



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

Optimización de la reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática para obtener el 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno empleando diferentes fuentes de energía y aplicando el Diseño Factorial  $2^k$ .

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A**

**BRENDA GABRIELA VELÁZQUEZ NARVÁEZ**

Dra. Elvira Santos S.

Director

M. en C. Rodolfo Carreón S.

Asesor



MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO.

2017



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.

Financiado por DGAPA-PAPIME, número de Proyecto PE210215.

## Tabla de contenido.

<b>1. INTRODUCCIÓN.</b>	1
<b>2. MARCO TEÓRICO.</b>	3
2.1. Sustitución Nucleofílica Aromática.	3
2.1.1. Mecanismo para la Sustitución Nucleofílica Aromática.	3
2.1.2. Cinética.	5
2.1.3. Efecto de la Estructura del Sustrato.	5
2.1.4. Efecto del Grupo Saliente (X).	6
2.2. Calentamiento Térmico: Reflujo.	7
2.3. Calentamiento por Microondas.	8
2.4. Ultrasonido.	10
2.5. Cromatografía de Gases (CG).	11
2.5.1. Componentes del Cromatógrafo de Gases.	12
2.5.2. Columnas.	13
2.5.3. Detectores.	14
2.6. Análisis Cualitativo para Cromatografía de Gases.	16
2.7. Análisis Cuantitativo para Cromatografía de Gases.	16
2.7.1. Método del Factor de Respuesta.	16
2.7.2. Método del Estándar Interno.	17
2.7.3. Método de Adición de un Estándar.	18
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b>	19
<b>4. HIPÓTESIS DE TRABAJO.</b>	19
<b>5. OBJETIVOS.</b>	20
5.1. Objetivo General.	20
5.2. Objetivos Particulares.	20
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	21
6.1. Diseño de Estudio.	21
6.1.1. Tipo de Estudio.	21
6.2. Universo de Estudio.	21
6.2.1. Población de Estudio.	21
6.3. Variables.	21
6.3.1. Constantes.	21
6.4. Reactivos.	22
6.5. Material y Equipo.	22
6.5.1. Material.	22
6.5.2. Equipo.	23
6.6. Reacción para la obtención del diariléter 3.	23
6.7. Metodología.	25

6.7.1. Purificación de materias primas.	25
6.7.2. Procedimiento para la obtención del difeniléter a reflujo (escala micro).	25
6.7.3. Procedimiento para la obtención del difeniléter en ultrasonido (escala micro).	26
6.7.4. Procedimiento para la obtención del difeniléter en horno de microondas (escala micro).	27
6.7.5. Método Analítico: Cromatografía de Gases (CG).	28
6.7.6. Curva de Calibración y Estándar Interno.	28
6.7.7. Preparación de las Muestras.	29
6.7.8. Análisis por Cromatografía de Gases (CG).	29
6.7.9. Análisis por Cromatografía en Capa Fina.	30
6.7.10. Optimización de la reacción por diferentes fuentes de energía, mediante el diseño factorial $2^k$ (escala micro y semimicro).	30
6.8. Análisis Estadístico.	31
6.8.1. Diseño Factorial.	31
6.8.2. El diseño $2^2$ .	32
6.8.2.1. El Modelo de Regresión.	34
6.8.3. El diseño $2^3$ .	35
6.8.3.1. El Modelo de Regresión.	37
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	<b>38</b>
7.1. Resultados de los rendimientos de la obtención del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno (escala micro).	38
7.2. Diseño Factorial $2^2$ : Reflujo (escala micro).	40
7.3. Diseño Factorial $2^2$ : Ultrasonido (escala micro).	43
7.4. Diseño Factorial $2^3$ : Microondas (escala micro).	46
7.5. Optimización de la reacción para la obtención del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno (escala micro y semimicro).	50
7.5.1. Cálculos del tiempo para la optimización del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno a reflujo.	50
7.5.2. Cálculos del tiempo para la optimización del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en ultrasonido.	51
7.5.3. Cálculos del tiempo para la optimización del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en microondas.	52
7.6. Resultados de la Optimización para la obtención del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno (escala micro y semimicro).	53
<b>8. CONCLUSIONES.</b>	<b>55</b>
<b>9. REFERENCIAS.</b>	<b>57</b>
<b>10. ANEXO.</b>	<b>60</b>

## Índice de Figuras.

<b>FIGURA</b>		<b>PÁGINA</b>
1	Sustitución Nucleofílica Aromática.	3
2	Estructuras en resonancia de la Sustitución Nucleofílica Aromática.	5
3	Esquema general de reacción.	23
4	Mecanismo de reacción para la obtención de 2,4- dinitro-1-fenoxibenceno.	24
5	Diagrama de Pareto para reflujo.	41
6	Diagrama de Pareto para ultrasonido.	44
7	Diagrama de Pareto para horno de microondas.	48

## Índice de Tablas.

<b>TABLA</b>		<b>PÁGINA</b>
<b>1</b>	Propiedades de detectores para cromatografía de gases.	15
<b>2</b>	Factores experimentales seleccionados.	21
<b>3</b>	Sustancias: reactivos, disolventes y gases.	22
<b>4</b>	Material.	22
<b>5</b>	Equipo e Instrumentos.	23
<b>6</b>	Condiciones para el procedimiento a reflujo.	26
<b>7</b>	Condiciones para el procedimiento en ultrasonido.	26
<b>8</b>	Condiciones para el procedimiento en horno de microondas.	27
<b>9</b>	Signos para calcular los efectos en el diseño 2 <sup>2</sup> .	34
<b>10</b>	Signos para calcular los efectos del diseño 2 <sup>3</sup> .	37
<b>11</b>	Rendimientos de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno a reflujo (escala micro).	38
<b>12</b>	Rendimientos de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en microondas 700 W (escala micro).	38
<b>13</b>	Rendimientos de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en microondas 1250 W (escala micro).	39
<b>14</b>	Rendimientos de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en ultrasonido (escala micro).	39
<b>15</b>	Determinación del efecto de dos factores (A: cantidad de nucleófilo, B: tiempo de reacción) sobre el rendimiento del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno a reflujo (escala micro).	40
<b>16</b>	Análisis de varianza de los resultados de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno a reflujo.	40
<b>17</b>	Determinación del efecto de dos factores (A: cantidad de nucleófilo, B: tiempo de reacción) sobre el rendimiento del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en ultrasonido (escala micro).	43
<b>18</b>	Análisis de varianza de los resultados de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en ultrasonido.	43
<b>19</b>	Determinación del efecto de tres factores (A: cantidad de nucleófilo, B: tiempo de reacción y C: potencia) sobre el rendimiento 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en microondas (escala micro).	46
<b>20</b>	Análisis de varianza de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en horno de microondas.	47
<b>21</b>	Resultados de los rendimientos de la optimización (escala micro).	53
<b>22</b>	Resultados de los rendimientos de la optimización (escala semimicro).	54
<b>23</b>	Análisis de varianza para un modelo factorial de dos factores con efectos fijos.	60
<b>24</b>	Análisis de varianza del modelo de tres factores con efectos fijos.	60
<b>25</b>	Datos de la curva de calibración.	61
<b>26</b>	Resultados de la concentración y área: muestra/estándar interno.	61

## Índice de Gráficas.

<b>GRÁFICA</b>		<b>PÁGINA</b>
1	Interacción Cantidad de fenol . Tiempo para reflujo.	42
2	Residuales para reflujo.	42
3	Interacción Cantidad de fenol . Tiempo para ultrasonido.	45
4	Residuales para ultrasonido.	45
5	Interacción Cantidad de fenol . Tiempo . Potencia para horno de microondas.	49
6	Residuales para horno de microondas.	49

## 1. INTRODUCCIÓN.

Los difeniléteres tienen diversas aplicaciones, por ejemplo, como medios de transferencia de calor, productos químicos intermedios en herbicidas, también se emplean en el proceso de producción de poliésteres, los éteres poliméricos son plásticos moldeables útiles.<sup>1</sup>

El propósito del proyecto fue determinar los factores que optimizan la obtención del difeniléter, 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno, mediante el diseño factorial  $2^k$  y evaluar el efecto de las variables sobre la respuesta, es decir, el rendimiento total de la reacción. Por ejemplo, cuando el 2,4-dinitroclorobenceno es tratado con hidróxido de sodio en medio acuoso o solo, la reacción no ocurre. Sin embargo, si esa mezcla es calentada aproximadamente a 100 °C, sucede una reacción de sustitución, transformando el 2,4-dinitroclorobenceno en 2,4-dinitrofenol. Y se considera como uno de los métodos comerciales para la producción de derivados del fenol, a pesar de las condiciones de reacción drásticas.<sup>2</sup>

El procedimiento a seguir fue delimitar los factores o condiciones de reacción de relevante importancia (cantidad de reactivo, tiempo de reacción, fuente de energía, temperatura, presión, estructura de las materias primas, tipo de catalizador, disolvente), con las variables seleccionadas se desarrolló un diseño factorial  $2^k$  y se efectuó experimentalmente. A los productos obtenidos en escala micro, se les determinaron las condiciones para cuantificarlos por cromatografía de gases; se empleó el modelo del diseño factorial para la optimización de la reacción y evaluación de los factores, para conocer el efecto de las variables a través del análisis de varianza. Y por último, con los datos obtenidos teóricamente, se realizaron los experimentos a mayor escala (escala semimicro).

La optimización de la reacción de sustitución nucleofílica aromática se hizo con base a los siguientes puntos:

- I. Reducir la cantidad de materias primas empleadas (sólidos y disolventes), además de bajar los costos.
- II. Disminuir el tiempo de reacción o hacerlo adecuado al horario de clase de laboratorio.
- III. Conocer y manejar diferentes fuentes de energía como los equipos de microondas, ultrasonido y la convencional térmica a reflujo, que éstas sean más amigables con el medio ambiente y que sea reproducible el proceso.

Otra de las finalidades, fue la implementación de un procedimiento distinto en la forma de desarrollar una síntesis que incluyera química verde, en las prácticas de laboratorio de Química Orgánica.

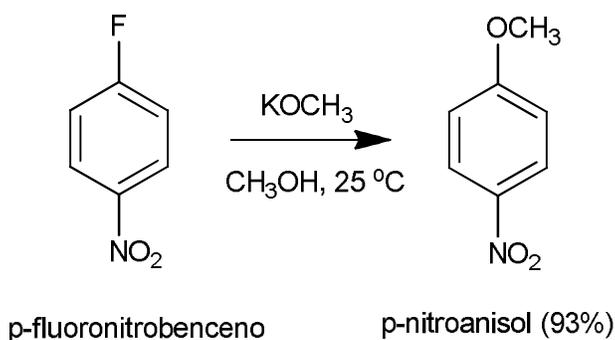
Y fue entre 1996 y 1997 que el término Química verde se usó por primera vez. De acuerdo con la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry) la definición expone que: La química verde es la invención, diseño y aplicación de productos químicos y procesos que reducen o eliminan el uso y generación de sustancias peligrosas.<sup>3</sup>

## 2. MARCO TEÓRICO.

### 2.1 Sustitución Nucleofílica Aromática.

#### 2.1.1 Mecanismo para la Sustitución Nucleofílica Aromática.

Existen dos pasos esenciales en la Sustitución Nucleofílica Aromática: el ataque de un nucleófilo al anillo para generar el carbanión, y la expulsión del grupo saliente de este carbanión para obtener el producto final sustituido (*Figura 1*).



**Figura 1.** Sustitución Nucleofílica Aromática.<sup>4</sup>

En una sustitución nucleofílica aromática, el compuesto intermediario verdadero, es una estructura que contiene carbono tetraédrico y la carga negativa que se distribuye alrededor del anillo, es relativamente estable, por lo que corresponde a un mínimo energético. El desplazamiento comprende dos etapas, la primera de las cuales es mucho más lenta que la segunda.<sup>5</sup>

Para la formación del estado de transición se requiere de gran energía y sólo se forma con condiciones de reacción vigorosas (altas temperaturas, altas presiones, largos tiempos de reacción)<sup>6</sup>. Después de la eliminación del grupo saliente, se obtiene el primer producto de sustitución. El intermediario carbaniónico es el resultado del ataque nucleofílico en un anillo aromático y a la reacción global se le llama **Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr)**.

Generalmente las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática en haluros de arilo no activados son particularmente difíciles. Estas usualmente requieren ciertas condiciones, las cuales producen rendimientos bajos; sin embargo, se convierten en

operativas cuando los sustratos son activados por sustituyentes atractores de electrones.<sup>7</sup> El hecho de que tales condiciones severas sean requeridas, indica que esta reacción de sustitución nucleofílica tiene una energía de activación alta para el ataque inicial al anillo aromático.<sup>2</sup>

El nucleófilo ataca al carbono que tiene al grupo saliente desde una trayectoria que es perpendicular al anillo aromático. El ataque nucleofílico forma un carbanión intermediario estabilizado por resonancia llamado complejo de Meisenheimer, en honor al químico alemán Jakob Meisenheimer (1876-1934), quien propuso su estructura correcta.<sup>8</sup>

En una reacción de sustitución nucleofílica aromática, el nucleófilo que se adhiere debe formar un enlace covalente más fuerte que el del grupo saliente, porque el grupo con el enlace más débil de los dos será el que se elimine del compuesto intermediario.<sup>9</sup>

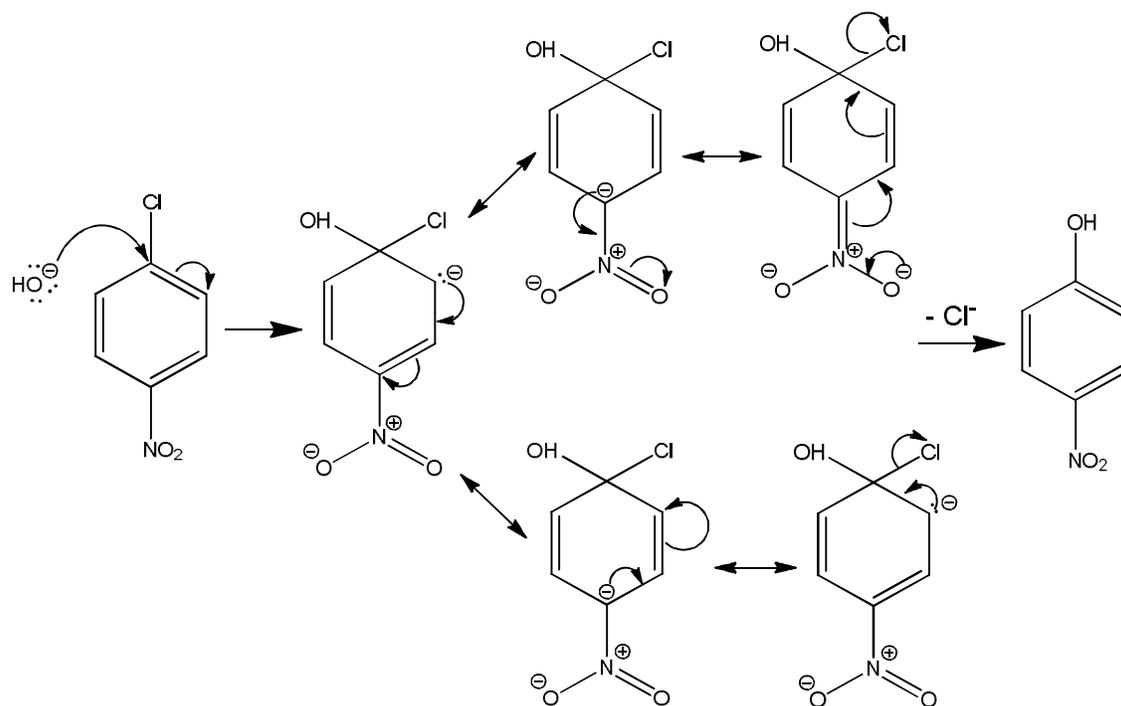
Se necesitan nucleófilos fuertes para la sustitución nucleofílica aromática y la velocidad de reacción será proporcional a la concentración del nucleófilo. Como consecuencia, el nucleófilo estará implicado en el estado de transición. Los sustituyentes sustractores de electrones (como el grupo nitro) facilitan la sustitución nucleofílica aromática, lo que sugiere que en el estado de transición hay una carga negativa en el anillo.

Cuando el nucleófilo ataca al carbono que va enlazado al grupo saliente, se forma un complejo sigma cargado negativamente. La carga negativa está deslocalizada entre los carbonos *orto* o *para* del anillo y esta deslocalización puede extenderse hacia los grupos sustractores de electrones (nitro).<sup>10</sup>

Un sustituyente que sustrae electrones hace que el anillo sea menos rico en electrones y más atractivo frente a un nucleófilo atacante.

