



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**“Síntesis de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y derivados, empleando  
5-bromo-2-nitroacetanilida y  
5-bromo-2-nitroanilina,  
aplicando diferentes fuentes alternas de energía”**

**T E S I S**

**Que para obtener el título de Ingeniera Química**

**Presenta**

**p.IQ Jessica Viridiana González Carrillo**

**Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo**

**Coasesor: Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora**

**Cuatitlán Izcalli, Estado de México**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.





UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

UNIDAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

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

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

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

Que presenta la pasante: Jessica Viridiana González Carrillo  
Con número de cuenta: 308186219 para obtener el Título de la carrera: Ingeniería Química

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

**ATENTAMENTE**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 20 de Febrero de 2018.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
<b>VOCAL</b>	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
<b>SECRETARIO</b>	M. C. Judith García Arellanes	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dra. María Olivia Noguez Córdova	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. en E. María Teresa Ylizaliturri Gómez Palacio	

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

LMCF/cga\*

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A D-s**

1 En el principio creó Dios los cielos y la tierra.

Abba, usted con todo su gran amor, creo los cielos y la tierra, posteriormente nos creó a nosotros sus más grandes creaciones, a los cuales nos ama tanto que ha entregado a su hijo unigénito, para que cada uno de nosotros tenga vida eterna, quiero agradecerle a usted santo padre primero que nada por permitirme ser su hija, ya que no todos lo somos, gracias padre amado por sacarme de esa profundidad en la que vivía y llevarme a ese hermoso camino que lleva hacia usted que es por medio de nuestro señor Jesús/ Yeshua. Gracias padre por siempre estar ahí cuando más lo eh necesitado, por ser usted quien me fortalece día a día, el que seca mis lágrimas con su profundo amor, ya que usted nos ama con ese perfecto amor que solo usted sabe dar, gracias por ser usted mi gran sanador le agradezco por mi vida, por la hermosa familia que me ha dado, por alejar a las personas incorrectas de mi vida y dejar solamente a las que usted considera que son mejor para mí, gracias por esos grandes amigos que usted ha puesto en mi camino, por todas las personas que usted ha puesto en mi vida porque cada una de ellas ha dejado una lección en mi vida, gracias padre por lo bueno y por lo malo que ha pasado en mi vida porque así es como usted nos va preparando día a día, poniendo pruebas que usted sabe que podremos superar le agradezco porque todo esto me ha permitido crecer y ser mejor cada día, tengo tanto que agradecerle que no cabría en esta hoja. Pero en este día quiero darle un agradecimiento muy especial, por permitirme llegar hasta este momento y permitirme estar escribiendo estos agradecimientos a usted que me ha dado todo, a usted que siempre ha creído en mí, porque a pesar que muchas personas no creyeron que podría llegar hasta este punto lo estoy ya que usted siempre creyó en mí y ha caminado este camino conmigo sosteniéndome con su Diestra poderosa, gracias nuevamente por permitirme llegar a este día en el que culmina una etapa más de mi vida, me permite terminar una carrera solo usted sabe lo que me ha costado y por eso es mayor mi agradecimiento gracias mi señor único D-s y señor todo poderoso. Todaba!!

### **A mis padres**

Papá, Mamá, primero que nada gracias por haberme dado la vida física, gracias mis amados padres porque sé que con mucho esfuerzo nos han ayudado a salir adelante tanto a mis hermanos como a mí su pequeña hija (este punto no se puede discutir porque soy la menor), gracias porque a pesar de todas las adversidades que hemos tenido en la vida y como familia siempre se han levantado día a día a seguir luchando, perdonen todos los enojos que les eh hecho pasar saben que los amo mucho y siempre eh de estar para ustedes dos, sé que no se expresar mi cariño hacia ustedes nunca eh sido muy expresiva y eh aprendido que es lo mejor, pero sepan bien cuanto los quiero a los DOS, agradezco a D-s porque me ha permitido ser su hija. Gracias por todo el esfuerzo que han hecho, porque a pesar de todos siempre han estado ahí para mis hermanos y para mí ya que siempre nos han dado todo lo que han tenido para que nosotros estemos bien, gracias por darme la oportunidad de estudiar, sé que me tarde de más, pero aquí estoy terminando esta etapa de mi vida gracias a D-s y gracias a ustedes que nunca se dieron por vencidos conmigo y siempre me apoyaron, D-s les bendiga hoy mañana y siempre y les guie por el camino correcto, Gracias por siempre mis amados padres.

### **A mis hermanos**

Lizbeth, Aldo, gracias por ser mis hermanos, por ser parte de esta familia que D-s formo, como todos los hermanos siempre ha habido peleas, diferencias entre nosotros es algo normal entre hermanos pero a pesar de todo quiero que sepan que los quiero mucho, como no si son mi sangre y D-s nos ha permitido compartir esta vida juntos y espero en D-s que así sea siempre. D-s les bendiga y les guarde y les lleve por el camino correcto que solo Él sabe cuál es, gracias por ser mis hermanos aunque me pintaban la cara de niña.

### **A mi querido amigo Ricardo Alfredo Luna Mora**

SR. No sé porque no sé cómo iniciar con este agradecimiento, hace ya casi tres años que D-s nos permitió que nos conociéramos y después de tanto entendí la razón, usted sabe que lo considero un amigo, hermano, mi maestro no solo en la escuela si no en la sagrada palabra de nuestro amado padre D-s, han ocurrido tantas cosas buenas como malas y a pesar de todo usted siempre estuvo ahí al pendiente ayudándome, aconsejándome, corrigiéndome ha marcado mi vida de una forma que solo D-s entiende, no sabe cuan agradecida estoy con usted y sabe perfectamente esto y el aprecio que le tengo y sabe que siempre puede contar con esta pequeña niña, sabe usted que lo puede apoyar en lo que sea, así como usted lo ha hecho para conmigo, gracias por ser parte de mi vida, por abrirme los ojos de diversas formas, sé que D-s le bendicirá siempre porque usted es un gran hombre y sé que tendrá lo que tanto su corazón a buscado, porque sepa bien que D-s lo ama mucho no equivoque sus acciones señor y siga firme en este hermoso camino que usted ya sabe cómo andar en él y más porque alguien muy grande camina junto a usted, tiene un gran futuro por delante y ya sabe que siempre puede contar con su familia, gracias nuevamente por todo señor, podría seguir escribiendo más, pero prefiero los hechos D-s le bendiga siempre a usted y su familia.

### **A mi amigo Francisco Javier Barrera Téllez**

Pancho que te puedo decir que tu no sepas, gracias por ser mi amigo y hermano en la fe, gracias por tus enseñanzas porque a pesar que yo llegue en ceros al labo tú me estuviste explicando y me tuviste paciencia (aunque rompí el matraz del US), recuerda siempre que D-s te ama y te busca día a día, no caigas y si así ocurre recuerda que Él día a día nos sostiene con su diestra poderosa, D-s te bendiga siempre en este camino, gracias por compartir conmigo este camino.

### **A mis hermanos en la Fe**

Un agradecimiento especial para mis amigos y hermanos en la Fe (Linda, Alejandro, Ángeles) gracias por este tiempo que hemos compartido juntos unidos en una misma Fe, buscando al gran amor de nuestra vida, buscando a nuestro Abba, gracias por aguantarme y por estar ahí cuando los eh necesitado, gracias por todo este tiempo, que D-s todo poderoso les cubra y les acompañe en todo momento y les siga guiando en este camino, y ustedes se sigan dejando guiar por Él, gracias por todo este tiempo y espero sigamos este camino juntos como D-s nos lo permita.

### **Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo**

Dr. Gracias por haberme dado la oportunidad de estar en su laboratorio, a pesar de no ser química como tal usted me dio la oportunidad de poder aprender en su laboratorio cosas que para mí eran nuevas y reforzar conocimientos que ya tenía, gracias por soportarme por dos años que se supone que debió de haber sido menos tiempo, pero ya por fin estamos en esta recta final, siga apoyando a los q vienen atrás esperando un lugar para poder realizar sus tesis o un servicio social, sin olvidar dar el mejor apoyo a cada uno de ellos ya que muchos en verdad lo necesitamos, gracias nuevamente Doc. Y esperemos que este no sea un hasta nunca sino un hasta siempre, D-s le bendiga a usted y su familia.

### **A Graciela (Chela)**

Chela jejeje perdón la risa solo que cuando empecé a escribir este agradecimiento me acorde de cómo nos conocimos en CCH y de cómo nos hacías reír en pleno labo de Química 4, quien iba a pensar que así comenzaría este amistad y la cual espero que dure por muchos años, gracias por compartir conmigo este camino de la Tesis tú ya eres Licenciada y pronto yo seré Ingeniera y espero que no se te olvide que tenemos un viaje a Europa pendiente ( porque yo si lo decía enserio) jejeje, espero que nuestro D-s siempre te acompañe y tú siempre le busques gracias nuevamente y D-s te bendiga hoy, mañana y siempre.

### **A la UNAM**

A mi alma matter la cual me permitió pasar mi vida estudiantil, adquirir los conocimientos que hasta ahorita se me ha permitido tener, gracias por haberme permitido tener un lugar en esta hermosa universidad, mi agradecimiento por siempre a la UNAM.

Un agradecimiento a mis profesores de CCH, por ayudarme y guiarme durante mis años en esta escuela un agradecimiento especial a mi profesora de Latín- Griego **Alejandra Arana Rodríguez**, gracias por el tiempo otorgado, asesorías en verdad muchas gracias usted ha sido de los profesores que se ha ganado mi cariño, espero que pueda seguir siendo una gran profesora como hasta el momento, espero que D-s le bendiga y no se olvide de mí.

También les agradezco a mis amigos y compañeros que me acompañaron en este camino, largo y un tanto difícil durante la carrera, gracias por su apoyo en las materias.

**Se agradece a la DGAPA-UNAM el apoyo al proyecto PAPIIT IN218515**

# ÍNDICE

## Contenido

ÍNDICE.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
RESUMEN .....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
1.0 GENERALIDADES.....	13
1.1 Química Verde.....	13
1.1.1 Concepto e importancia.....	13
1.1.2 Los 12 principios de la química verde .....	14
1.2 Irradiación infrarroja .....	16
1.2.1 Espectro electromagnético <sup>6</sup> .....	16
1.2.2 Fundamentos de la irradiación infrarroja .....	19
1.2.2.1 Definición y características.....	19
1.2.2.2 Interacción de la irradiación infrarroja con las moléculas .....	20
1.2.2.3 Fuentes de obtención de la irradiación infrarroja .....	22
1.2.3 Aplicación en síntesis orgánica.....	23
1.3 Ultrasonido.....	25
1.3.1 Fundamento.....	25
1.3.1.1 Definición y características.....	25
1.3.1.1.1 Cavitación.....	27
1.3.1.1.2 Variables que afectan la cavitación.....	28
1.3.1.2 Interacción del ultrasonido con las moléculas.....	30
1.3.1.3 Fuentes de obtención del ultrasonido .....	32
1.3.2 Aplicación en Síntesis Orgánica.....	34
1.4 Microondas .....	36
1.4.1. Breve historia .....	39
1.4.2 Aplicaciones de microondas en síntesis orgánica.....	40
2. ANTECEDENTES .....	41
2.1 Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr).....	41
2.1.1 Aspectos de mecanismo de reacción <i>vía</i> Adición-Eliminación .....	42

2.1.2 Procesos de sustitución aromática activados por grupos nitro en las posiciones <i>orto</i> y <i>para</i> con respecto al halógeno. ....	46
2.1.2.1 <i>orto</i> -Halogenonitrobenzenos.....	46
2.1.2.2- <i>para</i> -Nitrohalogenbenzenos.....	47
2.1.2.3 1-Halo-2,4-dinitrobenzeno .....	48
2.1.3 Aislamiento de los complejos intermediarios de la reacción .....	48
2.1.4 Efecto del elemento .....	50
2.1.5 Catálisis básica.....	53
2.1.6 Efecto de diversos disolventes empleados en las SNAr .....	55
2.1.6.1 Disolventes polares .....	56
2.1.6.2 Polaridad del sustrato .....	56
2.1.6.3 Polarizabilidad .....	56
2.1.6.4 Solvatación .....	57
2.1.6.5 Hiperconjugación negativa.....	57
2.1.7 Grupos salientes en el carbono <i>ipso</i> .....	57
2.2 Otras formas de reacción en SNAr .....	60
2.2.1 Mecanismo de reacción vía <i>bencino</i> .....	60
2.2.2 Sustitución Nucleofílica Unimolecular SN <sub>1</sub> .....	61
2.2.3 Sustitución Fotonucleofílica (SRN1) .....	61
2.2.4 Sustitución Nucleofílica Radicalaria Unimolecular SNR <sub>1</sub> .....	63
3.0 HIPÓTESIS .....	64
4.0 OBJETIVOS .....	65
4.1 Objetivo general:.....	65
4.2 Objetivos particulares: .....	65
5.0 Justificación: .....	66
6.0 PARTE EXPERIMENTAL .....	66
6.1 Materiales y equipos .....	66
6.2 Metodología experimental.....	67
7.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	70
7.1 Discusión de espectros.....	81
8.0 CONCLUSIONES .....	93
9.0 REFERENCIAS.....	95

## LISTA DE ABREVIATURAS

(% a.r.) = Porcentaje de abundancia relativa

[Asig.] = Asignación

°C = Grados Celsius

CCF = Cromatografía en capa fina

$\text{CDCl}_3$  = Cloroformo deuterado

$\text{cm}^{-1}$  = Número de onda o medida Kayser =  $1/\lambda$  (inverso de la longitud de onda)

d = Señal doble

dd = Señal doble de dobles

DMSO = Sulfóxido de dimetilo

$\text{DMSO}_{d6}$  = Sulfóxido de dimetilo hexadeuterado

EM = Espectrometría de masas

Hz = Hertz

IR = Infrarrojo

K = Grados Kelvin

$m/z$  = Relación masa-carga

m = Señal múltiple

MHz = Megahertz

mL = Mililitros

mmol = Milimol

MO = Microondas

ppm = Partes por millón

q = Señal cuádruple

RMN = Resonancia Magnética Nuclear

s = Señal simple

$\text{SN}_1$  = Sustitución Nucleofílica Unimolecular

$\text{SN}_{Ar}$  = Sustitución Nucleofílica Aromática

$\text{SNR}_1$  = Sustitución Nucleofílica Radicalaria Unimolecular

$\text{SRN}_1$  = Sustitución Fotonucleofílica

ss = Señal séxtuple

t = Señal triple

t.a. = Temperatura ambiente

US = Ultrasonido

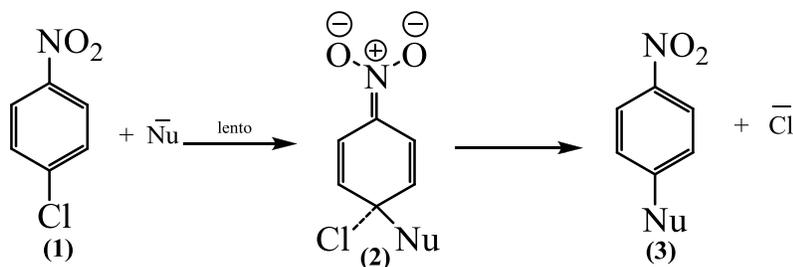
## RESUMEN

En el proyecto desarrollado se presenta un método diferente para llevar a cabo diversas reacciones de sustitución nucleofílica aromática (SNAr) empleando como agentes nucleofílicos diferentes aminas alifáticas y aromáticas, sobre la 5-bromo-2-nitroanilina y la 5-bromo-2-nitroacetanilida, bajo el contexto de química verde, aplicando particularmente el principio 6 que implica el empleo de fuentes alternas de energía (infrarrojo, ultrasonido, microondas y una combinación simultánea de infrarrojo-ultrasonido). Los resultados son comparados con los obtenidos con energía térmica convencional, en cuanto al consumo de energía, rendimiento, pureza de la reacción y tiempos de reacción en todas estas energías empleadas. Se presta atención no solo el efecto de las fuentes alternas de energía empleadas, sino también a la facilidad que tenga el grupo saliente, bromo, para ser sustituido y evaluar la presencia del grupo amino o amido y su influencia en las reacciones de SNAr realizadas.

## INTRODUCCIÓN

La Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr) de halógenos en anillos aromáticos deficientes de electrones, especialmente los halogennitrobenzenos, los cuales son conocidos desde hace 150 años, se considera que es un proceso de una gran importancia en la síntesis orgánica y tiene extensas aplicaciones a nivel industrial.<sup>1</sup> Hasta el momento se han reportado reacciones SNAr empleando 2-halogennitrobenzeno, 4-halogennitrobenzeno y 2,4-dinitro-1-halogenbenzeno con aminas primarias y secundarias, tanto alifáticas como aromáticas, pero hasta la escritura de esta tesis, no se han reportado informes para reacciones de SNAr, empleando 5-bromo-2-nitroanilina y 5-bromo-2-nitroacetanilida y, asimismo, no se ha reportado el uso de fuentes alternas de energía para llevar a cabo dichas reacciones.

Las reacciones de SNAr pueden presentar diferentes rutas y para cada una de ellas es posible proponer un mecanismo de reacción. En particular, el mecanismo de adición/eliminación para explicar esta reacción, fue inicialmente propuesta por Bunnett,<sup>2</sup> la cual posteriormente fue aceptada a través de sus diversos estudios.<sup>3</sup> La reacción procede vía adición de nucleófilos al anillo deficiente de electrones en posición *orto/para* de los halógenos, (F, Cl, Br y I), para formar aductos  $\sigma^x$ , seguido por la eliminación del halogenuro,  $X^-$  resultando en la formación de los correspondientes productos de sustitución. Ya que la adición está conectada con la pérdida de aromaticidad del anillo bencénico, la expulsión del halogenuro del complejo  $\sigma^x$  formado hace que se lleve a cabo la re-aromatización del anillo y este proceso es usualmente mucho más rápido que la adición (Esquema 1).



**Esquema 1.** Pasos generales de una  $SNAr_2$

Los nucleófilos se añaden a los nitrobenzenos debido al efecto electroattractor del grupo nitro; aunque la adición puede proceder en las posiciones activadas *orto* o *para*, independientemente si éstas están ocupados por halógenos o hidrógeno.

Por lo anterior, en este trabajo se presenta un método diferente para llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica aromática ( $SNAr$ ) empleando como agentes nucleofílicos diferentes aminas alifáticas y aromáticas, sobre la 5-bromo-2-nitroanilina y la 5-bromo-2-nitroacetanilida, empleando diferentes fuentes alternas de energía.

## 1.0 GENERALIDADES

### 1.1 Química Verde

#### 1.1.1 Concepto e importancia

La Química es una de las ciencias que contribuye a la mejora en la calidad y bienestar de la humanidad, aportando ideas y soluciones en diversos campos. Sin embargo, los beneficios que produce no deberían dañar al ambiente.

Las limitaciones de un sistema de mando y control para la protección del ambiente han resultado más obvias incluso en los que su aplicación es exitosa. En sociedades industrializadas con buenas regulaciones y bien impuestas, se han implementado la mayoría de las medidas que pueden tomarse para reducir la contaminación ambiental y la exposición a productos químicos dañinos. Por consiguiente, las mejoras en la protección del ambiente ahora requieren de inversiones relativamente grandes en dinero y esfuerzo. Como consecuencia de estas preocupaciones, surgió la práctica de la denominada Química Verde.

La consolidación de la Química Verde se produce en la década de los 90's del siglo pasado y su definición es concretada por P.T. Anastas y J.C. Warner en su libro *"Green Chemistry: Theory and Practice"* (Figura 2), publicado por Oxford University Press:

*"La Química Verde consiste en la utilización de una serie de principios encaminados a reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y aplicación de los productos y procesos químicos."*<sup>4</sup>



**Figura 2:** Portada del libro “*Green Chemistry: Theory and Practice*” y sus autores P. Anastas y J. Warner

Básicamente, la química verde reúne un vasto cuerpo de conocimientos químicos y lo aplica a la producción, el uso y el vertimiento o disposición final de productos químicos, de forma que se minimice el consumo de materiales y el daño al ambiente, así como la exposición de organismos vivientes, incluyendo los seres humanos, a las sustancias tóxicas. En adición a lo anterior, la Química Verde es una práctica eficaz de la química y la menos costosa, teniendo en cuenta todos los gastos de la práctica en química, incluyendo los riesgos y el daño ambiental potencial.<sup>5</sup>

### 1.1.2 Los 12 principios de la química verde

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

1. Prevención de residuos: Es mejor evitar la producción del residuo que tratar de eliminarlo después de su formación.
2. Economía atómica: Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que el producto final incorpore al máximo los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
3. Metodologías de síntesis de toxicidad reducida: Los métodos de síntesis deben diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para la especie humana como para el ambiente.
4. Diseño de compuestos químicos más seguros: Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan la eficacia de su función.
5. Disminución del uso de sustancias auxiliares: Se evitará emplear sustancias que no sean imprescindibles y, en el caso de que se utilicen, deben ser inocuas.
6. Eficiencia energética: Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose en lo posible. De forma prioritaria se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a presión y temperatura ambiente.
7. Utilización de materias primas renovables: Las materias primas deben ser preferiblemente renovables en lugar de agotables, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Reducción de derivados: Se debe evitar en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
9. Potencialización de la catálisis: Se deben emplear catalizadores reutilizables (lo más selectivos posibles), en lugar de reactivos estequiométricos.

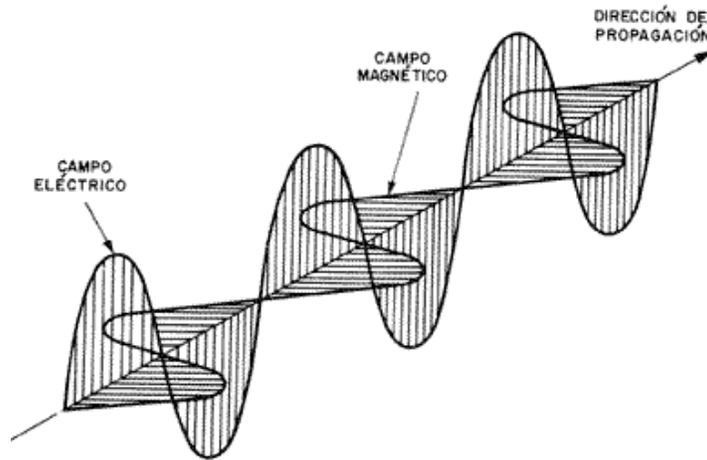
10. Diseño de productos biodegradables: Los productos químicos se deben diseñar de tal manera que al finalizar su uso no persistan en el ambiente y se transformen en productos de degradación inocuos.
11. Desarrollo de técnicas para análisis en tiempo real: Seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Minimizar el potencial de accidentes químicos: Se deben elegir sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

Es difícil que los procesos químicos cumplan simultáneamente los doce principios de la química verde, sin embargo, se busca incluir la mayoría de ellos y así se busca la mejora de la ecoeficiencia de los productos y procesos químicos.

## **1.2 Irradiación infrarroja**

### **1.2.1 Espectro electromagnético<sup>6</sup>**

Toda la radiación electromagnética consiste de energía que se propaga por medio de campos eléctricos y magnéticos y que alternan aumentos y descensos en la intensidad mientras se mueven en el espacio. Cualquier radiación electromagnética puede describirse como un campo eléctrico y uno magnético que se propagan de forma perpendicular como puede observarse en la (Figura 3), aunque solo el campo eléctrico transfiere la energía que conduce al calentamiento de las sustancias.



**Figura 3:** Campos eléctrico y magnético en una onda.

Las propiedades de onda de la radiación del espectro electromagnético se describen con dos variables interdependientes:

- a) La frecuencia ( $\nu$ , del griego *nu*) es el número de ciclos que una onda experimenta por segundo (ciclos/segundo), y se expresa en 1/segundo ( $s^{-1}$ ; también llamado Hertz, Hz).
- b) La longitud de onda ( $\lambda$ , del griego *lambda*) es la distancia entre cualquier punto sobre una onda y el punto correspondiente en la onda siguiente (metro/ciclo). Esta distancia suele expresarse en metros (m), nanómetros (nm,  $10^{-9}$  m), picómetros (pm,  $10^{-12}$  m) o en angstroms ( $\text{\AA}$ ,  $10^{-10}$  m).

La enorme cantidad de frecuencias y longitudes de onda que abarca el espectro electromagnético pueden observarse en la (Figura 4).

# EL ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

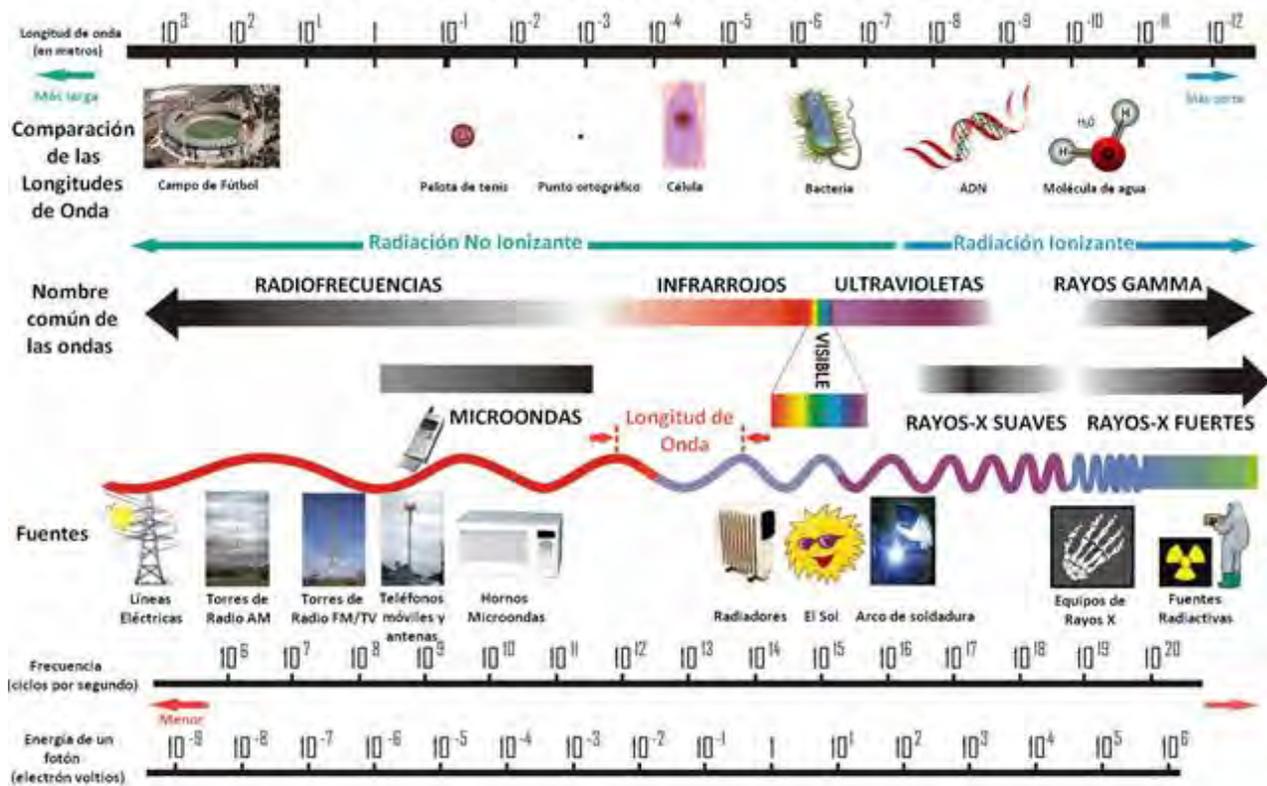
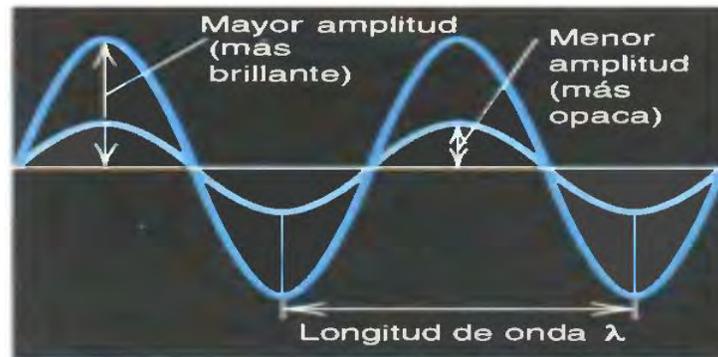


Figura 4: Espectro electromagnético.

La velocidad de una onda puede describirse por el producto de la frecuencia por la longitud de onda, obteniéndose la constante “c” o de la velocidad de la luz:  $c = \nu\lambda$ , cuyo valor es de aproximadamente  $3 \times 10^8$  m/s tanto en el vacío como en el aire.

Otra característica de las ondas es la amplitud, la cual se describe como la altura de la cresta (o la profundidad del valle) en cada onda (Figura 5). Ésta es una medida de la fuerza del campo eléctrico y magnético que se relaciona con la intensidad de la radiación y se percibe como brillantez en el caso de luz visible.



**Figura 5:** Amplitud de las ondas descritas gráficamente y su efecto en el fenómeno de luz visible observado.

## 1.2.2 Fundamentos de la irradiación infrarroja

### 1.2.2.1 Definición y características

La región infrarroja (del latín *infra*: «debajo» del rojo) del espectro corresponde a frecuencias que se encuentran justo por debajo del visible y por encima de las microondas. Los fotones de la irradiación infrarroja no tienen suficiente energía para producir transiciones electrónicas, pero pueden hacer que determinados grupos de átomos vibren de manera particular, respecto a los enlaces que los conectan.<sup>7</sup> Sin embargo, es imposible la sola excitación de los niveles vibratorios, prácticamente siempre se excitan los estados rotacionales conjuntamente con los vibratorios.<sup>8</sup>

Por lo general, esta región suele dividirse en tres zonas:

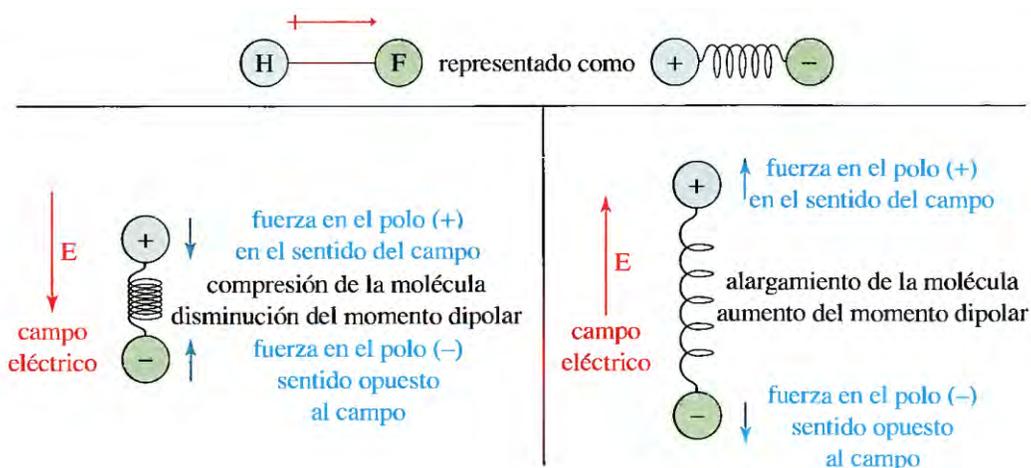
- Infrarrojo cercano: 0.75-2.5  $\mu\text{m}$  (13333.3333-4000  $\text{cm}^{-1}$ )
- Infrarrojo medio: 2.5-25  $\mu\text{m}$  (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ )
- Infrarrojo lejano: 25-1000  $\mu\text{m}$  (400-10  $\text{cm}^{-1}$ )

La región más utilizada en química es el infrarrojo medio, debido a que la vibración molecular de la mayoría de los grupos funcionales es perceptible en esta zona.<sup>9</sup> A pesar de la selección del IR medio como preferencial en la química, no todas las moléculas absorben la radiación infrarroja, hecho que se abordará en la siguiente sección.

