



**UASLP**

Universidad Autónoma  
de San Luis Potosí

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de anilinas sustituidas vía reducción de azidas y  
evaluación mecanística

TESIS PARA OBTENER EL GRADO MAESTRO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS

PRESENTA:

**GABRIEL FELIPE BRICEÑO VELAZQUEZ**

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

Dr. Hiram Hernández López

Dra. Saraí Vega Rodríguez



**FACULTAD DE  
CIENCIAS QUÍMICAS**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Universidad Autónoma  
de San Luis Potosí

Síntesis de anilinas sustituidas vía reducción de azidas y  
evaluación mecanística

TESIS PARA OBTENER EL GRADO MAESTRO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS

PRESENTA:

**GABRIEL FELIPE BRICEÑO VELAZQUEZ**

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

Dr. Hiram Hernández López



**FACULTAD DE  
CIENCIAS QUÍMICAS**

SINODALES:

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

Dr. Hiram Hernández López

Dra. Sarai Vega Rodríguez

---

---

---



Universidad Autónoma  
de San Luis Potosí

Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Ciencias Químicas

Maestría en Ciencias Químicas



**FACULTAD DE  
CIENCIAS QUÍMICAS**

## **Síntesis de anilinas sustituidas vía reducción de azidas y evaluación mecanística**

Comité tutorial:

---

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

---

Dr. Hiram Hernández López

---

Dra. Saraí Vega Rodríguez

San Luis Potosí, SLP.

2 de julio de 2021

**Comité Académico del Posgrado en Ciencias Químicas  
Facultad de Ciencias Químicas de UASLP**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por el alumno de maestría Gabriel Q.F.B. Felipe Briseño Velázquez, titulada "Síntesis de anilinas sustituidas vía reducción de azidas y evaluación mecanística", ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación. El examen de grado tendrá lugar el próximo 20 de julio del presente año, a las 11 horas en la Sala Audiovisual adjunta a la Biblioteca de posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP

**Atentamente**

---

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera  
Directora de tesis

---

Dr. Hiram Hernández López  
Co-Director de tesis

---

Dra Sarai Vega Rodríguez  
Comité tutelar extendido

## **Créditos Institucionales**

El programa de Maestría en Ciencia Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí que pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), registro 000519, en el nivel consolidado.

La presente tesis fue realizada en el Laboratorio de fotoquímica y síntesis de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, bajo la dirección de la Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

Durante la realización del proyecto el autor recibió la beca académica No. 654356 por parte del CONACyT.



Síntesis de anilinas sustituidas vía reducción de azidas y evaluación  
mecanística por Briceño Velazquez Gabriel Felipe se distribuye bajo  
una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-  
SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Y en aquellos días los hombres buscarán la muerte, pero no la hallarán; y ansiarán morir, pero la muerte huirá de ellos. **Apocalipsis 9:6**

## Agradecimientos:

- A la doctora Denisse, así como al doctor Hiram y la doctora Saraí por permitirme realizar este proyecto
- A mi madre por apoyarme con amor y cariño todos estos años
- A mis tías por todo su apoyo
- A mis primos por el cariño
- A carely y xitlalick por compartir los buenos y malos tiempos
- A flor por ser mi única compañía durante meses y su apoyo
- Al conacyt por la beca otorgada

# Contenido

1	Introducción .....	1
2	Marco teórico.....	2
2.1	Métodos de síntesis de aminas .....	2
2.2	Síntesis de Gabriel .....	3
2.3	Reducción de iminas y oximas.....	4
2.4	Reducción de grupos nitrilo.....	5
2.5	Reducción de grupos nitro .....	6
2.6	Reducción de azidas .....	7
2.6.1	Reducción de Staudinger .....	7
2.6.2	Reducción con $\text{SnCl}_2$ .....	8
2.6.3	Reducción con cobre .....	9
2.6.4	Reducción con $\text{BF}_3/\text{NaI}$ .....	9
2.7	Síntesis de azidas .....	10
2.7.1	Adición a la anilina.....	10
2.7.2	Reacciones de sustitución nucleofílica aromática (SNA).....	11
2.8	Mecanismo de reacción.....	12

2.9	Técnicas auxiliares .....	13
2.9.1	Marcaje isotópico .....	13
2.9.2	Calorimetría diferencial de barrido .....	14
2.9.3	Química cuántica .....	15
3	Objetivos .....	21
3.1	General .....	21
3.2	Específicos .....	21
4	Justificación .....	22
5	Material y equipos.....	23
6	Metodología .....	24
6.1	Síntesis de azidas .....	24
6.2	Recristalización 4-cianofenilazida.....	25
6.3	Recristalización 4-nitrofenilazida y 2-nitrofenilazida .....	25
6.4	dietil{[(3,4-difluorofenil)amino]metilideno}propanoetinoato .....	26
6.5	etil 6.7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3carboxilato.....	26
6.6	1-etil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo .....	27
6.7	1-etil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de difluoroborato	28
6.8	1-etil-                  6-fluoro-7-amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de difluoroborilo .....	28

6.9	Reducción mediante $\text{BF}_3/\text{NaI}$ .....	28
6.10	Pruebas con solventes .....	29
6.11	Secado de acetonitrilo .....	29
6.12	Marcaje isotópico .....	29
6.12.1	Armado del conjunto .....	29
6.12.2	Protocolo de marcaje .....	30
6.13	Obtención de espectros de IR .....	32
6.14	Estudio teórico.....	32
6.14.1	Optimización de la geometría y cálculo de frecuencias de vibración .....	33
7	Resultados y discusión .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.1	Reacción en diferentes solventes.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.1.1	Acetona.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.1.2	Cloroformo .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.1.3	Metanol .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.1.4	Acetonitrilo .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.2	Reducción de azida bencílica.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.3	Reducción de fenilazidas sustituidas.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.3.1	Reducción de 4-nitrofenilazida.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.3.2	Reducción de 4-cianofenilazida.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

7.3.3	Reducción de 2-Nitrofenilazida .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.4	Fuente de protones .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
8	marcaje isotópico .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
8.1.2	Quinolona ester de difluoroborato .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
8.2	Adición de agua .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
9	Consideraciones Finales .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
10	Conclusiones.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
11	Perspectivas .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
12	Anexos: caracterización de compuestos sintetizados .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
12.1	4-imino-3-iodociclohexa-1,5-dieno-1-carbonitrilo..	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
12.2	(4Z)-4-( <sup>2</sup> H) imino-3-iodociclohexa-1,5-diene-1-carbonitrilo	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
	(1Z)-6-iodo-4-nitrociclohexa-2,4-dien-1-( <sup>2</sup> H) imina y 4-nitro( <sup>2</sup> H <sub>2</sub> ) anilina .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
12.2.1	4-nitro( <sup>2</sup> H <sub>2</sub> )anilina.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
12.2.2	(1Z)-6-iodo-4-nitrociclohexa-2,4-dien-1-( <sup>2</sup> H)imina	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
12.3	1-etil6-fluoro-6-( <sup>2</sup> H <sub>2</sub> )-amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de difluoroborilo .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
12.4	6-iodo-2-nitrociclohexa-2,4-dien-1-imina .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
13	Bibliografía .....	35