Las estructuras en resonancia de este intermediario (*Figura 2*) muestran que un grupo atractor de electrones conduce a una mayor estabilización del intermediario carbaniónico, cuando está como sustituyente en *orto* o *para* que cuando está como

sustituyente en *meta*. Cuando el sustituyente es *orto* o *para*, la carga negativa está en posición adyacente al grupo atractor en electrones en una estructura en resonancia.<sup>11</sup>



**Figura 2.** Estructuras en resonancia de la S<sub>N</sub>Ar.<sup>10</sup>

### 2.1.2 Cinética.

Los estudios cinéticos de muchas reacciones descritas han demostrado que siguen una ley de velocidad de segundo orden. La cinética de segundo orden, se interpreta como una etapa bimolecular que es la determinante de la velocidad (etapa de adición), en la cual el nucleófilo y el haluro de arilo están involucrados.<sup>4</sup>

### 2.1.3 Efecto de la Estructura del Sustrato.

El grupo nitro es el grupo atractor de electrones de elección, para las reacciones de sustitución nucleofílica aromática y los sustratos más comunes son los 2,4-dinitrofenilhaluros.

Un grupo nitro es un electroattractor que favorece la sustitución nucleofílica aromática, donde estabiliza al intermedio clave, el anión. Un grupo nitro es un electroattractor en la sustitución electrofílica aromática, donde desestabiliza claramente al intermedio clave, el catión. Por lo tanto, este grupo se comporta de la misma forma en ambas reacciones: atrae electrones.

Otros grupos electroattractores que se comportan como el grupo  $\text{NO}_2$ , cuando se encuentran *orto* o *para* con respecto al grupo saliente son:  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COR}$ .<sup>5</sup>

Los efectos de los grupos atractores de electrones en posiciones *orto* y *para* son aditivos, estabilizarán los reactivos intermediarios y aumentan la velocidad de reacción, por ejemplo, mientras haya más grupos nitro, significa una sustitución nucleofílica aromática más rápida.

#### **2.1.4 Efecto del Grupo Saliente (X).**

La naturaleza del grupo saliente (X) afecta la velocidad con la cual el nucleófilo reacciona, en algunos experimentos indirectamente se ejemplifica como la electronegatividad del grupo saliente influye en la intensidad del enlace. Un incremento en la electronegatividad de X, causa una disminución en la densidad electrónica del sitio de reacción, resultando un ataque rápido por el nucleófilo.<sup>12</sup>

Entre los halógenos, el flúor es generalmente el mejor de los grupos salientes que otros halógenos. El orden es frecuentemente  $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ .<sup>12-14</sup>

El flúor es el elemento más electronegativo de los halógenos, así que un átomo de carbono enlazado al flúor, tendrá una carga parcial positiva mayor que en el caso de los otros halógenos. El átomo de carbono más positivo, es el que se esperaba que reaccionara más rápido con los nucleófilos. El efecto donador de electrones del flúor,

también se espera que establezca el anión intermediario, y es el más pequeño de los halógenos, así sus efectos estéricos se reducen al mínimo.<sup>15</sup>

Para que una reacción ocurra, las moléculas deben colisionar con la orientación geométrica exacta y con suficiente energía. El calentamiento provee a la reacción, un incremento en la energía molecular cinética, proporcionado por una manta de calentamiento, un baño de aceite o microondas; esto aumenta la temperatura y el número de colisiones. Además la agitación, se refiere a un incremento de la transferencia de masa.

Una elevación de la temperatura, da como resultado un aumento en la velocidad de reacción, así es como más moléculas poseen suficiente energía para superar la barrera de la energía de activación.<sup>16</sup>

## **2.2 Calentamiento Térmico: Reflujo.**

Los métodos convencionales dependen de la transferencia de calor de una fuente de alimentación externa, como una placa o manta de calentamiento, a través de un vaso (por ejemplo, vaso de precipitados o matraz bola).

La eficiencia de esta transferencia es dependiente de la conductividad térmica del material de vidrio. Dentro del vaso de reacción, la solución cercana a la pared está a una temperatura superior, y así la agitación es empleada para dispersar el calor por toda la mezcla de reacción. El vaso con la reacción está a una temperatura mayor que la solución, y un gradiente de temperatura se puede desarrollar dentro de la muestra, con regiones potenciales de temperaturas elevadas, llevando al producto o a productos de degradación.<sup>16</sup>

### **2.3 Calentamiento por Microondas.**

Las microondas son una forma de radiación electromagnética de baja energía, poseen largas longitudes de onda y frecuencias bajas. La región del microondas en el espectro electromagnético se encuentra entre la radiación infrarroja y las frecuencias de radio, corresponde a longitudes de onda de 1 cm a 1 m (frecuencias de 30 GHz a 300 MHz, respectivamente).<sup>17</sup>

La energía del microondas no es suficientemente potente para romper enlaces covalentes; es decir, la absorción por moléculas orgánicas sólo dirige a cambios de rotación, y son los niveles más altos de rotación responsables del rápido aumento de temperatura observado en el calentamiento por microondas.

Hay dos métodos por los cuáles la energía del microondas es transferida a las moléculas: rotación del dipolo y conducción iónica. La rotación del dipolo depende de la polaridad del disolvente y el compuesto.

La frecuencia de las microondas es suficientemente baja, así que los dipolos tienen suficiente tiempo para responder al campo alterno, y por lo tanto girar, pero suficientemente alta así que la rotación no precisamente sigue el campo. A medida que el dipolo reorientado se alinea con el campo, éste ya está cambiando, y una diferencia de fase causa energía que será perdida del dipolo en colisiones aleatorias. Así, dando lugar a calentamiento dieléctrico.

El mecanismo de conducción genera calor a través de resistencia a una corriente eléctrica. La oscilación del campo electromagnético genera una oscilación de electrones o iones en un conductor resultando en una corriente eléctrica. Esta corriente pone resistencia interna, la cual calienta el conductor.

Cuando la muestra irradiada es un conductor eléctrico, las partículas cargadas (electrones, iones, etc.) se mueven a través del material bajo la influencia de un campo

eléctrico, resultando en una polarización. Esta corriente inducida generará calor en la muestra debido a la resistencia eléctrica.<sup>18</sup>

Los hornos de microondas constan de una fuente de microondas (magnetron); un magnetron es un diodo termoiónico que tiene un ánodo y directamente un cátodo calentado.<sup>17</sup> También consisten de una cavidad de microondas o un aplicador (cavidad multimodal o cavidad de modo único), modalidad de agitación, sonda de sensor (par termoeléctrico o sensor IR) y un software con pantalla digital.

Los reactores multimodo (hornos de microondas domésticos) proporcionan un patrón de campo con áreas de campo de alta y baja intensidad, comúnmente referidos como puntos fríos y calientes.<sup>18</sup>

Así que, el calentamiento en microondas implica la conversión de energía eléctrica en energía cinética (térmica). Las microondas son transparentes al vidrio, entonces éstas pasan a través del material de reacción y se absorben directamente por reactivos y disolventes polares, los cuales conducen instantáneamente a localizar el calor y a una rápida elevación de la temperatura.<sup>16</sup>

El uso de unidades de microondas especialmente diseñadas para síntesis, las cuales son caras, por lo tanto son un poco difíciles de obtener; sin embargo, simples modificaciones pueden aumentar el factor de seguridad, por ejemplo un condensador para reflujo.

El principio básico detrás del calentamiento por microondas es la interacción de las partículas cargadas del material de reacción con longitudes de onda de particular frecuencia. El fenómeno de producir calor por radiación electromagnética implica una colisión o conducción y algunas veces ambas.<sup>18</sup>

Para algunas reacciones los resultados confirman que los procedimientos asistidos por microondas, resultan seguros, con rápidos tiempos de reacción, rendimientos significativamente altos porque la descomposición térmica es minimizada durante los periodos de calentamiento relativamente cortos, técnicas químicas más amigables con

el medio ambiente y la capacidad de minimizar el uso de disolventes orgánicos peligrosos.<sup>17, 19</sup>

## **2.4 Ultrasonido.**

El sonido es la transmisión de energía a través de la generación de ondas de presión acústica en el medio. Éstas son de naturaleza mecánica, esto es, requiere de un medio y las partículas en el medio vibran para transferir las ondas.

Quizás en este estado se podría definir ultrasonido, como sonido de una frecuencia, el cual sobrepasa intervalo normal auditivo humano, cerca de 16 kHz. Cabe mencionar que dos distintos rangos de ultrasonido han sido identificados para el uso en química: diagnóstico (para medidas físicas) y potencia (como influencia en la reactividad química).<sup>20</sup>

Los efectos sonoquímicos influyen en la reactividad química debido a un efecto conocido como cavitación, es decir, la creación, desarrollo y colapso implosivo de burbujas llenas de gas en un líquido como respuesta a la aplicación de un campo ultrasónico. Cuando un líquido se irradia con ultrasonido, microburbujas aparecen, crecen y oscilan extremadamente rápido e incluso colapsarán cerca de la superficie del sólido generando micro reacciones y ondas de choque. Además, en la fase líquida rodeada de partículas, el alto micro mezclado incrementará el calor y la transferencia de masa, e incluso la difusión de las especies al interior de los poros del sólido.

Básicamente, las ondas sonoras son ondas de presión. Éstas consisten en alternar ciclos de compresión y expansión. Cuando un campo acústico es aplicado a un líquido, las vibraciones sónicas crean una presión acústica a cualquier tiempo.

Durante los ciclos de presión negativa de las ondas, la distancia entre las moléculas del líquido varían (oscilan) alrededor de una posición media. Si la distancia entre las moléculas excede la distancia molecular crítica, entonces se descompone el líquido y un vacío será creado, esto es, la formación de burbujas de cavitación. Durante los

ciclos positivos de las ondas, las burbujas crecen en tamaño, debido a la presión acústica positiva y después finalmente colapsan, conduciendo a la formación de nuevos núcleos para la siguiente cavitación. Este es el mecanismo que forma la cavitación. Las ondas acústicas consisten en alternar ondas de compresión y expansión. En la expansión, el gas, el cual es atrapado en las moléculas del sólido es retirado y convertido en burbujas libres permanentes.<sup>18, 20</sup>

La aplicación de ultrasonido en sustituciones nucleofílicas aromáticas permite: disminuir el tiempo de reacción, mejorar el rendimiento de reacciones químicas, debido a que incrementa la eficiencia en el transporte de masa, modifica la superficie y el volumen de los reactivos, simplifica la elaboración de la mezcla de reacción y es posible efectuar las reacciones sonoquímicas a presión atmosférica, sin ningún calentamiento externo, condiciones extremas, ni con catálisis de metales de transición.<sup>14</sup>

## **2.5 Cromatografía de Gases (CG).**

En la cromatografía gas-líquido, el analito se mueve entre una fase móvil gaseosa y una fase líquida inmovilizada sobre la superficie de un relleno sólido inerte o en las paredes de un tubo capilar.<sup>21</sup>

Las partículas de la fase estacionaria están recubiertas de algunos de los diversos líquidos de alto punto de ebullición, cromatografía gas-líquido (CGL). La separación de los analitos depende de las distintas fracciones de tiempo que pasen disueltos en la fase líquida estacionaria. Los componentes más solubles pueden ser retenidos más tiempo ya que el gas portador no los desplaza fácilmente.

La cromatografía de gases es el método de elección para separar y analizar compuestos orgánicos con puntos de ebullición inferiores a 250 °C y los gases fijos; ambos grupos tienen presión de vapor suficientemente altas de manera que pueden ser transportados por la fase móvil gaseosa. Sin embargo, no es la presión de vapor baja lo que impide el uso de la cromatografía de gases, sino la descomposición. Cuando se

separan materiales de alto punto de ebullición, los compuestos pueden descomponerse en la columna a las temperaturas necesarias para obtener el cromatograma en un tiempo razonable.<sup>22</sup>

### **2.5.1 Componentes del Cromatógrafo de Gases.**

En la cromatografía de gases la fase móvil se denomina gas portador y debe ser químicamente inerte. El helio es el gas que se emplea con mayor frecuencia para la fase móvil, pero también se usan argón, nitrógeno e hidrógeno. Éstos fluyen de un cilindro de gas comprimido, por una vía de presión regulada del cilindro y un controlador de flujo a través de la columna que contiene la fase estacionaria, donde la separación se lleva a cabo.

El mecanismo de partición en este caso implica sólo las solubilidades relativas de la mezcla de componentes en las dos fases. También involucra la presión de vapor relativa de los compuestos.

La presión de vapor varía sustancialmente con la temperatura. Es por esto, que es útil para que sea capaz de usarse una elevada temperatura en la columna, tener un cuidadoso control de la temperatura de la columna. Por esta razón, la columna está siempre colocada en un horno dentro del instrumento. Un sistema de introducción de muestra es necesario en la cabeza de la columna, lo que permitirá que cualquier muestra de gas sea introducida hacia el interior del gas portador que fluye o que muestras de líquidos volátiles se introduzcan para que sean inmediatamente evaporadas y transportadas hacia la columna en la fase gaseosa. Este último sistema utiliza una configuración de inyección que incluye un puerto de inyección de alta temperatura equipado con una goma (septum). La muestra a separar es introducida dentro de una jeringa en microlitros con una punta biselada fina. Esta punta fina es usada para penetrar el septum para que la muestra sea introducida dentro del gas portador que fluye, y rápidamente evaporada debido a las altas temperaturas, y después llevada sobre la columna.

Finalmente, un sistema de detección se requiere al final opuesto de la columna que detectará cuando una sustancia distinta que el gas portador, eluye. Este detector puede consistir en un número de diferentes diseños, pero el propósito es generar una señal electrónica responsable para el cromatograma mostrado en la pantalla del sistema de datos y a partir del cual la información cualitativa y cuantitativa es obtenida.

La señal electrónica generada por los componentes que eluyen es suministrada dentro del sistema de datos, donde los picos aparecen en la pantalla.

Por último, es importante reconocer que hay varias zonas de calentamiento dentro del instrumento. Finalmente, el detector también debe ser calentado, principalmente para prevenir la condensación de los vapores a medida que pasan a través de él. Los detectores para cromatografía de gases están diseñados para detectar gases y no líquidos.<sup>23</sup>

### **2.5.2 Columnas.**

En cromatografía de gases se usan dos tipos generales de columnas, las empacadas y las tubulares abiertas o capilares. Las columnas cromatográficas empacadas varían de 1 m hasta 5 m de longitud, y las columnas capilares varían desde pocos metros hasta 100 m. Están construidas con sílice fundida o con acero inoxidable, pero también se usa el vidrio. A fin de poder colocarse en el interior de un horno con temperatura controlada, se les da la forma de helicoides con diámetros de 10 a 30 cm. La temperatura óptima de la columna depende del punto de ebullición de la muestra y del grado de separación requerido. Como se mencionó anteriormente, es muy importante que la columna conserve una temperatura controlada y elevada durante la corrida para prevenir la condensación de los componentes de la muestra.<sup>21</sup>

Las columnas capilares tienen diámetros internos de 0.1 a 0.53 mm y las paredes internas de las columnas suelen estar recubiertas con una película de fase estacionaria.

Las columnas capilares son de dos tipos, columnas tubulares abiertas de pared recubierta (por sus siglas en inglés, WCOT, wall-coated open tubular) y columna tubular abierta recubierta con soporte (SCOT, support-coated open tubular).

Las primeras son simplemente capilares cuya pared interna está revestida con una película de fase estacionaria. En las segundas tiene partículas sólidas de soporte en la pared interior, a su vez, éstas están recubiertas de la fase estacionaria líquida. La columna tubular abierta de capa porosa (PLOT, porous-layer open tubular) tiene una delgada capa de polímero poroso depositado sobre la superficie interna.<sup>22, 24</sup>

Ya que la interacción de los componentes de la mezcla con la fase estacionaria líquida juega un papel importante en el proceso de separación, obviamente la naturaleza de la fase estacionaria es importante. Se conoce que varios cientos de diferentes líquidos son útiles como fase estacionaria, esto significa que el analista tiene una gran diversidad cuando va a seleccionar una fase estacionaria para una separación dada.

El procedimiento usual para seleccionar la fase estacionaria, es basarse en información de la literatura, e intentar la separación bajo varias condiciones de la temperatura de la columna, longitud, velocidad de flujo del gas portador, etc., para determinar la óptima capacidad para separar la mezcla en cuestión, también se debe considerar la naturaleza polar de la mezcla dada.<sup>23</sup>

### **2.5.3 Detectores.**

A continuación, en la tabla 1 se presenta una breve descripción de los detectores de uso común, con algunas indicaciones de su sensibilidad y selectividad.