### **1.2.2.2 Interacción de la irradiación infrarroja con las moléculas**

Anteriormente se habló de que no todas las moléculas absorben la radiación infrarroja, por lo que es necesario entender cómo interacciona ésta con las moléculas para explicar este hecho, de manera particular con un enlace molecular. La clave radica en el momento dipolar del enlace, visualizándose como una carga positiva y una negativa separadas por un resorte. Si el enlace se coloca en un campo eléctrico, éste se puede comprimir si está en la misma dirección del campo y el momento dipolar disminuye. De manera inversa, cuando el campo eléctrico está en dirección contraria al momento dipolo del enlace, este último se alarga y el momento dipolar aumenta. Si esta compresión y alargamiento del enlace se produce a una frecuencia que corresponde a la velocidad natural de vibración de la molécula, se puede absorber energía. Por lo tanto, se absorbe energía en ese intervalo de frecuencias y se dice que la molécula es activa en el IR. Un ejemplo de ello, puede verse en el (Figura 6).

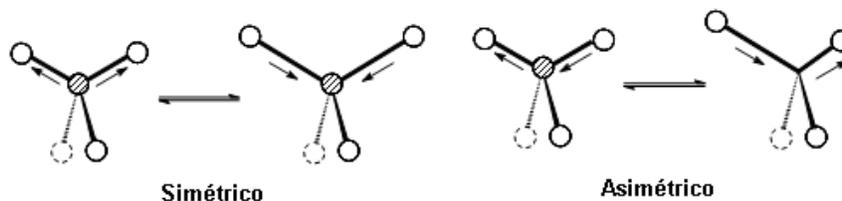
Si un enlace es simétrico y el momento dipolar es cero, como el de moléculas homonucleares ( $O_2$ ,  $N_2$ ,  $Cl_2$ ), el campo eléctrico no interacciona con el enlace, en el hecho de que la vibración no produce cambios en el momento dipolar y por ende no hay absorción de energía. El momento dipolar de este tipo de moléculas no depende del alargamiento o compresión del enlace bajo influencia del campo eléctrico, dado que especies como el acetileno ( $H-C\equiv C-H$ ), cuyo momento dipolar es cero, sigue manteniéndose así, aún bajo el alargamiento y estiramiento de su triple enlace. Esta vibración se dice que es inactiva en el IR y no produce ninguna absorción de energía.



**Figura 6.** Representación gráfica del alargamiento y compresión del enlace hidrógeno-flúor por efecto de un campo eléctrico. El cambio de momento dipolar solo se da si es diferente de 0.

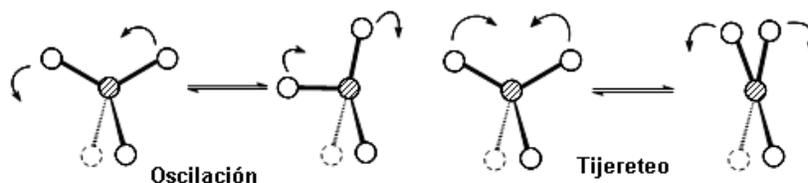
Entendido el fenómeno de vibración molecular por efecto del campo eléctrico de una onda, es necesario mencionar que, en función de la energía absorbida por la molécula, se pueden dar diferentes tipos de vibración, los cuales se citan a continuación:<sup>10</sup>

- a) Estiramiento: Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro, los movimientos pueden ser simétricos o asimétricos (Figura 7).



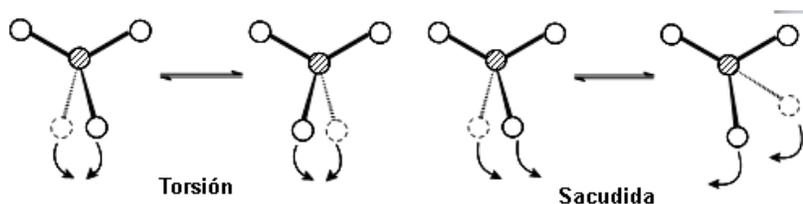
**Figura 7:** Estiramiento simétrico y asimétrico.

- b) Flexiones sobre el plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado a otro en el plano de la molécula, dichos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo (Figura 8).



**Figura 8:** Flexiones sobre el plano, procesos de oscilación y tijereteo.

- c) Flexiones fuera del plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado al otro en formas perpendiculares al plano de la molécula, dicho movimiento es conocido como sacudida y torsión (Figura 9).



**Figura 9:** Flexiones fuera del plano, procesos de torsión y sacudida.

### 1.2.2.3 Fuentes de obtención de la irradiación infrarroja

Las fuentes de IR constan de un sólido inerte que se calienta eléctricamente a una temperatura comprendida entre 1500 y 2200 K. Estas fuentes producen una radiación continua. A estas temperaturas, la máxima intensidad radiante se produce entre 5000 y 5900  $\text{cm}^{-1}$  (de 2 a 1.7  $\mu\text{m}$ ). A longitudes de onda mayores, la intensidad decrece con suavidad hasta ser 1% del máximo a 670  $\text{cm}^{-1}$  (15  $\mu\text{m}$ ). A longitudes de onda menores, la disminución es más rápida y se observa una reducción de intensidad similar a los 10 000  $\text{cm}^{-1}$  (1  $\mu\text{m}$ ).<sup>11</sup> Generalmente se citan 5 fuentes:

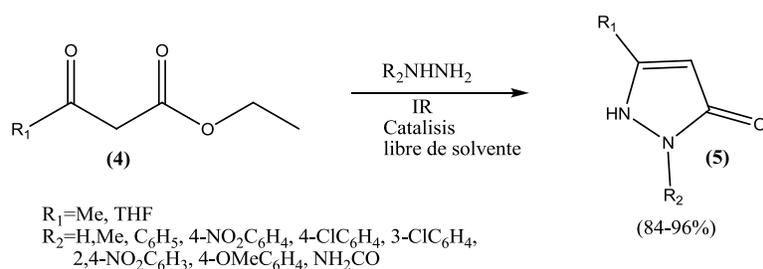
- a) Lámpara de filamento de tungsteno: Fuente adecuada para la región del infrarrojo cercano de 4000 a 12800  $\text{cm}^{-1}$  (2.5 a 0.75  $\mu\text{m}$ ).

- b) Emisor de Nernst: Está constituido por óxidos de tierras raras conformadas en un cilindro (zirconio, ytrio y torio, generalmente). Posee terminales de platino que están selladas para permitir la conexión eléctrica. Alcanza temperaturas comprendidas entre 1200 y 2200 K. El coeficiente térmico de la resistencia del emisor es muy negativo y debe calentarse previamente antes de que la corriente sea lo suficientemente alta para conservar la temperatura adecuada.<sup>12</sup> Su máxima energía emitida se concentra entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ , llegando a usarse incluso hasta 40  $\mu\text{m}$ .
- c) Fuente de filamento incandescente: De intensidad algo menor que el emisor de Nernst y el Globar, pero con una vida más larga. Consiste en una espiral muy apretada de alambre de nicromo (aleación de níquel y cromo) que se calienta a casi 1100 K. A pesar de poseer menor intensidad que muchas fuentes de IR, la fuente de filamento incandescente no necesita enfriarse y casi no requiere mantenimiento. Existe una variante que consiste en una espiral de rodio empaquetado en un tubo fijo de óxido de aluminio, que desarrolla temperaturas de 1500 K con una máxima utilidad en el intervalo del IR medio (2.5-25  $\mu\text{m}$ ).
- d) Arco de mercurio: Útil para la región espectral del IR lejano ( $\lambda > 50 \mu\text{m}$ ). Consiste en un arco de mercurio de alta presión que consta de un tubo revestido con cuarzo que contiene vapor de mercurio a una presión determinada. El paso de electricidad a través del vapor origina una fuente de plasma interna, que proporciona una radiación continua en la región del infrarrojo lejano.

### 1.2.3 Aplicación en síntesis orgánica

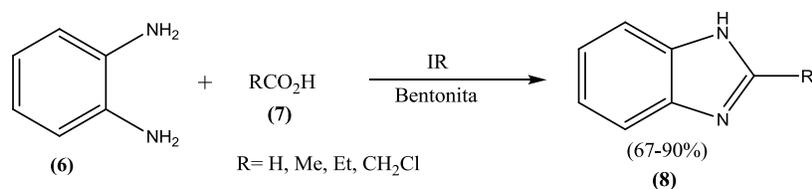
Existe información de la aplicación de IR a la activación de reacciones de síntesis orgánica.

Síntesis de Pirazolonas (**5**). (Esquema 2).<sup>13</sup>



**Esquema 2:** Obtención de **5** utilizando **4** como materia prima.

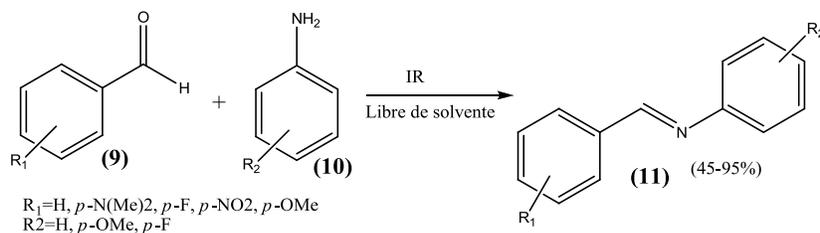
- a) Síntesis de Benzimidazoles (**8**): A partir de *orto*-fenilendiamina (**6**), ácidos carbolícos (**7**) y una bentonita como catalizador (Esquema 3).<sup>14</sup>



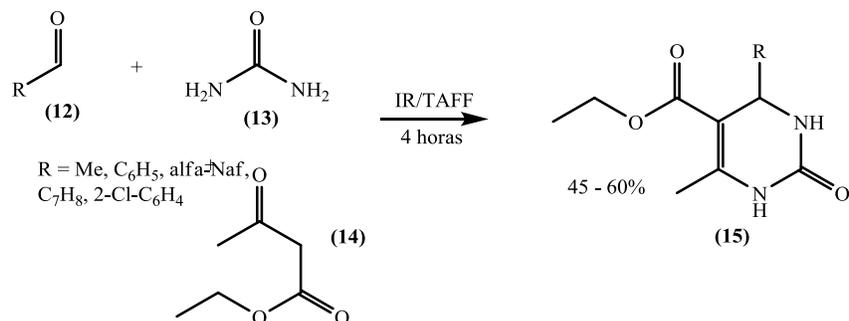
**Esquema 3:** Obtención de **8** mediante activación por IR y como catalizador una bentonita.

- b) Síntesis de (**11**): usando (**9**) (Esquema 4).<sup>15</sup>

- c) Síntesis de dihidropirimidonas (**15**): Mediante la reacción de Biginelli y el uso de TAFF como catalizador para la síntesis de (**15**), la reacción finaliza en cuatro horas (Esquema 5).<sup>16</sup>



**Esquema 4:** Obtención de **11** mediante IR.



**Esquema 5:** Obtención de **15** en TAFF y promovida por IR.

## 1.3 Ultrasonido

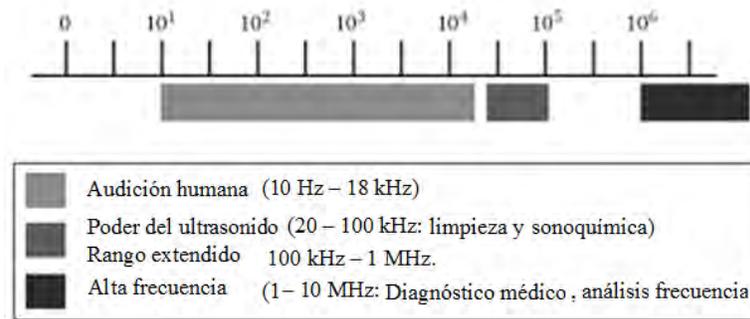
### 1.3.1 Fundamento

#### 1.3.1.1 Definición y características

Para comprender el fenómeno de ultrasonido, es necesario abordar de manera breve y concisa el fenómeno del sonido. Éste consiste en ondas de presión transmitidas a través de un medio (gas, líquido o sólido) en ciclos de compresión y expansión (o rarefacción), entendiéndose por compresión al fenómeno que implica la contracción de las ondas y a la expansión como el fenómeno inverso. Éstos van acompañados de un ascenso y descenso de la presión. Para que este fenómeno ocurra, el medio debe ser elástico, ya que un cuerpo totalmente rígido no permite que las vibraciones se propaguen.

Así, el ultrasonido, como su nombre lo indica, consiste en ondas de sonido emitidas por encima de 16 kHz (18-20 kHz), más allá del alcance del oído humano.<sup>17</sup>

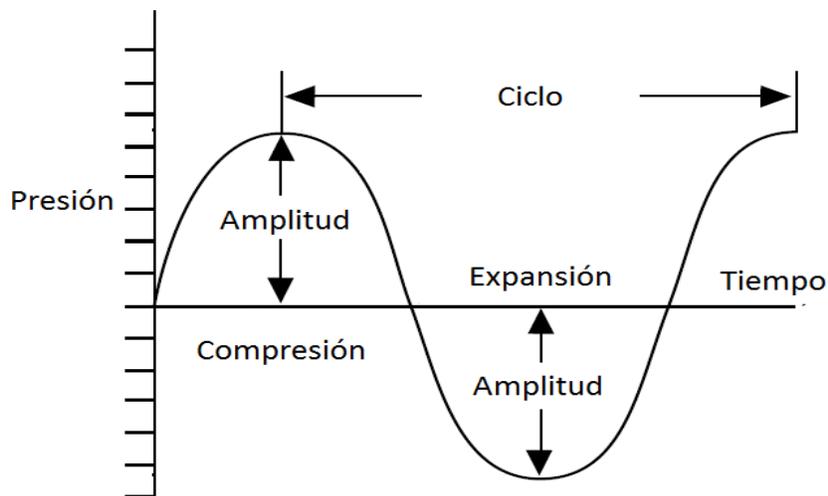
De manera más detallada, el US es la parte del espectro sonoro, cuyos rangos abarcan de 20 kHz a 10 MHz y pueden ser subdivididos aproximadamente en 3 regiones principales (Figura 10):<sup>18</sup>



**Figura 10:** Subdivisiones del espectro sonoro.

- Baja frecuencia de ultrasonido (20-100 kHz).
- Alta frecuencia de ultrasonido (100 kHz-1 MHz).
- Alta frecuencia de ultrasonido (1-10 MHz)

Termodinámicamente hablando, el proceso de compresión y expansión no es un proceso isotérmico, sino adiabático, debido a que la propagación de las ondas no da el tiempo suficiente para que exista un intercambio de calor entre las zonas de compresión y expansión, por lo que los procesos isotérmicos solo se producen en la capa límite de una superficie. El proceso de compresión y expansión puede observarse en la (Figura 11).



**Figura 11:** Fenómeno de compresión y expansión de una onda. El proceso de compresión conlleva un aumento de presión, mientras que la expansión una disminución de la misma.

### 1.3.1.1.1 Cavitación

Una vez abordados los principios del sonido y el US, se puede comprender el fenómeno de cavitación, base y principio del US y sus aplicaciones como la sonoquímica.

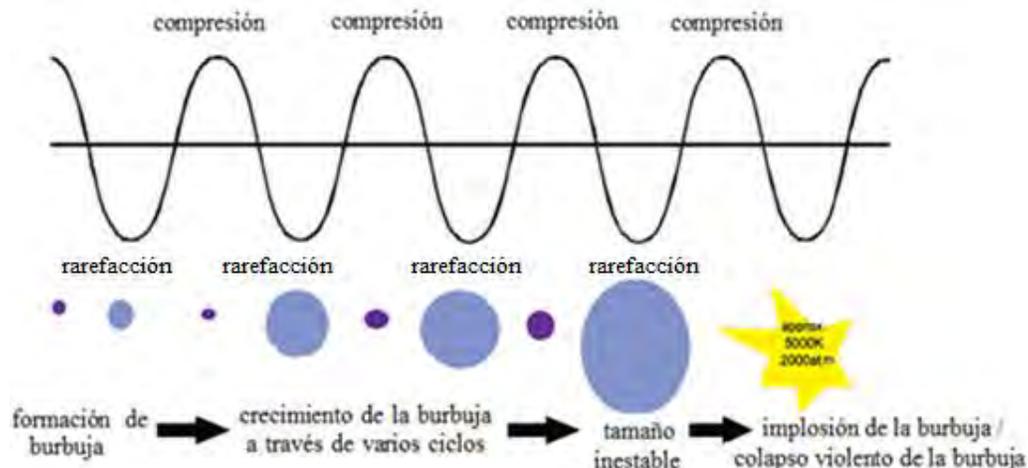
Ésta se describe como la formación, crecimiento y colapso implosivo de burbujas con sonido (hablando estrictamente de líquidos).<sup>19</sup> Inicialmente fue identificado y reportado en 1895 por Thorneycroft y Barnaby, durante pruebas de campo con torpederos de alta velocidad, observando la formación y el colapso de grandes burbujas que causaban erosión de la hélice en la nave.

La cavitación se debe principalmente al fenómeno de expansión de las ondas, que crean una presión negativa o descenso brusco de ésta en el medio. Si ésta es lo suficientemente fuerte para romper las fuerzas intermoleculares de Van der Waals del líquido, se forman pequeñas cavidades o microburbujas rellenas de gas. La cavitación se considera como un proceso nucleado, lo que significa que, a

escala micrométrica, estas burbujas se formarán en puntos débiles preexistentes en el líquido, tales como grietas llenas de gas situadas en partículas suspendidas de materia o microburbujas transitorias de cavitación. La mayoría de los líquidos están suficientemente contaminados por pequeñas partículas para que la cavitación se pueda iniciar fácilmente.

Conforme se forman las microburbujas, éstas absorben la energía de las ondas de ultrasonido y crecen. Sin embargo, se llegará a una etapa en la que no pueden absorber la energía de manera eficiente, con lo que la cavidad ya no puede sostenerse e implota. Es esta implosión de la cavidad la que crea un ambiente inusual para ciertos procesos, incluyendo reacciones químicas. Estas condiciones mencionadas son extremas, llegando a los 5000 K y a presiones que van de las 1000 a las 2000 atm (acorde al modelo "hot spot").<sup>20</sup>

En la Figura 12 se muestra el proceso de formación, crecimiento e implosión de una burbuja bajo la aplicación de ondas sonoras.



**Figura 12:** Formación de microburbujas bajo la influencia de las ondas ultrasónicas, relacionándose con el proceso de rarefacción y compresión.

### 1.3.1.1.2 Variables que afectan la cavitación

Existen condiciones que afectan de manera importante el fenómeno de cavitación. Si ésta se da bajo la idea de una burbuja que sigue una serie de pasos

hasta la implosión, todo dependerá de la formación de la burbuja. Los factores principales que afectan la formación de la misma son el tipo de disolvente (con variables internas como la presión de vapor, conductividad térmica, tensión superficial y viscosidad del mismo), temperatura del medio, la frecuencia del US, la intensidad acústica e inclusive los gases disueltos. La variación de estas condiciones y su impacto en el proceso de cavitación se resumen a continuación:<sup>21</sup>

- a) Los gases disueltos actúan como sitios de nucleación para la cavitación. Eliminarlos dificulta el inicio de nuevos eventos cavitacionales. Sin embargo, los gases que son muy solubles pueden reducir la cavitación, porque las burbujas formadas pueden re-disolverse antes de su implosión.
- b) Contrariamente a otras fuentes de energía, un aumento en la temperatura ambiente del medio resulta en una disminución general del efecto en la cavitación. Cuando aumenta la temperatura, la presión de vapor del disolvente se incrementa y la formación de burbujas es más fácil; sin embargo, las burbujas de cavitación formadas contienen más vapor, el cual reduce la energía producida tras la cavitación, porque amortigua la implosión.
- c) Un aumento en la presión ambiental de reacción generalmente resulta en un aumento del efecto de la cavitación, debido a que disminuye la presión de vapor de la mezcla, que a su vez aumenta la intensidad de la implosión.
- d) Las cavitaciones se forman de manera más sencilla cuando se utiliza un disolvente con una alta presión de vapor, baja viscosidad y baja tensión superficial. Sin embargo, la intensidad de la cavitación es beneficiada por el uso de disolventes con características opuestas. Lorimer y Mason (1987) investigaron los efectos de las fuerzas de cohesión del disolvente en la cavitación y encontraron que ésta era más intensa en disolventes con una viscosidad más alta.
- e) La frecuencia del US tiene un efecto significativo sobre la cavitación, ya que altera el tamaño crítico de la burbuja. A frecuencias muy altas, el efecto cavitacional se reduce porque o bien el ciclo de rarefacción de la onda de sonido produce una

presión negativa que es insuficiente en su duración y/o la intensidad para iniciar la cavitación o el ciclo de compresión se produce más rápido que el tiempo requerido para que la microburbuja se colapse. El US de baja frecuencia tiene efectos contrarios: produce cavitación más violenta, lo que lleva a un mayor y localizado aumento en la temperatura y presión del sitio de cavitación.

- f) En cuanto al poder acústico, muchos autores han encontrado que a medida que la potencia entregada a la mezcla de reacción aumenta, la velocidad de reacción aumenta a un máximo y luego disminuye. La posible explicación para la disminución observada es la formación de una densa nube de burbujas de cavitación cerca de la punta de la sonda y por ende bloquea la energía transmitida desde la sonda al fluido.

### **1.3.1.2 Interacción del ultrasonido con las moléculas**

Dado que la longitud de las ondas del US entre las sucesivas ondas de compresión, tiene una longitud de 10 a  $10^{-3}$  cm, se considera que esto no es suficiente para que las ondas interactúen directamente con las moléculas para inducir un cambio químico. Por tanto, surge la necesidad de plantearse cómo ocurren las reacciones bajo la aplicación de ultrasonido, área conocida como sonoquímica. Para ello, se han propuesto dos teorías:

- a) Teoría “hot spot”: También llamada de “punto caliente” está basada en las condiciones extremas de temperatura y presión provocadas por la cavitación en determinadas zonas, debido al carácter nucleativo de ésta. Estos “puntos calientes” son producto del corto tiempo de vida que posee el fenómeno de cavitación, el cual es más corto que el transporte térmico, sin embargo, a pesar de su corto tiempo de vida, son los responsables del cambio químico.

b) Teoría de “micro descarga eléctrica”: Esta teoría alternativa postula la separación de cargas y su disipación en los vacíos de cavitación, involucrando temperaturas y presiones más bajas. Esto se basa en un modelo de doble capa duramente criticado, debido a que los electrones “hidratados” que plantea el modelo no se han detectado con toda seguridad.<sup>22,23</sup>

La manera en que las moléculas reaccionan frente a las ondas de ultrasonido no solo se ve reflejado en las teorías de la cavitación, sino también en los medios donde se introducen las ondas, por lo que se aceptan 3 tipos de sonoquímica, acorde al modelo “hot spot”:

a) Sonoquímica homogénea: Ésta procede a través de intermediarios radicales o ion-radical por lo que es poco probable que afecte a las reacciones iónicas. Se cree que las burbujas (o cavidades) actúan como un microrreactor y las moléculas volátiles entran en las microburbujas, la alta temperatura y presión producida durante la cavitación rompen sus enlaces químicos y las especies resultantes vuelven al líquido a temperatura ambiente, reaccionando con otras especies.

Los compuestos de baja volatilidad, que no se introducen en las burbujas, están expuestos directamente a estas condiciones y experimentan un ambiente de alta energía relacionado a los cambios de presión asociados con la onda acústica o con el colapso de la burbuja.

b) Sonoquímica heterogénea (sistemas líquido-líquido o sólido-líquido): Son aquellos que proceden a través de intermedios iónicos. Aquí, la reacción está influenciada por los efectos mecánicos de la cavitación como la limpieza de superficies, la reducción del tamaño de las partículas y la transferencia de masa.

Cuando la cavitación se produce en un líquido cerca de una superficie sólida, la dinámica del colapso de la cavidad es muy asimétrica y genera chorros líquidos de alta velocidad. Este proceso puede causar daño severo en el punto de impacto y producir superficies altamente reactivas.

c) Sonocatálisis (superposición de sonoquímica homogénea y heterogénea): Reacciones heterogéneas que incluyen un mecanismo radical y iónico. La vía de

radicales será químicamente favorecida por la sonicación, pero el efecto mecánico en sólidos descrito anteriormente puede muy bien aplicarse. Dado que los mecanismos iónico y radical conducen a diferentes productos, el ultrasonido debería favorecer la vía radical, produciendo un cambio en la naturaleza de los productos de reacción.

### **1.3.1.3 Fuentes de obtención del ultrasonido**

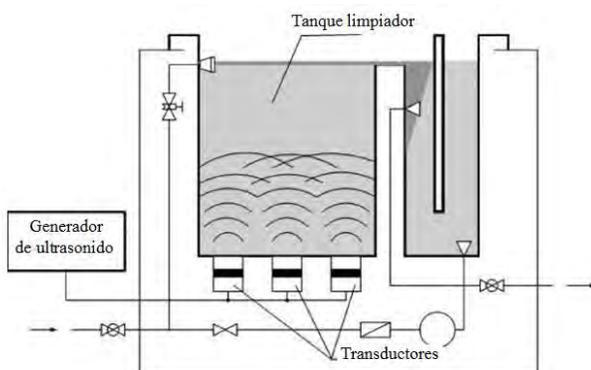
La mayoría de los dispositivos ultrasónicos modernos se basan en transductores (convertidores de energía), que se componen de materiales piezoeléctricos. Estos se descubrieron alrededor de 1880, con el hallazgo del efecto piezoeléctrico por los hermanos Pierre y Jacques Curie.

Los materiales piezoeléctricos responden a la aplicación de un potencial eléctrico a través de sus caras opuestas, con lo cual sufren un pequeño cambio en su dimensión. Si el potencial se alterna a altas frecuencias, el cristal convierte la energía eléctrica en vibración mecánica; en una alternancia de potencial suficientemente alta, se genera el US. Los materiales piezoeléctricos más comunes en los aparatos de US modernos son el cuarzo, materiales cerámicos y aleaciones de zirconato-titanato.<sup>24</sup> Existen otros dispositivos que usan materiales denominados magneto-estrictivos, los cuales se expanden y contraen con un campo magnético.

Las presentaciones más comunes para los equipos de ultrasonido son 3:

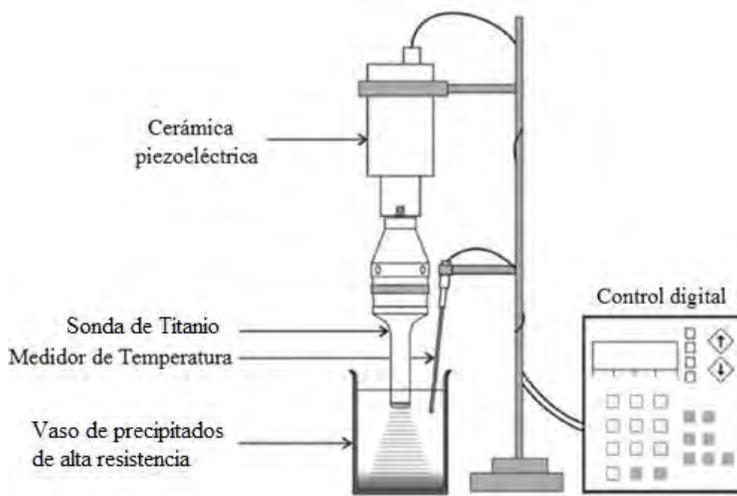
- a) Baño de ultrasonido: Originalmente diseñados para procesos de limpieza. El transductor se encuentra en el fondo del mismo. La reacción es inmersa en el fluido contenido en el baño, considerándose una sonicación indirecta (Figura 13). Sin embargo, este tipo de sonicación es muy débil comparado con otros sistemas, además de que los resultados no son muy reproducibles, ya que dependen en

gran manera de la posición de la reacción dentro del baño y también que paulatinamente la temperatura del sistema puede elevarse.



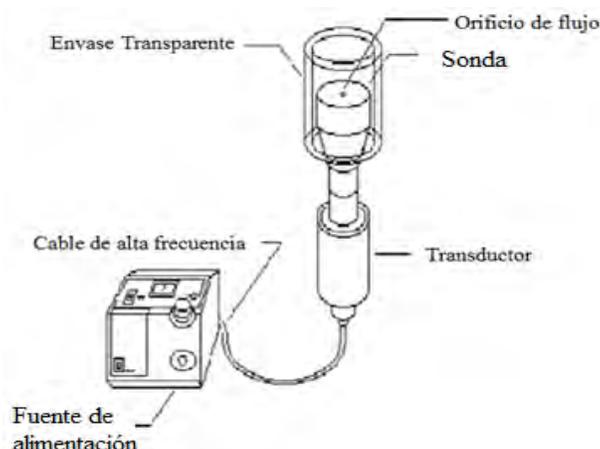
**Figura 13.** Baño de ultrasonido.

b) Sistemas de sonda: Cada vez más comunes en los laboratorios, estos equipos son capaces de liberar grandes cantidades de energía directamente a una reacción, lo que se denominaría sonicación directa (Figura 14). La energía introducida en el sistema es regulada al variar la amplitud liberada del transductor. Sin embargo, la sonda tiende a desgastarse e inclusive puede llegar a contaminar la reacción, por lo que tiene que ser cambiada. La mayor potencia se concentra en la base y centro de la sonda y se disipa radialmente.



**Figura 14.** Sistema de sonda para US.

c) Transductor planar: Consiste en un transductor conectado a un buque o contenedor, el cual puede contener la mezcla de reacción (sonicación directa) o un fluido de contacto (sonicación indirecta), en el cual la reacción es inmersa (Figura 15). Son parecidos a las sondas, pero éstos se pueden enfriar y mantienen las condiciones isotérmicas.