## Tabla de ilustraciones

Esquema 1:reducción usando $\text{BF}_3/\text{NaI}$ .....	9
Esquema 2:Calorimetro diferencial de barrido .....	14
Esquema 3:azidas aromáticas sintetizadas .....	24
Esquema 4:equilibrio formas protonada y desprotonada de la 4-cianofenilazida y grafica de calculo de superficies de energía potencial .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 5: estado de transición calculado por qst2.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 6:Estructuras de partida para calculo qst3 adición eliminación	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 7:Grafico de coordenadas intrínsecas de reacción y estado de transición adición eliminación .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 9: mecanismo de reacción propuesto para la generación de 4-imino-3-iodociclohexa-1,5-dien-1-carbonitrilo.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 10: cálculo de superficies de energía potencial y estado de transición protonación de 4-imino-3-iodociclohexa-1,5-dien-1-carbonitrilo.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 11: calculo de superficies de energía potencial de liberación de yodo y formación de 4-aminobenzonitrilo .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 12:estructuras de entrada para calculo qst2 formación de 4-aminobenzonitrilo .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 13:estado de transición para la formación de 4-aminobenzonitrilo.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 14: mecanismo transposición de yoduro .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 15: estructuras iniciales para el calculo qst3 formación de N-yoduro de anilina .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 16: Estado de transición para la transposición de yodo y formación de n yoduro de anilina .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 17:Reducción vía nitreno .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Esquema 18:superficie de energía potencial para la liberación de HF	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

Esquema 19: Posibilidades de inserción de OH ..... **¡Error! Marcador no definido.**

Esquema 20: Resumen de pruebas con deuterio..... **¡Error! Marcador no definido.**

Gráfica 1: curso de la reacción para la formación de 4-imino-3-iodociclohexa-1,5-dien-1-carbonitrilo ..... **¡Error! Marcador no definido.**

Gráfica 2: curso de reacción para la formación de 4aminobenzonitrilo **¡Error! Marcador no definido.**

Mecanismo 1: Reducción de Staudinger ..... 8

Mecanismo 2: Síntesis de azidas aromáticas por diazotización ..... 10

Mecanismo 3: Síntesis de azidas aromáticas por SNA ..... 11

Mecanismo 4: Mecanismo de formación de benzofuroxano..... **¡Error! Marcador no definido.**

Mecanismo 5: Mecanismo propuesto de formación de imina para la 2-nitrofenilazida ..... **¡Error! Marcador no definido.**

Mecanismo 6: Formación de N-difluorato de eteneimina y HF **¡Error! Marcador no definido.**

Mecanismo 7: Mecanismo propuesto para la reducción de 4-nitrofenilazida ..... **¡Error!**

**Marcador no definido.**

Imagen 1: Presencia del núcleo de anilina en moléculas de uso generalizado..... 2

Imagen 2: Reacción de Gabriel..... 3

Imagen 3: Reducción de iminas y oximas..... 4

Imagen 4: Síntesis de bencilamina ..... 5

Imagen 5: Síntesis de anilina ..... 6

## Resumen

Las anilinas son una familia amplia de compuestos, con gran utilidad tanto a nivel industrial como en el laboratorio. La síntesis de anilinas por vía de reducción de azidas es una herramienta potente para la generación de aminas aromáticas en posiciones químicamente desactivadas. La reducción mediante  $\text{BF}_3/\text{NaI}$ , representa una alternativa barata y eficiente para reducir aminas aromáticas. No obstante, su mecanismo es desconocido. En la presente tesis, mediante marcaje isotópico y cálculos teóricos, se propone un mecanismo el cual involucra la generación de una imina como intermediario. Sin la generación de radicales libres. Evidenciando la identidad de los compuestos mediante FT-IR en combinación con el cálculo de frecuencias.

**Palabras clave:** anilina, azida, mecanismo,  $\text{BF}_3/\text{NaI}$ , marcaje isotópico, imina, reducción, Staudinger

## Abstract

Anilines are a wide family of compounds, with great utility both industrially and in the laboratory. The synthesis of anilines via azide reduction is a powerful tool for the generation of aromatic amines in chemically deactivated positions. Reduction by  $\text{BF}_3 / \text{NaI}$  represents a cheap and efficient alternative to reduce aromatic amines. However, its mechanism is unknown. In the present thesis, by means of isotopic labeling and theoretical calculations, a mechanism is proposed which involves the generation of an imine as an intermediate. Without the generation of free radicals. Evidence of the identity of the compounds by FT-IR in combination with the calculation of frequencies.

**Keywords:** aniline, azide, mechanism,  $\text{BF}_3 / \text{NaI}$ , isotopic labeling, imine, reduction, Staudinger

# 1 INTRODUCCIÓN

---

Las anilinas son un grupo de compuestos ampliamente utilizados en la industria como bloques de construcción de compuestos de orden superior, los cuales son utilizados de manera cotidiana por todos como lo pueden ser antibióticos, como la ciprofloxacina o polímeros como el kevlar .

Elas pueden ser obtenidas mediante una gran variedad de procedimientos de entre los cuales existe uno denominado aminación reductiva de azidas el cual permite introducir grupos amina a moléculas cuyas posiciones se encuentran desactivadas teniendo buenos rendimientos debido al poder nucleofílico del azida de sodio. No obstante, una vez que es introducido el grupo azida ha de ser reducido y entre los procedimientos mas interesantes podemos destacar la reducción mediante  $\text{BF}_3/\text{NaI}$  en condiciones de microondas, el cual permite en condiciones suaves una reducción eficiente y rápida si bien es útil su mecanismo es desconocido.

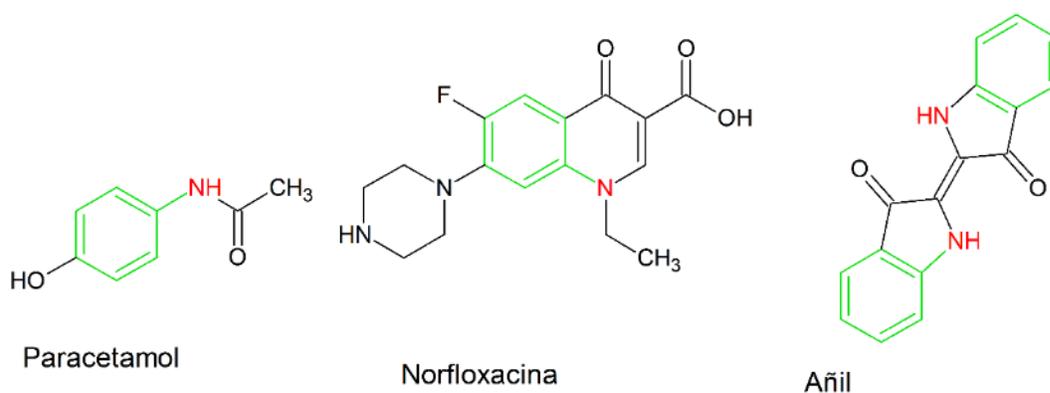
En la presente tesis de maestría se propone un mecanismo de reacción factible para la reducción de azidas aromáticas a anilinas catalizadas por  $\text{BF}_3/\text{NaI}$  bajo la radiación de microondas mediante el empleo de marcaje isotópico y calculos in silico, a fin de orientar futuras investigaciones en la reducción selectiva de azidas aromáticas.