**Tabla 1.** Propiedades de detectores para cromatografía de gases.<sup>21, 22</sup>

<b>Detector</b>	<b>Muestras aplicables</b>	<b>Sensibilidad (g/s)</b>	<b>Intervalo lineal</b>
<b>Ionización de llama (FID)</b>	La mayoría de compuestos orgánicos, los contaminados con agua y óxidos de nitrógeno y azufre. Bajo ruido y destrucción de la muestra.	$10^{-13}$	$10^7$
<b>Conductividad térmica (TCD)</b>	Especies orgánicas como inorgánicas; carácter no destructivo.	$10^{-8}$	$10^5$
<b>Captura de electrones (ECD)</b>	Muestras ambientales, compuestos orgánicos que contienen halógenos, como plaguicidas y bifenilos policlorados, peróxidos, quinonas y grupos nitro.	$10^{-14}$	$10^3$
<b>Termoiónico o Nitrógeno-Fósforo</b>	Compuestos orgánicos que contienen fósforo y nitrógeno.	$10^{-8}$ - $10^{-14}$	$10^4$ - $10^7$
<b>Conductividad electrolítica (Hall)</b>	Compuestos que contienen halógenos, azufre o nitrógeno.	0.5 pg Cl/s 2 pg S/s 4 pg N/s	$10^3$ - $10^6$
<b>Fotoionización (PID)</b>	Hidrocarburos aromáticos, compuestos organosulfurados y organofosforados que se fotoionizan con facilidad.	$10^{-8}$ - $10^{-12}$	$10^5$ - $10^7$
<b>Fotométrico de llama (FPD)</b>	Contaminantes del aire y agua, plaguicidas. Selectivo a compuestos que contienen azufre y carbono. Además de halógenos, nitrógeno y metales como estaño, cromo, selenio y germanio.	$10^{-13}$	$10^2$
<b>Espectrometría de masas (CG-EM)</b>	Detector universal: componentes presentes en sistemas naturales y biológicos; identificar contaminantes del agua y estudios sobre los metabolitos de fármacos.	$10^{-12}$	Variable

## 2.6 Análisis Cualitativo para Cromatografía de Gases.

El procedimiento usual de análisis cualitativo, establece las condiciones para el experimento, quizá por ensayo y error en el propio laboratorio o por igualar las condiciones trazadas en un procedimiento dado, que resolverá todos los componentes que potencialmente pueden ser desconocidos. La idea es asimilar los datos del tiempo de retención, ya sea el tiempo de retención ordinario o la selectividad, cualquiera es apropiado para estándares (muestras puras) con eso para los desconocidos. El analista puede proceder a igualar los datos del tiempo de retención por los desconocidos a aquellos de la muestra pura, para determinar cuáles sustancias están presentes en el desconocido. Una importante precaución es que puede haber más de un componente con el mismo tiempo de retención (no separación), y aun así más experimentación puede requerirse.

## 2.7 Análisis Cuantitativo para Cromatografía de Gases.

La cromatografía de gases cuantitativa se fundamenta en la comparación de la altura o el área de un pico de un analito con los picos o áreas de uno o varios patrones. En condiciones controladas, estos dos parámetros varían en forma lineal con la concentración.

### 2.7.1 Método del Factor de Respuesta.

Para medir el llamado factor de respuesta del analito, el cual es el área generada por unidad de cantidad inyectada, tal como microlitro ( L) o microgramo ( g). El procedimiento es inyectar una cantidad conocida del analito, medida por la posición del émbolo en la jeringa ( L) o por el peso de la jeringa antes y después de la inyección ( g). El tamaño del pico que resulta es medido y dividido por:

$$11111111111111111111 = \frac{\text{tamaño del pico}}{\text{cantidad de muestra pura inyectada}}$$

La cantidad del analito en una muestra desconocida, es entonces, determinada por la medida del tamaño del pico del analito resultado de la inyección de una cantidad conocida de una muestra desconocida y dividida por el factor de respuesta del analito:

$$I_{\text{analito}} = \frac{\text{tamaño del pico}}{\text{factor de respuesta}}$$

El porcentaje del analito puede ser calculado como sigue:

$$\% \text{ analito} = \frac{\text{cantidad de analito}}{\text{total de cantidad inyectada}}$$

En este método, solo el pico del analito necesita ser medido en una mezcla de componentes con el fin de cuantificar este componente.<sup>23</sup>

### **2.7.2 Método del Estándar Interno.**

Desde que el tamaño del pico es directamente proporcional a la concentración, se podría pensar que se puede preparar una serie de soluciones estándar y obtener una curva estándar de tamaños de picos en función de las concentraciones, un método similar a la ley de Beer en espectrofotometría, por ejemplo. Pero el tamaño del pico varía con la cantidad inyectada y se considera un error, debido a la dificultad en la inyección de volúmenes consistentes. Un método que permite solucionar este problema es el método del estándar interno.<sup>21</sup> Un patrón interno es una sustancia distinta del analito; en este método, los estándares y muestras están impedidos con una cantidad constante conocida del compuesto para actuar como lo que se denomina estándar interno. El propósito del estándar interno es servir como referencia para las mediciones del tamaño del pico, de modo que pequeñas variaciones en las técnicas de inyección o volumen inyectado son compensadas por el hecho de que el pico del estándar interno y del analito sean afectados por mínima variación.<sup>22</sup>

El procedimiento es medir los tamaños de los picos de ambos, el pico del estándar interno y el del analito y después dividir el área del pico del analito por el área del pico

del estándar interno. La proporción de área así determinada es graficada contra la concentración del analito, y de ese modo se determina el analito presente en el problema.

Hay ciertas características que los estándares internos deben tener. Y se enumeran a continuación.

- a) Su pico, así como el del analito, debe ser resuelto de todos los demás picos.
- b) Su tiempo de retención debe ser cercano al del analito.
- c) Debe ser similar estructuralmente al analito.<sup>23</sup>

### **2.7.3 Método de Adición de un Estándar.**

Cantidades crecientes de estándares del analito son adicionadas a la muestra y resultan en picos con áreas, las cuales deberían mostrar un incremento con la concentración agregada.

A partir del aumento de señal se deduce cuánto analito había en la muestra problema. Este método requiere una respuesta lineal frente al analito.<sup>24</sup>

Adición de un estándar puede ser útil, particularmente, cuando la muestra a ser analizada ya contiene un componente capaz de servir como un estándar interno. Así, agregar un estándar puede usarse en conjunción con el método del estándar interno, y el estándar interno no tiene que ser independientemente adicionado a la muestra y para la serie de estándares, ya presentes. La relación de área será graficada en función de la concentración agregada y la concentración desconocida determinada por extrapolación a la proporción de área cero.<sup>23</sup>

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Llevar a cabo una sustitución nucleofílica aromática en el laboratorio puede requerir de condiciones severas de reacción y los rendimientos son muy bajos en muchas ocasiones. Con el fin de obtener y definir los niveles óptimos de los factores para alcanzar un mayor rendimiento del producto de la reacción de sustitución nucleofílica aromática (2,4-dinitro-1-fenoxibenceno) se desarrolló la metodología propuesta, aplicando un diseño factorial  $2^k$ . Ésta deberá ser reproducible y se realizará a diferente escala, optimizando el tiempo, material, equipo y reactivos asignados al laboratorio de Química Orgánica; que permita observar, analizar e interpretar el efecto de los factores que son: tiempo de reacción, cantidad de nucleófilo y potencia, a diferentes niveles, y de sus interacciones, sobre los rendimientos que se obtengan con las diferentes opciones de fuente de energía, clásica (reflujo) y las relativamente recientes (ultrasonido y microondas); así como cuantificar por medio del método analítico de cromatografía de gases los productos obtenidos, con una curva de calibración y adición de un estándar interno.

### **4. HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

El tratamiento estadístico denominado diseño factorial  $2^k$ , nos permitirá establecer las condiciones (variables) y evaluar el efecto de éstas, para optimizar una reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática, por lo que se espera que mejoren los rendimientos de la metodología descrita (a escala micro y semimicro), utilizando tres fuentes de energía diferentes: térmica a reflujo, ultrasonido y microondas, para la formación del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno, debido a que la naturaleza de la fuente de energía influye en la eficiencia de la reacción.

## **5. OBJETIVOS.**

### **5.1 Objetivo General.**

Optimizar y calcular por medio del diseño factorial  $2^k$  una reacción de sustitución nucleofílica aromática, empleada en el laboratorio de Química Orgánica, para obtener el 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno a diferente escala, bajo diferentes condiciones de tiempo de reacción, cantidad de nucleófilo y potencia, aplicando diversas fuentes de energía y cuantificando el producto por cromatografía de gases.

### **5.2 Objetivos Particulares.**

- 1) Desarrollar un diseño experimental que permita preparar el 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno, utilizando diferentes fuentes de energía (reflujo, microondas y ultrasonido).
- 2) Determinar y seleccionar las condiciones de operación del cromatógrafo para analizar las soluciones de una curva de calibración, los productos obtenidos, adicionando un estándar interno, por medio de cromatografía de gases.
- 3) Aplicar un diseño factorial  $2^k$  para la optimización de la obtención del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno.
- 4) Mediante el análisis de varianza de cada diseño factorial, evaluar el efecto de las variables seleccionadas (cantidad de nucleófilo, tiempo de reacción y potencia) y de su interacción sobre el rendimiento de la reacción.
- 5) A partir de las condiciones óptimas proporcionadas por el diseño factorial en escala micro, efectuar la preparación del producto a escala semimicro y comparar los rendimientos con la escala micro.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS.

### 6.1 Diseño de Estudio.

#### 6.1.1 Tipo de Estudio.

- Estudio experimental comparativo y aleatorio.

### 6.2 Universo de Estudio.

#### 6.2.1 Población de Estudio.

- Rendimiento del diariléter obtenido mediante diferentes fuentes de energía: 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno.

### 6.3 Variables.

**Tabla 2.** Factores experimentales seleccionados.

Variable / Factor	Nombre	Unidades	Nivel alto	Nivel bajo	
A	Cantidad de nucleófilo (Fenol)	mmol	1	0.7	
B	Tiempo de reacción	Reflujo	minutos	90	45
		Microondas	segundos	180	100
		Ultrasonido	horas	3	2
C	Potencia (Microondas)	Watts	1250	700	
Respuesta	Rendimiento de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno	%			

#### 6.3.1 Constantes.

- Cantidad de sustrato (2,4- dinitroclorobenceno).
- Volumen de disolvente (etanol).

## 6.4 Reactivos.

**Tabla 3.** Sustancias: reactivos, disolventes y gases.

Reactivo	Disolvente	Gas
Fenol (J. T. Baker)	Hexano (J. T. Baker)	Nitrógeno
2,4- dinitroclorobenceno (Sigma . Aldrich)	Acetato de etilo (Sigma . Aldrich)	(INFRA, grado ultra puro para CG)
1,3- dinitrobenceno (Sigma . Aldrich)	Etanol (Consortio Químico Mexicano)	Hidrógeno (INFRA, grado ultra puro para CG)
Hidróxido de sodio (Reactivos Química Meyer)	Acetonitrilo (Sigma . Aldrich, grado HPLC)	Aire (INFRA, grado ultra puro para CG)
Cloruro de calcio (J. T. Baker)	N, N- dimetilformamida (Sigma . Aldrich, grado HPLC)	

## 6.5 Material y Equipo.

### 6.5.1 Material.

**Tabla 4.** Material.

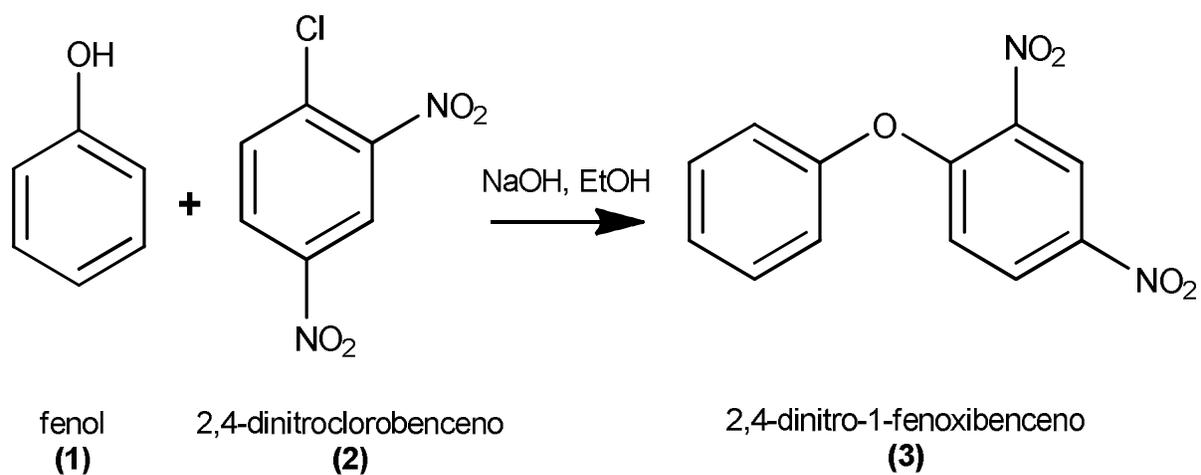
Material	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vasos de precipitados de 30 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL</li> <li>▪ Probetas de 10mL, 50 mL</li> <li>▪ Cámara de elución</li> <li>▪ Capilares</li> <li>▪ Espátulas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Embudo Büchner</li> <li>▪ Matraces kitasato</li> <li>▪ Mangueras para vacío y agua</li> <li>▪ Matraces bola de cuello largo</li> <li>▪ Trampa para gases</li> <li>▪ Pipetas graduadas de 1 mL, 2 mL, 5 mL</li> <li>▪ Pipetas volumétricas 1 mL, 2 mL</li> <li>▪ Matraces aforados de 10 mL, 25 mL</li> <li>▪ Placas de sílica gel en CCF Al (Sigma . Aldrich)</li> <li>▪ Jeringa graduada de 1-10 µL (Hamilton)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vidrios de reloj</li> <li>▪ Matraces bola de 25 mL, 250 mL</li> <li>▪ Kit de destilación (columna, refrigerante, colector)</li> <li>▪ Agitadores magnéticos</li> <li>▪ Termómetro</li> </ul>	

### 6.5.2 Equipo.

**Tabla 5.** Equipo e Instrumentos.

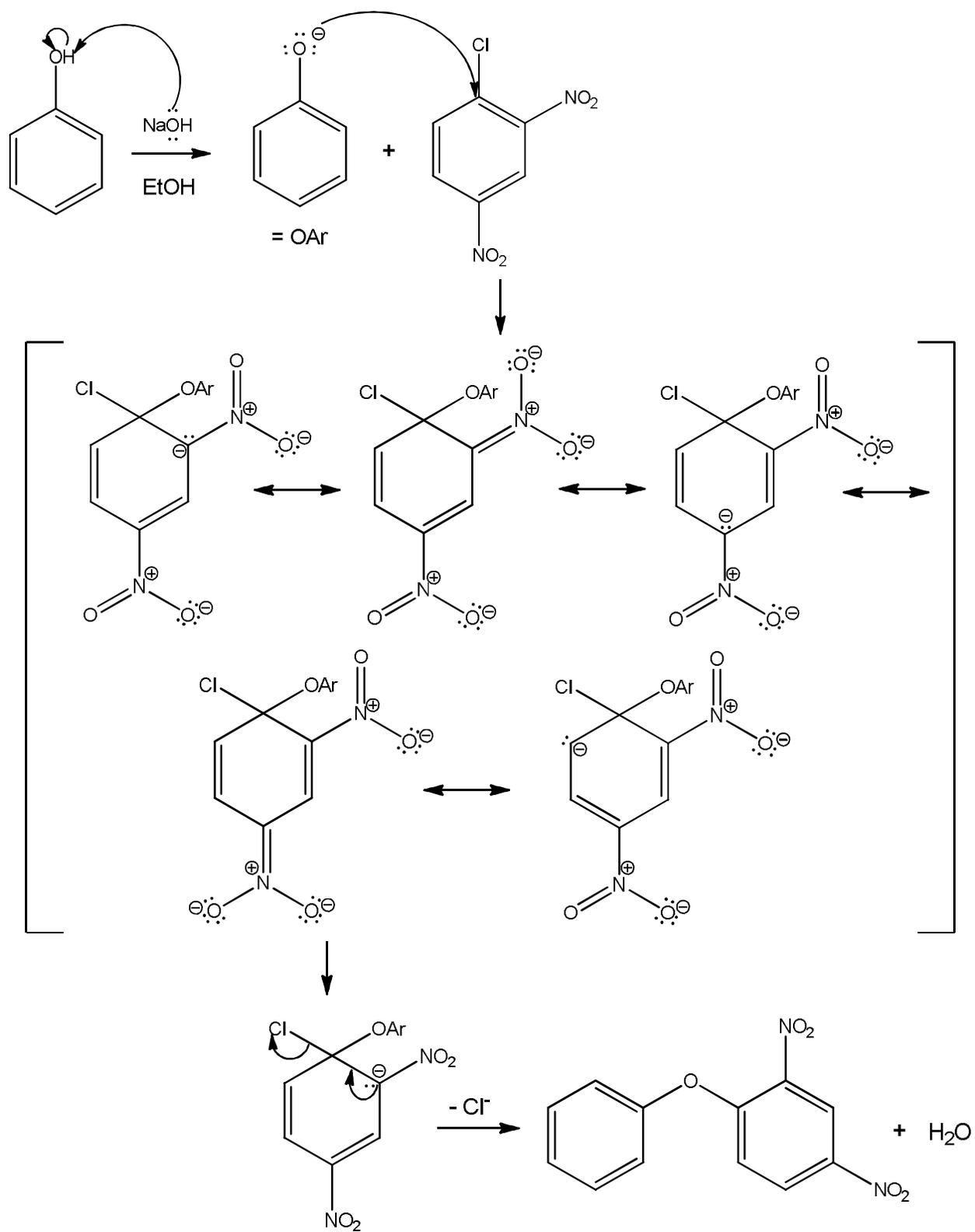
Equipo e Instrumento
<ul style="list-style-type: none"><li>• Balanza analítica (Ohaus)</li><li>• Parrilla de agitación y calentamiento</li><li>• Procesador de ultrasonido (Cole . Parmer)</li><li>• Horno de microondas de 700 y 1250 W de potencia</li><li>• Cromatógrafo de Gases (HP 5890, serie II)</li></ul>

### 6.6 Reacción para la obtención del diariléter 3.



**Figura 3.** Esquema general de reacción.

A continuación, se muestra el mecanismo de reacción:



**Figura 4.** Mecanismo de reacción para la obtención de 2,4- dinitro-1- fenoxibenceno.<sup>9</sup>

## **6.7 Metodología.**

### **6.7.1 Purificación de materias primas.**

1. Se efectuó cromatografía en capa fina (CCF) de las materias primas y se usó como fase móvil, hexano . acetato de etilo (80:20). Si las materias primas no se encontraban puras, se continuó con los siguientes pasos.
2. Para el fenol: Se pesó en una balanza analítica aproximadamente 35 g de fenol y se colocó en un matraz bola de 125 mL, con un agitador magnético; se adaptó una columna, un refrigerante, un colector y una parrilla con agitación y calentamiento, para fundir el fenol y destilarlo a vacío.