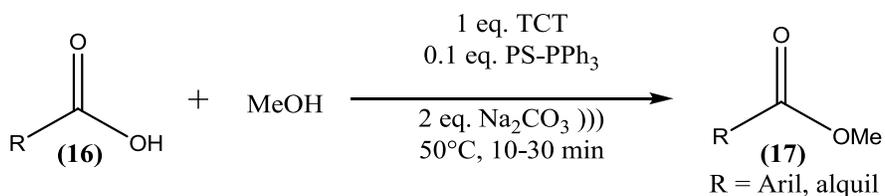


**Figura 15.** Transductor planar con copa transparente.

### 1.3.2 Aplicación en Síntesis Orgánica

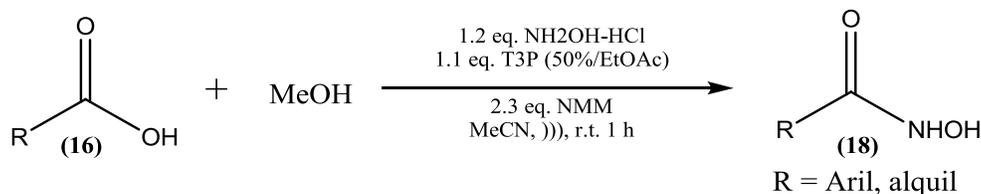
A continuación se muestran algunos ejemplos de reacciones llevadas a cabo por medio de US:

a) Esterificación de ácidos carboxílicos (**17**), en presencia de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (TCT), a partir de ácidos carboxílicos (**16**) y MeOH.<sup>25</sup>



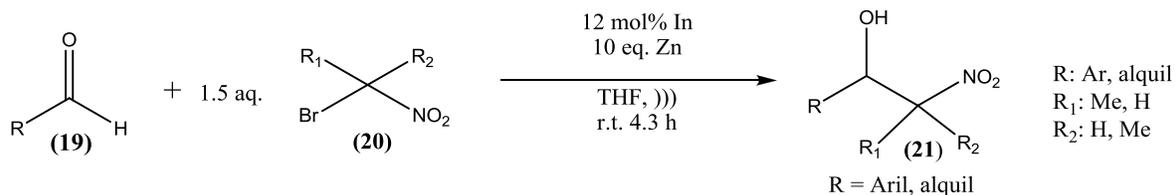
**Esquema 6.** Esterificación de ácidos carboxílicos (**17**), realizada utilizando US.

b) Síntesis de ácidos hidroxámicos (**18**), a partir de ácidos carboxílicos (**16**), utilizando ácido 1-propanofosfónico (T3P).<sup>26</sup>



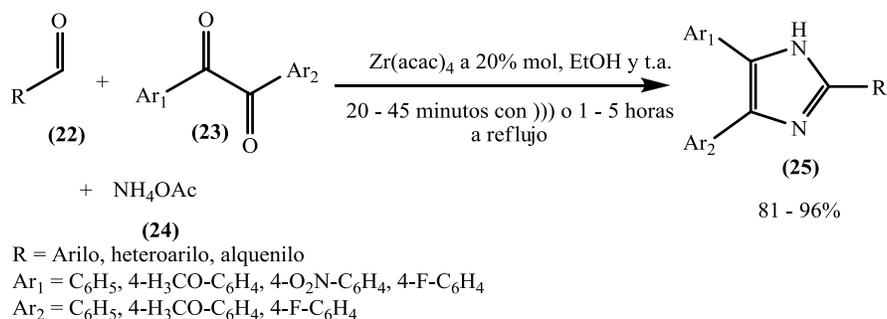
**Esquema 7.** Síntesis ácidos hidroxámicos utilizando US.

c) Reacción tipo Henry (**21**) de aldehídos (**19**) con bromoalcanos (**20**), catalizada por indio.<sup>27</sup>



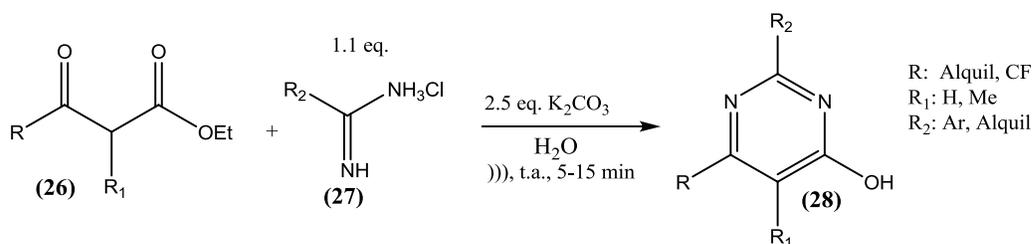
**Esquema 8.** Reaccion tipo Henry, realizada a través de US.

d) Síntesis de imidazoles 2,4,5-trisustituidos (**25**): La reacción entre (**22**) y compuestos 1,2-dicarbonílicos (**23**) en presencia de acetato de amonio (**24**) y Zr(acac)<sub>4</sub> al 20 % a temperatura ambiente US producen (**25**) en menor tiempo que lo convencional.



**Esquema 9:** Comparación en el tiempo de síntesis de **25** con US y calentamiento convencional.

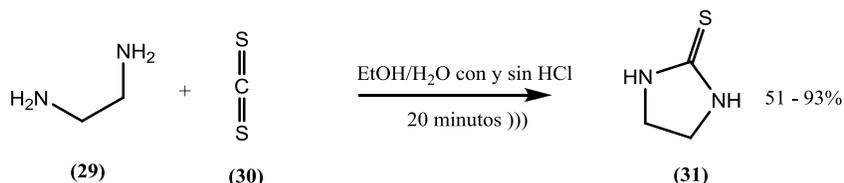
e) Síntesis de 4-arilpirimidinas (**28**), utilizando US para realizar la ciclocondensación de β-cetoésteres (**26**) y amidinas (**27**).<sup>28</sup>



**Esquem**

**a 10.** Síntesis de 4-arilpirimidinas, promovida por US.

f) Síntesis de imidazolidin-2-tiona (**31**): La síntesis de **31** bajo US fue reportada partiendo de etilendiamina (**29**) y disulfuro de carbono (**30**) como materias primas, en sistemas de metanol y agua como disolventes.



**Esquema 11:** Obtención de **31** con y sin medio ácido.

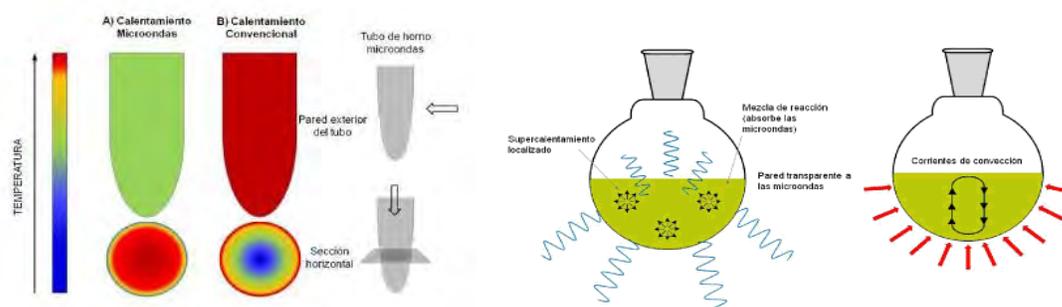
## 1.4 Microondas<sup>29</sup>

Las microondas comprenden una región que se halla entre el infrarrojo y la radiación de radiofrecuencias. La longitud de onda de las microondas oscila entre 1 cm y 1 m y las frecuencias entre 300 GHz y 300 MHz.

Las ondas de microondas poseen una frecuencia y longitud de onda bien definida, cuyo efecto en la materia da como resultado la rotación molecular.

Explicado lo anterior, se tienen que analizar algunos aspectos para comprender mejor la efectividad del calentamiento por microondas.

Uno de los primeros aspectos a contemplar, es entender que la forma en que las microondas calientan una mezcla de reacción es diferente al método tradicional por inducción de calor. El primero se produce por medio del acoplamiento de las microondas con las moléculas del disolvente, reactivo o catalizador presente y el segundo se produce por las corrientes de convección y el material del recipiente. Muchos materiales son “transparentes” a las microondas (incluyendo el vidrio), por lo que éstas se acoplan con las moléculas de la mezcla sin tener que calentar primeramente el recipiente, siendo esto algo que no pasa con el método tradicional. Esto se traduce en un calentamiento del interior al exterior (microondas) y un calentamiento del exterior al interior (tradicional) como se observa en la (Figura 13).



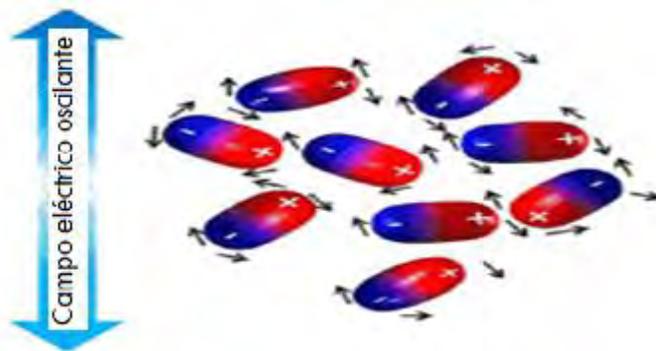
**Figura 13.** Comparación entre el calentamiento convencional y el calentamiento por microondas. En las microondas procede desde el seno de la reacción si el material del recipiente no absorbe MO.

Al esclarecer la forma de calentamiento de las microondas, queda explicar el mecanismo que produce la rotación de las moléculas. Anteriormente, se había mencionado que cualquier onda electromagnética se compone de 2 elementos (componente eléctrica y componente magnética) y solo la componente eléctrica era la responsable del calentamiento de las sustancias, sin embargo el aumento

de energía en el sistema también depende de la capacidad de las sustancias en cuestión de absorber energía de microondas y convertirla en calor. Estas condiciones tienen como consecuencia 2 tipos de calentamiento:

Interacción de dipolos (polarización dipolar o rotación de dipolo): La irradiación de la muestra con radiación microonda resulta en el alineamiento de los dipolos en el campo eléctrico aplicado. Como el campo aplicado oscila, el campo de los dipolos tiende a realinearse con el campo eléctrico oscilante y, en el proceso, a través de la fricción y de la pérdida dieléctrica, se produce calor. La cantidad de energía que se puede producir por esta vía está directamente relacionada con la capacidad de las moléculas irradiadas de alinearse con la frecuencia del campo aplicado. Si el campo aplicado no permite a la molécula reorientarse o la reorienta demasiado rápido, el calentamiento no se da. La frecuencia de los hornos comerciales (2450 MHz cae dentro de estos extremos). A esta frecuencia el campo eléctrico oscila  $4.9 \times 10^9$  veces produciendo un rápido calentamiento de la mezcla.

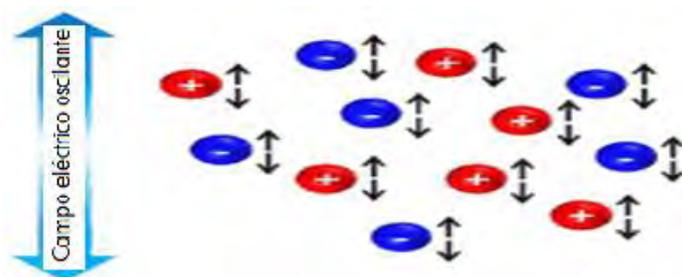
Una ilustración de este fenómeno puede contemplarse en la (Figura 14).



**Figura 14.** Mecanismo de calentamiento por interacción de dipolos.

Conducción iónica: El calor se genera a través de pérdidas por fricción, que tienen lugar a través de la migración de los iones disueltos cuando se someten a la acción de un campo electromagnético.

Estas pérdidas dependen del tamaño, carga, conductividad de los iones disueltos y de la interacción de estos últimos con el disolvente. Este fenómeno puede ilustrarse de manera sencilla en la (Figura 15).



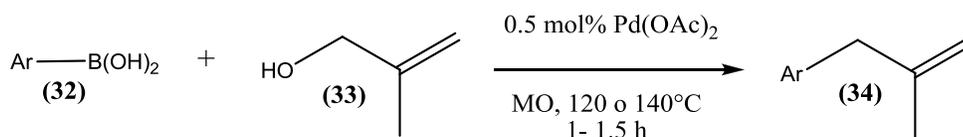
**Figura 15.** Mecanismo de calentamiento con microondas por conducción iónica.

#### 1.4.1. Breve historia

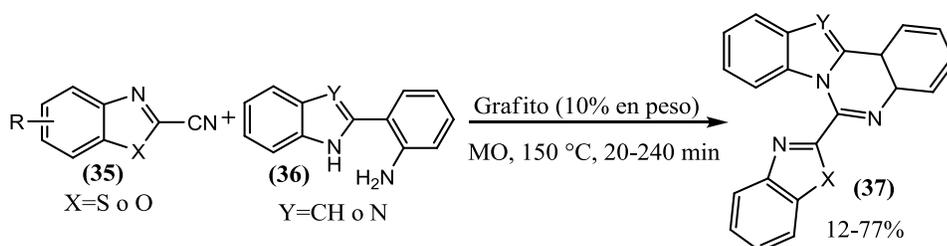
La síntesis asistida por microondas representa un gran avance en la metodología de la química sintética, un cambio significativo en la manera en que se lleva a cabo la síntesis química. Sin embargo, los efectos de la radiación de microondas no fueron estudiados hasta mediados de la década de los 80's. La primera publicación, pionera en este campo y poco conocida, data de 1969.

En ella, Vanderhoff<sup>30</sup> describe el uso de microondas en la polimerización de monómeros de vinilo en disolución acuosa. A pesar de ello, existen algunas publicaciones más renombradas que se toman como punto de partida para la síntesis orgánica asistida por microondas, entre las que se cuentan los grupos de R. Gedye<sup>31</sup> y R.J. Guiguere,<sup>32</sup> ambas de 1986. Estos autores describieron varias reacciones que transcurrían en pocos minutos cuando se irradiaban en recipientes sellados en hornos de microondas domésticos. Aunque la viabilidad del método era evidente, estos equipos de investigación reportaron explosiones por la rápida acumulación de presión en los recipientes sellados. Para hacer menos peligrosa la técnica, se diseñaron metodologías más seguras, incluyendo reacciones sin disolventes que se denominarían "reacciones frías".

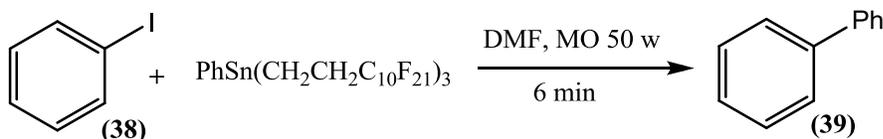
### 1.4.2 Aplicaciones de microondas en síntesis orgánica



**Esquema 12.** Reacción de acoplamiento entre (**32**) y (**33**), para obtener derivados de 2-metilalilo (**34**).<sup>33</sup>



**Esquema 13.** Preparación de derivados de Quinazolina (**37**) bajo radiación de microondas usando grafito como un sensibilizador.<sup>34</sup>



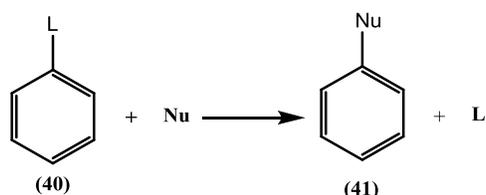
**Esquema 14.** Microondas de acoplamiento de stille y ciclizaciones de radicales con reactivos fluorados<sup>35</sup>

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr)

Las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr) son reacciones estudiadas en química orgánica,<sup>1-3,36</sup> y muy empleadas como herramientas en medicina y la industria química, debido a su economía de átomos y a sus condiciones libres de metales.<sup>37</sup> Las características anteriores han hecho de amplia importancia a este proceso en la bioquímica y en la Química Orgánica,<sup>38,39</sup> por lo que es útil e importante entenderlas.

Una SNAr puede definirse como una reacción en la que un nucleófilo aniónico o neutro desplaza a un potencial grupo saliente "L" del anillo aromático. El nucleófilo empleado debe tener al menos un par de electrones libre (Esquema 15).



**Esquema 15.** Representación de una reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática.

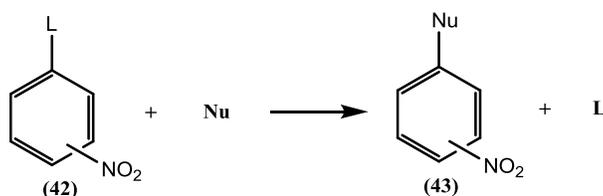
Esta química proporciona un método eficiente y libre de metales para la generación de enlaces  $C_{arilo}-X$  ( $X = S, N, O$ ). Debido al sistema aromático de los electrones  $\pi$  del anillo bencénico es intrínsecamente difícil llevar a cabo dicha reacción de SNAr. A diferencia de la Sustitución Electrofílica Aromática (SEAr), la Sustitución Nucleofílica de hidrógeno u otro grupo unido al anillo aromático se dificulta y ocurre, generalmente, cuando el complejo intermediario está estabilizado por sustituyentes electroattractores en las posiciones convenientes *orto* y/o *para*. Si bien a mediados del siglo pasado ya aparecían publicadas

reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática, el estudio de los mecanismos de estas reacciones recién tuvo auge en la segunda mitad del siglo XX. Desde entonces han aparecido periódicamente numerosos trabajos que recopilan los rápidos avances hacia el esclarecimiento de los distintos mecanismos mediante el uso de una gran variedad de nucleófilos y diversas técnicas sintéticas de este tipo, por lo que, con el paso de los años, algunas de éstas han sido optimizadas a nivel industrial.<sup>36</sup>

Por mencionar un ejemplo de su utilidad en la síntesis de diversos compuestos farmacéuticos, se tiene al monofosfato de piranopterina cíclico (CPMP) o bloque constructor del 3,5-dinitrotiofeno utilizado en el desarrollo de fármacos contra el cáncer.<sup>40,41</sup>

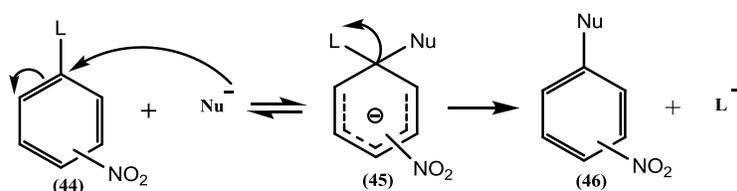
### 2.1.1 Aspectos de mecanismo de reacción *vía* Adición-Eliminación

La reacción de S<sub>N</sub>Ar general es común en halogenarenos. Los halógenos presentes en los compuestos de nitroareno usualmente actúan como buenos grupos salientes (ver Esquema 4). Un buen grupo saliente puede ser sin carga, por ejemplo, F, Cl, Br, I, o bien cargados positiva o negativamente, por ejemplo NR<sub>3</sub><sup>+</sup> SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, respectivamente. Cuando está la presencia de un grupo electroattractor en el anillo aromático, en posiciones *orto* y/o *para*, el mecanismo se denomina proceso de sustitución aromática activada.<sup>42,43</sup> Dentro de los grupos electroattractores se tienen al grupo nitro (NO<sub>2</sub>) y CF<sub>3</sub> (trifluorometilo), por mencionar algunos (Esquema 16).



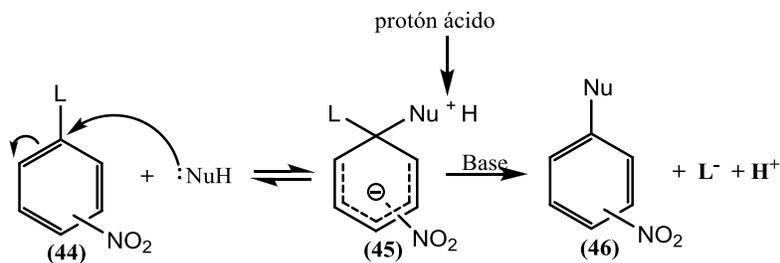
**Esquema 16.** S<sub>N</sub>Ar cuando hay un grupo electroattractor

El mecanismo de reacción adición-eliminación de la  $S_NAr$ , se compone de 2 pasos. El primer paso es la adición del nucleófilo (Nu) al carbono electrofílico aromático<sup>41</sup> para formar un intermediario ciclohexadienilo,<sup>44</sup> el carbono electrofílico adquiere una hibridación  $sp^3$  y la aromaticidad del benceno se rompe, formando un intermediario conocido como  $\beta$ -complejo, o Jackson-Meisenheimer.<sup>42,43,45</sup> En el segundo paso, este complejo se descompone con la eliminación del grupo saliente para dar el producto de sustitución.<sup>46</sup> (Esquema 17).



**Esquema 17.** Pasos de Adición-Eliminación en la reacción de  $S_NAr$ .

Para los nucleófilos neutros (agua, alcoholes, aminas), se propone las estructuras del (Esquema 18). En este caso, el complejo formado inicialmente es zwitteriónico, y en la mayoría de los casos contiene un protón ácido, que puede ser eliminado por una base, que puede ocurrir por el propio nucleófilo.

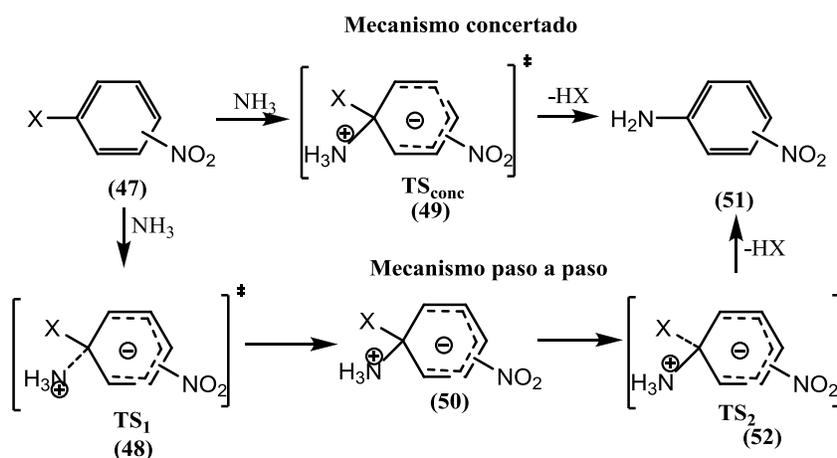


#### Intermediario zwitteriónico

**Esquema 18.** Eliminación del protón ácido por medio de una base.

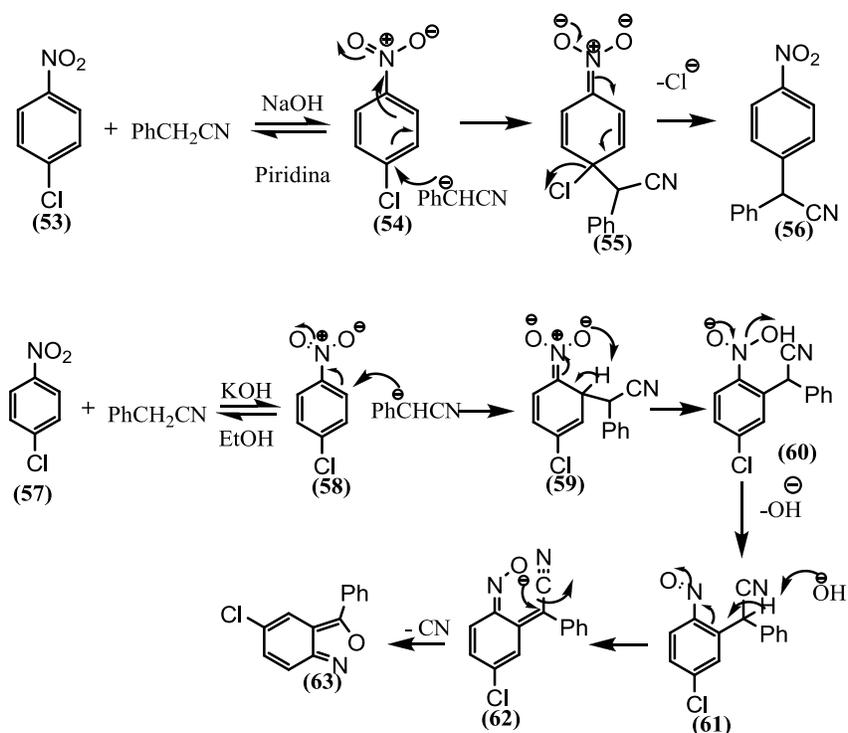
De manera más formal, la reacción de S<sub>N</sub>Ar forma 2 estados de transición: el primero se forma previo al complejo Meisenheimer (MC) (TS1) y el segundo se forma previo a la eliminación del grupo saliente (TS2).

Algunos cálculos teóricos sobre varios halogenbencenos y halogennitrobenenos, que sugieren mecanismos ya sea de un solo paso o bien de paso por paso dependiendo del haluro y el número de grupos nitro activantes sobre el anillo de benceno. (Esquema 19).

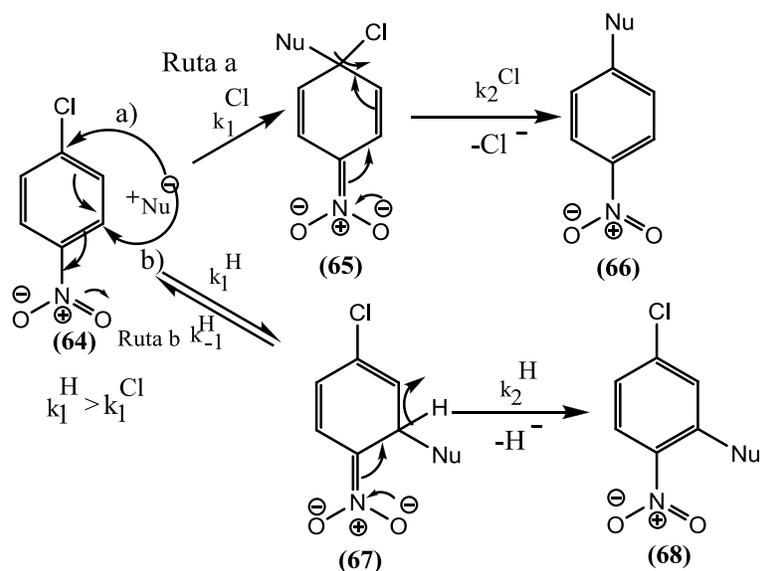


**Esquema 19.** S<sub>N</sub>Ar en un solo paso de reacción, empleando amoníaco. (A) paso concertado, y (B) forma 2 estados de transición: el primero se forma previo al complejo tipo Meisenheimer (MC) (TS<sub>1</sub>) y el segundo se forma previo a la eliminación del grupo saliente (TS<sub>2</sub>).

La S<sub>N</sub>Ar, no solo implica la sustitución de un átomo de halógeno, sino que hay también una competencia en la sustitución de H, la cual puede ocurrir a través S<sub>N</sub>Ar<sub>H</sub>,<sup>47-49</sup> que implica la adición σ<sub>H</sub> de un Nucleófilo en una posición no sustituida, seguido de la eliminación de hidrógeno a través de diversas vías de reacción.<sup>50</sup> (Esquemas 20 Y 21).



**Esquema 20.** Reacción de  $\text{SNAr-H}$  sobre el hidrógeno de la posición *orto* al grupo nitro.



**Esquema 21.**  $\text{SNAr-Cl}$  en competencia entre el átomo de cloro y el átomo de hidrógeno, a través  $\text{SNAr-H}$ .

A continuación se revisará de manera detallada los aspectos que influyen en el mecanismo de reacción de la SNAr, junto con una breve explicación de las teorías que se han propuesto y los resultados experimentales que se han obtenido a lo largo de los años para explicar y entender el proceso descrito.

### **2.1.2 Procesos de sustitución aromática activados por grupos nitro en las posiciones *orto* y *para* con respecto al halógeno.**

La presencia de grupos electroattractores, es considerada una fuerza impulsora primaria para lograr la sustitución nucleofílica en un anillo que lleve un buen grupo saliente y más cuando están sustituidos doblemente en el anillo bencénico.

La introducción de sustituyentes, tales como NO<sub>2</sub>, tiene el efecto de reducir la densidad electrónica del sistema del anillo aromático, especialmente las posiciones *orto* y *para*, lo que favorece el ataque nucleofílico en dichas posiciones, aunque la proporción de sustitución *orto/para*, en las reacciones de SNAr han sido objeto de una activa discusión durante al menos treinta años.<sup>51</sup>

Se han discutido varios factores que intervienen en la relación *orto-para* en las que dichas posiciones son activadas por el grupo nitro, el cual estabiliza la carga negativa en los grupos adyacentes en las posiciones mencionadas, pero no en la posición *meta*.<sup>45,52-54</sup>

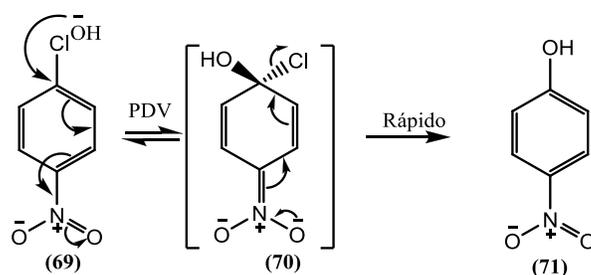
#### **2.1.2.1 *orto*-Halogenonitrobencenos**

Los *o*-halogenonitrobencenos reaccionan más rápidamente que sus isómeros *para*, ya que la interacción electrostática directa de los polos positivo y negativo vecinos actúa como una especie de solvatación "incorporada", disminuye la necesidad de participación de moléculas del disolvente en el complejo de transición. Por lo tanto, la activación *orto* es dominante.

Otro ejemplo es que el *o*-cloronitrobenzono reacciona con la piperidina más rápidamente que su isómero *p*-cloronitrobenzono. Las velocidades de reacción en relación de los isómeros *orto* / *para* disminuye cuando el disolvente llega a ser más polar, es decir, entre más polar sea el disolvente más rápidamente reaccionara el isómero *para*, mientras que en la serie *orto* hay poco cambio en la velocidad, es decir, en la entropía de activación.<sup>55-57</sup>

### 2.1.2.2- *para*-Nitrohalogenbenzenos

Se ha observado que los compuestos *orto*-halogennitrosustituidos reaccionan con mayor velocidad en el desplazamiento del halógeno con aminas primarias o secundarias, mientras que los compuestos *para*-halogennitrosustituidos dan con mayor velocidad con iones alcóxido, esto porque hay una inversión de reactividad relativa de los isómeros *orto* y *para*<sup>58,59</sup> cuando se realiza la adición de nucleófilos al anillo aromático y se forma el intermediario tipo Meisenheimer (Esquema 22).



PDV= Paso determinante de la rapidez. (Por sus siglas en ingles RDS= Rate Determining Step)

**Esquema 22.** Formación de un intermediario tipo Meisenheimer.

Los aductos formados pueden someterse a una rápida eliminación de Cl, para dar el producto de SNAr.

### 2.1.2.3 1-Halo-2,4-dinitrobenceno

Se conoce que los *orto*-halonitrobencenos reaccionan más rápidamente con aminas que los isómeros *para*-halogenitrobenceno.<sup>45,57,60-63</sup>

Lo anterior explica por qué cuando se emplea una amina primaria para hacerlo reaccionar con 2,4-dihalogenitrobenceno, reacciona más rápidamente el halógeno de la posición 2 con respecto al grupo nitro.<sup>45,64-66</sup>

(a) En las reacciones de 2,4-dihalogenonitrobencenos empleando nucleófilos de todo tipo, el átomo 2-halógeno es preferentemente reemplazado; así la activación *orto* predomina.

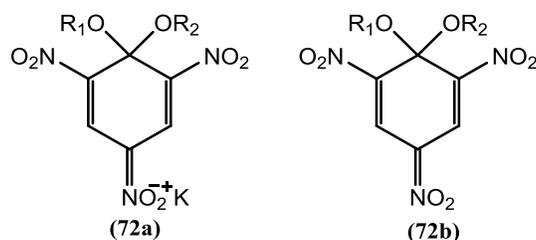
(b) Los isómeros *para* de halogenitrobencenos y halogendinitrobencenos reaccionan más rápidamente que los isómeros *orto* con alcóxidos y tiofenóxido de sodio.

Estudios cinéticos previos, muestran que el desplazamiento nucleofílico del halógeno en compuestos *orto* y *p*-nitroclorobencenos, el estado de transición *orto* requiere menos solvatación de la que cabría esperar para una especie zwitteriónica.<sup>67</sup>

### 2.1.3 Aislamiento de los complejos intermediarios de la reacción

En las reacciones de  $S_NAr$ , la reactividad y los mecanismos de reacción han sido de mucho interés,<sup>54,68</sup> y siguen atrayendo la atención;<sup>69-73</sup>

En 1902, Meisenheimer aisló el compuesto ( $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = CH_2CH_3$ ) a partir de 2,4,6-trinitroanisol y etóxido de potasio así como también por la reacción de trinitrofenetol y metóxido de potasio (Figura 21).

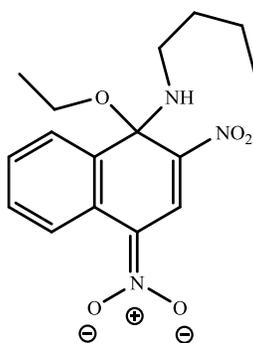


**Figura 21.** Primer intermediario Meisenheimer aislado.

La primera evidencia experimental del mecanismo por pasos, mencionada anteriormente, fue proporcionada independientemente, a comienzos del siglo XX, por Jackson<sup>74</sup> y Meisenheimer,<sup>75</sup> de ahí el nombre del Complejo Jackson-Meisenheimer y que se ha verificado experimentalmente.<sup>76</sup>

La evidencia más convincente es la identificación de RMN, IR y estudios cristalográficos por difracción de rayos X de los intermediarios.