## 2 MARCO TEÓRICO

---

### 2.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE AMINAS

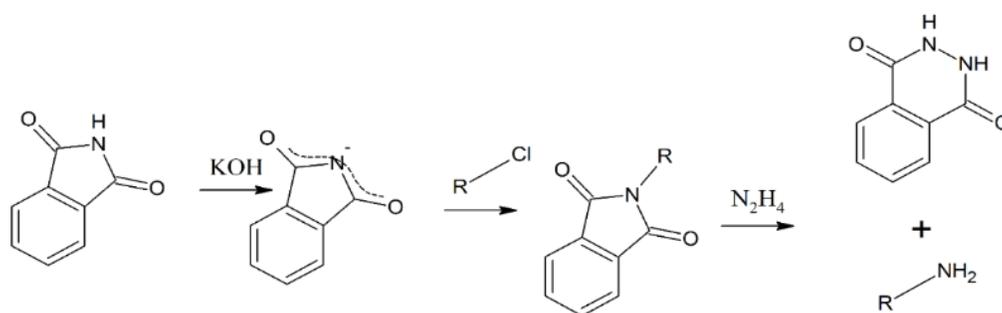
En marzo de 1956, Henry Perkin realizó la primera síntesis de un colorante a partir de la anilina. Desde aquel año ha surgido una gran cantidad de derivados de anilinas con importancia industrial, principalmente como colorantes y fármacos. Algunos ejemplos son el paracetamol, la norfloxacinina o el añil entre muchos otros (Imagen 1). A continuación, se presenta una recopilación de algunos métodos de síntesis para la obtención de anilinas.



*Imagen 1: presencia del núcleo de anilina en moléculas de uso generalizado*

## 2.2 SÍNTESIS DE GABRIEL

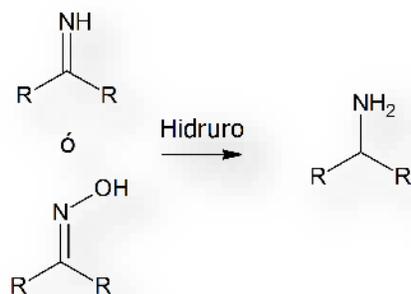
Descrita por el químico alemán Siegmund Gabriel, dentro de sus diversos trabajos de investigación, la cual consiste en hacer reaccionar un halogenuro de alquilo con el ion ftalamidato, el cual se genera de la reacción ácido-base de la ftalimida. La carga generada es estabilizada mediante la resonancia de los carbonilos vecinales al grupo amida. Posteriormente el ftalamidato sustituido es reducido a amina mediante el uso de la hidracina; teniendo como subproducto el ftalato de hidracina (Morrison & Boyd, 1998).



*Imagen 2:Reaccion de Gabriel*

### 2.3 REDUCCIÓN DE IMINAS Y OXIMAS

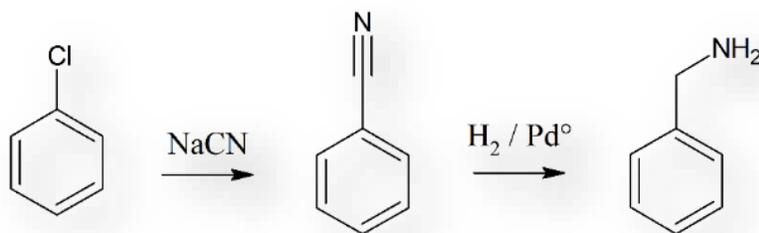
Las iminas y oximas son el producto de la reacción de un grupo carbonílico de aldehído o cetona con el amoníaco o la hidroxilamina, respectivamente. Posteriormente son reducidas a aminas mediante el uso de agentes como el hidruro de litio y aluminio (Fox & Whitesell, 2000).



*Imagen 3: Reducción de iminas y oximas*

## 2.4 REDUCCIÓN DE GRUPOS NITRILO

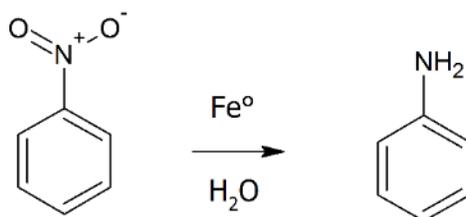
El ion cianuro es un nucleófilo bastante fuerte el cual puede realizar reacciones de sustitución nucleofílica con buenos centros electrofílico como cloruros de alquilo o arilo, obteniéndose nitrilos alifáticos o aromáticos. Estos nitrilos pueden ser reducidos a aminas mediante hidrogenación catalítica o bien con el uso de hidruros. Esta síntesis presenta la peculiaridad aumentar el número de carbonos en el producto al generar un enlace C-C (Imagen 4:síntesis de bencilamina ) (McMurry, Mondragón, & Pozo, 2008).



*Imagen 4:síntesis de bencilamina*

## 2.5 REDUCCIÓN DE GRUPOS NITRO

Los compuestos aromáticos nitrados pueden ser obtenidos mediante las reacciones de nitración del benceno o sus derivados por medio de una sustitución electrofílica aromática (SEA) interviniendo generalmente una mezcla nitrante de ácido nítrico y el ácido. La reducción del compuesto nitrados se puede realizar mediante hidrogenación catalítica, con la reacción de hidruros o con metales como hierro y estaño (Imagen 5: síntesis de anilina). (Rappoport, 2007)