El producto puro se colectó en un matraz bola, con un tapón en atmósfera de nitrógeno o en un vial con tapa.

3. Para el 2,4- dinitroclorobenceno: Se pesaron 20 g de 2,4- dinitroclorobenceno en una balanza analítica y se agregaron en un vaso de precipitados de 250 mL, se colocó un agitador magnético y se añadieron 100 mL del disolvente; usualmente es recristalizado en etanol o metanol. Una vez disuelto el sólido, en una parrilla de agitación y calentamiento, se evaporó la mayor cantidad de disolvente, sin llegar a sequedad.

Se enfrió a temperatura ambiente y se introdujo el vaso con el producto, en un baño de hielo, hasta que precipitó, se filtró a vacío y cuando estaba completamente seco, se transfirió a un vial con tapón y se verificó su pureza por cromatografía en capa fina.<sup>25</sup>

### **6.7.2 Procedimiento para la obtención del difeniléter a reflujo (escala micro).**

1. En diferentes matraces bola de 25 mL, se colocó el fenol que actúa como nucleófilo, con hidróxido de sodio (NaOH) como base y etanol como disolvente, posteriormente se adicionó 2,4- dinitroclorobenceno, de acuerdo a la tabla 6 del plan de trabajo siguiente:

**Tabla 6.** Condiciones para el procedimiento a reflujo.

Experimento	Fenol (mmol)	Hidróxido de Sodio (mmol)	Etanol (mL)	2,4-dinitroclorobenceno (mmol)	Tiempo (minutos)
1	0.7	0.7	4	1	45
2	1	1	4	1	45
3	0.7	0.7	4	1	90
4	1	1	4	1	90

2. Se colocó grasa de silicón a la junta esmerilada del refrigerante y se adaptó en posición de reflujo con un agitador magnético dentro de cada matraz. En una parrilla eléctrica se calentó durante el tiempo indicado para cada experimento, contando a partir de que la mezcla de reacción alcanzó el punto de ebullición del disolvente.<sup>26</sup>
3. Al finalizar el tiempo, se enfrió a temperatura ambiente, se tapó con parafilm cada matraz y se puso en refrigeración para su análisis.
4. Se repitió cada experimento tres veces.

### 6.7.3 Procedimiento para la obtención del difeniléter en ultrasonido (escala micro).

1. En una balanza analítica se pesaron el fenol, NaOH y el 2,4- dinitroclorobenceno; en vasos de precipitados de 30 mL por separado para cada experimento se agregaron los sólidos y con una pipeta graduada el etanol, de acuerdo a la tabla 7.

**Tabla 7.** Condiciones para el procedimiento en ultrasonido.

Experimento	Fenol (mmol)	Hidróxido de Sodio (mmol)	Etanol (mL)	2,4-dinitroclorobenceno (mmol)	Tiempo (horas)
1	0.7	0.7	4	1	2
2	1	1	4	1	2
3	0.7	0.7	4	1	3
4	1	1	4	1	3

2. Se introdujo la punta de la sonda del ultrasonido en cada vaso de precipitados con la mezcla de reactivos, y se dejaron en el procesador de ultrasonido (Cole . Parmer, a 130 Watts y 20 kHz) por el tiempo señalado para cada experimento.
3. Después de ese tiempo, se enfrió a temperatura ambiente, se taparon y colocaron en refrigeración.
4. Cada experimento se realizó por triplicado.

#### 6.7.4 Procedimiento para la obtención del difeniléter en horno de microondas (escala micro).

1. Se pesó el fenol, NaOH y 2,4- dinitroclorobenceno en una balanza analítica y en diferentes matraces bola de cuello largo, se colocaron los reactivos y el disolvente como se indica en la tabla 8.

**Tabla 8.** Condiciones para el procedimiento en horno de microondas.

Experimento	Fenol (mmol)	Hidróxido de Sodio (mmol)	Etanol (mL)	2,4-dinitroclorobenceno (mmol)	Tiempo (segundos)
1	0.7	0.7	4	1	100
2	1	1	4	1	100
3	0.7	0.7	4	1	180
4	1	1	4	1	180

2. Se rellenó con un poco de fibra de vidrio el cuello de cada matraz y se introdujo el matraz en el horno de microondas (GE 700 W y Panasonic 1250 W). Se adaptó un refrigerante para vacío, otro refrigerante en posición de reflujo y una trampa para gases con cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2$ ), y se calentó en intervalos de 10 segundos en 10 segundos, por el tiempo indicado para cada experimento.
3. Al terminar el tiempo de reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se tapó y refrigeró para después analizarse.
4. Se repitió tres veces el procedimiento anterior para cada experimento.

### **6.7.5 Método Analítico: Cromatografía de Gases (CG).**

1. Se seleccionaron las condiciones en el Cromatógrafo de gases, empleando un detector de ionización de llama (FID).
2. La velocidad de flujo fue de 1 mL/min para los gases nitrógeno, hidrógeno y aire; con una presión para el aire y N<sub>2</sub> de 30 psi, y del H<sub>2</sub> de 29 psi.
3. Se utilizó una columna capilar DB . 5, de 30 m de longitud, un diámetro interno de 0.25 mm y un espesor de la fase estacionaria de 0.25 µm de fenil metilpolisiloxano (5%).
4. Para el inyector la temperatura fue de 290 °C; y la temperatura del detector fue de 300 °C.
5. Se usó un gradiente de temperatura para la columna de 180 °C (velocidad de 10 °C/min), por 2 minutos; se elevó la temperatura a 210 °C (velocidad de 25 °C/min), por 3.5 minutos y por último, se incrementó hasta 295 °C, durante 6 minutos.
6. Se estabilizó el cromatógrafo, en dos horas aproximadamente, con las condiciones establecidas.

### **6.7.6 Curva de Calibración y Estándar Interno.**

1. Preparación de la curva de calibración: Se pesó aproximadamente 0.25 g del producto recristalizado que se empleó como estándar de referencia, 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno (*Figura 3*, diariléter 3). Se colocó en un matraz de 25 mL y se llevó a la marca de aforo con acetonitrilo como disolvente.
2. Se adicionaron alícuotas de 0.2, 0.5, 1.0, 1.5 y 2.0 mL, de la solución anterior a diferentes matraces aforados de 10 mL, además se añadió a cada matraz 1 mL de la solución del estándar interno y se aforó con acetonitrilo.
3. Se tomó 1 µL de cada punto de la curva de calibración con una jeringa, se registraron e inyectaron por separado, en el cromatógrafo de gases para su análisis.

4. Preparación de la solución del estándar interno: Se pesaron 0.25 g aproximadamente de 1,3- dinitrobenceno, se agregó a un matraz aforado de 25 mL y se usó acetonitrilo como disolvente.

#### **6.7.7 Preparación de las Muestras.**

1. Cada matraz bola o vaso de precipitados que contenía la mezcla de reacción o muestra, se transfirió a un matraz aforado de 25 mL, se lavó con pequeñas porciones de N,N- dimetilformamida; se disolvió y llevó al aforo con ese mismo disolvente.
2. De estas soluciones por separado se colocaron 1 mL de cada una y se les adicionó 1 mL de la solución del estándar interno, en un matraz aforado de 10 mL, se llevó al aforo con N, N- dimetilformamida; si no se disolvían completamente se adicionaron de 3 a 4 mL de acetonitrilo.
3. Al terminar de preparar las diluciones anteriores de cada muestra, con una jeringa se tomó 1  $\mu$ L, se inyectaron y registraron por separado para su análisis en el cromatógrafo de gases.
4. Se verificó que las diluciones de las muestras se encontraran dentro de las concentraciones o áreas de la curva de calibración, en caso contrario, se aumentó o disminuyó el volumen de la alícuota o de la dilución final.

#### **6.7.8 Análisis por Cromatografía de Gases (CG).**

1. Se identificaron las áreas bajo la curva que corresponden a los tiempos de retención del estándar de referencia (producto) y del estándar interno (1,3- dinitrobenceno), en los cromatogramas de cada una de las muestras analizadas y se registraron.
2. Se calculó la relación de área del producto entre área del estándar interno, para construir una gráfica de la relación de áreas en función de la concentración. Y se determinó la ecuación de la recta.

3. Se interpolaron las áreas bajo la curva de las muestras, para encontrar su concentración y multiplicar, primero por la concentración del estándar interno y después por los factores de dilución, para determinar el rendimiento de cada experimento.

#### **6.7.9 Análisis por Cromatografía en Capa Fina.**

1. Se aplicaron las soluciones (primera dilución) de cada experimento en una placa para cromatografía en capa fina (CCF), comparando con las materias primas usadas y el estándar de referencia, usando como fase móvil, hexano . acetato de etilo (80:20 o 90:10).

#### **6.7.10 Optimización de la reacción por diferentes fuentes de energía, mediante el diseño factorial $2^k$ (escala micro y semimicro).**

1. Con los resultados obtenidos de los rendimientos de cada experimento, se aplicó el diseño factorial  $2^2$  y  $2^3$ , se calcularon los contrastes, efectos y coeficientes de las variables (A= cantidad de fenol, B= tiempo de reacción y C= potencia) y de las interacciones.
2. Se definió el modelo de regresión correspondiente a cada diseño, con los coeficientes de los factores e interacciones.
3. Se realizó el análisis de varianza para cada diseño factorial  $2^k$ .
4. Mediante el modelo de regresión y las variables codificadas, se determinó teóricamente el tiempo que se requiere para obtener el 100% de rendimiento de la reacción, con la cantidad de materia prima propuesta (0.7 y 1 mmol) en cada fuente de energía.
5. A partir de las condiciones obtenidas de acuerdo al modelo de regresión del diseño, se llevó a cabo experimentalmente la optimización, repitiendo el mismo procedimiento para la obtención del difeniléter a reflujo, en ultrasonido y horno de microondas, preparando las muestras, analizándolas por cromatografía de gases y calculando los rendimientos (escala micro).

6. Finalmente, se seleccionaron los mayores rendimientos (escala micro) y con sus respectivas variables, se efectuaron los experimentos con cada fuente de energía para aislar el producto crudo (escala semimicro) y determinar sus rendimientos, como se indica en los siguientes puntos.
7. A partir de 0.005313 mol de cada reactivo (fenol, hidróxido de sodio y 2,4-dinitroclorobenceno) y 21 mL de etanol, se volvió a realizar el procedimiento a reflujo, ultrasonido y microondas, pero con los tiempos de reacción obtenidos para la optimización.
8. Al terminar el tiempo, cada producto se enfrió a temperatura ambiente y si era necesario, se destiló el etanol. Se le agregó de 1.3 g de hielo y se colocó en un baño de hielo.
9. Cada sólido formado se filtró a vacío, se lavó con una mínima cantidad de agua fría. Al estar seco se pesó, determinó punto de fusión y por último, se analizó repitiendo el método analítico de cromatografía de gases.

## **6.8 Análisis Estadístico.**

### **6.8.1 Diseño Factorial.**

El diseño factorial ha demostrado ser una metodología para resolver problemas con causas multifactoriales. Un diseño factorial significa que en cada prueba completa o réplica del experimento, se investigan todas las posibles combinaciones de los niveles de los factores.<sup>27</sup>

Los diseños factoriales se usan ampliamente en experimentos ya que estudian el efecto conjunto del cambio de dos o más variables sobre alguna cantidad observable (la respuesta).<sup>28</sup> Hay varios casos especiales del diseño factorial general que son importantes debido a su uso generalizado en el trabajo de investigación y de particular utilidad en las etapas iniciales del trabajo experimental, porque constituyen las bases de otros diseños de gran valor práctico.

Uno de los más primordiales de estos casos del diseño factorial, es el de  $k$  factores, cada uno con sólo dos niveles. Estos niveles pueden ser cuantitativos, o bien cualitativos. Una réplica completa de este diseño requiere  $2 \times 2 \times \dots \times 2 = 2^k$  observaciones y se le llama diseño factorial  $2^k$ . Se supone que:

- 1) Los factores son fijos.
- 2) Los diseños son completamente aleatorizados.

Y se satisfacen los supuestos de normalidad usuales.<sup>29</sup>

### 6.8.2 El Diseño $2^2$ .

El primer diseño de la serie  $2^k$  es el que sólo tiene dos factores, por ejemplo, A y B; cada uno se corre a dos niveles. A este diseño se le llama diseño factorial  $2^2$ . Los dos niveles de los factores pueden denominarse arbitrariamente *bajo* y *alto*.

Por convención, el efecto de un factor se denota con una letra mayúscula latina. Por lo tanto  $\mu_A$ , se refiere al efecto del factor A,  $\mu_B$  al efecto del factor B, y  $\mu_{AB}$  a la interacción AB. En el diseño  $2^2$ , los niveles bajo y alto de A y B se denotan por *a* y *A*, respectivamente, en los ejes A y B. Las cuatro combinaciones de tratamientos suelen representarse con letras minúsculas. Por lo tanto, *a* representa la combinación de tratamientos con A en el nivel alto y B en el nivel bajo, *b* representa A en el nivel bajo y B en el nivel alto, y *ab* representa ambos factores en el nivel alto. Por convención, se usa *1* (*l*) para denotar que ambos factores están en el nivel bajo.

En un diseño factorial, el efecto promedio de un factor puede definirse como el cambio en la respuesta producido por un cambio en el nivel de ese factor promediado para los niveles del otro factor. Asimismo, los símbolos  $(1)$ , *a*, *b* y *ab* representan ahora el total de las  $n$  réplicas realizadas con la combinación de los tratamientos. Entonces el efecto de A en el nivel bajo de B es  $[a-(1)]/n$  y el efecto de A con el nivel alto de B es  $[ab-b]/n$ . al promediarse estas dos cantidades se obtiene el efecto principal de A:

$$\bar{1} = \frac{1}{11} 111 + 1 - 1 - (1)1 \quad \text{ec.1}$$

El efecto principal promedio de B se encuentra a partir del efecto de B con el nivel bajo de A, es decir,  $[b-(1)]/n$  y con el nivel alto de A, o sea,  $[ab-a]/n$  como:

$$\bar{1} = \frac{1}{21} 111 + 1 - 1 - 11$$

El efecto de la interacción AB se define como la diferencia promedio entre el efecto de A con el nivel alto de B y el efecto de A con el nivel bajo de B. Por lo tanto:

$$111 = \frac{1}{21} 111 - 111 - 1 - 11$$

Al considerarse las sumas de cuadrados de A, B y AB. Se observa por la ecuación 1, que se usó un contraste para estimar A.

$$\text{Contraste } A = ab + a - b - 1$$

A este contraste se le suele llamar **efecto total** de A.

La suma de cuadrados del contraste es igual al cuadrado del contraste, dividido por el número de observaciones en cada total del contraste y multiplicado por la suma de cuadrados de los coeficientes del contraste. Por consiguiente, se tienen:

$$111 = \frac{111 + 1 - 1 - 11^2}{41}$$

$$111 = \frac{(11 + 1 - 1 - 1)^2}{41}$$

$$111 = \frac{(11 + 1 - 1 - 1)^2}{41}$$

La suma de cuadrados total se encuentra como:

$$SS_T = \frac{1^2}{111} + \frac{1^2}{111} + \frac{1^2}{111} - \frac{1^2}{41}$$

La suma de cuadrados del error, suele calcularse por sustracción:

$$SS_E = SS_T - SS_A - SS_B - SS_{AB}$$

Los coeficientes de los contrastes para estimar el efecto de la interacción son sólo el producto de los coeficientes correspondientes de los efectos principales. El coeficiente de un contraste es siempre +1 o -1, y puede usarse una tabla de signos positivos y negativos, para determinar el signo correcto para cada combinación de tratamientos (tabla 9).