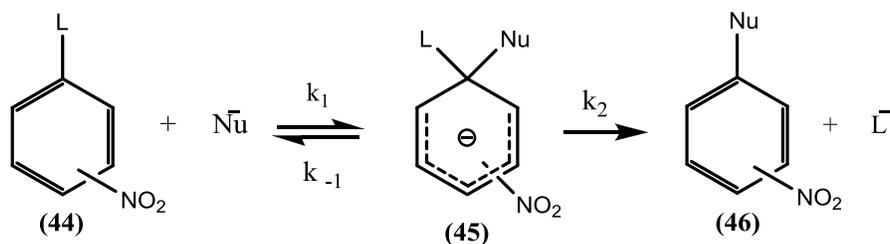
Otro ejemplo confiable de detección de los complejos involucrados en el curso de la sustitución, fue dado por Orvik y Bunnett, quienes detectaron espectroscópicamente la formación del intermediario mostrado en la Figura 22, en la reacción de 2,4-dinitronafti etil éter con *n*-butilamina en DMSO, y midieron la velocidad de descomposición de dicho intermediario que coincide con la de aparición del producto de sustitución; dicha estructura fue posteriormente confirmada por RMN a bajas temperaturas en 50% DMSO-50% KOMe.



**Figura 22.** Intermediario tipo Meisenheimer aislado por Orvik y Bunnett.

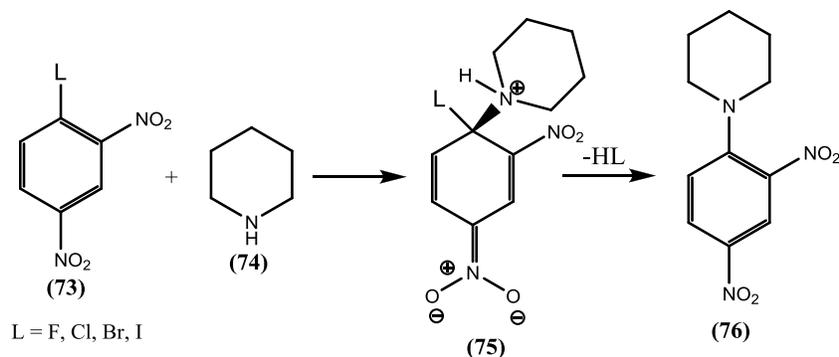
### 2.1.4 Efecto del elemento

Como se ha descrito con anterioridad, la SNAr comentada consta de 2 pasos: una adición seguida de una eliminación, sin embargo, la elucidación y deducción de esta vía fue fruto de varios experimentos y teorías. Fue Bunnett en 1951 quien propuso el mecanismo mencionado para los procesos SNAr.



**Esquema 23.** Mecanismo de adición-eliminación propuesto por Bunnett para las reacciones de SNAr.

En 1957, Bunnett propone que este mecanismo en dos etapas está basado en la variación de la velocidad de sustitución que tiene lugar al cambiar el grupo saliente, a lo que el llamo “efecto del elemento”,<sup>44</sup> basado en la facilidad en que los átomos de la familia de los halógenos son desplazados de un anillo aromático activado, encontrando el orden siguiente:  $\text{F} > \text{Cl} \approx \text{Br} > \text{I}$ ; este orden se ha encontrado a menudo en estudios de la rapidez de reacciones de SNAr de los haluros de arilo activados (Esquema 24).



**Esquema 24.** Ejemplo de efecto elemento

El "efecto elemento" es considerado como evidencia para un mecanismo donde el primer paso, la adición del nucleófilo en este caso la piperidina, es controlado por el tipo de nucleófilo en este caso F, Cl, Br, I ya que cuando se cambia cada uno de estos halógenos también se define la velocidad con la que cada uno de ellos se puede ir sustituyendo, y esto depende tanto del tamaño, como de la electronegatividad, siendo el F, más pequeño y más electronegativo que los otros halógenos por lo que la piperidina puede adicionarse más fácil y así desplazar al F mas rápidamente.<sup>77-79</sup> Los factores que pueden explicar el "efecto elemento", para la reactividad general de S<sub>N</sub>Ar, son múltiples y han sido estudiados en la literatura.<sup>77-81</sup>

Así, en el estudio de la reacción de una serie de 1-halo-2,4-dinitrobenzenos con piperidina en metanol, se observó que para los cuatro nucleófilos la variación máxima encontrada en la velocidad de reacción fue de un factor de cinco, es decir, el halógeno el cual se pudo sustituir primero fue el F con respecto al Cl, el cual por las características de cada uno de estos elementos, en cuanto al tamaño, electronegatividad de cada uno de ellos su sustitución es más fácil que los demás halógenos.

En un mecanismo de un solo paso, donde la ruptura del enlace C-nucleófilo, fuera casi concertada con la formación del enlace C-nucleófilo, debería observarse una mayor variación de velocidades, debido a las diferencias en las energías de enlace C-grupo saliente, polarizabilidad y requerimientos de solvatación del mismo,<sup>82</sup> entre otros factores.

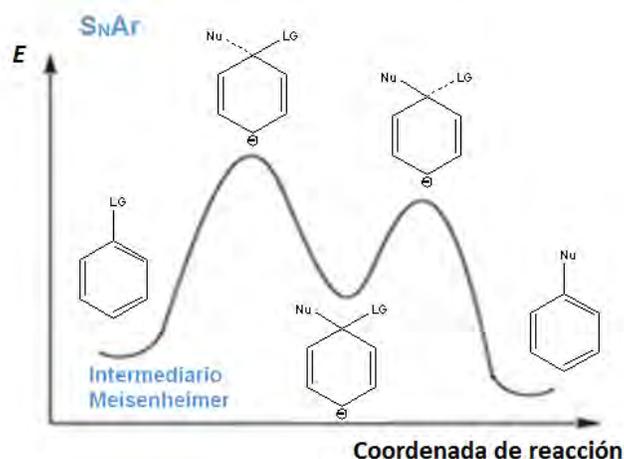
En la tabla 1 se muestran parámetros cinéticos para las reacciones de S<sub>N</sub>Ar sobre los 1-halogen-2,4-dinitrobenzenos con piperidina en metanol.<sup>83</sup>

**Tabla 1.** Parámetros cinéticos calculados, dependientes de la temperatura utilizando la ecuación de Eyring.

Halogeno	Cte de velocidad (0°C, M-1s-1)	Cte de velocidad (10°C, M-1s-1)	Cte de velocidad (20°C, M-1s-1)	Cte de velocidad (30°C, M-1s-1)
Flúor	1.10	2.46	3.50	4.93
Cloro	-	0.00536	0.00970	0.0158
Bromo	-	0.00561	0.00928	0.0171
Yodo	-	0.00121	0.00217	0.00435

La ecuación de Eyring, también es conocida como ecuación de Eyring–Polanyi, en la cinética química relaciona la rapidez de reacción con la temperatura. Fue desarrollada casi simultáneamente en 1935 por Henry Eyring, M.G. Évans y Michael Polanyi. Esta ecuación es parte de la teoría del estado de transición (o bien, teoría del complejo activado) y equivale de modo trivial a la ecuación de Arrhenius obtenida empíricamente.

Por lo tanto, la ausencia del "efecto del elemento", solo es compatible con un mecanismo en el que la ruptura del enlace C-nucleófilo no ha hecho un progreso significativo en el estado de transición (ET), determinante de la rapidez del enlace de reacción. La formación del complejo MC es entonces el paso lento de estas reacciones (Grafica 1).



**Gráfica 1.** Estado de transición, paso determinante de la rapidez de reacción.

En las reacciones de halogenuros de alquilo<sup>84-86</sup> que tienen lugar por mecanismos  $SN_1$  y  $SN_2$ , la unión C-F se rompe mucho más lentamente que la unión con los otros halógenos, mientras que en la  $SN_{Ar}$  el orden de reactividad generalmente observado es  $F \gg Cl > Br > I$ , en donde el flúor es desplazado más rápidamente que los demás halógenos, ya que debe transcurrir a través de un mecanismo en el que el enlace C-halógeno (C-F) no esté involucrado en el paso determinante de la velocidad de reacción.

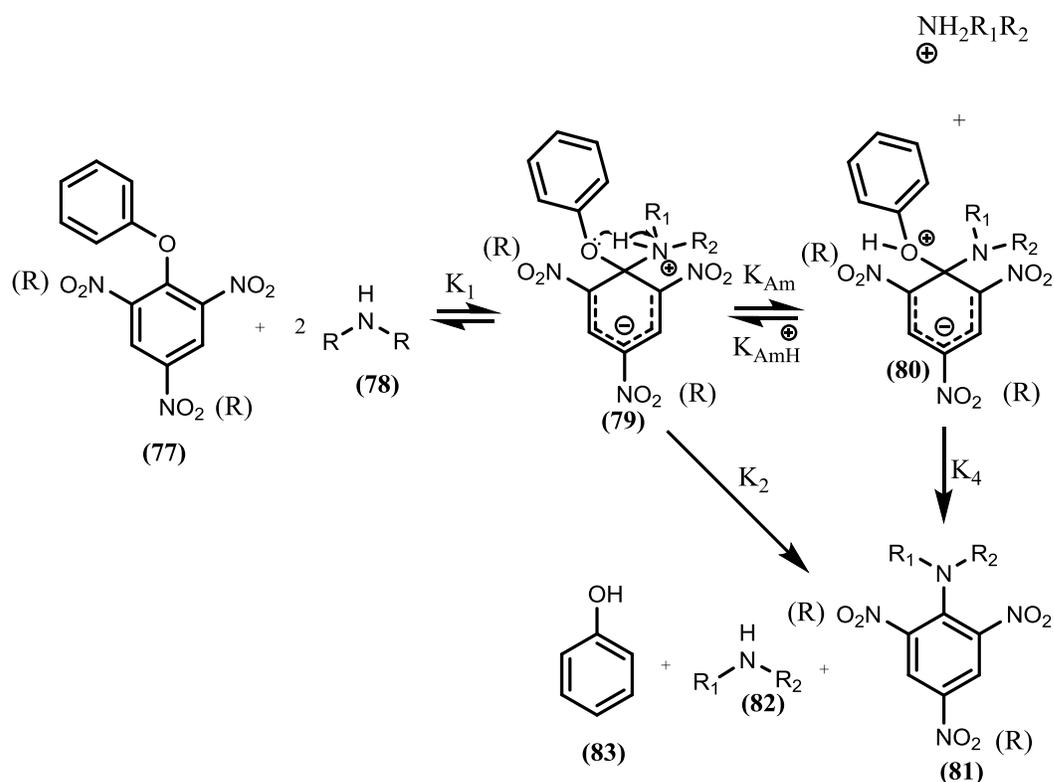
En este orden de reactividad, se observa otra evidencia más del "efecto elemento",<sup>77</sup> lo que favorece por tanto el mecanismo de adición-eliminación.

### 2.1.5 Catálisis básica

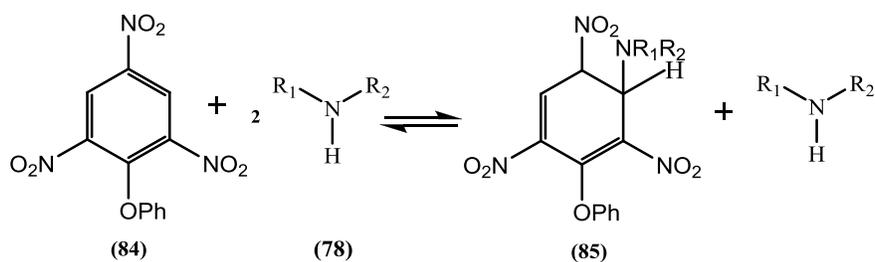
Este comportamiento se ha observado en la reacción del 2,4-difluoronitrobenzono con metóxido de sodio y en las reacciones de 2,4-dicloronitrobenzono con amoníaco.<sup>65,87</sup>

Se muestra un ejemplo empleando 2,4,6-trinitrofenoxibenzono como está reportado,<sup>59</sup> Esquemas 25 y 26.

La catálisis básica en esta síntesis está atribuida a la "velocidad de transferencia del protón" del intermediario zwitterionico a la base. Los valores de las constantes de velocidad para estos procesos decrece cuando se incrementa el impedimento estérico por los sustituyentes en las aminas empleadas en el carbono *ipso* de la reacción.



**Esquema 25.** Catálisis básica ejemplificada por dos moles de la amina, una como nucleófilo y la otra como base.

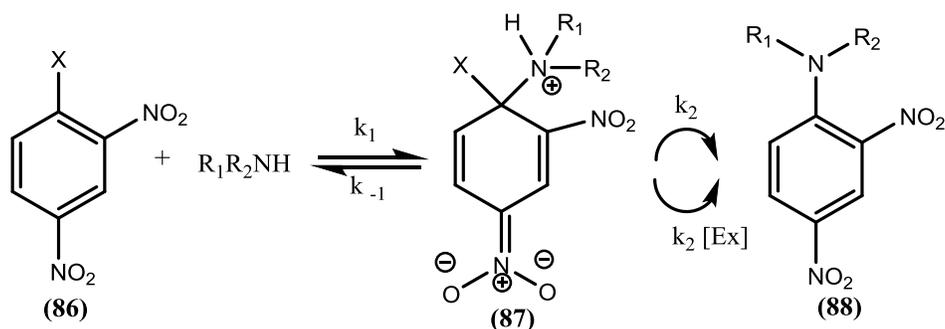


**Esquema 26.** Obtención de **85** con 2 equivalentes de la misma amina.

La ausencia de catálisis básica implica,<sup>68</sup> que el ataque nucleofílico inicial es la limitante en la velocidad de reacción. Varios estudios previos han informado a cerca de grupos electroattractores en los sustituyentes de los anillos aromáticos y la naturaleza de la amina que, como en el caso anterior, la reacción cuenta su

rendimiento y velocidad cuando se emplean 2 equivalentes, o más, de la amina correspondiente para que actúe como nucleófilo y como base y, en algunos casos, como disolvente al mismo tiempo.<sup>68,42</sup>

También la catálisis básica es de las evidencias más fuertes para que el proceso se de en varias etapas en las reacciones de S<sub>N</sub>Ar con aminas primarias y secundarias. En estos casos, un protón debe ser transferido a la base catalizadora en alguna etapa del mecanismo, de modo que la reacción del 2,4-dinitrohalobenceno con una amina secundaria puede escribirse como se muestra en el (Esquema 27), en donde cualquier base puede estar presente en la mezcla de reacción, aunque es mejor si se emplea la misma base como el nucleófilo empleado.



**Esquema 27.** Ejemplo de catálisis básica.

### 2.1.6 Efecto de diversos disolventes empleados en las S<sub>N</sub>Ar

La estabilidad de los complejos se potencializa mediante el uso de disolventes polares apróticos o haciendo una mezcla de disolventes polares próticos y polares apróticos (sistemas de codisolvente), por ejemplo, H<sub>2</sub>O-DMSO, ROH-DMSO, entre otros.

El uso de DMSO como disolvente ha puesto a disposición una gama mucho más amplia de aductos estudiados y, por lo tanto, más información sobre el mecanismo de las reacciones de S<sub>N</sub>Ar.<sup>20,21,88-91</sup>

Se sabe que en disolventes polares apróticos como el sulfóxido de dometilo (DMSO) y el acetonitrilo, la velocidad limitante puede ser en la transferencia del protón a través del intermediario zwitteriónico que se forma, para después pasar a formar una base, mediante el mecanismo RLPT (limitación de la velocidad de transferencia de protones).

Algunos factores que afectan, en la facilidad de desplazar los grupos salientes son:

### **2.1.6.1 Disolventes polares**

Disolventes apróticos (DMSO, DMF, HMPT), solvatan iones pero no forman puentes de hidrógeno con aniones o bases de Lewis, es decir, que el nucleófilo está más libre para reaccionar y, al estar menos solvatado, se ven favorecidas las reacciones de S<sub>N</sub>Ar. Algunos disolventes actúan como ácidos o bases de Lewis, formando complejos de transferencia de carga con los solutos.

### **2.1.6.2 Polaridad del sustrato**

De acuerdo al tipo de halógeno que este unido al carbono, es el paso determinante de la velocidad, esto es debido a la diferencia en electronegatividad de estos diferentes átomos, lo que implica la diversidad de la polaridad de sustrato.

### **2.1.6.3 Polarizabilidad**

Al aumentar el número atómico los átomos, éstos son más grandes, los electrones de valencia están más lejos del núcleo y los electrones son más fácilmente polarizables. La nube electrónica de valencia se puede deformar con más facilidad por la acción de una carga externa.

La mayor movilidad de los electrones aumenta la capacidad del nucleófilo para comenzar a formar el enlace a una distancia relativamente grande, lo que se traduce en un aumento de la velocidad de la reacción.

#### **2.1.6.4 Solvatación**

Los disolventes polares apróticos (DMSO, DMF) no poseen grupos hidroxilo y por tanto pueden solvatar a los aniones. Si la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar aprótico, no se necesitará consumir energía adicional para retirar moléculas del disolvente de la esfera de solvatación y por tanto la reacción será mucho más rápida, en comparación con la misma reacción efectuada en el disolvente prótico.

#### **2.1.6.5 Hiperconjugación negativa**

Las formas de deslocalización o conjugación electrónica siempre han implicado a electrones  $\pi$ . La denominada hiperconjugación está relacionada con electrones  $\sigma$ . La hiperconjugación se utiliza principalmente para explicar estabilidades relativas de intermediarios de reacción, especialmente carbocationes y radicales.

En el caso de un carbanión, se da lo que se denomina "hiperconjugación negativa", en donde es el orbital sigma antienlazante el que interacciona con el par de electrones no compartido.

#### **2.1.7 Grupos salientes en el carbono *ipso***

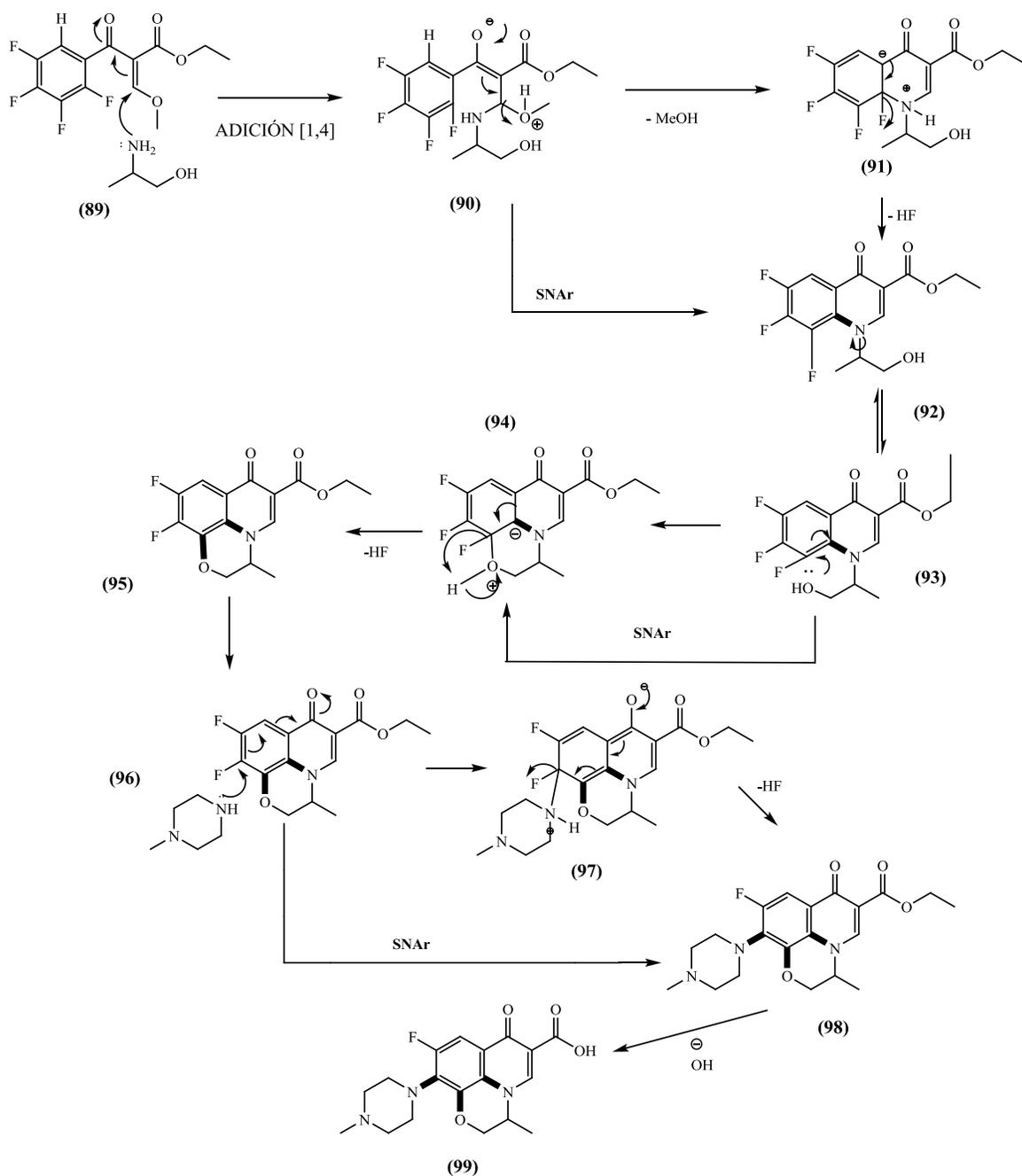
Los nucleófilos pueden actuar en el carbono deficiente de electrones dentro del anillo bencénico en una adición al anillo para formar  $\sigma$ -aducto aniónico.

Hay dos casos distintos de este proceso:

- a. Adición de nucleófilos en posiciones ocupadas con grupos salientes X tales como halógenos, alcóxido, etc., para formar  $\sigma_X$ -aductos y
- b. Adición de nucleófilos en posiciones ocupadas por hidrógeno para formar  $\sigma_H$ -aductos.

Los  $\sigma_X$ -aductos formados en el primer caso sufren rápida eliminación de  $X^-$ , dando productos de S<sub>N</sub>Ar.<sup>92-94</sup>

A continuación se muestra un ejemplo interesante de la síntesis de Ofloxacin en el cual se puede observar tres reacciones de S<sub>N</sub>Ar.



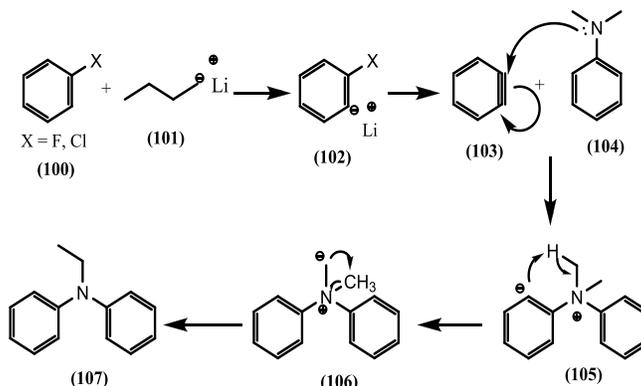
**Esquema. 28.** Síntesis de Ofloxacin, teniendo tres SNAr durante su formación.

## 2.2 Otras formas de reacción en SNAr

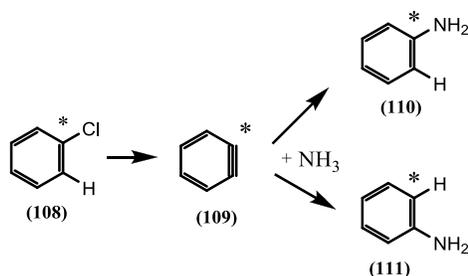
Hasta el momento, se ha descrito la forma más general en la que se lleva a cabo una SNAr, las teorías que surgieron para explicar esta reacción, así como los efectos que favorecen o desfavorecen el que se realice este proceso; además, hay otras formas de proceder de esta reacción entre las que se cuenta la vía bencino, SN<sub>1</sub>, SRN<sub>1</sub> y SNR<sub>1</sub>; aunque estas reacciones han sido ampliamente estudiados a lo largo de los años, siguen siendo un tema de búsqueda.<sup>95-100</sup>

### 2.2.1 Mecanismo de reacción vía bencino

Es un mecanismo de eliminación-adición, que inicialmente fue informado y propuesto por Roberts y col.<sup>99-101</sup> (Esquemas 29 y 30).



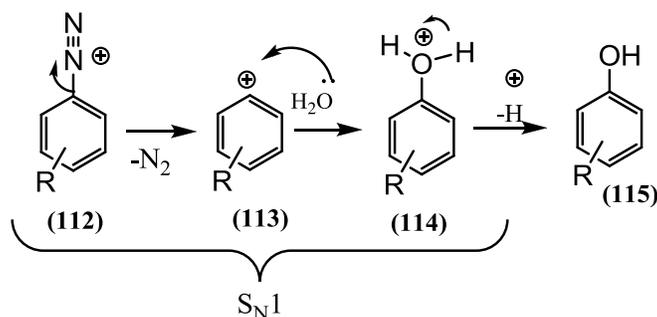
**Esquema 29.** Formación de la *N,N*-difenil-*N*-etilamina por medio del mecanismo vía bencino.



**Esquema 30.** Formación de la anilina marcada isotópicamente por el mecanismo vía bencino.

### 2.2.2 Sustitución Nucleofílica Unimolecular $S_N1$

Es un mecanismo unimolecular  $S_N1$ , casi exclusivamente observado en reacciones de sales aril-diazonio, Esquema 31.<sup>102</sup>



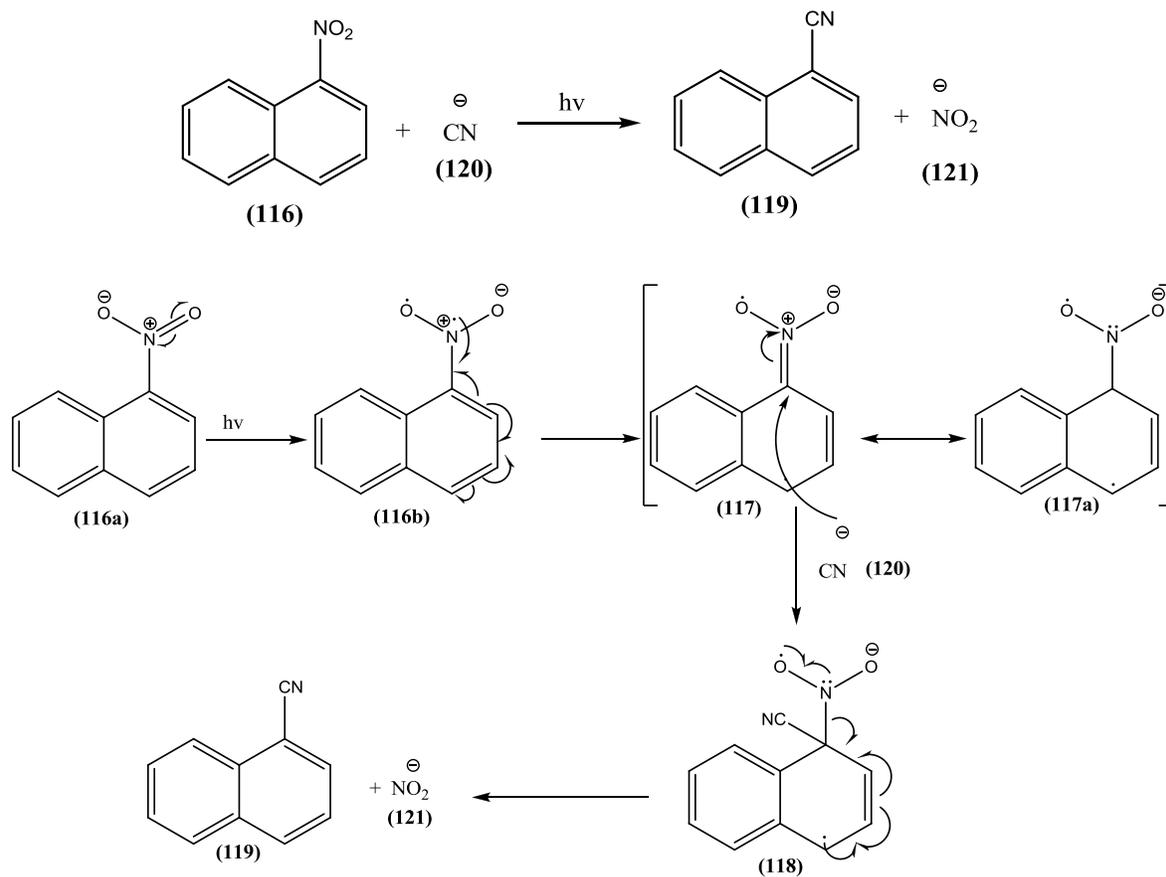
**Esquema 31.** Formación de fenol por medio del mecanismo  $S_N1$ .

### 2.2.3 Sustitución Fotonucleofílica ( $SRN1$ )

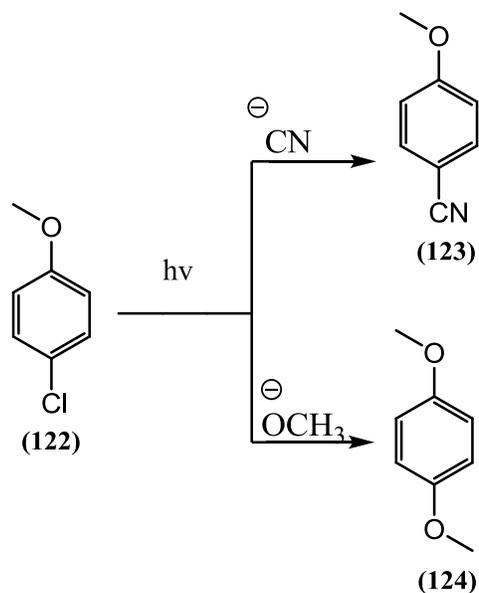
Es un mecanismo de Sustitución fotonucleofílica,<sup>103</sup> descubierto en 1956, en esta época se descubrió que algunas reacciones de nitrofenilo y sulfatos tras la irradiación ultravioleta de sus soluciones en agua mostraban una reacción de sustitución para obtener el nitrofenol. A ese momento la mayoría de las fotorreacciones de moléculas orgánicas investigadas fueron de naturaleza homolítica que conduce a la química de radicales libres.

Entre los nucleófilos más utilizados en el estudio de nucleófilos fotoestablecimiento aromático, el ion de cianuro ha demostrado ser especial interés.<sup>104</sup>

Estas reacciones implican una fotodisociación primaria del sustrato aromático en el catión aromático correspondiente y el anión del grupo saliente, seguido de la interacción del catión con el nucleófilo.



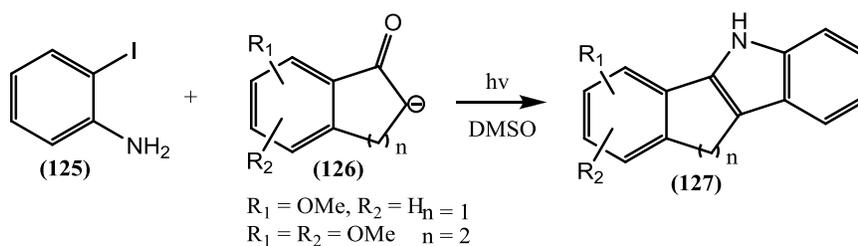
**Esquema 32.** Formación de 1-naftonitrilo por medio de la SRN<sub>1</sub>.