*Imagen 5: síntesis de anilina*

## 2.6 REDUCCIÓN DE AZIDAS

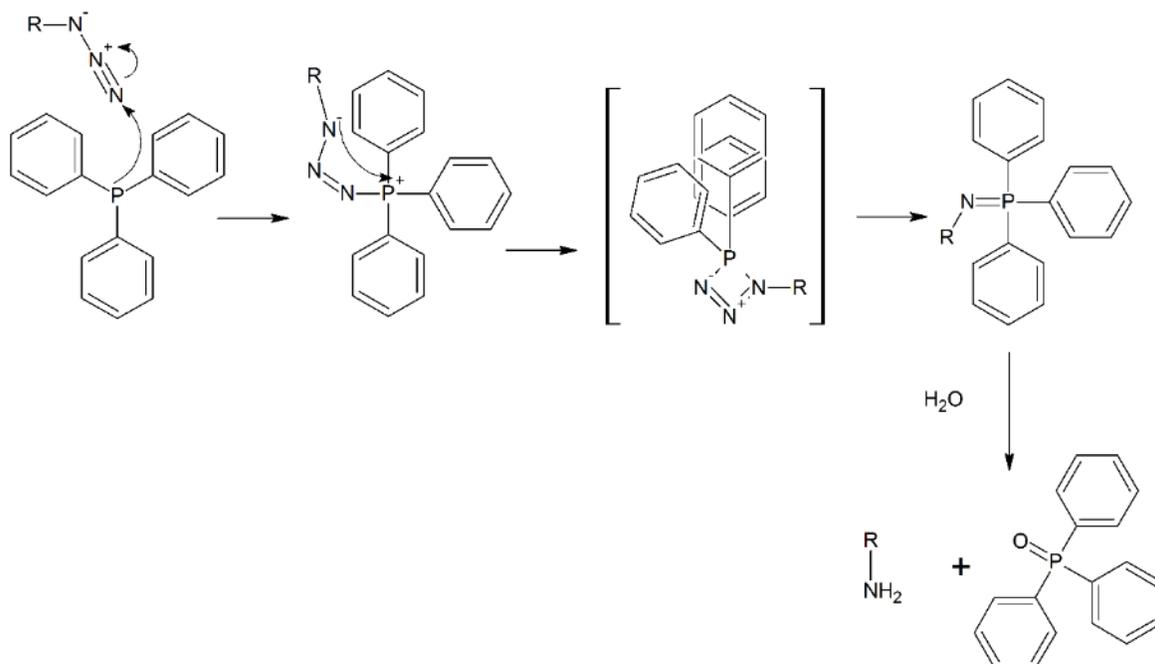
Los azidas son nucleófilos fuertes que pueden reaccionar a través de la sustitución nucleofílica aromática (SNA) para sustituir grupos halogenuro en compuestos aromáticos. Estas azidas aromáticas pueden ser reducidas a aminas mediante el uso de reacciones como la reducción de Staudinger. O pueden ser reducidas al nitreno con el uso de catalizadores metálicos, ácidos de Lewis, termólisis o fotólisis.(Sefan bräse, 2010)

A continuación, se describen algunos métodos de reducción relevantes para el buen desarrollo de la tesis.

### 2.6.1 Reducción de Staudinger

El científico Irakí Hermann Staudinger, premio Nobel de Química en 1953, publicó por primera vez en 1919 la reacción entre una azida y la trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) para producir un intermediario iminofosforano, el cual por hidrólisis de un azailuro de fósforo produce un óxido de fosfina y una amina primaria, con desprendimiento de nitrógeno gaseoso (Staudinger & Meyer, 1919)( Mecanismo 1). Posteriormente, Brichkin y colaboradores retomaron la reacción para estandarizar un método para la obtención de anilinas a partir de azidas (Brichkin, Smirnov, Alfimov, Naydenova, & Avramenko, 1980). En 2016, Rodríguez Gutiérrez R. y colaboradores estudiaron la síntesis de derivados de 7-aminoquinolonas

partiendo de 7-azido-quinolonas, encontrando que las mejores condiciones de reacción fueron una relación azida:PPh<sub>3</sub> de 1:3 y una relación de disolventes de 1:1:1 de THF:H<sub>2</sub>O:MeOH (Irving Rubén Rodríguez Gutiérrez & Leyva ramos, 2016).



*Mecanismo 1: Reduccion de staudinger*

2.6.2 Reducción con SnCl<sub>2</sub>

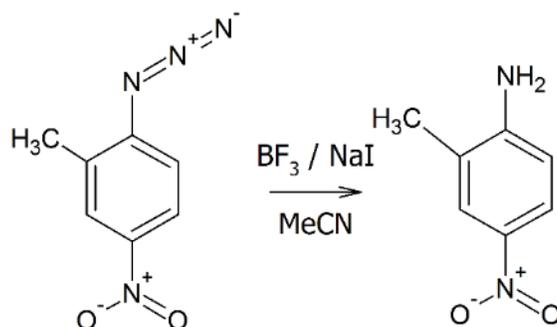
En 1893 Samarendra N. y colaboradores reportaron la reducción de diversos grupos azida a aminas con el uso de cloruro estánico. En la cual, se reporta una reacción exotérmica que es el resultado del desprendimiento de nitrógeno elemental en forma de burbujas con la consecuente liberación de ácido clorhídrico; debido a estos subproductos es necesaria la neutralización del medio de reacción (Maiti, Singh, & Micetich, 1986).

### 2.6.3 Reducción con cobre

En 2013 Hanjing Peng y colaboradores publicaron la reducción de aril-azidas mediante el empleo de cobre como catalizador con la formación de un intermediario nitreno; dicha reacción se llevó acabo en una mezcla de disolventes polares (DMSO/H<sub>2</sub>O), lo que permitió generar como producto final la correspondiente amina. Sin embargo, dado que el disolvente tiene, además, la capacidad de actuar como un nucleófilo, se tiene como producto secundario una dimetilsulfamida. (Peng et al., 2013)

### 2.6.4 Reducción con BF<sub>3</sub>/NaI

Kamal Ahmed, y colaboradores publicaron una eficiente reducción de grupos azida a grupos amino mediante el uso de trifloruro de boro y yoduro de sodio, donde se propone la generación de grupos imina como una alternativa a las reacciones Aza-Wittig y de esta manera obtener las iminas; o simplemente, cuando los grupos se encuentran libres, una amina aromática.(Esquema 1) Esta reacción presenta la ventaja, con respecto a la reducción de Staudinger, de que los reactivos son fácilmente eliminados del medio de reacción al ser lavados con agua o simplemente evaporados. (Kamal, Shankaraiah, Markandeya, & Sanjeeva Reddy, 2008).



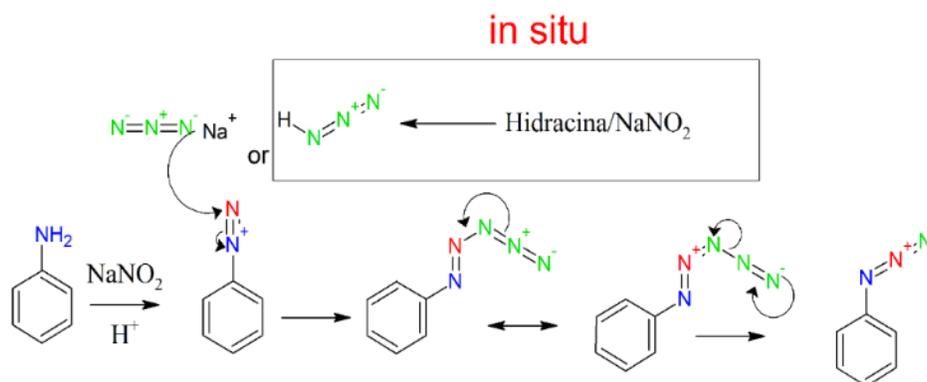
*Esquema 1:reducción usando BF<sub>3</sub>/NaI*

Esta última reacción es el objeto de estudio para el presente proyecto de investigación. Debido a que la materia prima de esta reducción es las azidas, en el siguiente apartado se mencionará las principales metodologías de síntesis.