**Tabla 9.** Signos para calcular los efectos en el diseño  $2^2$ .

Combinación de tratamientos	Efecto factorial			
	I	A	B	AB
1	+	-	-	+
a	+	+	-	-
b	+	-	+	-
ab	+	+	+	+

### 6.8.2.1 El Modelo de Regresión.

En un diseño factorial  $2^k$  es sencillo expresar los resultados del experimento en términos de un modelo de regresión. El modelo de regresión es:

$$y = \mu + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots$$

Donde  $x$  es una variable codificada que representa un factor, las  $\beta$  son los coeficientes de regresión y  $\mu$ , es la ordenada al origen que se obtiene del promedio de las observaciones, y los coeficientes de regresión  $\beta_1$  y  $\beta_2$  son la mitad de las estimaciones de los efectos de los factores correspondientes.<sup>29</sup> Los coeficientes de la ecuación de regresión se obtienen como<sup>27</sup>:

$$1111111111 = \frac{111111}{2}$$

La razón de que el coeficiente de regresión sea la mitad de la estimación del efecto es que un coeficiente de regresión mide el efecto de un cambio unitario en  $x$  sobre la media de  $y$ , y la estimación del efecto se basa en un cambio de dos unidades (de  $-1$  a  $+1$ ).

Cuando las variables naturales sólo tienen dos niveles, esta codificación producirá la familiar notación  $\pm 1$  para los niveles de las variables codificadas.

El modelo de regresión puede usarse para obtener el valor predicho o ajustado de  $y$  en los cuatro puntos del diseño.<sup>29</sup>

### 6.8.3 El Diseño $2^3$ .

Este diseño supone que hay tres factores,  $A$ ,  $B$  y  $C$ , cada uno con dos niveles de interés. Al diseño se le denomina diseño factorial  $2^3$ . Si se utiliza la notación "+" y "-" para representar los niveles alto y bajo de los factores, las ocho corridas del diseño  $2^3$  pueden enlistarse; en ocasiones se le conoce como la matriz del diseño. Las combinaciones de los tratamientos en el orden estándar se escriben como  $(1)$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $ab$ ,  $c$ ,  $ac$ ,  $bc$  y  $abc$ , estos símbolos representan también el total de las  $n$  observaciones realizadas con esa combinación particular de tratamientos. La notación "+" y "-", se le llama con frecuencia notación geométrica.

Al considerar la estimación de los efectos principales. Primero, se inicia con la estimación del efecto principal  $A$ . El efecto de  $A$  cuando  $B$  y  $C$  están en el nivel bajo es  $[a-(1)/n]$ . De manera similar, el efecto de  $A$  cuando  $B$  está en el nivel alto y  $C$  está en el nivel bajo es  $[ab-b]/n$ . El efecto de  $A$  cuando  $C$  está en el nivel alto y  $B$  está en el nivel bajo es  $[ac-c]/n$ . Por último, el efecto de  $A$  cuando tanto  $B$  como  $C$  están en el nivel alto es  $[abc-c]/n$ . Por lo tanto, el efecto promedio de  $A$  es sólo el promedio de estos cuatro efectos, o:

$$\bar{1} = \frac{1}{4} 11 - 111 + 11 - 1 + 11 - 1 + 111 - 111$$

De manera similar, el efecto de B se obtiene así:

$$\bar{1} = \frac{1}{4} 11 + 11 + 11 + 111 - 111 - 1 - 1 - 111$$

El efecto de C es:

$$\bar{1} = \frac{1}{4} 11 + 11 + 11 + 111 - 111 - 1 - 1 - 111$$

Una medida de la interacción AB es la diferencia entre los efectos promedio de A con los dos niveles de B; a la mitad de esta diferencia se le llama interacción AB:

$$11 = \frac{1}{4} 1111 - 11 + 11 - 1 - 11 + 1 - 1 + (1)1$$

Las interacciones AC y BC son:

$$11 = \frac{1}{4} 1111 - 1 + 1 - 11 - 1 + 11 - 11 + 1111$$

$$11 = \frac{1}{4} 1111 + 1 - 1 - 11 - 1 - 11 + 11 + 1111$$

La interacción ABC se define como la diferencia promedio entre la interacción AB para los dos diferentes niveles de C. Por lo tanto,

$$111 = \frac{1}{4} 1111 - 11 - 11 + 1 - 11 + 1 + 1 - (1)1$$

Las cantidades entre los corchetes son contrastes de las combinaciones de los tratamientos.

Es posible desarrollar una tabla de signos positivos y negativos a partir de los contrastes. Los signos de los efectos principales se determinan asociando un signo positivo con el nivel alto y un signo negativo con el nivel bajo. Una vez que se han establecido los signos de los efectos principales, los signos de las columnas restantes

pueden obtenerse multiplicando las columnas precedentes apropiadas, renglón por renglón (*tabla 10*).

**Tabla 10.** Signos para calcular los efectos del diseño  $2^3$ .

Combinación de tratamientos	Efecto factorial							
	I	A	B	AB	C	AC	BC	ABC
1	+	-	-	+	-	+	+	-
a	+	+	-	-	-	-	+	+
b	+	-	+	-	-	+	-	+
ab	+	+	+	+	-	-	-	-
c	+	-	-	+	+	-	-	+
ac	+	+	-	-	+	+	-	-
bc	+	-	+	-	+	-	+	-
abc	+	+	+	+	+	+	+	+

En el diseño  $2^3$  con  $n$  réplicas, la suma de cuadrados de cualquier efecto es:

$$s_{11} = \frac{(11111111)^2}{8n}$$

### 6.8.3.1 El Modelo de Regresión.

El modelo de regresión para predecir es:

$$= \mu + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_{12} X_1 X_2$$

Donde las variables codificadas  $x_1$ ,  $x_2$  y  $x_3$  representan a A, B y C, respectivamente. El término  $x_1 x_2$  es la interacción AB.<sup>29, 30</sup>

Para una aplicación concreta será importante establecer los niveles de los factores para asegurar que la respuesta sea tan alta como sea posible. El proceso de búsqueda de estos niveles óptimos del factor se conoce como optimización. No obstante, antes de comenzar con un proceso de optimización se determinan los factores y las interacciones que afectan de manera importante a la respuesta, también se deben conocer que factores tienen escaso o ningún efecto.<sup>31</sup>

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 7.1 Resultados de los rendimientos de la obtención del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno (escala micro).

**Tabla 11.** Rendimientos de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno a reflujo (escala micro).

Nucleófilo (mmol fenol)	Base (mmol NaOH)	Disolvente (mL etanol)	Sustrato (mmol 2,4-dinitroclorobenceno)	Tiempo (minutos)	Rendimiento 1 (%)	Rendimiento 2 (%)	Rendimiento 3 (%)
0.7 (-)	0.7	4	1	45 (-)	75.31	76.24	
1 (+)	1	4	1	45 (-)	97.95	75.6	96.21
0.7 (-)	0.7	4	1	90 (+)	<b>99.99</b>		<b>100.0</b>
1 (+)	1	4	1	90 (+)	87.48	<b>79.02</b>	

Mediante la reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática, se formó el producto, 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno, aplicando la fuente de energía térmica; y el mayor rendimiento se obtuvo en las tres réplicas de 90 minutos a reflujo, 0.7 y 1 mmol de fenol, es decir, con el nivel alto de tiempo de reacción, el nivel bajo y alto de la cantidad de nucleófilo agregada.

**Tabla 12.** Rendimientos de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en microondas 700 W (escala micro).

Nucleófilo (mmol fenol)	Base (mmol NaOH)	Disolvente (mL etanol)	Sustrato (mmol 2,4-dinitroclorobenceno)	Tiempo (segundos)	Rendimiento 1 (%)	Rendimiento 2 (%)	Rendimiento 3 (%)
0.7 (-)	0.7	4	1	100 (-)	56.99	<b>84.26</b>	<b>79.66</b>
1 (+)	1	4	1	100 (-)	<b>97.01</b>	79.12	75.9
0.7 (-)	0.7	4	1	180 (+)	73.72	60.12	79.31
1 (+)	1	4	1	180 (+)	60.67	75.79	73.17

Para la obtención del producto por medio de microondas en el nivel de potencia bajo (700W), por 100 segundos y con 0.7 mmol de fenol, se consiguió un mayor rendimiento solo en dos réplicas, es decir, tanto en el nivel bajo de cantidad de nucleófilo, como en el nivel bajo de tiempo. Y en la primera réplica fue mayor el rendimiento en el nivel alto de fenol (0.1 mmol), con el nivel bajo de tiempo (100 segundos).

**Tabla 13.** Rendimientos de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en microondas 1250 W (escala micro).

Nucleófilo (mmol fenol)	Base (mmol NaOH)	Disolvente (mL etanol)	Sustrato (mmol 2,4-dinitroclorobenceno)	Tiempo (segundos)	Rendimiento 1 (%)	Rendimiento 2 (%)	Rendimiento 3 (%)
0.7 (-)	0.7	4	1	100 (-)	57.87	58.4	47.62
1 (+)	1	4	1	100 (-)	<b>99.79</b>	51.5	63.68
0.7 (-)	0.7	4	1	180 (+)	77.99	72.05	78.54
1 (+)	1	4	1	180 (+)	94.61	<b>82.04</b>	<b>88.35</b>

Al efectuar la misma reacción asistida por microondas con el nivel alto de potencia (1250 W), el rendimiento mayor se presentó en las réplicas durante 180 segundos y 1 mmol de fenol, por lo tanto, esto sucedió en los dos niveles altos de tiempo de reacción y cantidad de nucleófilo. Sin embargo, en la primera réplica el rendimiento mayor fue en el nivel bajo de tiempo (100 segundos), pero en el nivel alto de la cantidad de nucleófilo (1 mmol) adicionada.

**Tabla 14.** Rendimientos de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en ultrasonido (escala micro).

Nucleófilo (mmol fenol)	Base (mmol NaOH)	Disolvente (mL etanol)	Sustrato (mmol 2,4-dinitroclorobenceno)	Tiempo (horas)	Rendimiento 1 (%)	Rendimiento 2 (%)	Rendimiento 3 (%)
0.7 (-)	0.7	4	1	2 (-)	94.21	76.27	<b>96.45</b>
1 (+)	1	4	1	2 (-)	<b>99.71</b>	<b>95.74</b>	72.84
0.7 (-)	0.7	4	1	3 (+)	92.6	95.48	76.75
1 (+)	1	4	1	3 (+)	83.68	83.18	71.86

Y en ultrasonido como fuente de energía, los mayores rendimientos obtenidos fueron en la primera y segunda réplica, en el nivel alto de cantidad de nucleófilo (1 mmol) y el nivel bajo de tiempo (2 horas). En la tercera réplica, fue con 0.7 mmol de fenol (nivel bajo) y 2 horas de reacción (nivel bajo).

## 7.2 Diseño Factorial 2<sup>2</sup>: Reflujo (escala micro).

**Tabla 15.** Determinación del efecto de dos factores (A: cantidad de nucleófilo, B: tiempo de reacción) sobre el rendimiento del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno a reflujo (escala micro).

EXPERIMENTO	A	B	AB	RÉPLICA 1	RÉPLICA 2	SUMA
1	-	-	+	75.31	76.24	151.55
2	+	-	-	97.95	96.22	194.17
3	-	+	-	99.99	100	199.99
4	+	+	+	87.48	79.02	166.5
<b>Suma (+)</b>	360.67	366.49	318.05			712.21
<b>Suma (-)</b>	351.54	345.72	394.16			
<b>Contraste</b>	9.13	20.77	-76.11			
<b>Efecto</b>	2.28	5.19	<b>-19.03</b>			
<b>Coefficiente</b>	1.14	2.59	-9.51			

$$y = 89.03 + 1.14A + 2.59B - 9.51AB \quad \text{ec.2}$$

De los rendimientos que se obtuvieron de cada réplica con energía térmica a reflujo, mostrados en la tabla 15, el mayor efecto lo tuvo la interacción entre la cantidad de nucleófilo y el tiempo de reacción (AB), en comparación con los dos efectos principales, aunque el efecto de la interacción fue negativo, es de mayor importancia al de las dos variables (A y B).

Además el menor efecto fue la cantidad de mmol de fenol (A), pero positivo, así como el tiempo, en minutos (B). Esto indica que al elevar tanto la cantidad de fenol, como el tiempo de reacción, del nivel bajo al nivel alto, el rendimiento también se aumentará.

**Tabla 16.** Análisis de varianza de los resultados de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno a reflujo.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado Medio	$F_0$	$F_{0.05, 1,4}$	Conclusión	Valor P
A	10.42	1	10.42	1.10	7.71	$H_0: A=0$	0.3609
B	53.92	1	53.92	5.72	7.71	$H_0: B=0$	0.0919
AB	724.09	1	724.09	76.79	7.71	$H_1: AB \neq 0$	0.0029
Error	37.71	4	9.43				
Total	826.15	7					

### Regla de decisión:

Con un nivel de confianza del 95% ( $\alpha = 0.05$ ). Si  $F_0 > F_{0.05, 1,4}$ , entonces se rechaza  $H_0$ .

*Factor A*= cantidad de nucleófilo (mmol fenol).

$H_0$ : El efecto del factor A= 0;  $H_1$ : el efecto del factor Ak 0.

Como  $F_0$  no es mayor que  $F_{0.05, 1,4}$ , por lo tanto no se rechaza  $H_0$ .

*Factor B*= tiempo de reacción (minutos).

$H_0$ : El efecto del factor B= 0;  $H_1$ : el efecto del factor Bk 0.

$F_0$  es inferior que  $F_{0.05, 1,4}$ , entonces  $H_0$  no se rechaza.

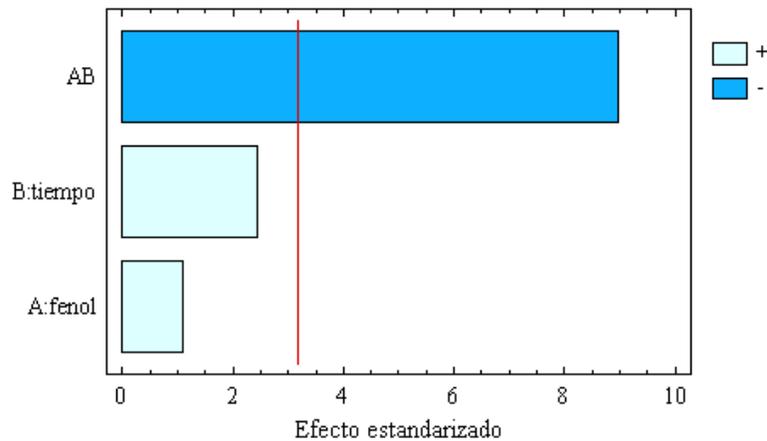
*Interacción AB*.

$H_0$ : El efecto de la interacción AB= 0;  $H_1$ : el efecto de la interacción ABk 0.

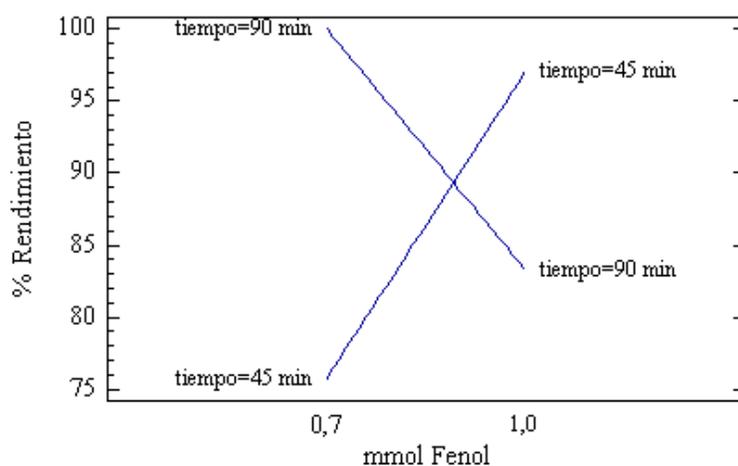
$F_0$  es mayor que  $F_{0.05, 1,4}$  y se rechaza  $H_0$ .

Con un 95% de confianza, el efecto de los factores A y B no son estadísticamente diferentes de cero, por lo que la cantidad de nucleófilo y el tiempo de reacción no tienen efecto significativo en el rendimiento del producto empleando como fuente de calentamiento el reflujo.