**Esquema. 33.** Formación de 4-metoxibenzonitrilo y 1,4-dimetoxibenceno vía SRN<sub>1</sub>.

### 2.2.4 Sustitución Nucleofílica Radicalaria Unimolecular SNR<sub>1</sub>

Mecanismo Sustitución Nucleofílica Radicalaria Unimolecular encontrado en 1970:<sup>105</sup>



**Esquema. 34.** Formación de derivados del 5,10-dihidroindeno[1,2-b]índol por medio del mecanismo SNR<sub>1</sub>.

### 3.0 HIPÓTESIS

Las reacciones de SNAr empleando 5-bromo-2-nitroanilina y 5-bromo-2-nitroacetanilida, empleando diferentes aminas aromáticas y alifáticas no han sido reportadas, así como tampoco el empleo de diversas fuentes alternas de energía como microondas (MO), ultrasonido (US), infrarrojo (IR) y la combinación simultánea infrarrojo/ultrasonido (IR/US) para dichas síntesis.

Con todo esto, si se utilizan estas fuentes alternas de energía para la activación de dichas reacciones empleando hidrazina monoacetilada, anilina, etanolamina y fenilhidrazina con las 5-bromo-2-nitroanilina y 5-bromo-2-nitroacetanilida, será posible la obtención de las moléculas objetivo vía reacciones SNAr.

## 4.0 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo general:

- ❖ Llevar a cabo reacciones de S<sub>N</sub>Ar en 5-bromo-2-nitroanilina y 5-bromo-2-nitroacetanilida, utilizando diferentes aminas como nucleófilos, dentro del contexto de química verde, empleando fuentes las fuentes de energía térmica (ET) irradiación infrarroja (IR), microondas (MO) y ultrasonido (US) y combinando simultáneamente las energías de IR/US, realizando la comparación de resultados entre éstas.

### 4.2 Objetivos particulares:

- ❖ Realizar la síntesis de diversos derivados 5-alquil(aril)amino-2-nitroanilina y 5-alquil(aril)amino-2-nitroacetanilida, mediante reacciones de S<sub>N</sub>Ar, utilizando energía térmica, de microondas, de infrarrojo, de ultrasonido y una combinación simultánea de US/IR como fuente de activación, a partir de 5-bromo-2-nitroacetanilida y 5-bromo-2-nitroanilina.
- ❖ Optimizar las condiciones de reacción para la obtención de las moléculas objetivo.
- ❖ Realizar la purificación de los compuestos, mediante técnicas cromatográficas.
- ❖ Caracterizar los compuestos obtenidos, mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y Espectrometría de Masas (EM).

## 5.0 Justificación:

Los derivados de 5-alquil(aril)amino-2-nitroanilina, son empleados como bloques constructores para la síntesis de nuevos benzimidazoles que se emplean como antibacterianos, antihelmínticos y antifúngicos y de derivados de diversos índoles que se utilizan como agentes antirreumáticos, analgésicos y antipsicóticos.

## 6.0 PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 Materiales y equipos

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

La descripción de los equipos utilizados es la siguiente:

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

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

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

Para el calentamiento térmico se utilizó una mantilla CORNING Mod. PC-410, 120 V, 73 W, 60 Hz.

El equipo empleado para los puntos de fusión fue un aparato SEV modelo PF-300. La Espectrofotometría de Infrarrojo se llevó a cabo con un aparato FT-IR Bruker Tensor 27 con accesorio ATR de diamante, utilizando la técnica ATR (Attenuated Total Reflection). La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvo con un espectrómetro Varian EM-390 de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con relación al tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ ,  $\delta = 0$ ) y usando sulfóxido de dimetilo hexadeuterado (DMSO,  $d_6$ ) o cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente. La Espectrometría de Masas (EM) se realizó en un espectrómetro JEOL The AccuTOF JMS-T100LC, mediante la técnica DART (Direct Analysis in Real Time).

## 6.2 Metodología experimental

### Síntesis de 5-bromo-2-nitroacetanilida y 5-bromo-2-nitroanilina, a partir de 3-bromoanilina

*Procedimiento general para 5-bromo-2-nitroacetanilida.* En un matraz bola, se colocaron 10 mL (91 mmol) de 3-bromoanilina, 9.36 mL (91 mmol) de anhídrido acético en agitación a temperatura ambiente durante 14 horas; posteriormente, se realizó una reacción de nitración utilizando anhídrido acético 9.36 mL (91 mmol) y 8.679 mL (137.7 mmol) de  $\text{HNO}_3$  a  $0^\circ\text{C}$ .

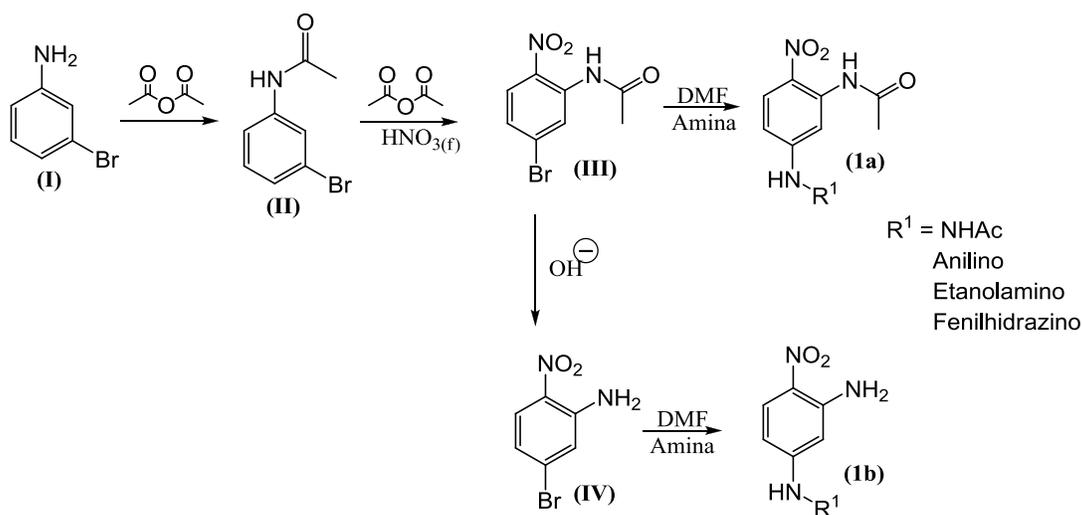
*Procedimiento general para 5-bromo-2-nitroanilina.* En un matraz bola se colocaron 23.79 g (91 mmol) de 5-bromo-2-nitroacetanilida y 3.67 g (91 mmol) de  $\text{NaOH}$ , dejándose agitar a temperatura ambiente, durante 5 minutos.

### Reacciones de SNAr

*Procedimiento general.* En un matraz bola de 100 mL, se colocaron 1 mmol de la amina correspondiente y 1 mmol de la 5-bromo-2-nitroacetanilida o 5-bromo-2-nitroanilina, disueltas en DMF y se procedió a irradiar cada mezcla, en eventos por separado, con diferentes fuentes energéticas (térmica, infrarrojo, ultrasonido,

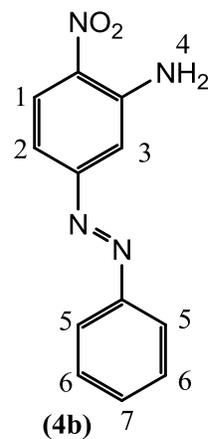
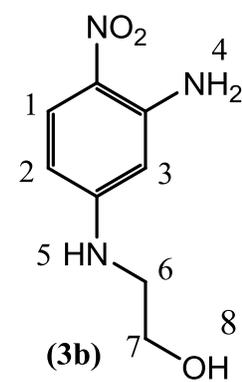
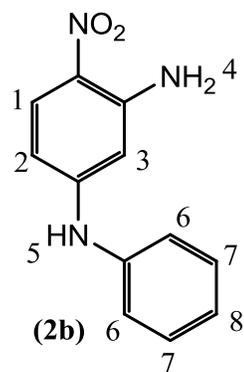
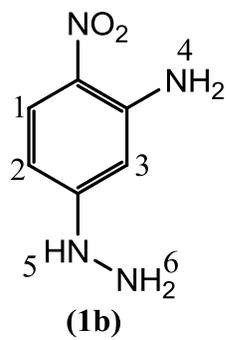
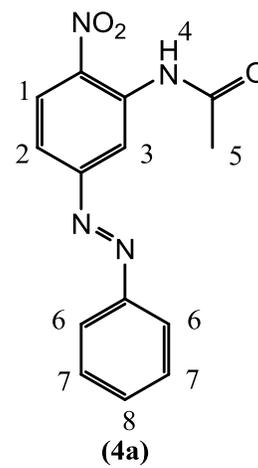
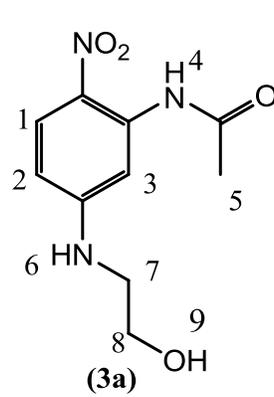
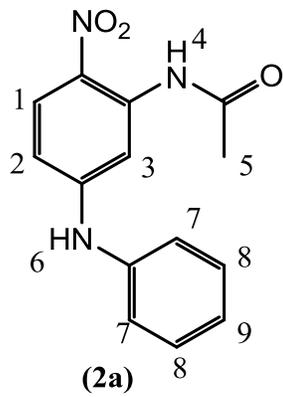
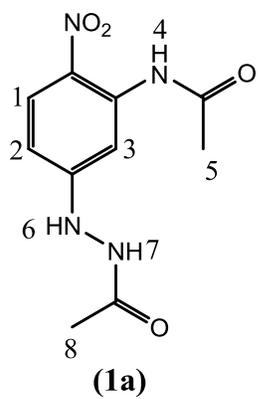
la combinación simultánea de las dos últimas, y microondas), durante el tiempo correspondiente, siguiendo el avance de las reacciones por ccf, hasta no observar más cambios. La reacción general se presenta en el Esquema 36.

Una vez que los productos fueron purificados, aislados y envasados, se determinó su punto de fusión y se sometieron a su caracterización estructural mediante técnicas espectroscópicas (IR, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y E.M).

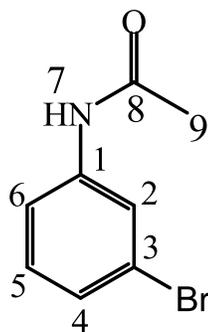


**Esquema 36:** Reacción general planteada para la obtención de 5-(R<sup>1</sup>)amino-2-nitroacetanilida y 5-(R<sup>1</sup>)amino-2-nitroanilina

## MOLÉCULAS OBJETIVO



## 7.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN



(I)

### 3-Bromoacetanilida

F.M. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrNO

P.M. 213.98713

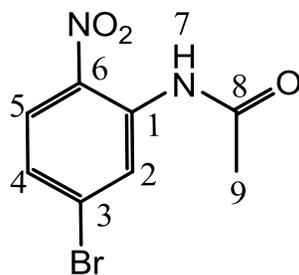
IR, (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3292, 3245 (NH); 3109, 3076, 3016 (CH's, CH<sub>3</sub>); 870 (C-Br); 1662 (C=O); 1588, 1281 (C-N); 1469, 1308 (C=C); 870, 819, 743 (sust 1,3).

EM DART (19 eV) *m/z*: 212 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

Masa molecular exacta: 213.98675; C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ref. DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2.18 (s, 3H, H<sub>9</sub>, CH<sub>3</sub>); 7.15 (t, 1H, H<sub>5</sub>, *J* 7.5 Hz); 7.22 (d, 1H, H<sub>6</sub>, *J* 7.2 Hz); 7.41 (d, 1H, H<sub>4</sub>, *J* 7.5 Hz); 7.79 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 8.18 (s, 1H, H<sub>7</sub>, NH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz; δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ref. DMSO-*d*<sub>6</sub>): 23.507 C<sub>9</sub>; 93.208 C<sub>6</sub>; 118.080 C<sub>2</sub>; 127.469 C<sub>3</sub>; 129.510 C<sub>4</sub>; 131.415 C<sub>5</sub>; 139.625 C<sub>1</sub>; 168.367 C<sub>8</sub>.



(II)

**5-Bromo-2-nitroacetanilida**

**F.M. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

**P.M. 258.97156**

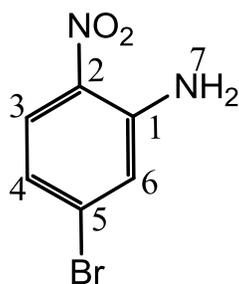
**IR, (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3292, 3245 (NH); 3178, 3109, 3076, 3016 (CH's, CH<sub>3</sub>); 2050, 961 (C-Br); 1684 (C=O); 1662 (CN); 1572, 1469 (C=C); 1537, 1332 (NO<sub>2</sub>); 867, 846, 821 (sust. 1,2,4).

**EM DART (19 eV) m/z:** 258 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**Masa molecular exacta:** 258.97156; C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, ref. DMSO-d<sub>6</sub>):** 2.07 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 6.97 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J 9 Hz); 7.48 (dd, 1H, H<sub>2</sub>, J 9, J 2.1 Hz); 8.30 (d, 1H, H<sub>5</sub> J 6.7 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz; δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, ref. DMSO-d<sub>6</sub>):** 30.6 C<sub>9</sub>, 105.1 C<sub>2</sub>, 121.4 C<sub>1</sub>, 127.0 C<sub>6</sub>, 130.6 C<sub>3</sub>, 138.0 C<sub>1</sub> y 145.3 C<sub>6</sub>, 168.9 C<sub>8</sub>.



(III)

**5-Bromo-2-nitroanilina**

**F.M. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

**P.M. 216.96168**

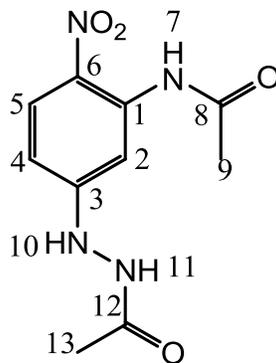
**IR, (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3470, 3347 (NH<sub>2</sub>); 3174, 3125, 3092 (CH's); 1557 (CN); 1495, 1243 (NO<sub>2</sub>); 1624 (C=C); 1751 (C-Br); 813, 713 (sust. 1,2,4).

**EM DART (19 eV) m/z:** 214 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**Masa molecular exacta:** 216.96168; C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; δ ppm, DMSO-<sub>d6</sub>, ref. DMSO-<sub>d6</sub>):** 6.97 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J 9.3 Hz); 7.48 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J 9.3 Hz); 7.54 (s, 2H, H<sub>7</sub>, NH<sub>2</sub>); 8.03 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz; δ ppm, DMSO-<sub>d6</sub>, ref. DMSO-<sub>d6</sub>):** 105.537 C<sub>2</sub>; 121.851 C<sub>4</sub>; 127.426 C<sub>5</sub>; 131.015 C<sub>3</sub>; 138.500 C<sub>6</sub>; 145.51 C<sub>1</sub>.



(1a)

**5-Acetilhidrazino-2-nitroacetanilida**

**F.M. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>**

**P.M. 253.08550**

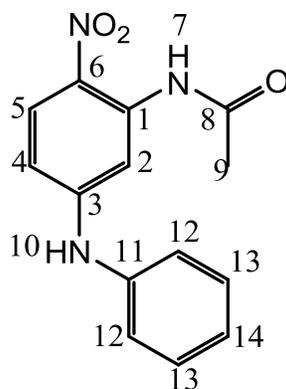
**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3470, 3358 (NH); 2915, 2805 (CH's); 1699 (C=O); 1614 (CN); 1572, 1366 (NO<sub>2</sub>); 1481 (C=C); 962, 897, 802 (sust. 1, 2, 4).

**EM DART (19 eV) m/z:** 253 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**Masa molecular exacta:** 253.08550; C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ref. DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 2.16 (s, 3H, H<sub>9</sub>, CH<sub>3</sub>); 3.07 (s, 3H, H<sub>13</sub>, CH<sub>3</sub>); 4.41 (t, 1H, H<sub>10</sub>, NH); 6.57 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, *J* 9.6 Hz; *J* 5.1 Hz); 7.61 (d, 1H, H<sub>2</sub>, *J* 2.4 Hz); 8.01 (d, 1H, H<sub>5</sub>, *J* 9.6 Hz); 10.60 (s, 1H, H<sub>7</sub>, NH).

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



(2a)

**5-Fenilamino-2-nitroacetanilida**

**F.M. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**

**P.M. 272.10348**

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3269, (NH); 3187, 3121, 3078, 2928 (CH's, CH<sub>3</sub>); 1682 (C=O); 1620 (CN); 1544, 1298 (NO<sub>2</sub>); 1471 (C=C); 813, 752 (sust 1,2,4).

**EM DART (19 eV) m/z:** 272 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

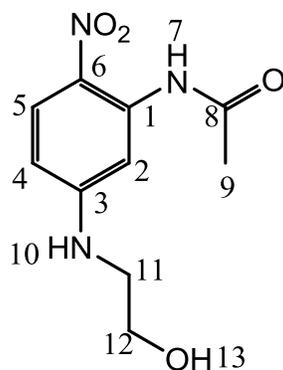
**Masa molecular exacta:** 272.10348; C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>)**

2.275 (s, 3H, H<sub>9</sub>, CH<sub>3</sub>); 6.523 (s, 1H, H<sub>10</sub>, Ar-NH-Ar); 6.65 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, J 6.9 Hz; J 2.4 Hz); 7.21 (m, 4H, H<sub>13,14</sub>); 7.40 (m, 2H, H<sub>12</sub>); 8.15 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J 9.6 Hz); 8.36 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J 2.4 Hz); 10.93 (s, 1H, H<sub>7</sub>, Ar-NH-Ac).

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz; δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>)**

25.8 C<sub>9</sub>; 104.6 C<sub>2</sub>; 108.4 C<sub>4</sub>; 122.3 C<sub>12</sub>; 125.1 C<sub>14</sub>; 128.8 C<sub>5</sub>; 129.7 C<sub>13</sub>; 134.0 C<sub>6</sub>; 137.8 C<sub>1</sub>; 138.8 C<sub>11</sub>; 151.5 C<sub>3</sub>; 169.5 C<sub>8</sub>.



**(3a)**

**5-Etanolamino-2-nitroacetanilida**

**F.M. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>**

**P.M. 240.09853**

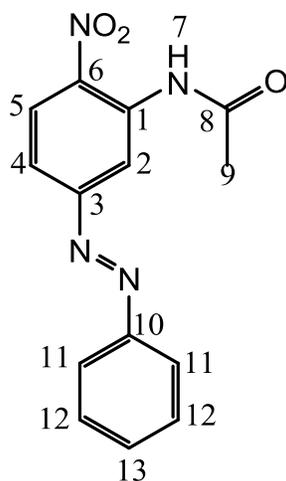
**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3181, 3313 (NH); 3111, 2937, 2885, 2850 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH's); 1674 (C=O); 1621 (CN); 1593, 1317 (NO<sub>2</sub>); 1462 (C=C); 1059 (OH); 817, 852 (sust. 1,2,4).

**EM DART (19 eV) m/z:** 240 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**Masa molecular exacta:** 240.09853; C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ref. DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 2.22 (s, 3H, H<sub>9</sub>, CH<sub>3</sub>); 2.01 (s, 1H, H<sub>13</sub>, OH); 3.42 (c, 2H, H<sub>11</sub>, CH<sub>2</sub>, *J* 5.1 Hz); 3.88 (c, 2H, H<sub>12</sub>, CH<sub>2</sub>, *J* 5.1 Hz); 6.30 (dd, 1H, H<sub>10</sub>, *J* 6.9 Hz; *J* 2.4 Hz); 8.06 (d, 1H, H<sub>4</sub>, *J* 2.7 Hz); 8.11 – 8.14 (d, 1H, H<sub>5</sub>, *J* 9 Hz); 11.06 (s, H<sub>7</sub>, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ref. DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 25.9 C<sub>9</sub>; 45.2 C<sub>11</sub>; 60.6 C<sub>12</sub>; 107.8 C<sub>2</sub>; 126.3 C<sub>4</sub>; 126.9 C<sub>5</sub>; 128.9 C<sub>6</sub>; 138.1 C<sub>1</sub>; 154.0 C<sub>3</sub>; 169.6 C<sub>8</sub>.



(4a)

**5-Fenilazo-2-nitroacetanilida**

**F.M. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>**

**P.M. 285.09936**

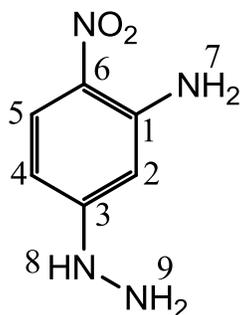
**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3472, 3358, 1614, 1580 (NH); 3059, 2923, 2852 (CH's, CH<sub>3</sub>); 1691 (C=O); 1614 (CN); 1540as, 1364, 1262sim (NO<sub>2</sub>); 1465 (C=C); 1498, 1383, 1465, 1437, 1420 (N=N); 773, 755 (mono sust); 848, 827, 807 (sust 1,2,4)

**EM DART (19 eV) m/z:** 285 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**Masa molecular exacta:** 285.09936; C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>):** 2.35 (s, 3H, H<sub>9</sub>, CH<sub>3</sub>); 7.55 (t, 1H, H<sub>4</sub>, J 3 Hz); 7.64 (dd, 3H, H<sub>12,13</sub>; J 6.9 Hz; J 2.1 Hz); 7.98 (q, 2H, H<sub>11</sub>, J 3.9 Hz; J 1.5 Hz); 8.36 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J 9 Hz); 9.30 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J 2.1 Hz); 10.46 (s, 1H, H<sub>7</sub>, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz; δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>):** 25.8 C<sub>9</sub>; 104.6 C<sub>2</sub>; 108.2 C<sub>4</sub>; 122.3 C<sub>11</sub>; 129.6 C<sub>5</sub>; 124.9 C<sub>12</sub>; 128.8 C<sub>13</sub>; 138.9 C<sub>1</sub>; 137.7 C<sub>6</sub>; 151.7 C<sub>10</sub>; 142.0 C<sub>3</sub>; 169.6 C<sub>8</sub>



(1b)

**4-Nitro-3-aminofenilhidrazina**

**F.M. C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>**

**M.M. 169.06473**

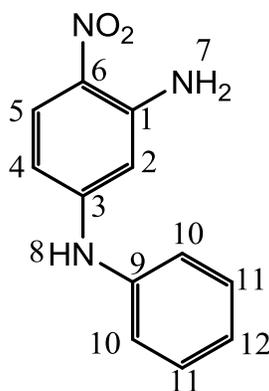
**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3470, 3358 (NH); 2908 (CH's); 1614 (CN); 1578, 1551, 1213 (NO<sub>2</sub>); 1477 (C=C); 897, 803, 742 (sust 1,2,4).

**EM DART (19 eV) m/z:** 169 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**Masa molecular exacta:** 169.06473; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; δ ppm, CDCl<sub>3</sub> ref. CDCl<sub>3</sub>):** 2.48 (s, 3H, H<sub>8,9</sub>, NH<sub>2</sub>); 5.16 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 5.67 (s, 2H, H<sub>7</sub>, NH<sub>2</sub>); 5.52 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J 9.6 Hz); 7.39 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J 9.6 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz; δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>):** 95.2 C<sub>2</sub>; 104.6 C<sub>4</sub>; 127.7 C<sub>6</sub>; 122.6 C<sub>5</sub>; 155.0 C<sub>1</sub>; 148.7 C<sub>3</sub>.



(2b)

**5-Fenilamino-2-nitroanilina**

**F.M.  $C_{12}H_{12}N_3O_2$**

**M.M. 230.09333**

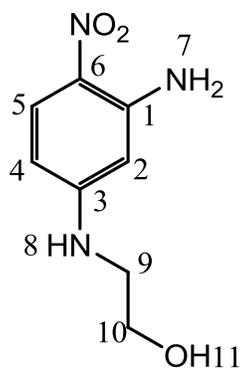
**IR (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 3451, 3325 (NH); 3021, 2981 (CH's); 1626 (CN); 1579, 1545 (as), 1226 (NO<sub>2</sub>); 1498 (C=C); 850, 821, 809 (sust. 1,2,4).

**EM DART (19 eV)  $m/z$ :** 230 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**Masa molecular exacta:** 230.09333;  $C_{12}H_{12}N_3O_2$ .

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ , ref.  $CDCl_3$ ):** 6.14 (s, 3H, H<sub>7,8</sub>, 2NH); 6.18 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J$  2.4 Hz); 6.21 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J$  2.4 Hz); 6.24 (d, 2H, H<sub>10</sub>,  $J$  2.4 Hz); 7.13–7.20 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 7.37 (td, 1H, H<sub>12</sub>,  $J$  7.5 Hz;  $J$  2.1 Hz); 8.02 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $J$  9.3 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ , ref.  $CDCl_3$ ):** 98.2 C<sub>2</sub>; 107.0 C<sub>4</sub>; 122.4 C<sub>10</sub>; 124.6 C<sub>12</sub>; 128.6 C<sub>6</sub>; 129.6 C<sub>5</sub>; 136.3 C<sub>11</sub>; 139.4 C<sub>9</sub>; 147.3 C<sub>3</sub>; 150.8 C<sub>1</sub>.



**(3b)**

**5-Etanolamino-2-nitroanilina**

**F.M. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**

**M.M. 198.08810**

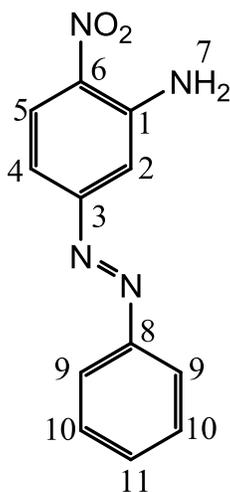
**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3467, 3351 (NH<sub>2</sub>), 3324 (NH); 2927, 2886, 2842 (CH<sub>2</sub>, CH's); 3275; 1051 (OH); 1632 (CN); 1632, 1287 (NO<sub>2</sub>); 1455 (C=C); 848, 827, 807 (sust. 1,2,4).

**EM DART (19 eV) m/z:** 198 (100) [M+1]<sup>+</sup>.

**Masa molecular exacta:** 198.08810; C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ref. DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 3.10 (c, 2H, H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>, *J* 6.4 Hz; *J* 5.4 Hz); 3.54 (c, 2H, H<sub>10</sub>, CH<sub>2</sub>, *J* 4.5 Hz); 4.82 (s, 1H, H<sub>10</sub>, OH); 7.31 (s, 2H, H<sub>7</sub>, NH<sub>2</sub>); 6.93–6.95 (t, 1H, H<sub>8</sub>, NH); 5.83 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 6.05 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, *J* 8.4 Hz; *J* 0.9 Hz); 7.70 (d, 1H, H<sub>5</sub>, *J* 9.3 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ref. DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 45.6 C<sub>9</sub>; 59.6 C<sub>10</sub>; 93.3 C<sub>2</sub>; 106.9 C<sub>4</sub>; 122.3 C<sub>6</sub>; 127.7 C<sub>5</sub>; 149.7 C<sub>1</sub>; 154.9 C<sub>3</sub>.



**(4b)**

**5-Fenilazo-2-nitroanilina**

**F.M.  $C_{12}H_{11}N_4O_2$**

**M.M. 243.08915**

**IR (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 3475, 3364 ( $NH_2$ ); 2921, 2851 ( $CH$ 's); 1542as, 1378sim, 1249 ( $NO_2$ ); 1498 ( $C=C$ ); 1499, 1461, 1426 ( $N=N$ ); 875, 838, 808 (**sust 1,2,4**); 769 (**mono sustitución**).

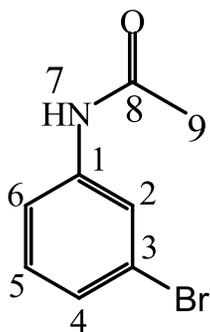
**EM DART (19 eV)  $m/z$ :** 243 (100)  $[M+1]^+$ .

**Masa molecular exacta:** 243.08915;  $C_{12}H_{11}N_4O_2$ .

**RMN  $^1H$  (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ , ref.  $CDCl_3$ ):** 6.23 (s, 2H,  $H_7$ ,  $NH_2$ ); 7.21 (s, 1H,  $H_2$ ,  $J$  2.1 Hz); 7.25 (c, 1H,  $H_{11}$ ,  $J$  5.1 Hz;  $J$  1.8 Hz); 7.33 (d, 2H,  $H_{10}$ ,  $J$  2.1 Hz); 7.52 – 7.56 (m, 2H,  $H_9$ ); 7.92 – 7.95 (m, 1H,  $H_4$ ); 8.268 (d, 1H,  $H_5$ ,  $J$  9 Hz).

**RMN  $^{13}C$  (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ , ref.  $CDCl_3$ ):** 110.5  $C_2$ ; 114.1  $C_4$ ; 123.5  $C_9$ ; 129.5  $C_5$ ; 132.4  $C_{10}$ ; 124.6  $C_{11}$ ; 127.8  $C_6$ ; 151.7  $C_1$ ; 156.8  $C_8$ ; 145.3  $C_3$ .

## 7.1 Discusión de espectros



(I)

### 3-Bromoacetanilida

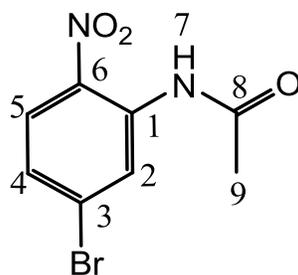
Se encontró en el espectro de infrarrojo (**A1**) que las bandas que aparecen 3292 y 3245  $\text{cm}^{-1}$  pertenecen al enlace N-H, mientras que 3109  $\text{cm}^{-1}$ , 3076  $\text{cm}^{-1}$  y 3016  $\text{cm}^{-1}$  pertenecen a los CH's aromáticos y al metilo; después se encontró en 1662  $\text{cm}^{-1}$  al grupo carbonilo de la amida; luego en 1588  $\text{cm}^{-1}$  y 1281  $\text{cm}^{-1}$  aparece el enlace C-N; posteriormente aparece el enlace C=C en 1469 y 1308  $\text{cm}^{-1}$ ; y finalmente en 870  $\text{cm}^{-1}$  se encuentra el enlace C-Br.

En lo que respecta al espectro de masas (**A2**) se puede encontrar un pico  $m/z$  de 212 con una abundancia de 100, el cual es asignado al  $M^+$  y a su vez el pico base. También se obtuvo el espectro de masas de alta resolución (**A3**) obteniendo una masa molecular exacta de 213.98713 y una formula molecular  $\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}_1\text{N}_1\text{O}_1$ .

En lo referente a RMN  $^1\text{H}$  espectro (**A4**), encontramos un singulete con un desplazamiento de 2.18 ppm, que corresponden a tres protones que son del grupo metilo; posteriormente hay una señal triple centrado 7.15 ppm que integra para un protón,  $\text{H}_5$ , que tiene una  $J$  7.5Hz dicho valor deja ver la interacción con  $\text{H}_6$  y  $\text{H}_4$ , respectivamente; luego se encontró una señal doble centrada en 7.22 ppm que integra para un protón,  $\text{H}_6$ , con una  $J$  7.2 Hz que es su interacción con  $\text{H}_5$  que está en posición orto; también se encontró una señal doble centrada en 7.41 ppm que integra para un protón,  $\text{H}_4$ , que tiene una  $J$  7.5Hz lo que deja ver su interacción con  $\text{H}_5$ , que está en posición *orto*; luego aparece una señal simple en 7.79 ppm que integra para un protón,  $\text{H}_2$ ; finalmente en un desplazamiento de

8.18 ppm aparece una señal simple que integra para un protón intercambiable, N-H, perteneciente a la acetanilida.

En lo referente a RMN  $^{13}\text{C}$  espectro (**A5**), se encontró 23.5 ppm el carbono del metilo  $\text{C}_9$ ; en los desplazamientos de 93.2 ppm, 118.0 ppm, 129.5 ppm y 131.4 ppm, se les asignaron a los carbonos  $\text{C}_6, \text{C}_2, \text{C}_4$  y  $\text{C}_5$ , respectivamente, posteriormente en 127.4 ppm y 139.6 ppm se les asigno los carbonos cuaternarios correspondientes a  $\text{C}_3$  que está unido al átomo de carbono y a  $\text{C}_1$  que está unido al grupo acetamido y finalmente tenemos 168.3 ppm correspondiente a  $\text{C}_8$  que es el carbono del carbonilo.