## 2.7 SÍNTESIS DE AZIDAS

### 2.7.1 Adición a la anilina

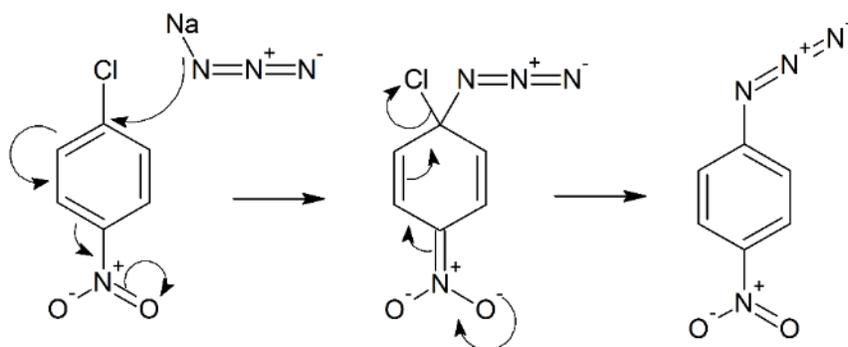
La anilina puede reaccionar con nitrito de sodio para generar una sal de diazonio que posteriormente reacciona con azida de sodio o ácido hidrazoico, generado *in situ* por la reacción entre la hidracina y el nitrito de sodio, para dar origen a un intermediario de 5 miembros el cual libera nitrógeno molecular para generar así el grupo azida. Esta propuesta mecanística fue corroborada debido a que la presencia de diferentes grupos sustituyentes, tanto electroattractores y electrodonadores, no afectan el rendimiento de reacción. Si el mecanismo fuera una SNA del grupo azida por el grupo diazonio se observaría diferencia en la reactividad dependiendo de la naturaleza del sustituyente (de Loera Carrera, Leyva, & Cataño, 2009)



Mecanismo 2: síntesis de azidas aromáticas por diazotización

## 2.7.2 Reacciones de sustitución nucleofílica aromática (SNA)

Un método para sintetizar las azidas aromáticas son las reacciones de SNA, la cual requiere la presencia de un buen grupo saliente, generalmente un halógeno, y un grupo electroattractor en posición *orto* y/o *para* que favorezca la reacción. Normalmente se considera que las reacciones de SNA tienen bajos rendimientos puesto que en ella se involucra la entrada de electrones a un anillo que ya contiene electrones dada la deslocalización causada por las formas resonantes del anillo, sin embargo el uso de un nucleófilo fuerte, como azida de sodio, genera buenos rendimientos en condiciones de reacción suaves. El mecanismo de reacción se describe en la imagen. (Sefan bräse, 2010)



*Mecanismo 3: Síntesis de azidas aromáticas por SNA*

El conocer la reactividad de las reacciones químicas, en este caso la reducción de azidas a aminas, es crucial para predecir la aplicación, ventajas y desventajas. Una forma de estudiar la reactividad de las moléculas es por medio del análisis de su mecanismo de reacción.

## 2.8 MECANISMO DE REACCIÓN

En química orgánica el mecanismo de reacción es la representación de los pasos que se llevan a cabo para la formación del producto, incluyendo intermediarios y estados de transición, así como el movimiento de los electrones en el sistema. Los pasos deben estar ordenados en secuencia lógica con la finalidad de explicar el comportamiento de la reacción y si existe la posible formación de productos secundarios.

Para elucidar el mecanismo no existe un manual ni procedimiento exacto, la propuesta mecanística se basa en el análisis de la reacción por técnicas espectrométricas modificando las condiciones de reacción para identificar indirectamente la reactividad de las moléculas.(Maskill, 2006).

Por otro lado, existen técnicas auxiliares que se pueden utilizar de forma paralela o como un complemento, para evidenciar los cambios que ocurren durante la reacción algunos ejemplos se describen a continuación:

## 2.9 TÉCNICAS AUXILIARES

### 2.9.1 Marcaje isotópico

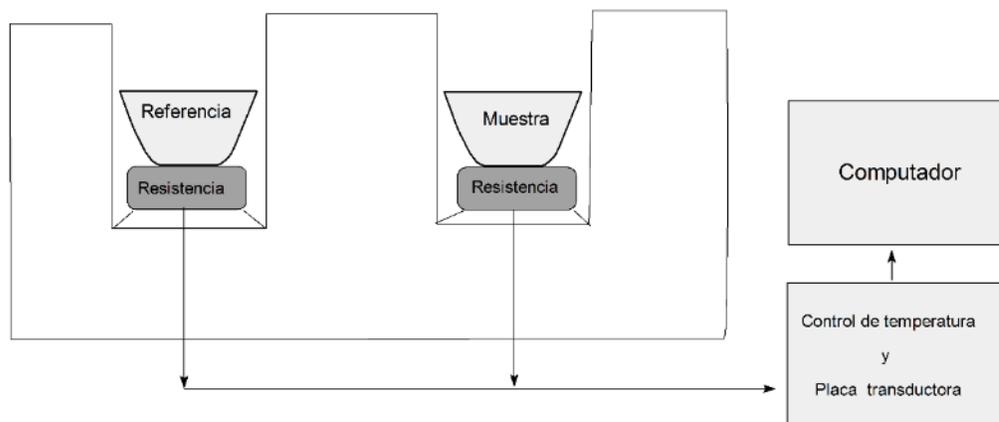
El marcado isotópico es una técnica para rastrear átomos en el transcurso de una reacción o en una secuencia de reacciones químicas. Dentro de las moléculas, se incluyen artificialmente isótopos poco abundantes; los cuales son identificados por medio de espectrometría de masas dada su diferencia en  $M/Z$  con los isótopos más abundantes, o por medio de espectrometría de infrarrojo dado que presentan cambio en las frecuencias de vibración (Adamson, Martín Guzmán, & Munné Navarro, 1979).

Existen dos posibilidades al usar esta técnica, el marcaje mediante isótopos estables (deuterio o carbono 13) o el uso de isótopos radioactivos como el tritio. Estos últimos además de ser trazables por técnicas espectrométricas pueden ser rastreados por técnicas radiométricas al medir la radiación generada cuando estos decaen, lo que se conoce como técnica como marcado radioisotópico.

## 2.9.2 Calorimetría diferencial de barrido

Es una técnica de análisis térmico ampliamente utilizada para medir diferencias en entalpía debidas a cambios en las propiedades físicas y químicas. Esta técnica permite determinar la cantidad de calor que una sustancia absorbe o libera del medio cuando es mantenida a temperatura constante o cuando es calentada a velocidad constante.

La técnica experimentalmente consiste en equilibrar la energía entre la muestra y una referencia, generalmente aire, contenidas en unas cápsulas. Por lo que si ocurre un proceso endotérmico o exotérmico en la muestra el instrumento compensará la energía necesaria para mantener las capsulas isotérmicas y dicho cambio es registrado por el equipo con lo cual es posible calcular la energía que requiere cada reacción (Esquema 2:Calorimetro diferencial de barrido).