**Figura 5.** Diagrama de Pareto para reflujo.

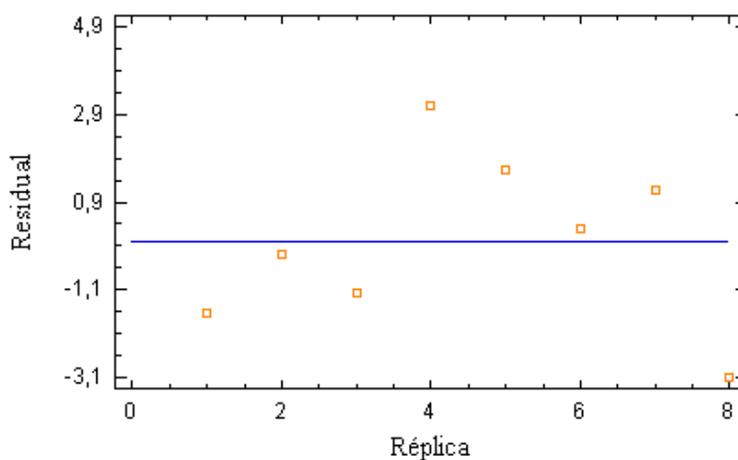


**Gráfica 1.** Interacción Cantidad de fenol . Tiempo para reflujo.



Como se muestra en la gráfica 1 de interacción en reflujo, al pasar del nivel bajo al nivel alto, y del nivel superior al inferior de tiempo, e incrementando la cantidad de fenol, las líneas interceptan; por lo cual, si presentaron interacción los factores, cantidad de nucleófilo (mmol fenol) y tiempo de reacción (minutos) en este diseño factorial 2<sup>2</sup> para reflujo.

**Gráfica 2.** Residuales para reflujo.



Se observa una distribución normal en el conjunto de puntos correspondientes al total de corridas en el gráfico 2 de residuales para reflujo.

La variabilidad de los rendimientos obtenidos a reflujo, se ajustó en 96.73% al modelo de regresión ( $r^2= 0.9673$ ).

### 7.3 Diseño Factorial 2<sup>2</sup>: Ultrasonido (escala micro).

**Tabla 17.** Determinación del efecto de dos factores (A: cantidad de nucleófilo, B: tiempo de reacción) sobre el rendimiento del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en ultrasonido (escala micro).

EXPERIMENTO	A	B	AB	RÉPLICA 1	RÉPLICA 2	SUMA
1	-	-	+	94.21	96.46	190.67
2	+	-	-	99.71	95.74	195.45
3	-	+	-	92.6	95.48	188.08
4	+	+	+	83.68	83.18	166.86
<b>Suma (+)</b>	362.31	354.94	357.53			741.06
<b>Suma (-)</b>	378.75	386.12	383.53			
<b>Contraste</b>	-16.44	-31.18	-26			
<b>Efecto</b>	-4.11	<b>-7.79</b>	-6.5			
<b>Coefficiente</b>	-2.05	-3.89	-3.25			

$$y = 92.63 + 2.05A - 3.89B - 3.25AB \quad \text{ec.3}$$

En ultrasonido, como lo indica la tabla 17, la influencia del tiempo (B) en el experimento tuvo el mayor efecto, el menor efecto fue la cantidad de nucleófilo (A); tanto la interacción, como los dos factores son efectos negativos, esto sugiere que al incrementar el tiempo de reacción (horas) o la cantidad de fenol (mmol) que se agrega, se reducirá el rendimiento total del producto obtenido.

**Tabla 18.** Análisis de varianza de los resultados de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en ultrasonido.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado Medio	$F_0$	$F_{0.05, 1,4}$	Conclusión	Valor $P$
A	33.78	1	33.78	9.20	7.71	$H_1: A_k0$	0.0782
B	121.52	1	121.52	33.10	7.71	$H_1: B_k0$	0.0155
AB	84.5	1	84.5	23.02	7.71	$H_1: AB_k0$	0.0252
Error	14.68	4	3.67				
Total	254.49	7					

### Regla de decisión:

Con un nivel de significación,  $\alpha = 0.05$ . Si  $F_0 > F_{0.05, 1, 4}$ , entonces se rechaza  $H_0$ .

*Factor A*= cantidad de nucleófilo (mmol fenol).

$H_0$ : El efecto del factor  $A = 0$ ;  $H_1$ : el efecto del factor  $A_k \neq 0$ .

Puesto que  $F_0$  es superior a  $F_{0.05, 1, 4}$ , por lo cual se rechaza  $H_0$ .

*Factor B*= tiempo de reacción (horas).

$H_0$ : El efecto del factor  $B = 0$ ;  $H_1$ : el efecto del factor  $B_k \neq 0$ .

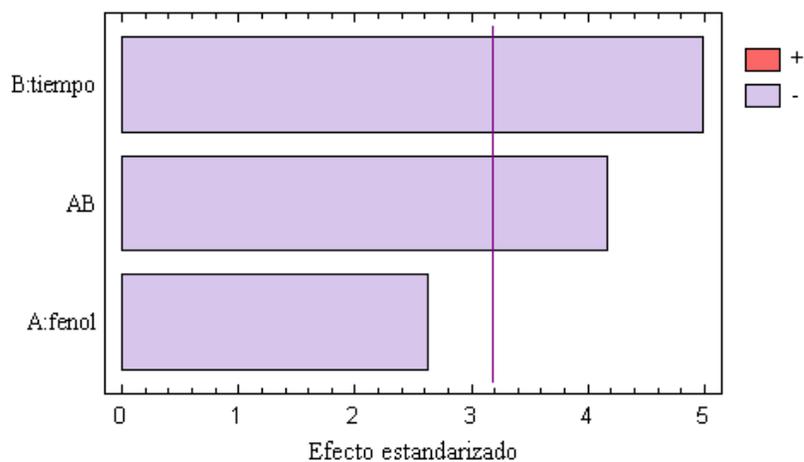
$F_0$  es mayor que  $F_{0.05, 1, 4}$ , se rechaza  $H_0$ .

*Interacción AB*.

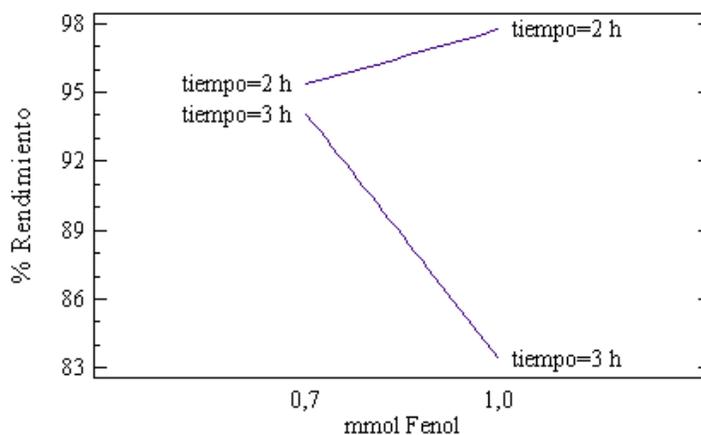
$H_0$ : El efecto de la interacción  $AB = 0$ ;  $H_1$ : el efecto de la interacción  $AB_k \neq 0$ .

$F_0$  es más grande que  $F_{0.05, 1, 4}$  y  $H_0$  se rechaza.

**Figura 6.** Diagrama de Pareto para ultrasonido.

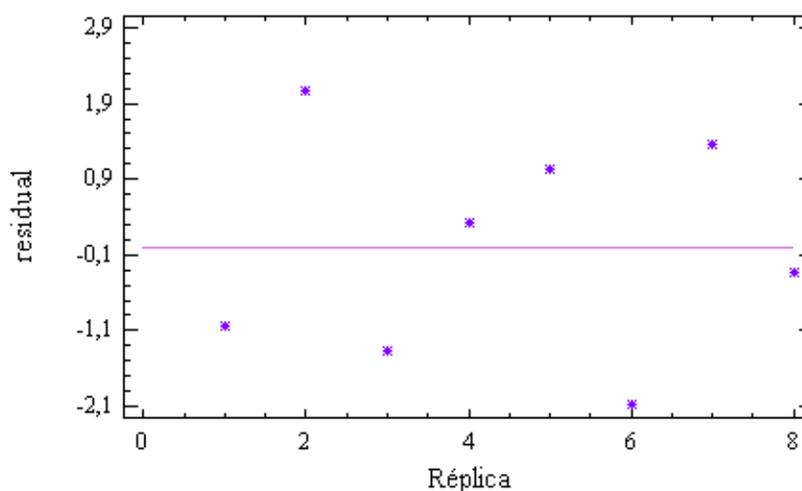


**Gráfica 3.** Interacción Cantidad de fenol . Tiempo para ultrasonido.



En el diseño  $2^2$  para ultrasonido, las líneas de interacción del tiempo de reacción (B) y cantidad de nucleófilo (A), no se cruzan, pero al ser opuestas se dice que si hubo interacción entre estos dos factores.

**Gráfica 4.** Residuales para ultrasonido.



En la gráfica 4 de residuales para ultrasonido, se muestra una distribución normal de las réplicas. El modelo si se ajustó en un 94.25%, a la variabilidad de los datos obtenidos de los rendimientos en el diseño ( $r^2 = 0.9425$ ). De acuerdo al diagrama de Pareto y a los valores de  $P$  más bajos, tuvieron significancia estadística, solo el tiempo de reacción (B) y la interacción entre la cantidad de fenol y el tiempo (AB), en relación al diseño factorial en ultrasonido. Y es aproximado a lo que se explicó anteriormente, con respecto a las magnitudes de los efectos de las variables y su interacción en el diseño.

#### 7.4 Diseño Factorial 2<sup>3</sup>: Microondas (escala micro).

**Tabla 19.** Determinación del efecto de tres factores (A: cantidad de nucleófilo, B: tiempo de reacción y C: potencia) sobre el rendimiento 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en microondas (escala micro).

EXPERIMENTO	A	B	C	AB	AC	BC	ABC	RÉPLICA 1	RÉPLICA 2	SUMA
1	-	-	-	+	+	+	-	84.26	79.66	163.92
2	+	-	-	-	-	+	+	79.12	75.9	155.02
3	-	+	-	-	+	-	+	73.72	79.31	153.03
4	+	+	-	+	-	-	-	75.79	73.17	148.96
5	-	-	+	+	-	-	+	57.87	58.4	116.27
6	+	-	+	-	+	-	-	51.5	63.68	115.18
7	-	+	+	-	-	+	-	77.99	78.54	156.53
8	+	+	+	+	+	+	+	82.04	88.35	170.39
<b>Suma (+)</b>	589.55	628.91	558.37	599.54	602.52	645.86	594.71			1179.3
<b>Suma (-)</b>	589.75	550.39	620.93	579.76	576.78	533.44	584.59			
<b>Contraste</b>	-0.2	78.52	-62.56	19.78	25.74	112.42	10.12			
<b>Efecto</b>	-0.025	9.81	-7.82	2.47	3.21	<b>14.05</b>	1.26			
<b>Coefficiente</b>	-0.012	4.90	-3.91	1.24	1.61	7.03	0.63			

$$y = 73.71 + 0.012A + 4.90B - 3.91C + 1.24AB + 1.61AC + 7.03BC + 0.63ABC \quad \text{ec.4}$$

Y de los rendimientos en horno de microondas señalados en la tabla 19, la interacción entre el tiempo y la potencia (BC) tuvieron el mayor efecto positivo. El menor efecto negativo, en contraste con los otros dos efectos principales, lo presentó la cantidad de fenol (A), por lo tanto, al incrementar la cantidad de nucleófilo (mmol) colocada, se disminuirá el rendimiento de la reacción.

Además al resultar el efecto del tiempo (B) positivo, se refiere que al aumentar el tiempo de reacción, en segundos, del nivel bajo al nivel alto, entonces se elevará el rendimiento.

**Tabla 20.** Análisis de varianza de la obtención de 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en horno de microondas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado Medio	$F_0$	$F_{0.05, 1,8}$	Conclusión	Valor P
A	0.0025	1	0.025	$1.548 \times 10^{-4}$	5.32	$H_0: A=0$	0.9901
B	385.34	1	385.34	23.86	5.32	$H_1: Bk0$	0.0010
C	244.61	1	244.61	15.15	5.32	$H_1: Ck0$	0.0039
AB	24.45	1	24.45	1.51	5.32	$H_0: AB=0$	0.2411
AC	41.41	1	41.41	2.56	5.32	$H_0: AC=0$	0.1381
BC	789.89	1	789.89	48.90	5.32	$H_1: BCk0$	0.0001
ABC	6.40	1	6.40	0.396	5.32	$H_0: ABC=0$	
Error	129.19	8	16.15				
Total	1621.3	15					

**Regla de decisión:**

Con un nivel de confianza del 95% ( $\alpha = 0.05$ ). Si  $F_0 > F_{0.05, 1,8}$ , entonces se rechaza  $H_0$ .

Factor A= cantidad de nucleófilo (mmol fenol).

$H_0$ : El efecto del factor A= 0;  $H_1$ : el efecto del factor Ak 0.

Dado que  $F_0$  es menor que  $F_{0.05, 1,8}$ , entonces no se rechaza  $H_0$ .

Factor B= tiempo de reacción (segundos).

$H_0$ : El efecto del factor B= 0;  $H_1$ : el efecto del factor Bk 0.

$F_0$  es mayor que  $F_{0.05, 1,8}$ , se rechaza  $H_0$ .

Factor C= potencia (Watts).

$H_0$ : El efecto del factor C= 0;  $H_1$ : el efecto del factor Ck 0.

$F_0$  es más grande que  $F_{0.05, 1,8}$ , por lo tanto se rechaza  $H_0$ .

*Interacción AB.*

$H_0$ : El efecto de la interacción  $AB= 0$ ;  $H_1$ : el efecto de la interacción  $AB \neq 0$ .  
 $F_0$  es más pequeño que  $F_{0.05, 1,8}$ , y  $H_0$  no se rechaza.

*Interacción AC.*

$H_0$ : El efecto de la interacción  $AC= 0$ ;  $H_1$ : el efecto de la interacción  $AC \neq 0$ .  
 $F_0$  es inferior que  $F_{0.05, 1,8}$ , y no se rechaza  $H_0$ .

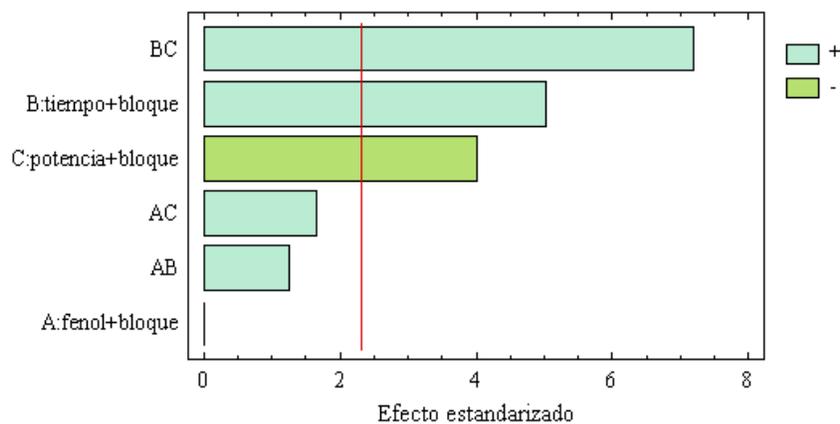
*Interacción BC.*

$H_0$ : El efecto de la interacción  $BC= 0$ ;  $H_1$ : el efecto de la interacción  $BC \neq 0$ .  
 $F_0$  es mayor que  $F_{0.05, 1,8}$ , se rechaza  $H_0$ .

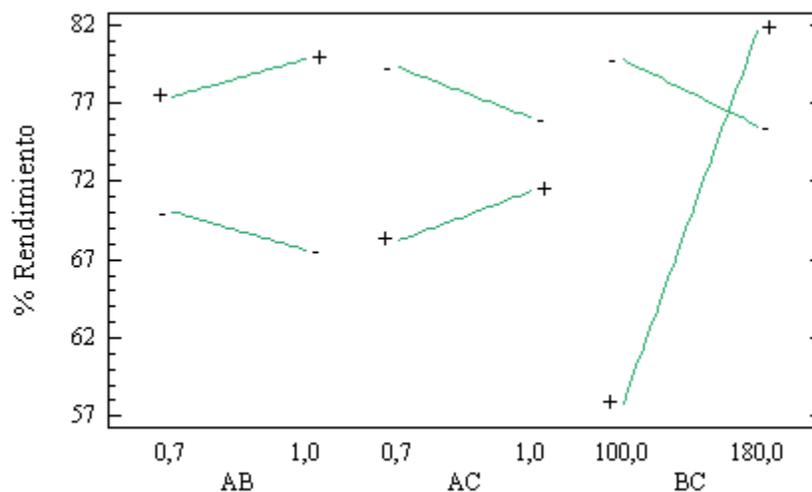
*Interacción ABC.*

$H_0$ : El efecto de la interacción  $ABC= 0$ ;  $H_1$ : el efecto de la interacción  $ABC \neq 0$ .  
 $F_0$  es menor que  $F_{0.05, 1,8}$ , por lo cual  $H_0$  no se rechaza.

