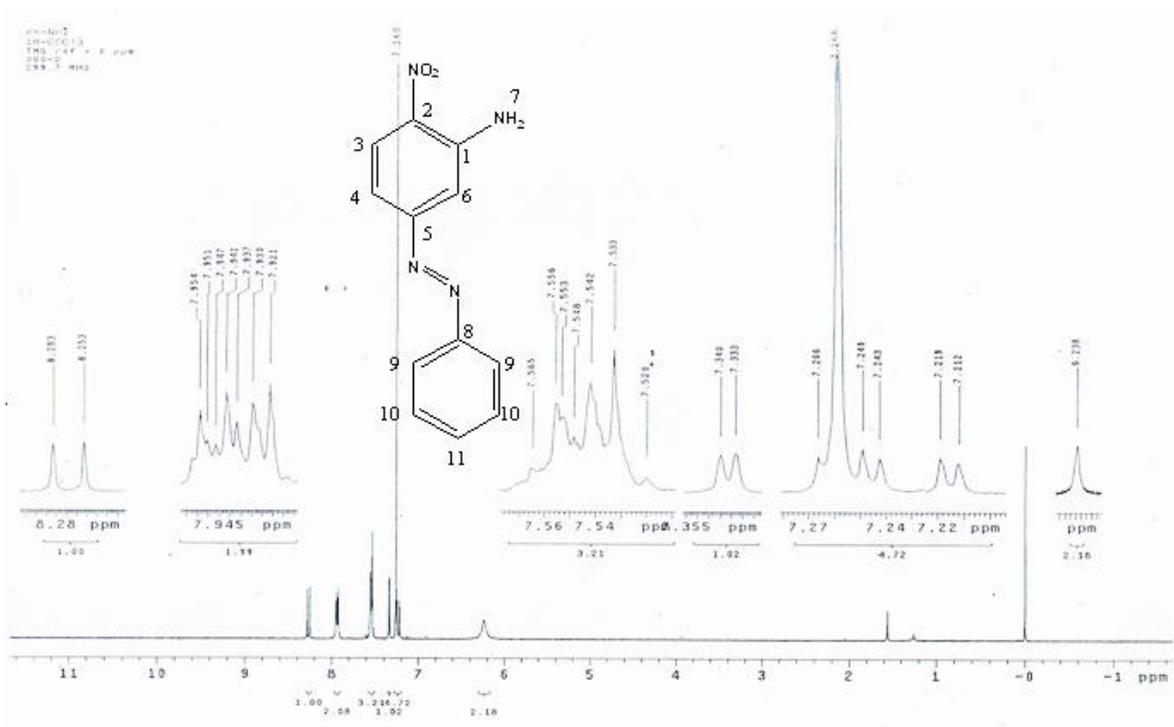
Data:1345 ACM-14
 Sample Name:Dr Maldonado Luis A
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..1)

Charge number:1
 Tolerance:3.00(mmu)
 Element: ^{12}C :0..12, 1H :0..200, ^{14}N :0..4, ^{16}O :0..3

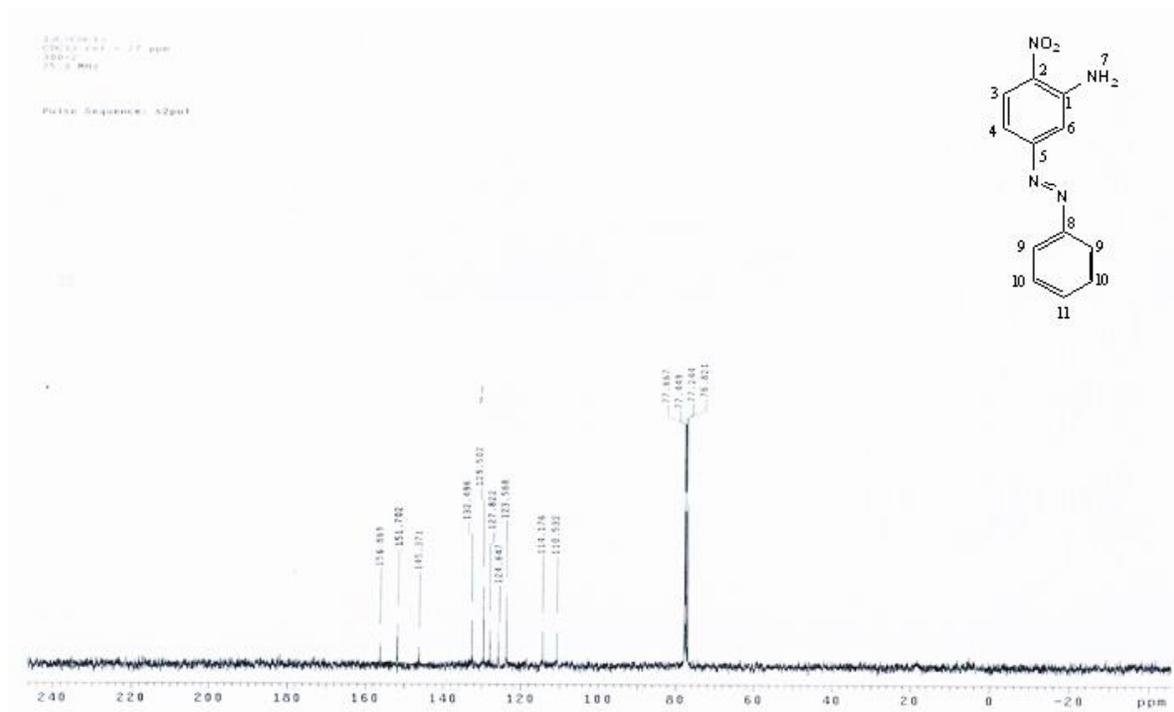


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
243.08915	1080.13	243.08820	0.95	3.90	$^{12}C_{12}^{1}H_{11}^{14}N_4^{16}O_2$	9.5

Anexo 28. Espectro de masas, alta resolución, DART, 5-Fenilazo-2-Nitroanilina



**Anexo 29. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆ REF. DMSO-d₆),
5-Fenilazo-2-Nitroanilina**



**Anexo 30. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆),
5-Fenilazo-2-Nitroanilina**