*Esquema 2:Calorimetro diferencial de barrido*

En los últimos años la química computacional ha sido de ayuda para comprobar la reactividad de las moléculas, así como identificar los estados de transición usando técnicas basadas en teoría de densidades funcionales o teoría de perturbaciones, o mediante cualquier método teórico que permita la optimización de las estructuras químicas.

### 2.9.3 Química cuántica

La química cuántica es la rama de la fisicoquímica la cual pretende, mediante la mecánica cuántica y teoría de campos describir matemáticamente el comportamiento de la materia a escala molecular. Dentro de la química cuántica se estudian el comportamiento de átomos y moléculas con el objetivo de predecir o explicar las propiedades de la materia, como propiedades ópticas, eléctricas, magnéticas y mecánicas, así como su reactividad química, sus propiedades redox entre otras (Levine, González Ureña, & Rey Gayo, 2010).

#### 2.9.3.1 Química computacional

La química computacional es una rama de la química cuántica que tiene el objetivo de estudiar propiedades de las moléculas y átomos como frecuencias de vibración, absorción UV-Vis, reactividad, entre muchas otras. Basándose total o parcialmente en los modelos generados por la química cuántica que a su vez son basadas en las leyes fundamentales de la física (Cuevas & Cortés, 2003).

Esto permite estudiar fenómenos químicos en un ambiente computacional como complemento o como punto de partida para explicar reacciones y compuestos obtenidos experimentalmente.

Generalmente para estudiar la estructura molecular suelen tomarse dos caminos: la mecánica molecular y los métodos electrónicos. En ambos casos se obtienen la energía de un arreglo particular de átomos y la optimización de estructuras para alcanzar la geometría de mínima energía.

#### 2.9.3.1.1 Mecánica molecular

Los modelados de mecánica molecular utilizan las ecuaciones de la física clásica para predecir la estructura y propiedades de las moléculas. El método considera parámetros como las constantes de fuerza de tensión y flexión de enlace, así como, las interacciones interatómicas de átomos no enlazados, para construir una expresión de la energía potencial, como función de la posición de los átomos.

La mecánica molecular, se utiliza para calcular, los cambios de energía de una molécula o superficie, los cuales se mencionan a continuación. La suma de estas contribuciones, constituye la energía potencial mecánica, también llamada energía estérica.

- Cambio de energía debido al estiramiento de enlace
- Flexión del ángulo de enlace
- Flexión OOP
- Torsión en torno a los enlaces
- Atracciones y repulsiones entre átomos no ligados
- Interacciones electrostáticas entre átomos

Existen muchos métodos de mecánica molecular distintos. Y cada uno se caracteriza por un campo de fuerza particular teniendo las siguientes componentes:

- Un conjunto de funciones, que describe como varía la energía de la molécula con respecto a la localización de los átomos.
- Una serie atómica, que define cada átomo en un contexto específico definido.
- Uno o más juegos de parámetros para correlacionar las características atómicas con la energía y los datos estructurales (Leach, 1997).

#### 2.9.3.1.2 Métodos de estructura electrónica

Los métodos de estructura electrónica, utilizan como base para los cálculos las leyes de la mecánica cuántica, en lugar de la física clásica. La mecánica cuántica establece que, la energía y cualquier otra propiedad del sistema, puede ser obtenida, por la resolución de la ecuación de Scrödinger independiente del tiempo:

$$\hat{H} \Psi = E \Psi$$

*Ecuación 1: Ecuación de scrödinger*

Donde  $\psi$  es la función de onda que depende de las coordenadas cartesianas y del spin de las partículas  $\hat{H}$  es el hamiltoniano , operador que representa la energía total del sistema.

La ecuación de Scrödinger tiene muchas soluciones, las cuales corresponden a diferentes estados estacionarios y el estado de menor energía, corresponde al estado basal.

La ecuación de Scrödinger, no puede ser resuelta exactamente para átomos distintos del hidrogeno y los hidrogenoides por lo cual es necesario recurrir a aproximaciones. El enfoque matemático da origen a distintos métodos. (Foresman & Frisch, 2015)

### 2.9.3.2 Métodos semiempíricos

Utilizan parámetros derivados de datos experimentales para simplificar la solución aproximada de la ecuación de Schrödinger, considerando únicamente los electrones de valencia. (Levine et al., 2010)

### 2.9.3.3 Hartree - fock

Es el más simple de los métodos ab initio ya que se utiliza un solo determinante y solo considera los orbitales ocupados. No considera efectos de correlación electrónica. Normalmente se usa como un modelado inicial. Genera buenos cálculos para obtener estructuras y frecuencias vibracionales de moléculas estables y algunos estados de transición.

Se utiliza para sistemas abiertos y cerrados o con número impar de electrones. (Wiberg, 1986)

### 2.9.3.4 DFT

Para este caso específico la energía total es expresada en términos de la densidad electrónica total en lugar de una función de onda. Los métodos de DFT suelen ser muy precisos con un bajo costo computacional que si bien es mayor que el de HF es definitivamente menor que el de los métodos MP2 o CCSD. (Foresman & Frisch, 2015)

En 1964 Hohenberg y Kohn probaron un teorema que establece que para moléculas con estados basales no degenerados, la energía del estado basal, la función de onda y las demás propiedades electrónicas son determinadas únicamente por la densidad electrónica por lo

que se puede decir que la energía del estado basal es funcional de la densidad electrónica (Karthikeyan & Vyas, 2014)

#### 2.9.3.5 Moller y plesset

Mollery plesset , en 1934, propusieron una alternativa para resolver el problema de la correlación electrónica su método se basa en la teoría de rayleigh – scrodinger en el cual el hamiltoniano es expresado como la suma de un hamiltoniano de orden cero. El cual puede ser calculado mediante el método de hartree- fock y una perturbación

Donde  $\lambda$  es un parámetro que puede variar entre 0 y 1. Tanto en la función de onda, como la energía dependen de lambda y estas se expanden en series de Taylor, en potencias de lambda.(Karthikeyan & Vyas, 2014)

#### 2.9.3.6 Cúmulos acoplados

La ecuación fundamental de la teoría CC se representa a continuación

$$\psi = e^T \Phi^0$$

*Ecuación 2: Ecuacion de la teoria CC*

Donde:  $\psi$  es la función de onda del estado fundamental

$\Phi^0$  es la función de onda HF del estado fundamental normalizada

El operador  $e^T$  se define mediante el desarrollo de la siguiente serie de Taylor

$$e^T = 1 + \hat{T} + \frac{\hat{T}^2}{2!} + \frac{\hat{T}^3}{3!} + \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\hat{T}^k}{k!}$$

*Ecuación 3: serie de Taylor operador e*

Y el operador de clúster  $\hat{T}$  se define como  $\hat{T} = t_1 + t_2 + \dots + t_n$ , donde  $n$  es el número de electrones de la molécula.