**Figura 7.** Diagrama de Pareto para horno de microondas.

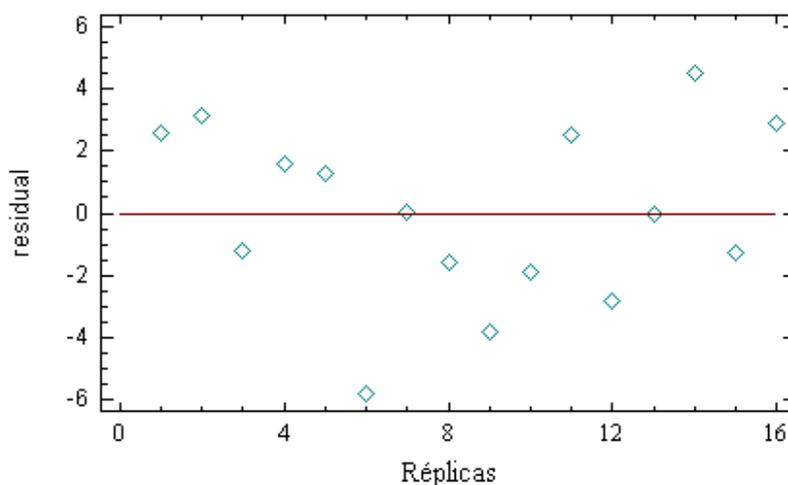


**Gráfica 5.** Interacción Cantidad de fenol . Tiempo . Potencia para horno de microondas.



Las variables cantidad de fenol (A) en función del tiempo de reacción (B), la cantidad de nucleófilo (A) en relación a la potencia (C) y el tiempo (B) en función de la potencia (C), presentaron interacción en el diseño factorial  $2^3$ , en horno de microondas.

**Gráfica 6.** Residuales para horno de microondas.



Los residuales de las réplicas para microondas, se observan en la gráfica 6 con una distribución normal.

La variabilidad de los rendimientos obtenidos en microondas, se ajustó en 92.47% al modelo de regresión ( $r^2 = 0.9247$ ).

Por otra parte, el tiempo de reacción (B), la potencia del horno de microondas (C) y su interacción (BC), fueron las variables que tuvieron un efecto estadísticamente significativo con un 95% de confianza; adicionalmente, conforme al diagrama de Pareto y a los valores de  $P$ . Por consiguiente, se corrobora el análisis realizado inicialmente con base en las magnitudes de los efectos de los factores del diseño, empleando el microondas como fuente de energía.

### 7.5 Optimización de la reacción para la obtención del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno (escala micro y semimicro).

$$1 \text{ Ó} 1 \text{ 11 } 1 = \frac{11 \text{ 1111 } 11111 \text{ 11111 } 11111 \text{ 11111 } 11111}{1 \text{ 11111 } 11111 \text{ 11111 } 11111} \quad \text{ec.5}$$

Despejando valor real, de la ecuación (5), se obtiene:

$$1 \text{ 1111 } 11111 = 111111 \text{ 11 } 1 \text{ Ó} 1 \text{ 11 } 1 \times 1 \frac{1 \text{ 11111 } 1111 - 1 \text{ 11111 } 1111}{2} 11 + 1 \text{ 1111 } 11111 \text{ 1111}$$

#### 7.5.1 Cálculos del tiempo para la optimización del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno a reflujo.

mmol Fenol (A)	Nivel bajo (-)	Nivel alto (+)
Valor real	0.7	1
Valor promedio	0.85	
(Nivel alto - Nivel bajo)/2	0.15	
Tiempo (B) minutos	Nivel bajo (-)	Nivel alto (+)
Valor real	45	90
Valor promedio	67.5	
(Nivel alto - Nivel bajo)/2	22.5	

mmol Fenol (A)	Código A
0.7	-1
1	1

Si  $y = 100$ , sustituyendo Código A, y despejando B en ecuación (2), entonces:

Código A	Código B	Tiempo minutos (B)
-1	1.0004	90.009
1	-1.4214	35.519

### 7.5.2 Cálculos del tiempo para la optimización del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en ultrasonido.

mmol Fenol (A)	Nivel bajo (-)	Nivel alto (+)
<i>Valor real</i>	0.7	1
<i>Valor promedio</i>	0.85	
$(\text{Nivel alto} - \text{Nivel bajo})/2$	0.15	
Tiempo (B) horas	Nivel bajo (-)	Nivel alto (+)
<i>Valor real</i>	2	3
<i>Valor promedio</i>	2.5	
$(\text{Nivel alto} - \text{Nivel bajo})/2$	0.5	

mmol Fenol (A)	Código A
0.7	-1
1	1

Si  $y = 100$ , sustituyendo Código A, y despejando B en ecuación (3), entonces:

Código A	Código B	Tiempo horas (B)
-1	-8.2046	-1.6023
1	-1.3183	1.8408

**7.5.3 Cálculos del tiempo para la optimización del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno en microondas.**

<b>mmol Fenol (A)</b>	<b>Nivel bajo (-)</b>	<b>Nivel alto (+)</b>
<i>Valor real</i>	0.7	1
<i>Valor promedio</i>	0.85	
<i>(Nivel alto - Nivel bajo)/2</i>	0.15	
<b>Tiempo (B) segundos</b>	<b>Nivel bajo (-)</b>	<b>Nivel alto (+)</b>
<i>Valor real</i>	100	180
<i>Valor promedio</i>	140	
<i>(Nivel alto - Nivel bajo)/2</i>	40	
<b>Potencia (C) Watts</b>	<b>Nivel bajo (-)</b>	<b>Nivel alto (+)</b>
<i>Valor real</i>	700	1250
<i>Valor promedio</i>	975	
<i>(Nivel alto - Nivel bajo)/2</i>	275	

<b>mmol Fenol (A)</b>	<b>Código A</b>
0.7	-1
1	1

<b>Potencia Watts (C)</b>	<b>Código C</b>
700	-1
1250	1

Si  $y = 100$ , sustituyendo Código A y C, despejando B en ecuación (4), entonces:

<b>Código A</b>	<b>Código C</b>	<b>Código B</b>	<b>Tiempo segundos (B)</b>
-1	-1	-7.6262	-165.050
1	-1	-15.8484	-493.795
1	1	2.0726	222.905
-1	1	3.1594	266.378

## 7.6 Resultados de la Optimización para la obtención del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno (escala micro y semimicro).

**Tabla 21.** Resultados de los rendimientos de la optimización (escala micro).

Fenol (mmol)	Na OH (mmol)	Etanol (mL)	2,4-dinitroclorobenceno (mmol)	Fuente de energía	Tiempo	Rendimiento (%)
1	1	4	1	Reflujo (térmica)	36 min	80.02
0.7	0.7	4	1	Reflujo (térmica)	90 min	<b>90.04</b>
1	1	4	1	Microondas (700 W)	237 s	97.17
1	1	4	1	Microondas (1250 W)	222 s	85.84
0.7	0.7	4	1	Microondas (1250 W)	266 s	77.14
1	1	4	1	Ultrasonido	1.83h	67.61

Se realizaron los experimentos de acuerdo a las condiciones de los niveles óptimos proporcionados mediante el diseño factorial con cada una de las fuentes energía a escala micro (tabla 21). Y en reflujo por un tiempo de reacción menor (36 minutos) y con la misma proporción de cantidad de reactivos se obtuvo un buen rendimiento (80.02%), pero al repetir el tiempo del nivel alto (90 minutos), el rendimiento disminuyó (90.04%) en comparación con los datos obtenidos (100%) en las réplicas del diseño factorial 2<sup>2</sup>.

Sin embargo, se logró mejorar el rendimiento del producto obtenido (97.17%), al extender el tiempo (237 segundos) de la reacción asistida por microondas (700 W), aunque el cálculo del tiempo únicamente se hizo para esta potencia con un diseño factorial 2<sup>2</sup>. Al aumentar la potencia del microondas (1250 W), los resultados de los rendimientos se mantuvieron semejantes a los de las réplicas del diseño factorial 2<sup>3</sup>, es decir, que al prolongar el tiempo de reacción no se alcanzaron rendimientos superiores a los obtenidos. Probablemente, el aumento del rendimiento se debe al adicionar una

mayor cantidad de reactivo (nucleófilo) y como ya se había mencionado anteriormente el incremento de la potencia, reduce el rendimiento.

Y en ultrasonido, disminuyó el rendimiento (67.61%), tal vez, porque el tiempo de reacción calculado fue menor al planteado en el diseño, aunque no se debe ampliar demasiado el tiempo, ya que el rendimiento no aumentará significativamente.

**Tabla 22.** Resultados de los rendimientos de la optimización (escala semimicro).

Fenol (mol)	Na OH (mol)	Etanol (mL)	2,4-dinitroclorobenceno (mol)	Fuente de energía	Tiempo	Rendimiento (%)	p.f. (°C)
0.0053	0.0053	21	0.0053	Reflujo (térmica)	36 min	<b>78.77</b>	68-70
0.0053	0.0053	21	0.0053	Reflujo (térmica)	90 min	64.81	57-59
0.0053	0.0053	21	0.0053	Microondas (1250 W)	222 s	15.54	69-72
0.0053	0.0053	21	0.0053	Microondas (1250 W)	266 s	15.49	53-56
0.0053	0.0053	21	0.0053	Ultrasonido	1.83h	75.07	69-71

De los datos obtenidos en la optimización, al aumentar la escala a semimicro (tabla 22), en la determinación del punto de fusión de cada producto aislado, empleando fuentes energéticas diferentes y comparados con la literatura (70-72 °C), los más aproximados fueron en microondas (1250 W) por 222 segundos, pero con un bajo rendimiento, ultrasonido (1.83 horas) y a reflujo durante 36 minutos. A reflujo (90 minutos) se obtuvo buen rendimiento, en microondas (1250 W) por 266 segundos el rendimiento fue inferior y a diferencia de los demás experimentos, éstos se encontraron por debajo del punto de fusión reportado, por lo que se recomienda que se recristalicen, ya que pueden estar presentes algún subproducto o todavía las materias primas que se utilizaron al inicio de la reacción.

## 8. CONCLUSIONES.

El modelo factorial permitió desarrollar un diseño que midiera el cambio del rendimiento del producto, en diferentes niveles de cada variable y establecer los niveles óptimos de los factores para cada una de las fuentes de energía. Al efectuar la serie de reacciones con sus respectivas réplicas, a escala micro para la obtención del 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno, bajo las mismas condiciones de volumen de disolvente, cantidad de sustrato y base adicionada; con los niveles alto y bajo de cantidad de nucleófilo, pero durante diferente tiempo de reacción (nivel bajo y alto), comparando las distintas fuentes de energía y analizando por cromatografía de gases, se alcanzaron los rendimientos más altos (100%) en el diseño factorial  $2^k$  y la optimización (90.04%), con la metodología clásica a reflujo, en el nivel bajo de 0.7 mmol de fenol y en el nivel alto de tiempo (90 minutos).

Los rendimientos que se obtuvieron a escala semimicro disminuyeron (64.81%), pero el mayor (78.77%) en esta escala fue usando un tiempo de reacción menor (36 minutos) y la fuente de energía térmica; por lo tanto, el calentamiento a reflujo es el que produce el mejor rendimiento, en comparación con las alternativas. Si bien, se consiguieron óptimos rendimientos, el inconveniente es que el periodo de reacción es relativamente extenso, por lo que no se consideraría como química verde.

En esta reacción de sustitución nucleofílica aromática asistida por microondas, ésta fuente de energía si es tomada en cuenta como química verde, ya que algunas de las ventajas que se observaron fueron que el tiempo de reacción disminuyó de dos a tres horas en ultrasonido y de 45 a 90 minutos con reflujo, a 5 minutos aproximadamente en microondas y mayores rendimientos a baja potencia, esto se debe a que la energía (radiación electromagnética) es liberada directamente a la mezcla de reacción. Aunque las reacciones se realizaron en minutos, se hicieron en intervalos de tiempo (segundos), lo cual prolonga el tiempo de reacción y se recomienda el uso de equipos de microondas especiales para reacciones, pese a que son de costo elevado, permiten con facilidad controlar otras variables, como la temperatura y la presión.

Además en la aplicación de ultrasonido para obtener el difeniléter, se lograron rendimientos aceptables en escala micro (83.18 . 99.71%), pero éste descendió en la optimización (67.61%), tal vez se debe a su mecanismo de transferencia de energía y a una temperatura baja de reacción. Algunas de las cualidades de utilizar ultrasonido son que los tiempos de reacción fueron de moderados a largos (de dos a tres horas), es de fácil manipulación y es considerado amigable con el ambiente; sin embargo, el equipo es costoso.

También, realizando el análisis de varianza para cada diseño factorial  $2^k$ , se concluye que:

De los resultados obtenidos para la fuente de calentamiento a reflujo, con un 95% de confianza, de acuerdo a los valores  $P$  (menores a 0.05) y al diagrama de Pareto, sólo la interacción de la cantidad de nucleófilo y tiempo de reacción (AB) fue significativa estadísticamente. Lo cual confirma la interpretación previa de los datos, con base en las magnitudes de los efectos de los factores en el diseño correspondiente a la fuente de energía térmica (reflujo).

Y al utilizar como fuente de energía el ultrasonido, se deduce que los efectos de las variables en el diseño, cantidad de nucleófilo, tiempo (A, B) y la interacción (AB), son estadísticamente diferentes de cero y sí afectan considerablemente el rendimiento de la reacción para la obtención del 2, 4-dinitro-1-fenoxibenceno.

Finalmente, con un 95% de confianza el efecto del factor A (cantidad de fenol) y las interacciones AB, AC, y ABC no son diferentes de cero y no tienen efecto estadísticamente significativo en el rendimiento al realizar la reacción asistida por microondas.

## 9. REFERENCIAS.

- 1) Renga JM, inventor. The Dow Chemical Company, assignee. Process for making aromatic ethers. US Patente. 4, 642, 349. 10-Feb-1987.
- 2) Smith MB. Organic synthesis. 2<sup>nd</sup> edn. New York: Mc Graw Hill; 2002.
- 3) Tundo P, Andraos J. Green Syntheses. Florida: CRC Press; 2014.
- 4) Carey FA. Organic chemistry. 6<sup>th</sup> edn. New York: Mc Graw Hill; 2006.
- 5) Morrison RT, Boyd RN. Química orgánica. 5<sup>a</sup> ed. México: Addison Wesley Longman; 1998.
- 6) Finar IL. Química orgánica I. Principios fundamentales. 3<sup>a</sup> ed. Madrid: Alhambra; 1975.
- 7) Loupy A, Philippon N, Pigeon P, Sansoulet J, Galons H. Solid- Liquid phase transfer catalysis without solvent: further improvement in S<sub>N</sub>Ar reactions. Synth Commun. 1990; 20(18): 2855-2864.
- 8) Solomons TWG. Química orgánica. 2<sup>a</sup> ed. México: Limusa Wiley; 2007.
- 9) Bruice PY. Química orgánica. 5<sup>a</sup> ed. México: Pearson Educación; 2008.
- 10) Wade LG. Química orgánica. 7<sup>a</sup> ed. México: Pearson Educación; 2011.
- 11) Fessenden RJ, Fessenden JS. Organic chemistry. 5<sup>th</sup> edn. California: Brooks Cole Publishing Company; 1994.
- 12) Winfield LL. Nucleophilic aromatic substitution, a guided inquiry laboratory experiment. Chem Educ. 2010; 15: 110-112.
- 13) March J, Smith MB. March's Advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms and structure. 5<sup>th</sup> edn. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2001.

- 14) Meiarová M, Toma S, Magdolen P. Ultrasound effect on the aromatic nucleophilic substitution reactions on some haloarenes. *Ultrason Sonochem.* Jul 2003; 10(5): 265-270.
- 15) Chaloner P. *Organic chemistry: a mechanistic approach.* New York: CRC Press; 2015.
- 16) Dicks AP. *Green organic chemistry in lecture and laboratory sustainability: Contributions through science and technology.* Florida: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2012.
- 17) Kingston HM, Haswell SJ. *Microwave . Enhanced chemistry. Fundamentals, sample preparation and applications.* Washington DC: American Chemical Society; 1997.
- 18) Ameta R, Ameta SC. *Green chemistry. Fundamentals and applications.* New Jersey: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2014.
- 19) Latimer D, Wiebe M. Greening the organic chemistry laboratory: a comparison of microwave-assisted and classical nucleophilic aromatic substitution reactions. *Green Chemistry Letters and Reviews.* Jun 2015; 8(2): 39-42.
- 20) Mason TJ. *Sonochemistry: The uses of ultrasound in chemistry.* Royal Society of Chemistry; 1990.
- 21) Skoog DA, Holler JF, Crouch SR. *Principios de análisis instrumental.* 6<sup>a</sup> ed. México: Cengage Learning; 2008.
- 22) Rubinson JF, Rubinson KA. *Química analítica contemporánea.* México: Prentice Hall; 2000.
- 23) Kenkel J. *Analytical chemistry for technicians.* 4<sup>th</sup> edn. Florida: Taylor & Francis Group; 2014.