(II)

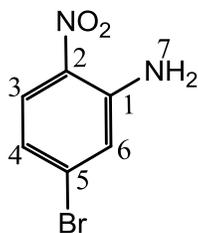
### 5-Bromo-2-nitroacetanilida

En cuanto al espectro de infrarrojo (**A6**) se cuenta con las siguientes bandas, en  $3292$  y  $3245\text{ cm}^{-1}$  se encuentra las bandas del enlace N-H, en  $3178$ ,  $3109$ ,  $3076$  y  $3016\text{ cm}^{-1}$  se encuentra los CH's y  $\text{CH}_3$ , en  $1684\text{ cm}^{-1}$  encontramos al enlace  $\text{C}=\text{O}$ ; en la banda  $1662$  se tiene (CN); más adelante encontramos en  $1572$  y  $1469\text{ cm}^{-1}$   $\text{C}=\text{C}$ , en  $1537\text{ cm}^{-1}$  y  $1332\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las bandas características para el grupo  $\text{NO}_2$  y para la sustitución 1,2,4 tenemos  $867$ ,  $846\text{ cm}^{-1}$  y  $748\text{ cm}^{-1}$ .

En lo que respecta al espectro de masas (**A7**) se puede encontrar un pico  $m/z$  de 258 con una abundancia de 100, el cual es asignado al  $\text{M}^+$  y a su vez el pico base. También se obtuvo el espectro de masas de alta resolución (**A8**) obteniendo una masa molecular exacta de 258.97156 y una formula molecular  $\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_3$ .

En lo que respecta a RMN  $^1\text{H}$  espectro (**A9**), se encontró que hay un desplazamiento en 2.07 ppm, el cual es una señal simple la cual integra para tres protones los cuales son los del metilo,  $\text{H}_6$ ; luego existe una señal doble centrada en 6.97 ppm la cual integra para un protón teniendo una  $J$  9 Hz, es  $\text{H}_4$ , posteriormente aparece una señal doble de dobles centrada en 7.48 ppm el cual integra para un protón,  $\text{H}_2$ , con  $J$  9 Hz,  $J$  2.1 Hz; posteriormente aparece una señal doble centrada en 8.3 Hz el cual integra para un protón,  $\text{H}_5$ , con una  $J$  6.7 Hz.

En lo que respecta a RMN  $^{13}\text{C}$  espectro (**A10**), se encontró que aparece una señal desplazada en 30.6 ppm el cual es el metilo; posteriormente aparecen desplazamientos en 105.1, 121.4, 127.0 ppm, las cuales fueron asignadas a los carbonos  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_4$ , respectivamente; en los desplazamientos que aparecen en 130.6, 138.0 y 145.3 ppm, se les asignaron a los carbonos cuaternarios  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_6$ , los cuales están unidos a los grupos siguientes: Br, Acetamido y Nitro, respectivamente; finalmente en 168.9 ppm aparece el  $\text{C}_8$ , perteneciente al grupo carbonilo.



(III)

### 5-Bromo-2-nitroanilina

En lo que respecta al infrarrojo (**A11**) se encontró que en  $3470\text{ cm}^{-1}$  y  $3347\text{ cm}^{-1}$  aparecen bandas que corresponden al grupo amino; mientras que en  $3174\text{ cm}^{-1}$ ,  $3125\text{ cm}^{-1}$  y  $3092\text{ cm}^{-1}$  corresponden a los CH's aromáticos; el enlace C-Br aparece en  $1751\text{ cm}^{-1}$ ; el C=C se encuentra en  $1624\text{ cm}^{-1}$ ; mientras que el enlace C-N está en  $1557\text{ cm}^{-1}$ ; en  $1495\text{ cm}^{-1}$  y  $1243\text{ cm}^{-1}$  están las dos bandas características del grupo nitro y finalmente la sustitución 1, 2, 4 aparece en  $813\text{ cm}^{-1}$  y  $703\text{ cm}^{-1}$ .

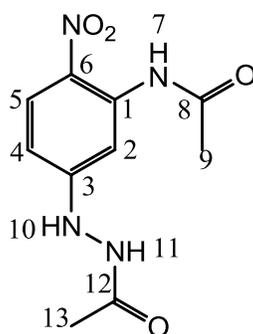
En lo que respecta al espectro de masas (**A12**) se puede encontrar un pico  $m/z$  de 217 con una abundancia de 100, el cual es asignado al  $M^+$  y a su vez el pico base. También se obtuvo el espectro de masas de alta resolución (**A13**) obteniendo una masa molecular exacta de 216.96168 y una fórmula molecular  $C_6H_5BrN_2O_2$ .

En lo que respecta a RMN  $^1H$  espectro (**A14**), se encontró que hay una señal simple en 6.97 ppm que integra para un protón,  $H_2$ , posteriormente aparece una señal doble centrada en 7.48 ppm el cual integra para un protón,  $H_4$ , con una  $J$  9.3 Hz lo que indica su interacción con  $H_5$  que está en posición *orto*; luego en 7.54 ppm hay una señal simple que integra para dos protones intercambiables,  $NH_2$  ( $H_7$ ); y finalmente hay una señal doble centrada en 8.03 ppm con una  $J$  9.3 Hz que integra para un protón,  $H_5$ , y el valor de su constante de acoplamiento deja ver que esta interactuando con  $H_4$ , que se encuentra en posición *orto*.

En lo que respecta a RMN  $^{13}C$  espectro (**A15**), se encontró que un desplazamiento de 105.5 ppm, 121.8 ppm y 127.4 ppm corresponden a los

carbonos C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub> respectivamente, mientras que en 131.0 ppm, 138.5 ppm y 145.5 ppm se asignaron para los carbonos cuaternarios C<sub>3</sub>, el cual está unido al átomo de Br, C<sub>6</sub> que está unido al grupo nitro y al C<sub>1</sub> que está unido al grupo amino respectivamente.

Se discutirán los compuestos **1a** y **1b** a manera representativa, de los compuestos obtenidos:



**(1a)**

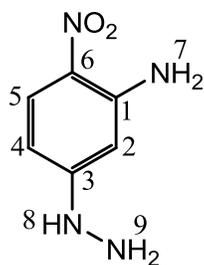
### 5-Acetilhidrazino-2-nitroacetanilida

Para el espectro de infrarrojo (**A16**) se encontraron dos bandas una en 3470 cm<sup>-1</sup> y 3558 cm<sup>-1</sup>, las cuales corresponden a los NH's de las aminas unidas al anillo aromático; en 2925 y 2805 cm<sup>-1</sup>, aparecen los metilos de las acetanilidas; en 1699 cm<sup>-1</sup> aparecen los grupos carbonilos; en 1614 cm<sup>-1</sup> aparecen CN; en 1572 cm<sup>-1</sup> aparece los enlaces aromáticos C=C y en 1458 cm<sup>-1</sup> y 1395 cm<sup>-1</sup> aparecen las bandas características del grupo NO<sub>2</sub>.

En el espectro de masas de baja resolución (**A17**) se encuentra se puede encontrar un pico *m/z* de 171 con una abundancia de 100, el cual es asignado al M<sup>+</sup> y a su vez el pico base; mientras que en las masas de alta resolución (**A18**) se obtuvo que la masa encontrada fue de 253.08550 y la formula molecular C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

En lo correspondiente al espectro de  $^1\text{H}$  RMN espectro (**A19**), se obtuvo que a un desplazamiento de 2.16 ppm, un singulete que integra para 3H, los cuales son del metilo de la amida; a un desplazamiento de 3.7 ppm aparece un singulete que integra para 3H que son pertenecientes al metilo de la Hidrazida; en 4.41 ppm aparece un pequeño triplete que integra para 1H, NH, perteneciente al nitrógeno unido directamente al anillo aromático de la hidrazida; más adelante en 6.57 ppm aparece un dd, el cual integra para 1H,  $H_4$ ,  $J$  2.4 Hz y  $J$  9.6 Hz; posteriormente aparece un doblete centrado en 7.61 ppm con  $J$  2.1 Hz que integra para 1H,  $H_2$ ; más adelante aparece un doblete centrado en 8.02 ppm que integra para un 1H,  $H_5$ , con una  $J$  9.6 Hz; y finalmente parece un singulete en 10.60 ppm el cual integra para 1H, NH, perteneciente a la acetanilida que se encuentra en la posición *orto* con respecto al  $\text{NO}_2$  del anillo aromático.

En lo correspondiente a  $^{13}\text{C}$ , RMN espectro (**A20**), aparecen dos señales en 22.7 y 25.4 ppm que con los metilos correspondientes a los carbonos  $\text{C}_9$  y  $\text{C}_{13}$ , de los acilos respectivos; mientras que en 102.4, 107.6 y 126.6 ppm aparecen las señales, para los carbonos  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$ , respectivamente; mientras que en 128.4, 136.8 y 155.0 ppm, respectivamente aparecen las señales de los carbonos  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_3$ , respectivamente, siendo estos últimos 3 carbonos cuaternarios que están unidos a los grupos nitro, acetamido y fenilhidrazido, respectivamente; por último se encuentran las señales en 169.5 y 169.6 ppm los cuales perteneces a los carbonilos de la acetanilida y de la acetilhidrazida, respectivamente.



(1b)

#### 4-Nitro-3-aminofenilhidrazina

En cuanto al espectro de infrarrojo (**A21**) se encontró que en  $3470\text{ cm}^{-1}$  y  $3358\text{ cm}^{-1}$  aparecen las bandas del grupo amino, mientras que en  $2908\text{ cm}^{-1}$  la banda de los CH's aromáticos; mientras que en  $1551\text{ cm}^{-1}$  y  $1395\text{ cm}^{-1}$ , aparecen las bandas del grupo  $\text{NO}_2$ , mientras que en  $742\text{ cm}^{-1}$ ,  $713\text{ cm}^{-1}$  y  $689\text{ cm}^{-1}$  aparece la sustitución aromática 1,2,4.

En lo que respecta al espectro de masas (**A22**) se puede encontrar un pico  $m/z$  de 169 con una abundancia de 100, el cual es asignado al  $\text{M}^+$  y a su vez el pico base. También se obtuvo el espectro de masas de alta resolución (**A23**) obteniendo una masa molecular exacta de 169.06473 y una fórmula molecular  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ .

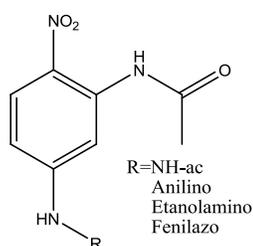
En lo que respecta a RMN  $^1\text{H}$  espectro (**A24**), se encontró que hay una señal simple en 3.07 ppm que integra para dos protones,  $\text{H}_6$ , los cuales son protones intercambiables del  $\text{NH}_2$ , posteriormente aparece una señal simple en 5.96 ppm el cual integra para un protón,  $\text{H}_1$ , luego en 6.20 ppm se encontró que hay una señal doble que integra para un protón,  $\text{H}_2$ , con  $J$  9.6 Hz, posteriormente tenemos una señal simple en 7.26 integrando para dos protones intercambiables,  $\text{H}_4$ , del  $\text{NH}_2$  y finalmente hay una señal doble centrada en 7.815 ppm con una  $J$  9.6 Hz que integra para un protón,  $\text{H}_3$ .

En lo que respecta a RMN  $^{13}\text{C}$  espectro (**A25**), se encontró que un desplazamiento de 95.2 ppm, 104.6 ppm que corresponden a los carbonos  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_4$ , respectivamente; para  $\text{C}_6$  122.6 ppm el cual es un carbono cuaternario que se encuentra unido al grupo  $\text{NO}_2$ ; mientras que en 127.3 ppm, el cual se asignó al

C<sub>5</sub>; para los desplazamientos en 143.7 ppm y 155.0 ppm, se le asignaron a los carbonos C<sub>1</sub> y al C<sub>3</sub>, que son carbonos cuaternarios los cuales están unidos a los grupos NH<sub>2</sub> e hidrazino, respectivamente.

En cuanto a los rendimientos y condiciones de reacción, en la Tabla 2 están compiladas las técnicas empleadas para la síntesis de los compuestos objetivo (**1a a 4a**) y sus resultados.

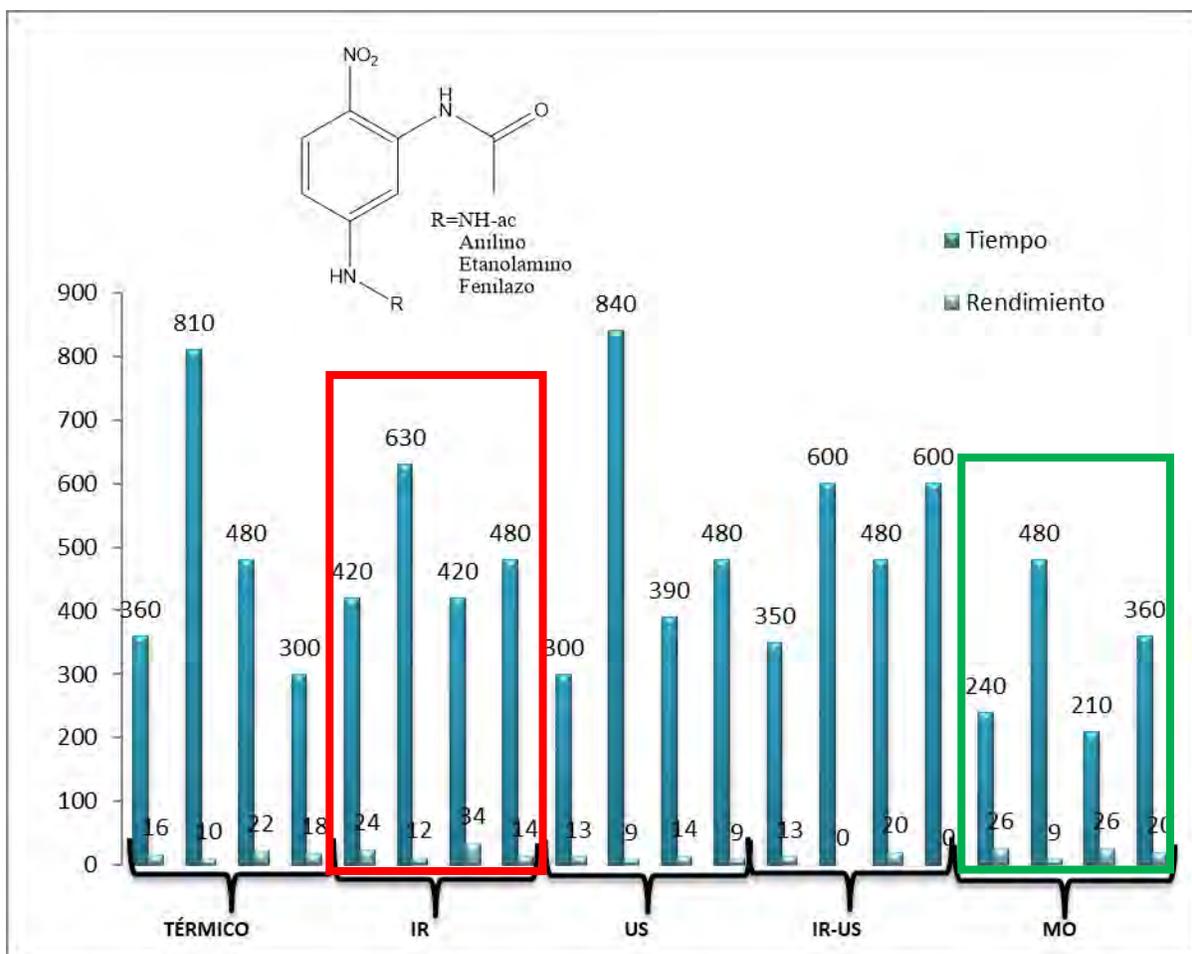
### Sustitución Nucleofílica Aromática sobre nitroacetanilidas



**Tabla 2. Reacción de SNAr a partir de 5-bromo-2-nitroacetanilida**

Entrada	Amina	Termico	IR (100°C)	US <sup>b</sup> (90°C)	IR-US <sup>c</sup>	MW <sup>d</sup> (100°C)	P.f (°C)	Lit.	Exp.
		(150°C) Tiempo / Rendimiento (%)	Tiempo / Rendimiento (%)	Tiempo / Rendimiento (%)	(100°C) Tiempo / Rendimiento (%)	Tiempo / Rendimiento (%)			
<b>1a<sup>a</sup></b>	Acetil Hidrazina	4.5 h / 30	4.5 h / 30	4 h / 24	6.5 h / 20	1.5 h / 39	-	-	182
<b>2a</b>	Anilina	19 h / 12	6 h / 20	16 h / 5	9 h / 14	5 h / 21	-	-	128
<b>3a</b>	Etanolamina	5 h 7 min / 38	5 h / 49	10 h / 20	7 h / 19	2 h / 42	-	-	180
<b>4a</b>	Fenilhidrazina	4 h / 12	7 h / 24	9h / 18	8 h / 6	2 h / 32	-	-	155

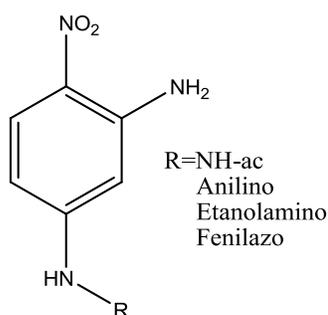
Todas las reacciones se realizaron en DMSO, excepto <sup>a</sup> Se empleó DMF. <sup>b</sup> Las pulsaciones se dieron en intervalos de 2 minutos y dejar enfriar 5 minutos. <sup>c</sup> Las pulsaciones se dieron en intervalos de un minuto y dejar enfriar 5 minutos. <sup>d</sup> (762W). Se dieron pulsaciones de 20 minutos y se deja enfriar 10 minutos. NR (No hay reacción).



De acuerdo a la gráfica se puede observar que la energía de microondas se obtiene rendimientos parecidos que cuando se emplea la irradiación de infrarrojo, solo que en esta ultima los tiempos son ligeramente más altos; en lo que respecta al ultrasonido los tiempos están un tanto intermedios entre las microondas y el infrarrojo pero sus rendimientos son mucho más bajos que de estas dos técnicas, cuando el ultrasonido y el infrarrojo se compararan de manera separa con la combinación de ellas, no se puede observas mucha mejoría ya que hay dos reacciones que no se llevaron a cado y los rendimientos de las que si reaccionaron son menores, mientras que para calentamiento térmico los rendimientos son un poco más bajos cuando se comparan con la energía de microondas y algunos de los tiempos son parecidos entre IR y Térmico, pero lo que varía son los rendimientos que llegan a ser ligeramente superiores en IR,

mientras que comparando el térmico con las energías de microondas, algunos de los tiempos son menores entre ambos, estas últimas observaciones, dejan ver que depende del tipo de amina empleada es su comportamiento en tiempo y rendimiento según la energía empleada en dicha síntesis, con esto se puede ver que pudiera existir una tendencia específica para cuando se emplean ciertas aminas y ciertos halógenos para llevar a cabo dichas reacciones.

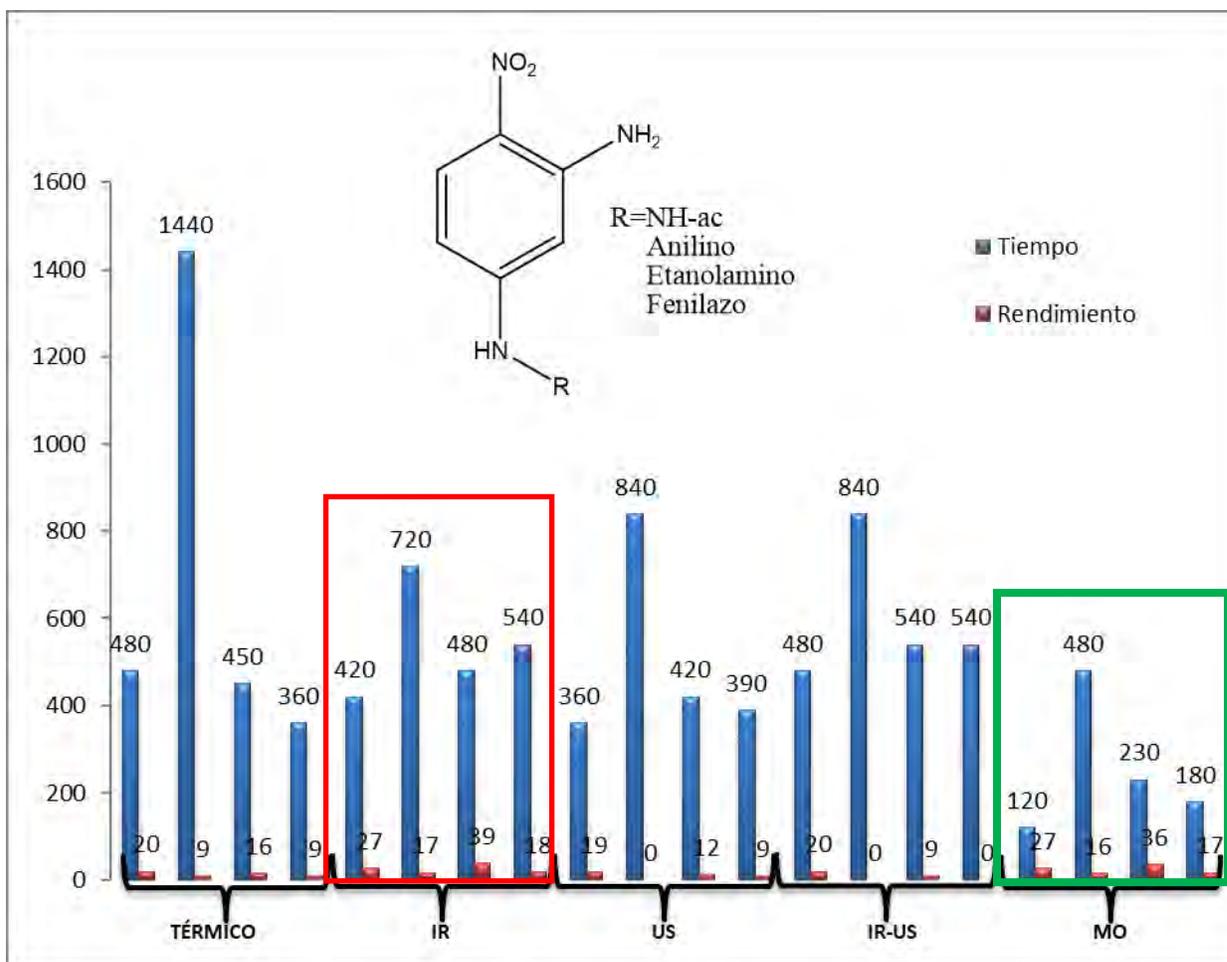
### Sustitución Nucleofílica Aromática sobre nitroanilinas



**Tabla 3. Reacción de SNAr a partir de 5-bromo-2-nitroanilina**

Entrada	Amina	Termico(150°C)	IR (100°C)	US <sup>b</sup> (90°C)	IR-US <sup>c</sup> (100°C)	MW <sup>d</sup> (100°C)	P.f (°C)	
		Tiempo/ Rendimiento (%)	Tiempo/ Rendimiento (%)	Tiempo/ Rendimiento (%)	Tiempo/ Rendimiento (%)	Tiempo/ Rendimiento (%)	Lit.	Exp
<b>1b<sup>a</sup></b>	Acetil hidrazina	8 h / 20	7 h / 27	6 h / 19	8 h / 20	2 h / 27	-	173
<b>2b</b>	Anilina	24 h / 9	12 h / 17	14 h / NR	14 h / NR	8 h / 16	-	143
<b>3b</b>	Etanolamina	7.5 h / 16	8 h / 39	7 h / 12	9 h / 9	3.5 h / 36	-	177
<b>4b</b>	Fenilhidrazina	6h / 9	9 h / 18	6.5 h / 9	9 h / NR	3 h / 17	-	77

Todas las reacciones se realizaron en DMSO, excepto <sup>a</sup> Se empleó DMF. <sup>b</sup> Las pulsaciones se dieron en intervalos de 2 minutos y dejar enfriar 5 minutos. <sup>c</sup> Las pulsaciones se dieron en intervalos de un minuto y dejar enfriar 5 minutos. <sup>d</sup> (762W). Se dieron pulsaciones de 20 minutos y se deja enfriar 10 minutos. NR (No hay reacción).



Se puede observar en el grafico anterior que al emplear energía de microondas todas las reacciones dan con rendimientos relativamente altos en comparación de cuando se emplea ultrasonido y la combinación de US-IR, donde hay reacciones que no se llevaron a cabo; mientras que cuando se comparan con el térmico las microondas se observan rendimientos ligeramente menores que en la energía térmica pero los tiempos de reacción son más largos; cuando comparamos MO e IR se observan tiempos un poco mayores pero los tiempos son parecidos, cuando se emplea anilina como nucleófilo no hay reacción cuando se emplea US y el acoplamiento US-IR, esto se debe a que el par de electrones de la amina es negativo y que también al entrar en resonancia con el anillo aromático es mucho más difícil de reaccionar para desplazar un bromo que de por sí ya tiene una electronegatividad también ya alta; con el resto de las aminas debido que no

tienen esta propiedad que el nitrógeno que reacciona interactúe directamente con el anillo aromático, las reacciones proceden aunque en bajos rendimientos.

Al comparar ambos resultados entre 2-nitroacetanilidas vs 2-nitroanilinas se observa que los rendimientos son un poco más altos cuando el nitrógeno lleva el grupo acetilo, esto debido a la resonancia que existe en él, no así con la 2-nitroanilina correspondiente, la cual entra a resonancia con el grupo nitro lo que hace que sus rendimientos sean más bajos como se observan en los gráficos, por lo cual en ocasiones es necesario emplear grupos protectores para llevar a cabo ciertas reacciones, como en este caso; esto último tiene que ver con el costo-beneficio de las moléculas objetivo que se procuran obtener, para poder tomar la decisión correspondiente si se ocupan dichos grupos protectores o no.

## 8.0 CONCLUSIONES

- Se observa que cuando la amina esta acetilada los rendimientos en forma general, son superiores que cuando la amina está libre en el sustrato, mientras que el usar
- Disolventes apróticos (DMSO y DMF), solvatan iones pero no forman puentes de hidrógeno con aniones o bases de Lewis, es decir que el nucleófilo está más libre para reaccionar, al estar menos solvatado se ven favorecidas las reacciones de sustitución nucleofílica, como se puede ver en las tablas 2 y 3, porque no poseen grupos hidroxilo y por tanto no pueden solvatar a los aniones, con lo anterior se observa que un disolvente polar aprótico no necesita consumir energía adicional para retirar moléculas de disolvente de la esfera de solvatación y por tanto la reacción será mucho más rápida, en comparación con la misma reacción efectuada en el disolvente prótico.
- Este tipo de moléculas, pueden ser empleadas para numerosos intermediarios de moléculas con potencial químico-medicinal como índoles, fenilhidrazinas sustituidas y/o benzimidazoles 5(6)amino derivados.
- Las fuentes alternas de energía muestran que consumen menos tiempo de reacción y dan mayores rendimientos en la mayoría de los casos, en los casos donde los rendimientos fueron de bajos a muy bajos se recuperan las materias primas pero no se observa formación de subproductos.
- De acuerdo con el principio 1 de la química verde, se logró prevenir y minimizar al máximo los residuos, ya que se va monitoreando la reacción en tiempo real utilizando la cromatografía de capa fina así aplicando con ello el principio 11 de Análisis en Tiempo real.
- Los tiempos mostrados en las tablas son los tiempos donde no había formación de subproductos en el seno de la reacción, lo cual va acorde al principio 1 de la química verde también.

- En cuanto a las anilinas la que reacciona mejor es la etanolamina >> hidrazina monoacetilada > anilina > feilhidrazina en términos generales ya que hay algunas variantes dependiendo el tipo de energía empleada como se observa en las tablas correspondientes.
- La catálisis básica en esta síntesis esta atribuida a la velocidad de transferencia del protón del intermediario zwitterionico a la base, que es la misma amina que se empleó como nucleófilo ya que al hacer esto se aumentó el rendimiento de la SNAr y se disminuyó un poco el tiempo de reacción y se minimizo la cantidad de subproductos que se forman cuando se utiliza una base diferente.

### **Prospectivas**

En la realización de este trabajo, se llegaron a considerar algunos cambios o mejoras para la realización de un próximo proyecto de tesis:

- Buscar la mejora del equipo de IR/US, para que se pueda irradiar por más tiempo las reacciones ya que con el equipo actual, solo se puede irradiar por dos minutos, por lo tanto no se puede llevar a una irradiación más prolongada.
- Se podría variar los tipos de nucleófilos, como alcoxidos, fenoxidos y tioles en general para llevar a cabo este tipo de SNAr.
- Se podría probar en un futuro si los productos obtenidos presentan algún tipo de actividad biológica o estos sirven como intermediarios para la obtención de nuevos derivados que contengan actividad biológica.

## 9.0 REFERENCIAS

- 1.- Clark, G. R.; Ferguson, L. A.; McIntosh, A. E.; S hnel, T.; Wright, L. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13443 – 13452.
2. - Tsuchimoto, T.; Iwabuchi, M.; Nagase, Y.; Oki, K.; Takahashi, H., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1375 – 1379.
- 3.- Woydziak, Z. R.; Fu, L. Q.; Peterson, B. R., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 473 – 481.
- 4.- Cabildo, M.; Cornago, M.; Escolástico, C.; Esteban, S.; Farran, M.A.; Pérez, M.; Sanz, D., *Procesos Orgánicos de bajo Impacto Ambiental. Química Verde*, UNED, **2006**. P.p. 15 -19.
- 5.- Manahan, S., *Introducción a la Química Ambiental*, Editorial Reverte, **2007**. p. 9.
- 6.- Silberberg, M., *Química General*, 2ª Ed., Editorial McGraw-Hill, México D.F., **2002**. P.p. 264 - 265.
- 7.- Wade, L. G., *Química Orgánica*, 5ª Ed., Editorial Pearson Educación, Madrid, **2004**. P.p. 492, 493 y 495.
- 8.- Oustrooumov, M., *Espectrometría Infrarroja de Reflexión en Mineralogía Avanzada, Gemología y Arqueometría*, Unidad de Apoyo Editorial UNAM, D.F., **2007**. p. 10.
- 9.- Riovalle, V. F., *Diseño y construcción de un reactor de radiación infrarroja, para ser usado en docencia e investigación*, Tesis de Licenciatura, Química Industrial, FES-Cuautitlán, UNAM, **2005**.
- 10.- Aguilar, C. E., *Estudio, síntesis y caracterización de alfa-cetoselenu(teluro)amidas empleando radiación infrarroja*, Tesis de Licenciatura, Química, FES-Cuautitlán, UNAM, **2011**.

- 11.- Skoog, D.; Holler, F. J.; Crouch, S. R., *Principios de Análisis Instrumental*, 6<sup>a</sup> Ed., Editorial CENGAGE Learning, D.F., **2008**. P.p. 449 - 450.
- 12.- Olsen, E. D., *Métodos Ópticos de Análisis*, Editorial Reverte, Barcelona, **1990**, P.p. 192 - 194.
- 13.- Dandia, A.; Parewa, V.; Gupta, S.L.; Rathore, K.S., *J. Mol. Catal. A.*, **2013**, 373, 61-71.
- 14.- Penieres, C.G.; Bonifas, A.I.; López, C.J.G.; García, E.J.G.; Alvarez, T.C., *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 2191 - 2195.
- 15.- Vázquez, M.A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F., *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2705–2718.
- 16.- Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R., *J. Mex. Chem. Soc.*, **2001**, 45, 206 - 207.
- 17.- Worthy, W., *Chem. Eng. News*, **1991**, 69, 18 - 22.
- 18.- Chen, D.; Sharma, S. K.; Mudho, A., *Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry for Sustainability*, CRC Press: Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2012**. P.p. 24 - 25.
- 19.- Patil, R.; Bhoir, P.; Deshpande, P.; Wattamwar, T.; Shirude, M.; Chaskar, P.; *Ultrason. Sonochem.*, **2013**, 20, 1327 - 1336.
- 20.- Cella, R.; Stefani, H. A., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2619 - 2641.
- 21.- Thompson, L. H.; Doraiswamy, L. K., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1999**, 38, 1215 - 1249.
- 22.- Cains, P. W.; Martin, P. D.; Price, C. J., *Org. Process Res. Dev.*, **1998**, 2, 34 - 48
- 23.- Cravotto, G.; Cintas, P., *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 180 - 196.