El operador de excitación de la partícula  $t_1$  y el operador de excitación de dos partículas  $T_2$  se definen en la siguiente ecuación:

$$\hat{T}_1 \Phi_0 = \sum_{a=n+1}^{\infty} \sum_{i=1}^n t_i^a \Phi_i^a \quad \text{y} \quad \hat{T}_2 \Phi_0 = \sum_{b=a+1}^{\infty} \sum_{a=n+1}^{\infty} \sum_{j=i+1}^n \sum_{i=1}^{n-1} t_{ij}^{ab} \Phi_{ij}^{ab}$$

*Ecuación 4: operador de excitación de partícula*

Donde  $t$  es un valor numérico cuyo valor depende de  $i$  y de  $a$   $\Phi$  es un determinante de Slater donde los espín-orbitales ocupados,  $i$  y  $j$ , son sustituidos por los espín-orbitales virtuales,  $a$  y  $b$ , llamada sustitución doble (ccsd)

Con estos métodos se obtiene el máximo grado de precisión, pero son los más costosos computacionalmente, tanto que solo son practicables a moléculas pequeñas y con equipos de cómputo muy poderosos. (Leach, 1997)

## 3 OBJETIVOS

---

### 3.1 GENERAL

- Elucidar un mecanismo viable para la reducción de azidas aromáticas usando  $\text{BF}_3/\text{NaI}$

### 3.2 ESPECÍFICOS

- Identificar de la fuente de protones dentro de la reacción
- Estudiar teóricamente los posibles intermediarios de la reducción
- Identificar los efectos de diferentes grupos sustituyentes dentro de los anillos
- Aislar y caracterizar los intermediarios

## 4 JUSTIFICACIÓN

---

El presente proyecto pretende centrarse en la búsqueda de un mecanismo viable, para la reducción de azidas aromáticas a aminas mediante el uso de  $\text{BF}_3/\text{NaI}$ . Con anterioridad en otros proyectos se había utilizado esta reacción para reducir 7-azido quinolonas en 7-amino quinolonas, como una alternativa a la reducción de Staudinger la cual a pesar de ser efectiva involucra el uso de trifenilfosfina, que es difícil de eliminar debido a que es parcialmente soluble en la gran mayoría de los disolventes, además de tener afinidad por el vidrio (Velazquez, 2017).

La reducción con  $\text{BF}_3/\text{NaI}$  asistida por radiación de microondas da resultados de buenos a excelentes. Sin embargo, en la bibliografía no se reporta el mecanismo de reacción por el cual ocurre la reducción, por lo que en este proyecto se propone hacer un estudio detallado de la reacción, de manera experimental y teórica para proponer un mecanismo factible que permita tener un mejor entendimiento de la reacción, sus limitaciones y posibles usos alternos.

## 5 MATERIAL Y EQUIPOS

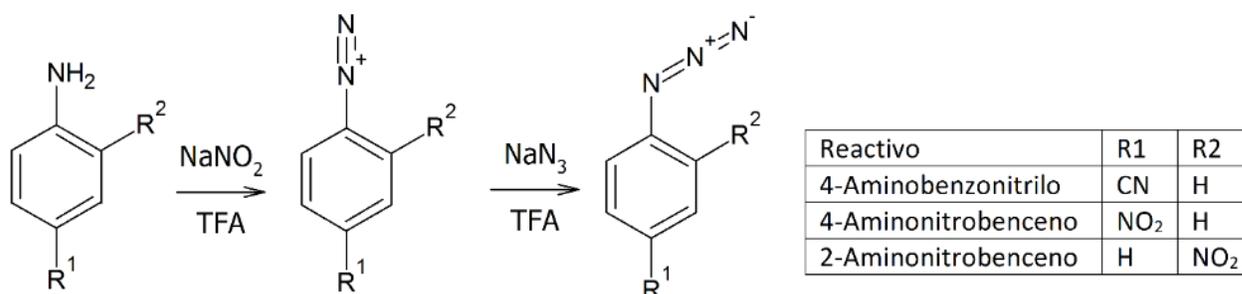
Reactivo	Marca
4-aminobenzonitrilo	Sigma - aldrich
4-aminonitrobenzono	Sigma - aldrich
2-aminonitrobenzono	Sigma - aldrich
Nitrito de sodio	Química Monterey
Ácido trifluoroacético	Sigma - aldrich
Eterato de trifluoro boro	Sigma - aldrich
Yoduro de sodio	Fermont
HCl	Meyer
Acetonitrilo ACS	Golden bell
Nitrógeno industrial	INFRA
Eoxietilmalonato de dietilo	Sigma - aldrich
3,4-difluoroanilina	Sigma - aldrich
Azida de sodio	Sigma - aldrich
Bromuro de bencilo	Sigma - aldrich
Difeniléter	Sigma - aldrich
Hidruro de calcio	Sigma - aldrich
Oxido de calcio	Fermont
Acetonitrilo-D3	Sigma - aldrich
iodoetano	Sigma - aldrich
Acetona	JT baker
cloroformo	Fermont
metanol	JT baker
DMF Anhidro	Sigma - aldrich
Carbonato de potasio	Fermont

Equipos	Marca
Diamond ATR-IR	Termo nicolelet ominic i-s10
UV-Vis	jenway
Rotavapor	Buchi
Reactor de microondas	CEM MARS 6 síntesis
CPU	AMD Ryzen Thedripper 12 nucleos

## 6 METODOLOGÍA

### 6.1 SÍNTESIS DE AZIDAS

En un matraz bola se colocaron 500 mg de la anilina (4-aminobenzonitrilo, 4-aminonitrobenceno o 2-aminonitrobenceno), se disolvió en la mínima cantidad de ácido trifluoroacético (TFA) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa 2M de  $\text{NaNO}_2$  hasta alcanzar 5 equivalentes en relación con la azida, dejándolo reaccionar en un lugar protegido de la luz por 1 hora. Posteriormente, se agregaron gota a gota 5 equivalentes de una solución 2M de  $\text{NaN}_3$  observándose la liberación de nitrógeno gas y la formación de un precipitado espumoso de color blanco. La mezcla de reacción se dejó agitando por 2 horas y se recuperó el producto por medio de filtrado a vacío (Esquema 3:azidas aromáticas sintetizadas).



Esquema 3:azidas aromáticas sintetizadas

## 6.2 RECRISTALIZACIÓN 4-CIANOFENILAZIDA

En un tubo de cristal con la superficie modificada se colocaron 500 mg de 4-cianofenilazida con 5 mL de MeOH. Se introdujo el tubo dentro de un baño ultrasónico hasta disolución completa. Posteriormente, se dejó enfriando a  $-10^{\circ}\text{C}$  por al menos 2 horas observándose la formación de cristales con forma de finas agujas, los cuales se recuperaron mediante filtración a vacío y fueron secados de los rastros de humedad por flujo de nitrógeno seco. Se analizó por CCF e IR.