- 24)** Harris DC. Análisis químico cuantitativo. 3ª ed. Barcelona: Reverté; 2007.
- 25)** Armarego WLF, Chai CLL. Purification of laboratory chemicals. 6<sup>th</sup> edn. USA: Elsevier; 2009.
- 26)** Santos SE, Suárez TS, Membrillo A, et al. Química combinatoria, una metodología en la enseñanza experimental. 1ª ed. México: Facultad de Química, UNAM; 2007.
- 27)** Rodríguez SR, Ramos MC, Vertiz HJ, Romero NM, Fuentes SH, González PM, et al. Enseñanza del diseño factorial a través de experimentos sencillos de laboratorio. Rev Mex Cienc Farm. 1999; 30(4): 16-21.
- 28)** Cornell JA. Experiments with mixtures. Designs, models and the analysis of mixture data. 2<sup>nd</sup> edn. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1990.
- 29)** Montgomery DC. Diseño y análisis de experimentos. 2ª ed. México: Limusa; 2002.
- 30)** Montgomery DC, Runger GC. Probabilidad y estadística aplicada a la ingeniería. 2ª ed. México: Limusa; 2004.
- 31)** Miller JN, Miller JC. Estadística y quimiometría para química analítica. 4ª ed. Madrid: Pearson Educación; 2002.

**10. ANEXO.**

**Tabla 23.** Análisis de varianza para un modelo factorial de dos factores con efectos fijos.<sup>30</sup>

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado Medio	$F_0$
Tratamiento A	$SS_A$	$a - 1$	$\frac{11_1}{11_1}$	$\frac{11_1}{11_1}$
Tratamiento B	$SS_B$	$b - 1$	$\frac{11_1}{11_1}$	$\frac{11_1}{11_1}$
Interacción AB	$SS_{AB}$	$(a - 1)(b - 1)$	$\frac{11_{11}}{11_1 1111 11}$	$\frac{11_{11}}{11_1}$
Error	$SS_E$	$ab(n - 1)$	$\frac{11_1}{11 1111 11}$	
Total	$SS_T$	$abn - 1$		

**Tabla 24.** Análisis de varianza del modelo de tres factores con efectos fijos.<sup>29</sup>

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado Medio	$F_0$
Tratamiento A	$SS_A$	$a - 1$	$\frac{11_1}{11_1}$	$\frac{11_1}{11_1}$
Tratamiento B	$SS_B$	$b - 1$	$\frac{11_1}{11_1}$	$\frac{11_1}{11_1}$
Tratamiento C	$SS_C$	$c - 1$	$\frac{11_1}{11_1}$	$\frac{11_1}{11_1}$
AB	$SS_{AB}$	$(a - 1)(b - 1)$	$\frac{11_{11}}{11_1 1111 11}$	$\frac{11_{11}}{11_1}$
AC	$SS_{AC}$	$(a - 1)(c - 1)$	$\frac{11_{11}}{11_1 1111 11}$	$\frac{11_{11}}{11_1}$
BC	$SS_{BC}$	$(b - 1)(c - 1)$	$\frac{11_{11}}{11_1 1111 11}$	$\frac{11_{11}}{11_1}$
ABC	$SS_{ABC}$	$(a - 1)(b - 1)(c - 1)$	$\frac{11_{111}}{11_1 1111 1111 11}$	$\frac{11_{111}}{11_1}$
Error	$SS_E$	$abc(n - 1)$	$\frac{11_1}{111 1111 11}$	
Total	$SS_T$	$abcn - 1$		

**Curva de calibración.**

Masa del estándar interno (1,3-dinitrobenceno)	0.252 g
Masa Molar	168.1 g/mol

Concentración del estándar interno:

$$\frac{0.0015 \text{ g}}{0.025 \text{ L}} = \frac{0.001 \text{ g}}{0.01 \text{ L}} = 0.006 \text{ g/L}$$

Masa del estándar de referencia (2,4-dinitro-1-fenoxibenceno)	0.2522 g
Masa Molar	260.2 g/mol

Concentración del estándar de referencia:

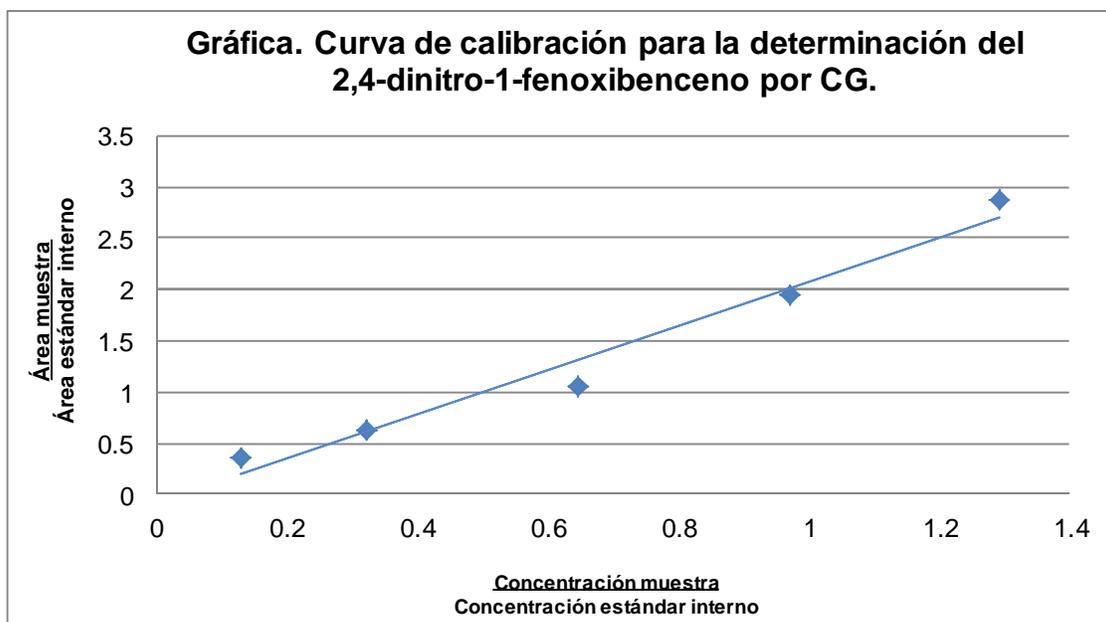
$$\frac{0.00097 \text{ g}}{0.025 \text{ L}} = 0.0388 \text{ g/L}$$

**Tabla 25.** Datos de la curva de calibración.

Solución	Volumen alícuotas (mL)	Concentración alícuotas (mol/L)	Área muestra	Área Estándar Interno
1	0.2	0.000776	12748	35058
2	0.5	0.00194	17579	27996
3	1.0	0.00388	33123	31294
4	1.5	0.00582	76094	39057
5	2.0	0.00776	92727	32280

**Tabla 26.** Resultados de la concentración y área: muestra/estándar interno.

$\frac{\text{Concentración Muestra}}{\text{Concentración Estándar Interno}}$	$\frac{\text{Área Muestra}}{\text{Área Estándar Interno}}$
0.12933	0.3636
0.32333	0.6279
0.64666	1.0584
0.970	1.9482
1.29333	2.8725



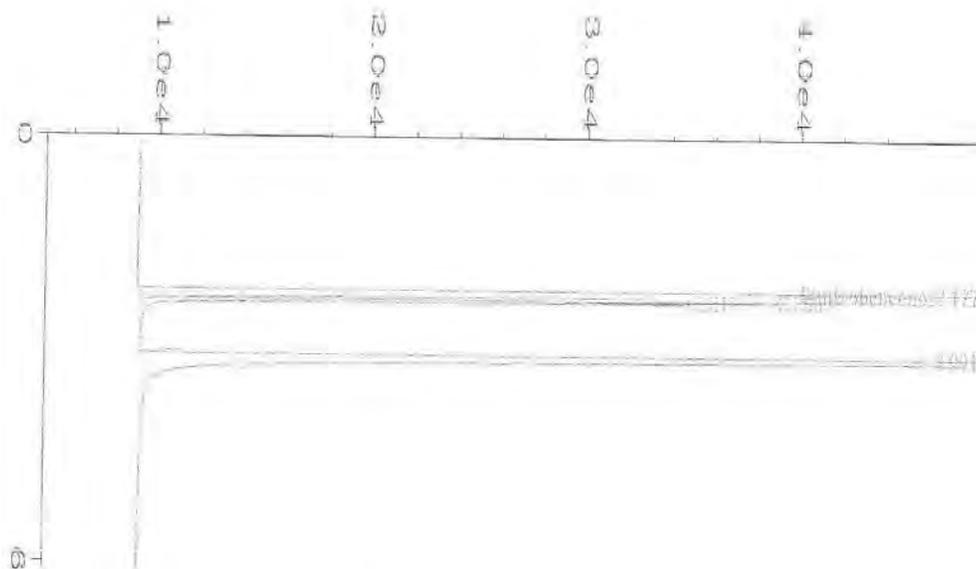
$$y = 2.1521x + 0.0732$$

$$r^2 = 0.971$$

Se interpolaron la relación de área de la muestra/área del estándar interno de los productos obtenidos en los cromatogramas, se multiplicó por la concentración del estándar interno y por el factor de dilución, para determinar la concentración y el rendimiento de cada reacción.

## Cromatogramas.

- ❖ Sustrato: 2,4- dinitroclorobenceno (materia prima).



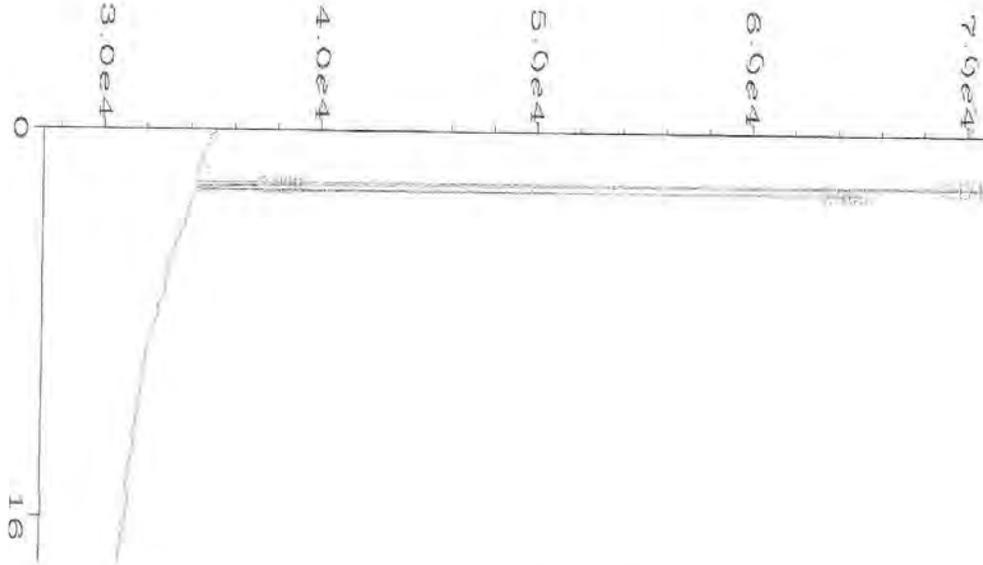
### Area Percent Report

Sig. 1 in C:\HPCHEM\1\DATA\FAMES774.D

Pk#	Ret Time	Area	Height	Type	Width	Area %
1	2.177	1.65007E+007	9098875	BV	0.028	97.2153
2	2.298	30347	30256	VV	0.017	0.1788
3	2.317	33647	26135	VB	0.019	0.1982
4	3.091	408653	186679	BB	0.030	2.4076

Total area = 1.69733E+007

❖ Nucleófilo: Fenol (materia prima).



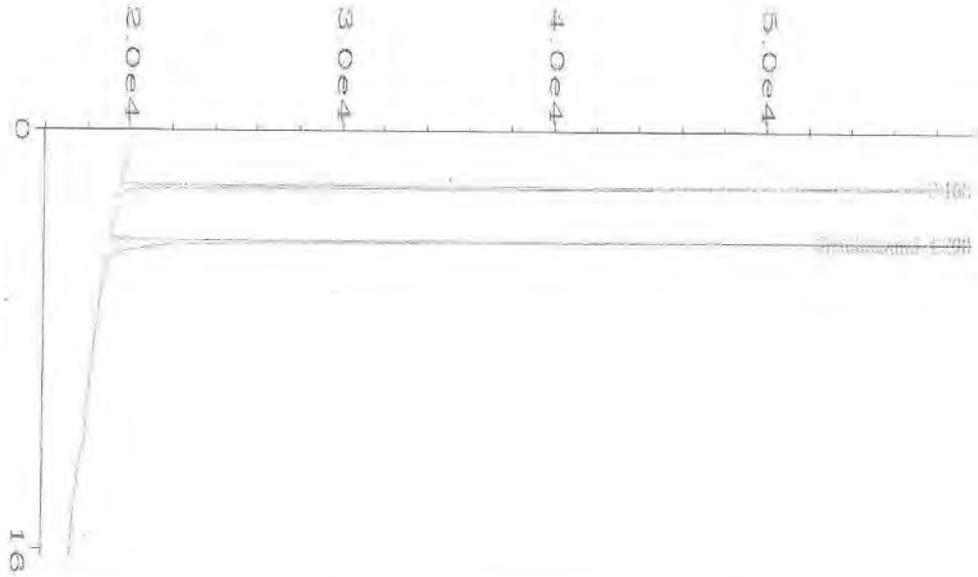
Area Percent Report

Sig. 1 in C:\HPCHEM\1\DATA\FAMES901.D

PK#	Ret Time	Area	Height	Type	Width	Area %
1	2.174	1.1612E+007	7774643	BV	0.025	99.6764
2	2.299	4574	2994	VB	0.030	0.0393
3	2.466	33129	31231	BB	0.031	0.2844

Total area = 1.16497E+007

❖ Estándar interno: 1,3- dinitrobenceno.



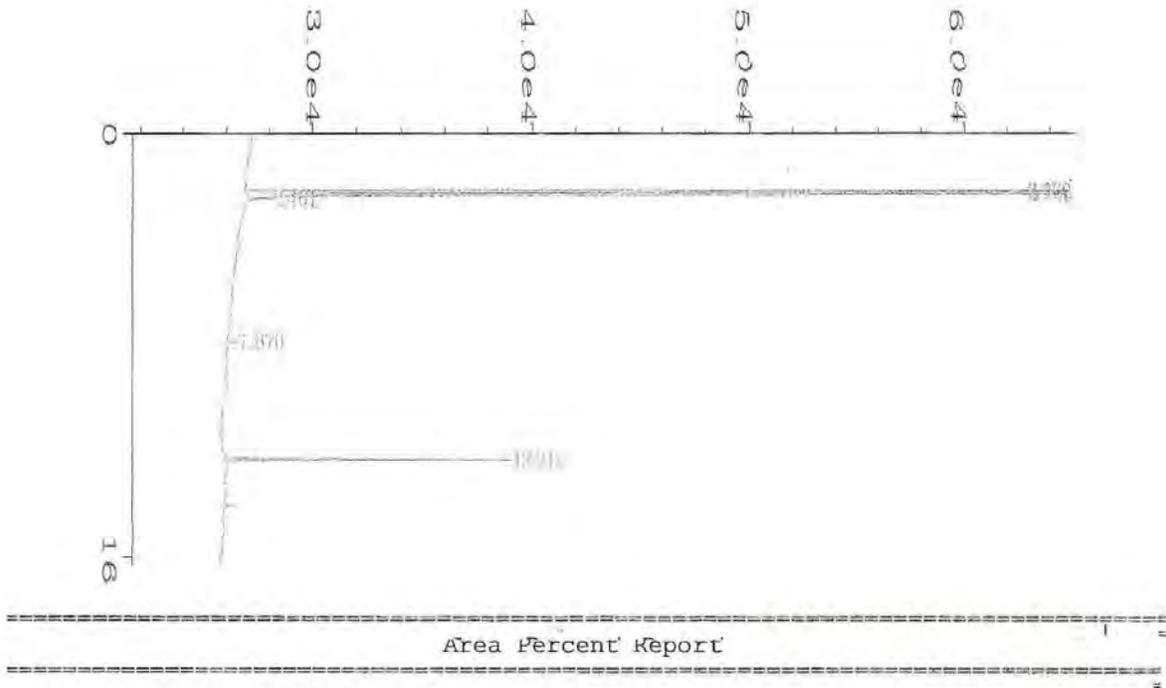
Area Percent Report

Sig. 1 in C:\HPCHEM\1\DATA\FAMES722.D

Pk#	Ret Time	Area	Height	Type	Width	Area %
1	2.168	1.52163E+007	9675779	BB	0.056	98.5904
2	4.290	217562	87278	BV	0.035	1.4096

Total area = 1.54339E+007

❖ Estándar puro: 2,4-dinitro-1-fenoxibenceno.



Sig. 1 in C:\HPCHEM\1\DATA\FAMES903.D

Pk#	Ret Time	Area	Height	Type	Width	Area %
1	2.170	8190019	6081844	BV	0.022	60.9013
2	2.268	5227857	3216494	VV	0.046	38.8745
3	2.461	2813	1275	VB	0.030	0.0209
4	7.870	1358	469	BV	0.045	0.0101
5	12.312	25979	13150	VV	0.030	0.1932

Total area = 1.3448E+007