- 24.- Hussein, E. M.; Khairou, K. S., *Synth. Commun.*, **2014**, *44*, 2155 - 2191.
- 25.- Jaita, S.; Phakhodee, W.; Pattarawarapan, M., *Synlett*, **2015**, *26*, 2006 – 2008.
- 26.- Vasantha, B.; Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V., *Synthesis*, **2010**, 2990 - 2996.
- 27.- Soengas, R. G.; Silva, A. M. S., *Synlett*, **2012**, *23*, 873 - 876.
- 28.- Vidal, M.; García, M.; Rezende, M. C.; Domínguez, M., *Synthesis*, 2016, *48*, 4246 – 4252.
- 29.- Crecente, J., *Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol-carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isoflavonas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y núcleos de dendrímeros. Aplicaciones*, Tesis de Doctorado, Facultad de Ciencias, Universidad de Santiago de Compostela, **2009**.
- 30.- Vanderhoff, J. W.; *Carrying out chemical reactions using microwave energy*. Dow Chemical Company US. **1969**, *3*, 432.
- 31.- Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Humera, A., Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279 – 282.
- 32.- Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *41*, 4945 - 4948.
- 33.- Tabélé, C.; Curti, C.; Primas, N.; Kabri, Y.; Remusat, V.; Vanelle, P., *Synthesis*, **2015**, *47*, 3339 – 3346.
- 34.- Kremsner, J. M.; Kappe, C. O., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4651 – 4658.
- 35.- Olofsson, K.; Kim, S. Y.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4539 – 4541.
- 36.- Terrier, F., *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.
- 37.- Rockway, T. W.; Betebenner, D. A.; Krueger, A.; Iwasaki, N.; Cooper, C. S.; Anderson, D. D.; Kempf, D. J.; Madigan, D. L.; Motter, C. E.; Shanley, J. P., Preparation of 1,6- and 1,8-naphthyridines as antiviral compounds for treatment of HCV infections.

*The International Application According to the Patent Cooperation Treaty* **2007**, WO 2007076035.

38.- Zheng, Y.; Ornstein, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 648 – 655.

39.- Xu, D.; Wei, Y.; Wu, J.; Dunamay, H. D.; Guo, Q.; Cui, J. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13649 – 13658.

40.- Hilken, S.; Kaletta, F.; Heinsch, A.; Neuffer, J. M.; Berkessel, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2231 – 2241.

41.- Sarkar, P.; Maiti, S.; Ghosh, K.; Sengupta, S.; Butcher, R. J.; Mukhopadhyay, C., *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 996 – 1001.

42.- Terrier, F., *Chemical Reviews*, **1982**, *82*, 78 – 243.

43.- Terrier, F., *Desplazamiento Nucleofílico Aromático: La influencia del grupo nitro*; VCH Publishers: New York, **1991**, P.p. 1 – 4.

44.- Bernasconi, C. F., *MTP International Rev. Sci. Ar. Compds. Org. Chem. Series One*. Zollinger, H. Ed., Butterworths, Londres. **1973**, *3*, 33.

45.- Bunnett, J. F.; Zahler, R. E., *Chem. Revs.*, **1951**, *49*, 273 – 412.

46.- Nudelman, N. S., *Anal. Acad. Nae. Cs. Ex. Fis. Nut.* Buenos Aires, **1980**, *32*, 109.

47.- Makosza, M., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2855 – 2868.

48.- Małkosza, M., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5536 – 5544.

49.- Gulevskaya, A. V.; Tyaglivaya, I. N., *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 1321 – 1341.

50.- Mieczysław M.; Krzysztof W., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631 – 2666.

51.- Ingold, C. K., *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*. Cornell University Press, Ithaca, N. Y. **1953**, p. 256.

52.- Miller, J., *Aromatic Nucleophilic Substitution*; Elsevier: Amsterdam. **1968**.

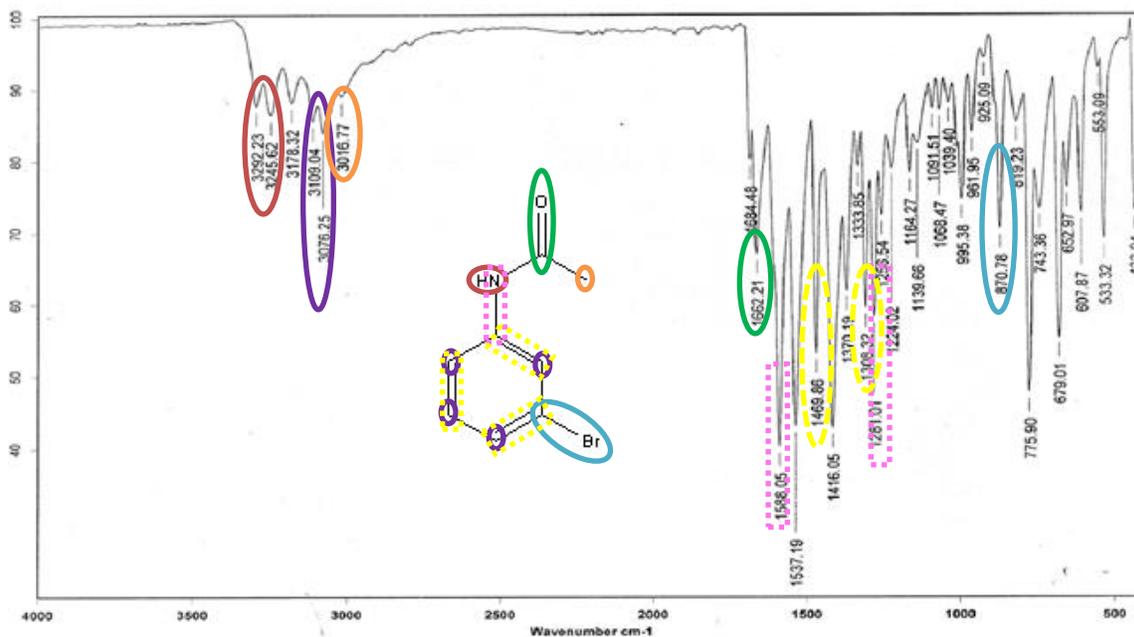
53.- Bunce, E.; Crampton, M.R; Strauss, M.J; Terrier, F. *Electron Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions*; Elsevier: Amsterdam. **1984**.

- 54.- Terrier, F., *Nucleophilic Aromatic Displacement*; Verlag Chemie: Weinheim, **1991**.
- 55.- Bunnett J. F.; Zahler, R. E., *Chem. Rev.*, **1951**, *49*, 354 – 360.
- 56.- Miller, J.; Williams, V. A., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1475 – 1498.
- 57.- Bishop, R. R.; Cavell, E. A. S.; Chapman, N. B., *J. Chem. Soc.* **1952**, 437 – 446.
- 58.- Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.*, **1951**, *49*, 354 – 360.
- 59.- Michael R.; Crampton, T. A.; Emokpae, C. I.; Andrei S. B.; Judith A. K.; Raju M., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1222 – 1230.
- 60.- Hawthorne, M. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6358 – 6360.
- 61.- Chapman, N. B.; Parker, R. E.; Soanes, P. W., *J. Chem. Soc.* **1954**, 2109 – 2114.
- 62.- Brieux, J. A.; Deulofeu, V., *Anales Asoc. Quim. Argentina.* **1951**, *9*, 189 - 193.
- 63.- Bunnett, J. F.; Morath, R. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5051 – 5055.
- 64.- Kçrner, W. G., *Chim. Ital.* **1874**, *4*, 363 – 368.
- 65.- Beilstein, F.; Kurbatow, A., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1876**, *182*, 94 – 112.
- 66.- Kremer, C. B.; Bendich, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2658 – 2661.
- 67.- Piette, L. H.; Johnson, F. A.; Booman, K. A.; Colburn, Charles B., *J. Chem. Phys.* **1961**, *35*, 1481 – 1482.
- 68.- Bernasconi, C. F., *MTP Int. Rev. Sci. Org. Chem. Ser.* **1973**, *3*, 33 – 63.
- 69.- Consiglio, G.; Frenna, V.; Guernelli, S.; Macaluso, G.; Spinelli, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 965 – 970.
- 70.- Consiglio, G.; Frenna, V.; Guernelli, S.; Macaluso, G.; Spinelli, D. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 971 – 995.
- 71.- El-Bardan, A.; El-Subruiti, G. M.; El-Zahraa, F.; El-Hegazy, M.; Hamed, E. A., *Int. J. Chem. Kinet.* **2002**, *34*, 645 – 650.
- 72.- Terrier, F.; Mokhtari, M.; Goumont, R.; Halle, J. C.; Buncel, E., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1757 – 1763.

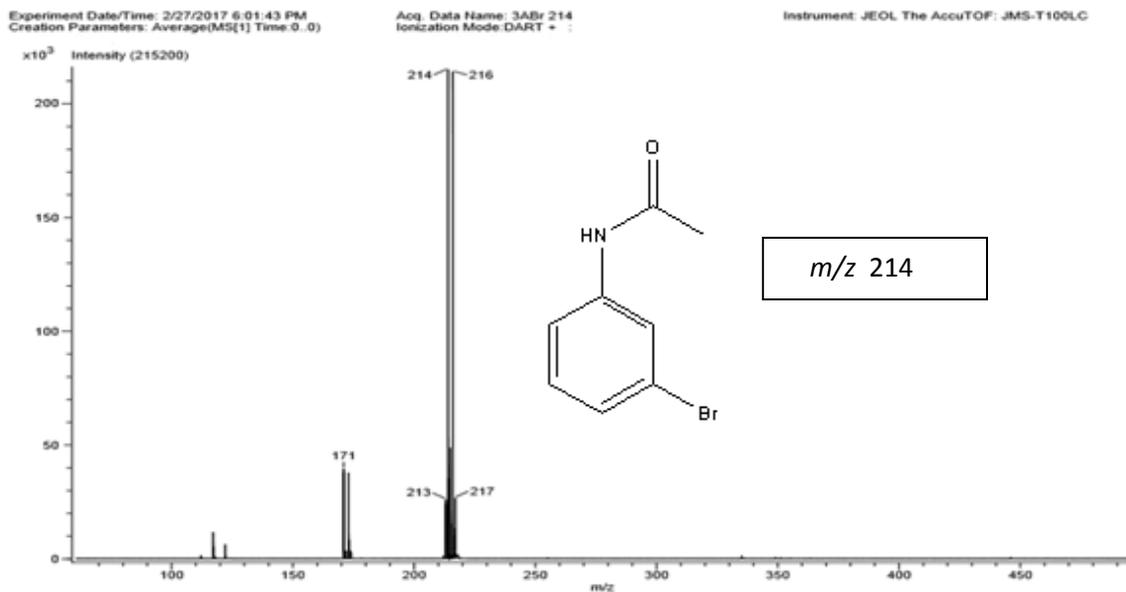
- 73.- Crampton, M. R.; Emokpae, T. A.; Howard, J. A. K.; Isanbor C.; Mondal, R., *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 65 – 70.
- 74.- Gazzollo, J., *J. Am. Chem.* **1900**, *23*, 376 – 396.
- 75.- Meisenheimer, J., *Justus Liebigs Annalen Der Chemie.* **1902**, *323*, 205 – 213.
- 76.- Chiavarino, B.; Crestoni, M. E.; Fornarini, S.; Lanucara, F.; Lemaire, J.; Maitre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1995 – 1998.
- 77.- Bunnett, J. F.; Garbisch E. W. Jr.; Pruitt, K. M. ,*J. Am.Chem. Soc.* **1957**, *79*, 385 – 391.
- 78.- Bunnett, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5969 – 5974.
- 79.- Bunnett F.; Merritt, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5967 – 5969.
- 80.- Bartoli, G.; Todesco, P. E., *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 125 – 132.
- 81.- Senger, N. A.; Bo, B.; Cheng, Q.; Keeffe, J. R.; Gronert, S.; Wu, W., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 9535 – 9540.
- 82.- Pietra, F.; Del Cima, F., *Tetrahedron Lett*, **1967**, 4573 – 4577.
- 83.- Senger, N. A.; Bo, B.; Cheng, Q.; Keeffe, J. R.; Gronert, S.; Wu, W., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9535 – 9540.
- 84.- Cooper, K. A.; Hughes, E. D., *J. Chem. Soc.* **1937**, 1183 – 1187.
- 85.- Chapman, N. B.; Levy, J. L., *J. Chem. Soc.* **1952**, 1673 – 1677.
- 86.- Swain, C. G.; Scott, C. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 246 – 248.
- 87.- Leandri, G.; Tundo, A., *Ann. Chim.*, **1954**, *44*, 271 – 273.
- 88.- Crampton, M. R., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1969**, *7*, 211 – 257.
- 89.- Strauss, M. J., *Acc. Chem. Res.*, *1978*, **11**, 147 – 152.
- 90.- Foster, R.; Fyfe, C. A., *Rev. Pure. Appl. Chem.*, **1966**, *16*, 61 – 66.
- 91.- Buncel, E.; Norris, A. R.; Russell, K. E., *Rev. Chem. Soc.* **1968**, *22*, 123 – 146.

- 92.- Crampton, M. R.; Gold, V., *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4293 – 4298.
- 93.- Fernandez, I.; Frenking, G.; Uggerud, E., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2971 – 2980.
- 94.- Lin, R.; Zhang, H.; Li, S. H.; Wang, J. I.; Xia, H. P., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4223 – 4231.
- 95.- Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G., *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 10338 – 10351.
- 96.- Jones, S. G.; Yau, H. M.; Davies, E.; Hook, J. M.; Youngs, T. G. A.; Harper, J. B.; Croft, A. K., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 1873 – 1878.
- 97.- Acevedo, O.; Jorgensen, W. L., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2881 – 2884.
- 98.- Sadowsky, D.; McNeill, K.; Cramer, C. J., *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 10904 – 10911.
- 99.- Heaney, H., *Chem. Forsch.*, **1970**, *16*, 35 – 65.
- 100.- Huisgen, R.; Sauer, J., *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 91 – 108.
- 101.- Roberts, J. D.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290 – 3291.
- 102.- García, A.; De la Moya, S.; Barcina, J.; Moreno, F.; Lora, B., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6098 – 6107.
- 103.- Cornelisse, J.; De Gunst, G. P.; Havinga, E., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1975**, *11*, 225 – 266.
- 104.- Letsinger, R. L.; McCain, J. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2884-2885.
- 105.- Barolo S. M.; Rosales C.; Guío, J. E.; Rossi, R. A., *J. Het. Chem.*, **2006**, *43*, 695 – 699.

## 10.0 ANEXOS



(A1) ESPECTRO DE INFRARROJO, ATR, 3-BROMOACETANILIDA (I)



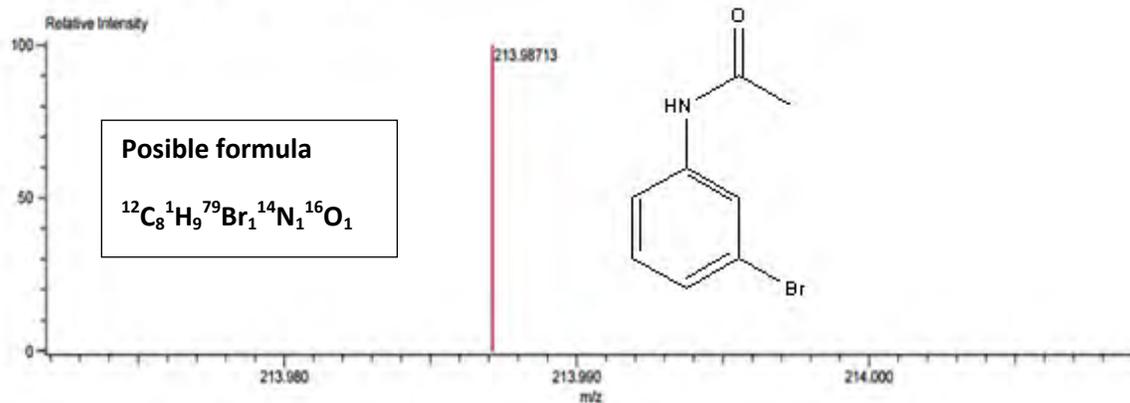
(A2) ESPECTRO DE MASAS, DART, 3-BROMOACETANILIDA (I)

Data: 3ABr 214  
 Description:  
 Ionization Mode: ESI+  
 History: Determine m/z|Peak Detect[Centroid,50,Area]|Correct Base[80.0%]|Correct Base[5.0%]|Average[MS[1]] 0.0)

Acquired: 2/27/2017 6:01:43 PM  
 Operator: AccuTOF  
 Mass Calibration data: Cal Peg 600  
 Created: 3/2/2017 6:33:53 PM  
 Created by:

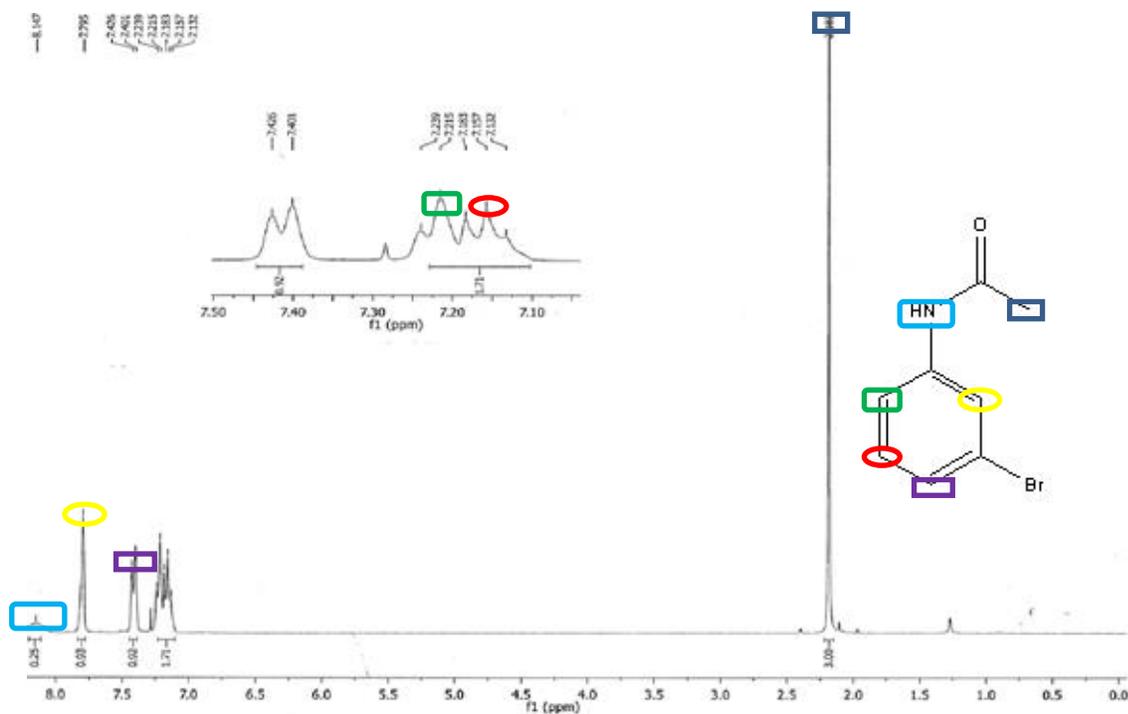
Charge number: 1 Tolerance: 3.00(mmu)  
 Element: <sup>12</sup>C: 0.20, <sup>1</sup>H: 0.40, <sup>79</sup>Br: 0.1, <sup>14</sup>N: 0.2, <sup>16</sup>O: 0.2

Unsaturation Number: 0.0 - 30.0 (Fraction: Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
213.98713	445465.92	213.98675	0.38	1.76	<sup>12</sup> C <sub>8</sub> <sup>1</sup> H <sub>9</sub> <sup>79</sup> Br <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>1</sub>	4.5

(A3) ESPECTRO DE MASAS, ALTA RESOLUCIÓN, DART, 3-BROMOACETANILIDA (I)

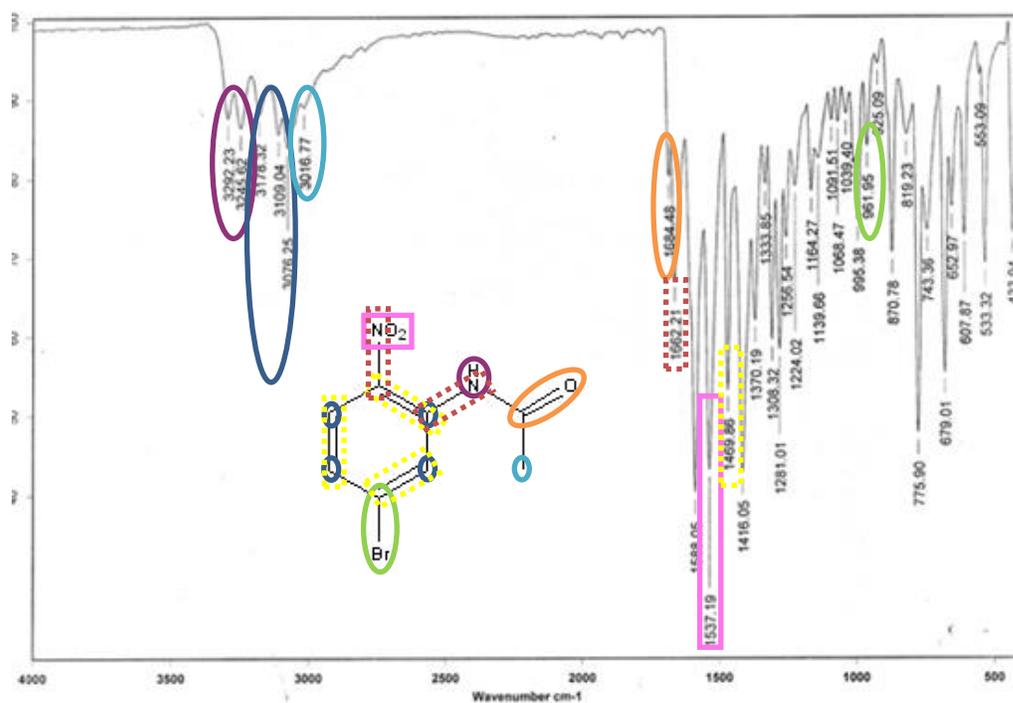


(A4) ESPECTRO DE RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm DMSO-d<sub>6</sub> ref. DMSO-d<sub>6</sub>),

3-BROMOACETANILIDA (I)



(A5) ESPECTRO DE RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm DMSO- $d_6$  ref. DMSO- $d_6$ ), 3-BROMOACETANILIDA (I)

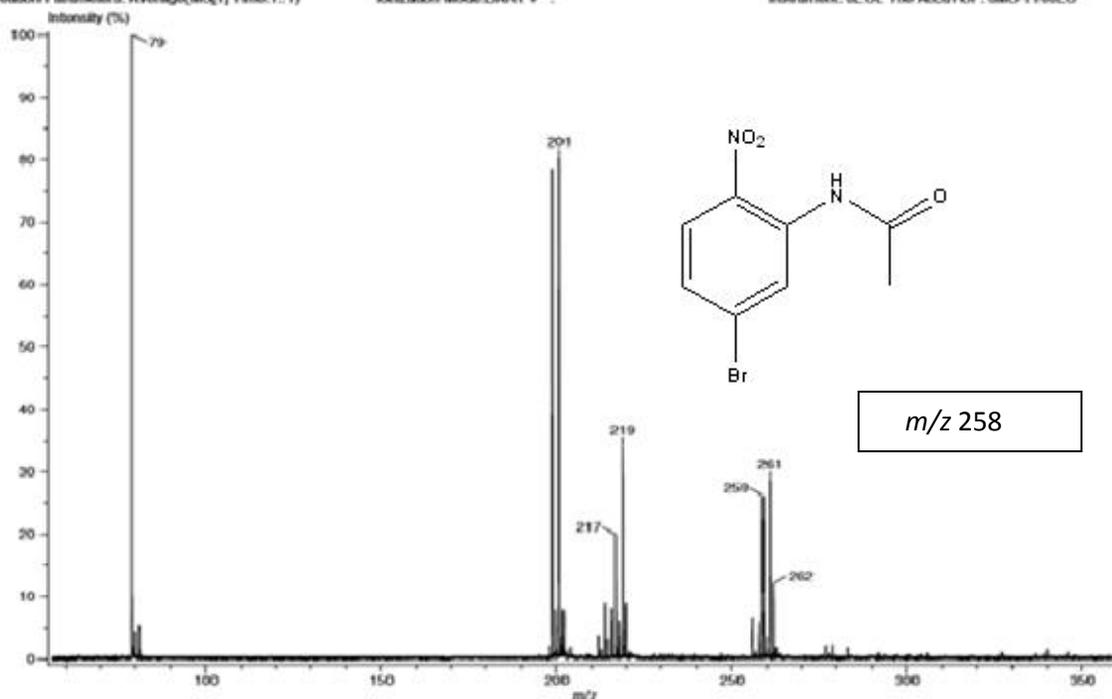


(A6) ESPECTRO DE INFRARROJO, ATR, 5-BROMO-2-NITROACETANILIDA (II)

Experiment Date/Time: 6/22/2016 11:29:52 AM  
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)

Acq. Data Name: c90  
 Ionization Mode:DART + :

Instrument: JEOL The AccuTOF :JMS-T100LC



(A7) ESPECTRO DE MASAS, DART, 5-BROMO-2-NITROACETANILIDA (II)

Data: 3HABr 251

Description:

Ionization Mode: ESI+

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

Acquired: 2/27/2017 5:56:34 PM

Operator: AccuTOF

Mass Calibration data: Cal Peg 600

Created: 3/17/2017 12:26:01 PM

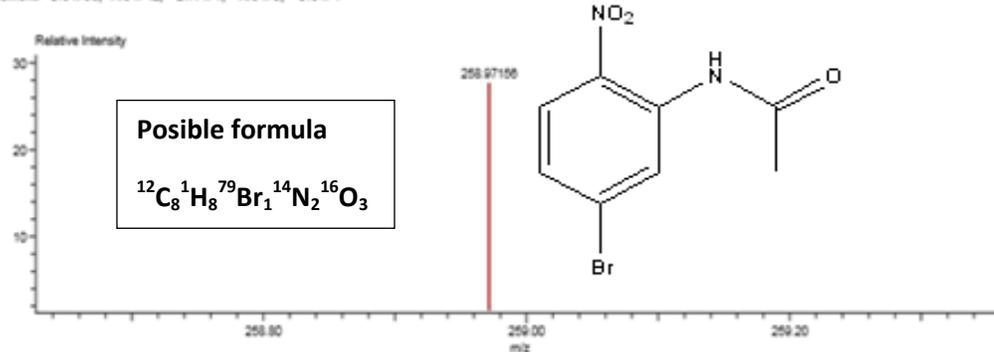
Created by: AccuTOF

Charge number: 1

Tolerance: 3.00(mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 9.0 (Fraction Both)

Element: <sup>12</sup>C: 0 .. 30, <sup>1</sup>H: 0 .. 42, <sup>79</sup>Br: 1 .. 1, <sup>14</sup>N: 0 .. 3, <sup>16</sup>O: 0 .. 4

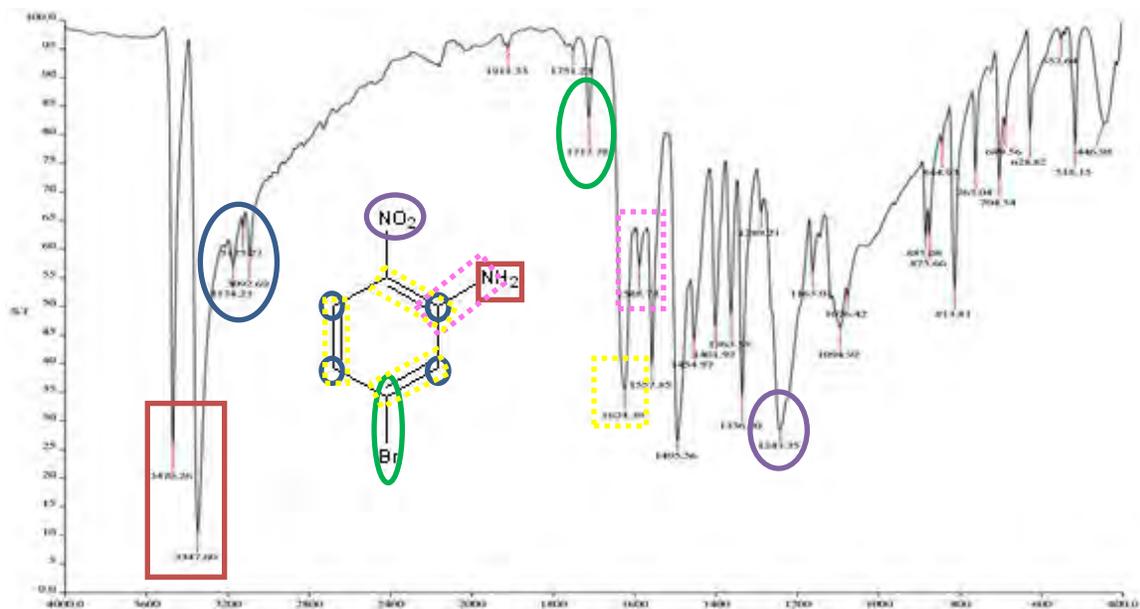


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
258.97158	105486.35	258.97183	-0.27	-1.03	$^{12}\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_3$	5.5

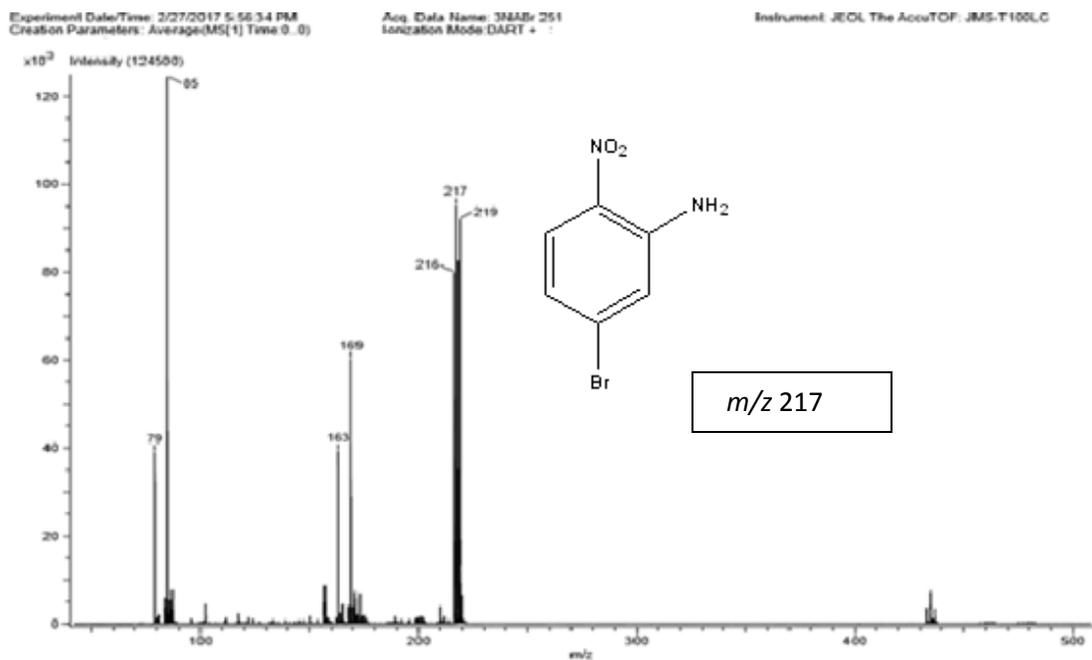
(A8) ESPECTRO DE MASAS, ALTA RESOLUCIÓN, DART,

5-BROMO-2-NITROACETANILIDA (II)



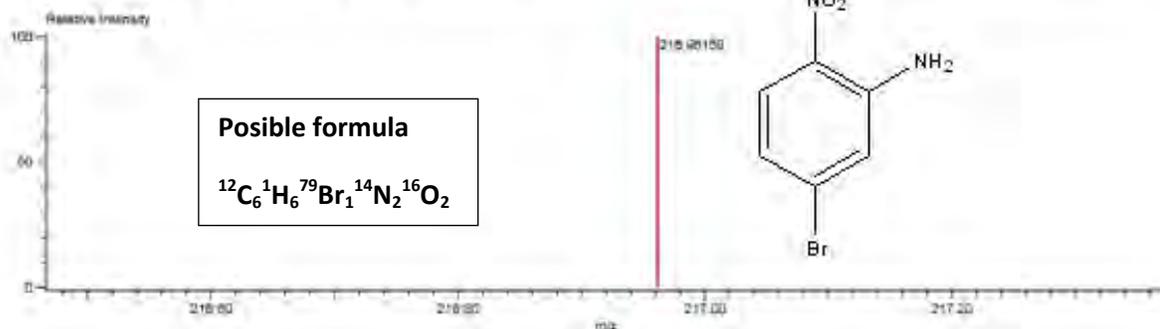


(A11) ESPECTRO DE INFRARROJO, ATR, 5-BROMO-2-NITROANILINA (III)



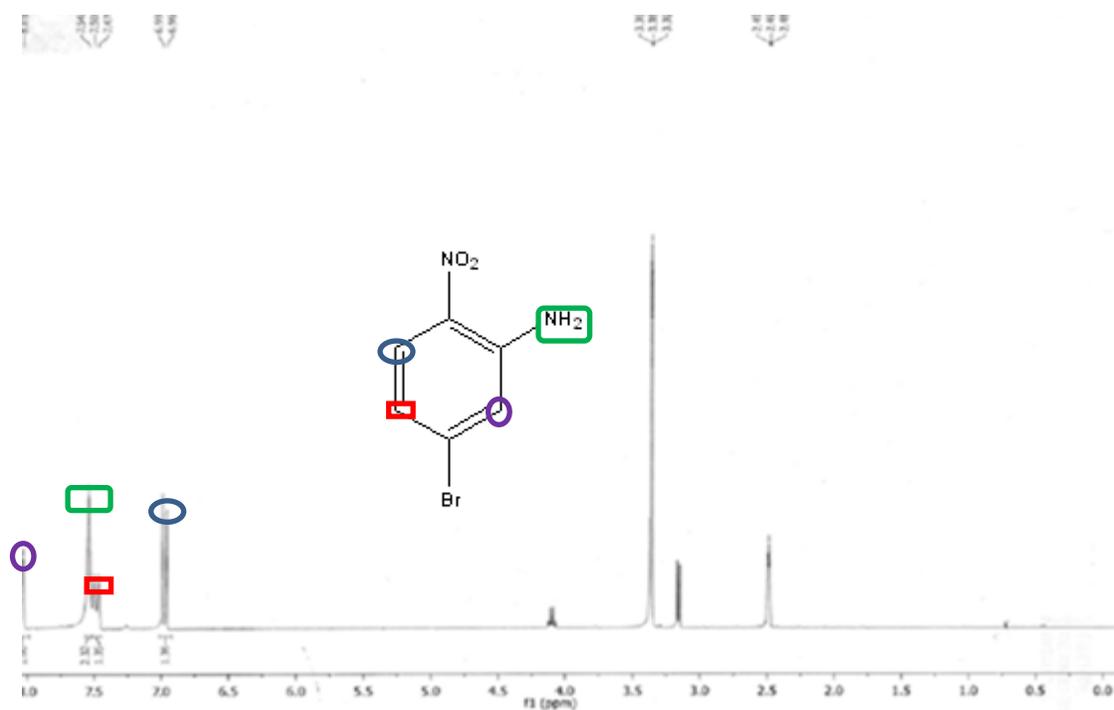
(A12) ESPECTRO DE MASAS, DART, 5-BROMO-2-NITROANILINA (III)

Description: Ionization Mode: ESI+  
 History: Determine m/z (Peak: Detect (Centroid: 50, Area: Correct Base (80.0%), Correct Base (5.0%), Average (MS (1) (0.0)))  
 Charge number: 1  
 Element: <sup>12</sup>C: 6, <sup>1</sup>H: 6, <sup>79</sup>Br: 1, <sup>14</sup>N: 2, <sup>16</sup>O: 2  
 Tolerance: 3.00 (mmu)  
 Mass Calibration data: Cal Peg 600  
 Created: 3/17/2017 12:27:40 PM  
 Created by: AccuTOF  
 Unsaturation Number: 0.0 - 9.0 (Fraction: 0.00)

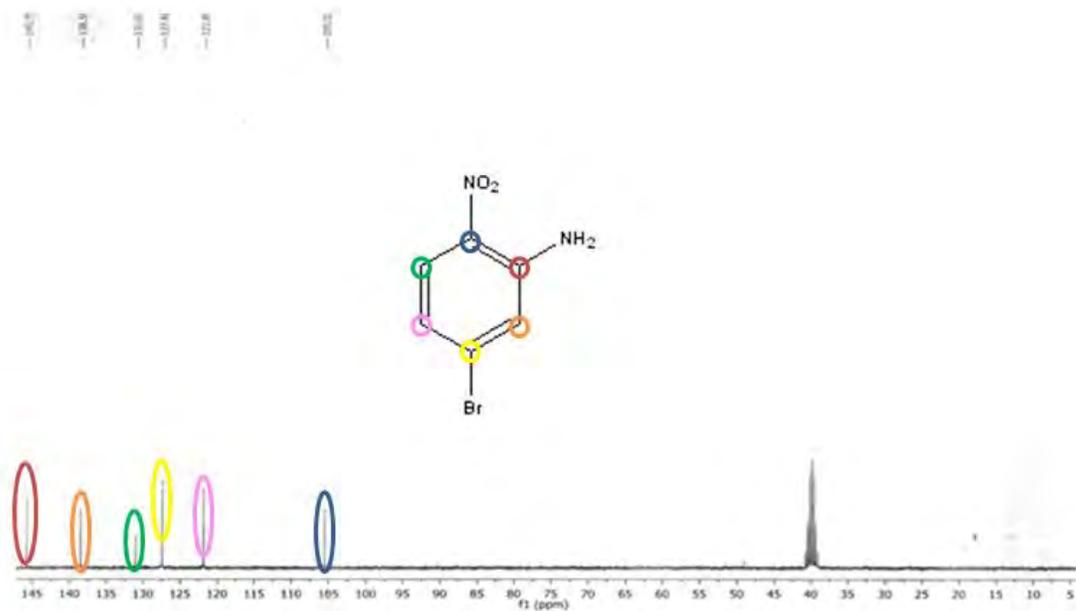


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
216.96168	361471.03	216.96127	-6.41	1.91	$^{12}\text{C}_6\text{H}_6\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_2$	4.5

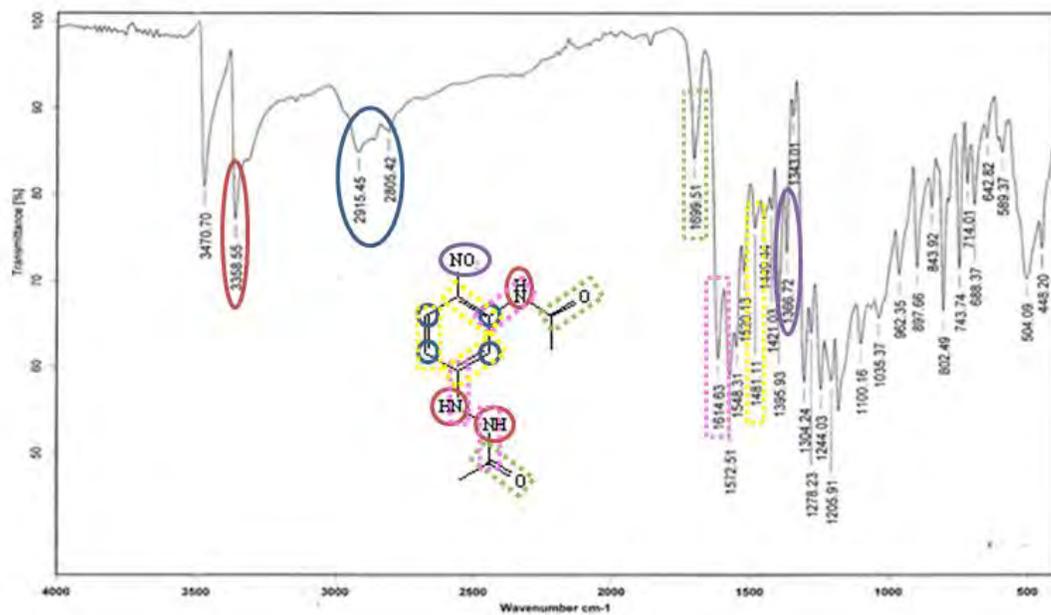
(A13) ESPECTRO DE MASAS, ALTA RESOLUCIÓN, DART, 5-BROMO-2-NITROANILINA (III)



(A14) ESPECTRO DE RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm DMSO-d<sub>6</sub> ref. DMSO-d<sub>6</sub>), 5-BROMO-2-NITROANILINA (III)



(A15) ESPECTRO DE RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm  $\text{DMSO-d}_6$  ref.  $\text{DMSO-d}_6$ ), 5-BROMO-2-NITROANILINA (III)

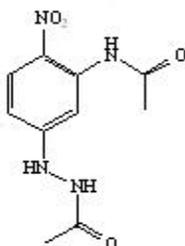
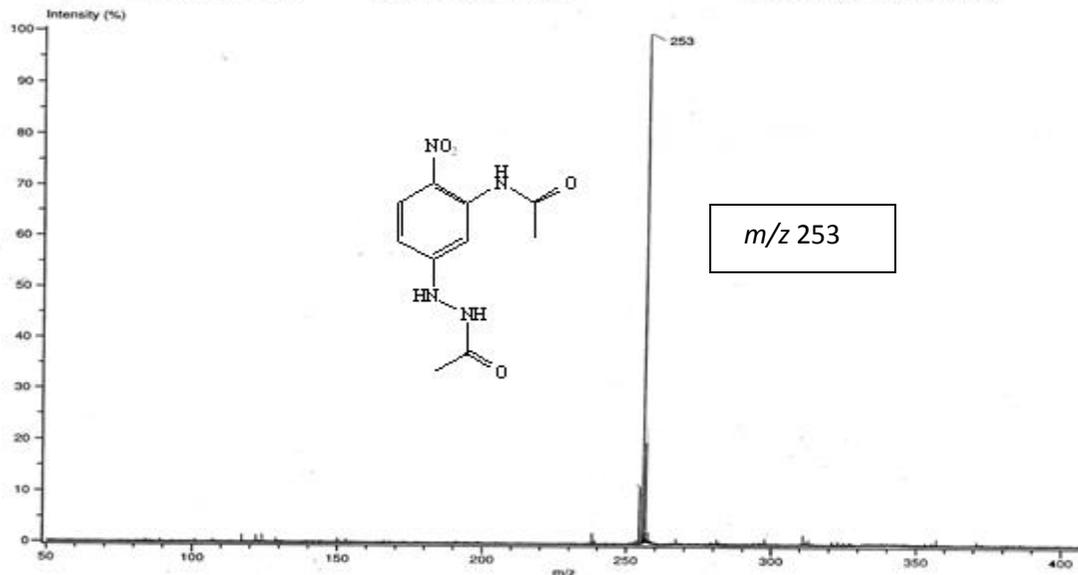


(A16) ESPECTRO DE INFRARROJO, ATR, 5-ACETILHIDRAZINO-2-NITROACETANILIDA (1a)

Creation Parameters: Average(MS[1] Time:3.3)

MSQ\_LISTA name: 2110\_450822\_Ndim  
MS Tune Method Name: DART+

Instrument Configuration: JMS-T100LC



m/z 253

**(A17) ESPECTRO DE MASAS, ALTA RESOLUCIÓN, DART, 5-ACETILHIDRAZINO-2-NITROACETANILIDA (1a)**

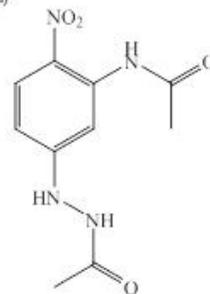
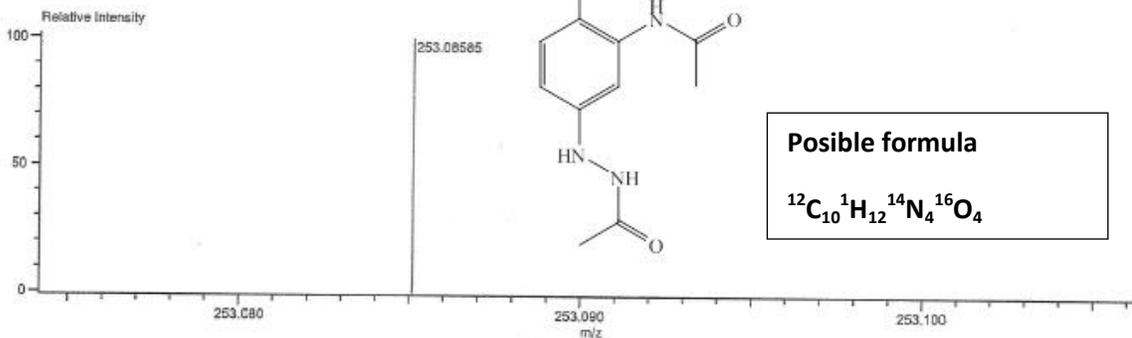
Data:F14  
Sample Name:  
Description:  
Ionization Mode:ESI+  
History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid:30,Area];Correct Base[10.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

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

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

Tolerance:3.00(mmu)

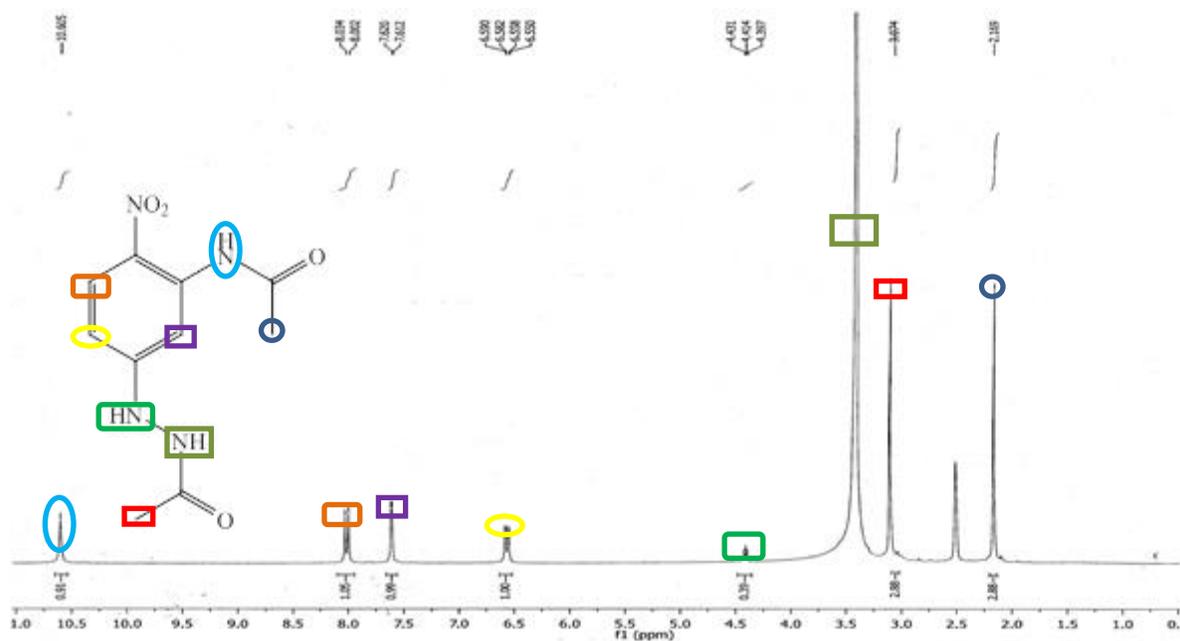
Unsaturation Number:0.0 .. 20.0 (Fraction:.5)



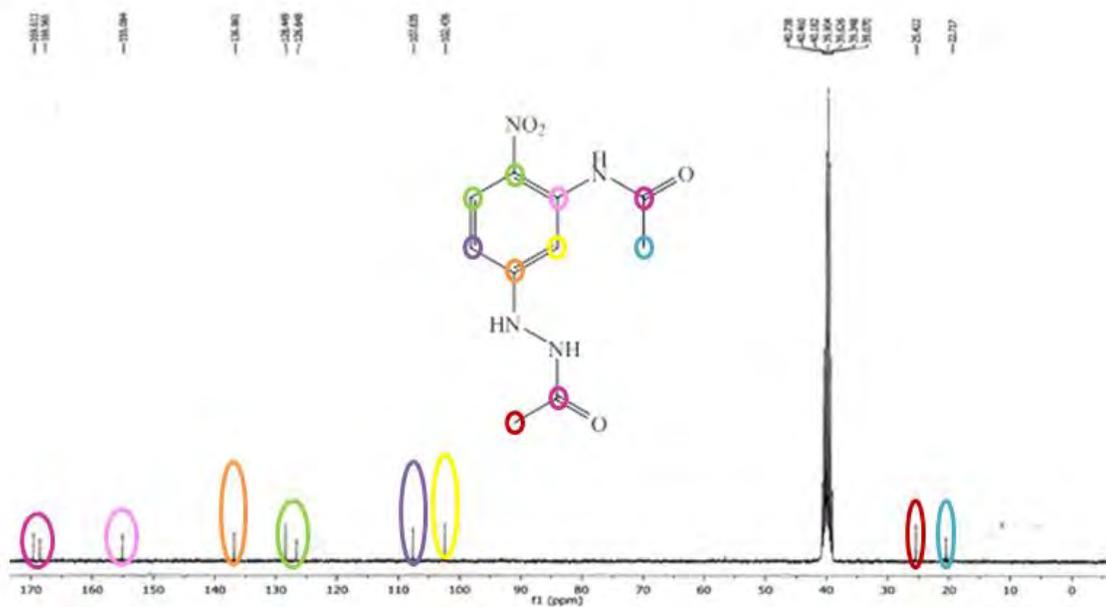
Possible formula  
 $^{12}\text{C}_{10} \text{H}_{12} \text{N}_4 \text{O}_4$

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

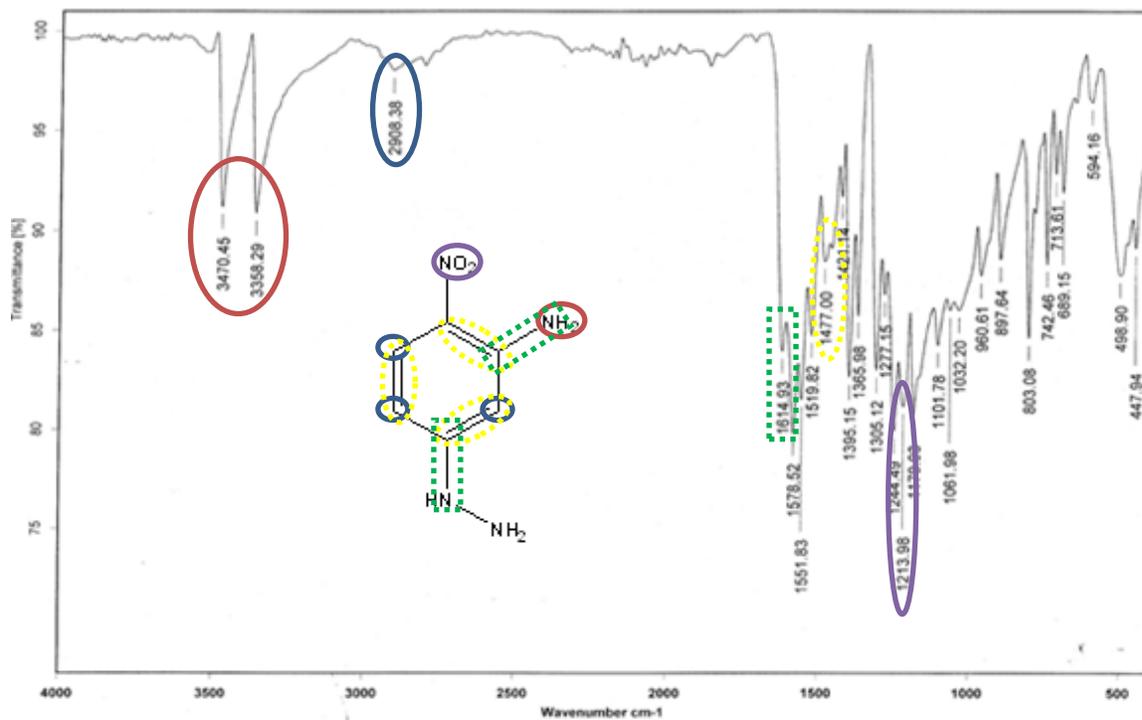
**(A18) ESPECTRO DE MASAS, ALTA RESOLUCIÓN, DART, 5-ACETILHIDRAZINO-2-NITROACETANILIDA (1a)**



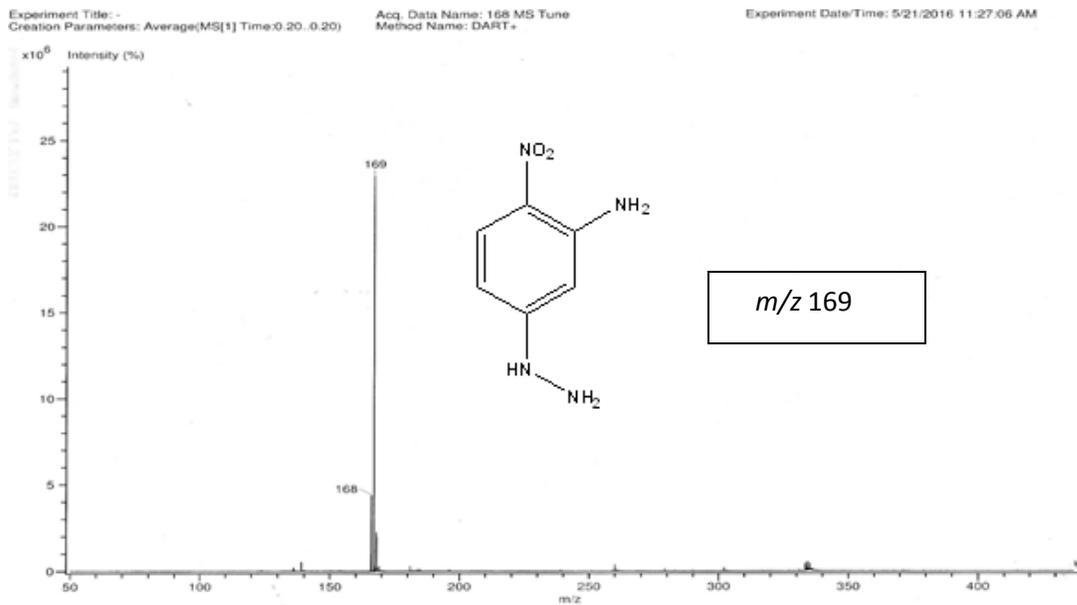
(A19) ESPECTRO DE RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm DMSO- $d_6$  ref. DMSO- $d_6$ ),  
5-ACETILHIDRAZINO-2-NITROACETANILIDA (1a)



(A20) ESPECTRO DE RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm DMSO- $d_6$  ref. DMSO- $d_6$ ),  
5-ACETILHIDRAZINO-2-NITROACETANILIDA (1a)



(A21) ESPECTRO DE INFRARROJO, ATR, 4-NITRO-3-AMINOFENILHIDRAZINA (1b)



(A22) ESPECTRO DE MASAS, DART, 4-NITRO-3-AMINOFENILHIDRAZINA (1b)

Data:169

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z/Peak Detect[Control,30,Area][Correct Base[5.0%][Correct Base[5.0%]Average(MS[1] 0.0)

Acquired:2/26/2016 11:29:02 AM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:PEG600

Created:3/10/2016 6:30:26 PM

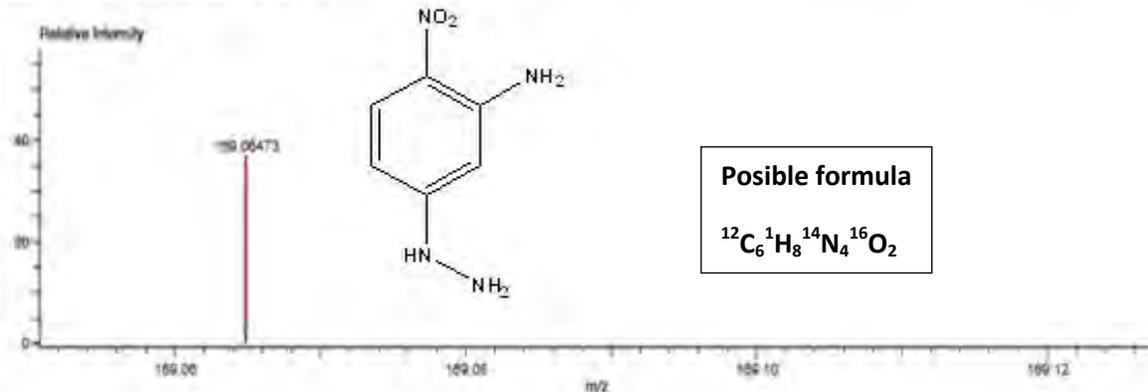
Created by:AccuTOF

Charge number:1

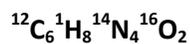
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 - 12.0 (Fraction:0)

Element: <sup>12</sup>C:0 - 50, <sup>1</sup>H:0 - 100, <sup>14</sup>N:0 - 3, <sup>16</sup>O:0 - 9

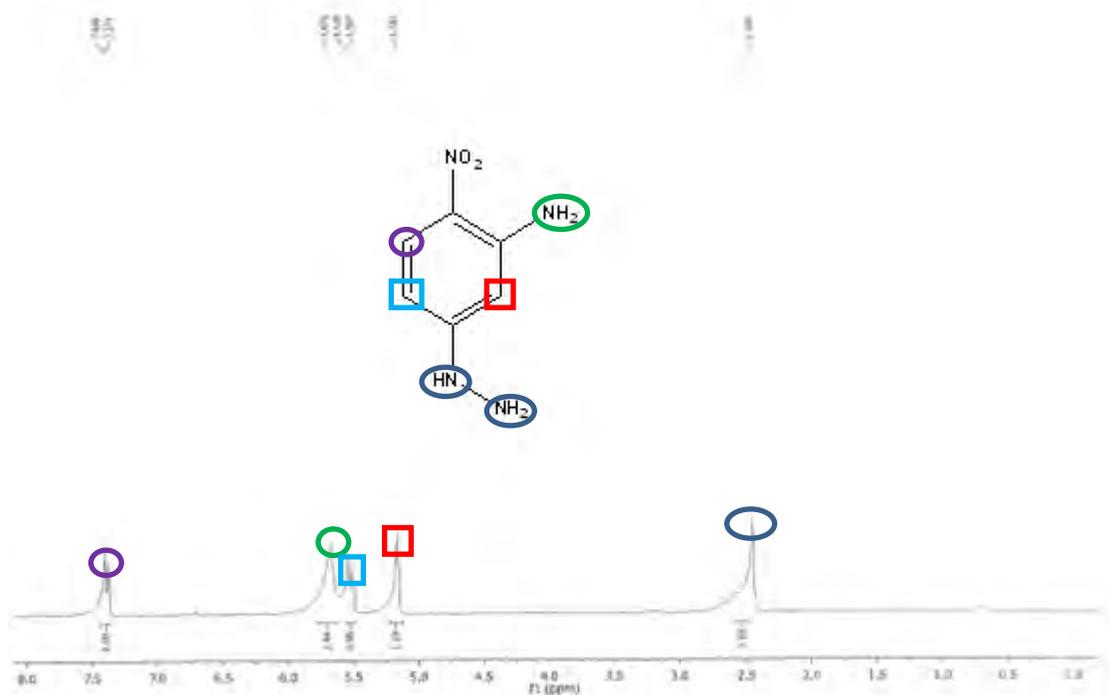


Possible formula

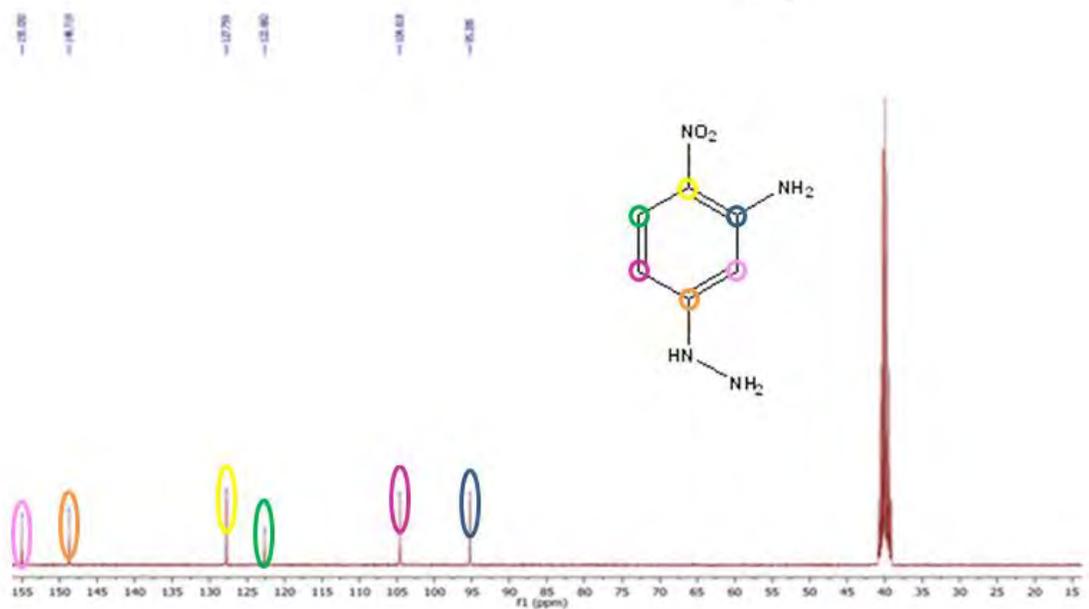


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
169.06473	751800.75	169.06451	0.22	1.31	$^{12}\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$	5.0

(A23) ESPECTRO DE MASAS, ALTA RESOLUCIÓN, DART,  
4-NITRO-3-AMINOFENILHIDRAZINA (1b)



(A24) ESPECTRO DE RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm DMSO-d<sub>6</sub> ref. DMSO-d<sub>6</sub>),  
4-NITRO-3-AMINOFENILHIDRAZINA (1b)



(A25) ESPECTRO DE RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm DMSO- $\text{d}_6$  ref. DMSO- $\text{d}_6$ ),  
 4-NITRO-3-AMINOFENILHIDRAZINA (1b)