*Fotografía 1: Cristales 4-cianofenilazida*

## 6.3 RECRISTALIZACIÓN 4-NITROFENILAZIDA Y 2-NITROFENILAZIDA

Se colocaron 500 mg de 4-nitrofenilazida o 2-nitrofenilazida con 6 ml de MeOH dentro de un tubo de cristal con la superficie modificada, se introdujo el tubo dentro de baño ultrasónico hasta lograr la solubilización completa, posteriormente se dejó enfriando a  $-6^{\circ}\text{C}$  en baño de hielo, por al menos 2 horas observándose la formación de cristales con forma cuadrada, los cuales se recuperaron mediante filtración a vacío y fueron secados de los

rastros de humedad por flujo de nitrógeno seco. caracterizando CCF y espectrometría de ATR-IR.

#### 6.4 DIETIL{[(3,4-DIFLUOROFENIL)AMINO]METILIDENO}PROPANOETINOATO

Se colocaron en un sistema a destilación 2ml de 3,4-difluoroanilina con 4.1 ml de etoximetilenmalonato de dietilo a 110°C -120°C por 2 horas con agitación constante en un baño de aceite, observándose la destilación de etanol. se permitió enfriar la mezcla produciendo un sólido café el cual se recristalizó en 20ml de n-hexano, formándose la formación de cristales blancos en forma de agujas. El producto se caracterizó mediante espectrometría de IR.

#### 6.5 ETIL 6.7-DIFLUORO-4-OXO-1,4-DIHIIDROQUINOLINA-3CARBOXILATO

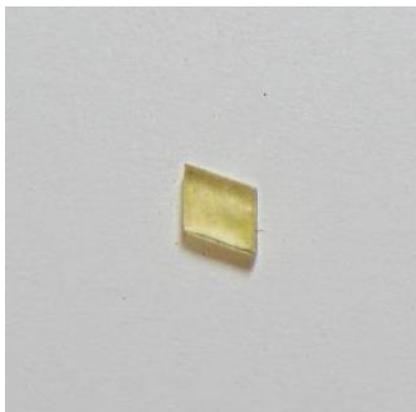
Se colocaron 35 ml de difenileter a reflujo, hasta llegar a una temperatura de 200°C mediante un baño de aceite, agregando lentamente 6 gramos de acrilato observándose o el desprendimiento de vapores blancos, se elevó la temperatura hasta los 260°C, observándose al corto tiempo explosiones dentro del matraz, se mantuvo la temperatura por un tiempo de 5 horas. Al finalizar el tiempo se dejó el matraz reposar por un mínimo de 10 horas al término del plazo se observó un precipitado de color crema el cual se filtró a vacío, el producto se llevó a reflujo por 20 min en etanol posteriormente dejándolo enfriar a temperatura ambiente para finalmente filtrar a vacío una vez más el precipitado. El producto se caracterizó por IR.

## 6.6 1-ETIL-6,7-DIFLUORO-4-OXO-1,4-DIHIDROXIQUINOLINA-3-CARBOXILATO DE ETILO

Se colocaron dentro de un matraz de 3 bocas: 2.53g de la quinolina difluorada anhidra con 3.45g de  $K_2CO_3$  y 3ml de Etl en 20 ml de DMF anhidro. Al matraz se un condensador tapado en su boca central y un par de septum en las bocas secundarias conectando por medio de estas últimas una entrada de nitrógeno seco y una trampa de aceite mineral.

El sistema se inundó con nitrógeno seco y se llevó a una temperatura de  $90^\circ C$  mediante el uso de una manta de calentamiento equipada con un control automático de temperatura y se mantuvo por 10 horas.

Al finalizar el tiempo de reacción se eliminó el  $KHCO_3$  mediante filtración a vacío y se dejó reposar el medio por un mínimo de 24 horas observándose la formación de cristales en forma de prisma cuadrangular irregular, transparentes y de color amarillo (Fotografía 2). El producto se caracterizó mediante IR.



*Fotografía 2: Monocristal de 1-etil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo*

#### 6.7 1-ETIL-6,7-DIFLUORO-4-OXO-1,4-DIHIIDROXIQUINOLINA-3-CARBOXILATO DE DIFLUOROBORATO

Se colocaron 6 ml de dietiléter en posición de reflujo hasta llegar a los 200°C agregando 400 mg de quinolona difluorada una vez incorporada se agregaron 197µl de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Manteniendo las condiciones de reacción por 20 min al terminar se dejó reposar el matraz hasta alcanzar la temperatura ambiente mostrándose la precipitación de un polvo blanco

El producto se filtró a vacío y se lavó mediante hexano frío. finalmente se caracterizó el producto mediante IR

#### 6.8 1-ETIL-6-FLUORO-7-AMINO-4-OXO-1,4-DIHIIDROXIQUINOLINA-3-CARBOXILATO DE DIFLUOROBORILO

Se colocaron en un sistema a reflujo 300mg de quinolona ester de difluoroborato y 66 mg de  $\text{NaN}_3$  en 2ml de DMF manteniendo una temperatura de 60°C durante 35 minutos al termino se agregaron 3ml de agua fría para forzar la precipitación. El producto se caracterizó mediante IR

#### 6.9 REDUCCIÓN MEDIANTE $\text{BF}_3$ /NAI

Se colocaron 10 mg de azida con 1 ml de acetonitrilo seco con 3 equivalentes de NAI y 3 equivalentes  $\text{BF}_3$  en un tubo dentro del reactor de microondas a 40w durante 13 min. Monitoreando la reacción mediante CCF con una fase móvil de cloroformo/hexano 80/20

## 6.10 PRUEBAS CON SOLVENTES

Se colocaron 10mg de azida en 1 ml de cada solvente con 3 equivalentes de NaI y 3 equivalentes  $\text{BF}_3$  en un tubo dentro del reactor de microondas a 40w con agitación constante durante 13 min.

## 6.11 SECADO DE ACETONITRILLO

500 mL de acetonitrilo grado A.C.S se destiló por duplicado en el rotavapor. Al destilado se le agregaron 10 gramos de CaO y se dejó reposar por 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se volvió a destilar. Se tomaron 100mL del acetonitrilo pre-secado y se agregaron 100mg de  $\text{CaH}_2$  bajo atmósfera de nitrógeno y se dejó reposar por una hora con agitación constante. A continuación, se destiló hasta sequedad el acetonitrilo seco mediante un aparato de destilación simple acoplado a flujo de nitrógeno seco.

## 6.12 MARCAJE ISOTÓPICO

### 6.12.1 Armado del conjunto

Se monto dentro del reactor de microondas un matraz de dos bocas el cual en su boca principal se conectó un condensador de tipo columna de aire mediante el cual, en el exterior del reactor se acoplo una trampa de hielo, para recuperar el solvente y una trampa de aceite mineral para evitar la entrada de aire y humedad así mismo al final del conjunto se conectó una bomba de vacío de tipo rotativo libre de lubricación para evacuar el sistema.

En la boca secundaria se colocó un tapón tipo septum de hule con el objetivo de ser el puerto de entrada de gas nitrógeno seco.



*Fotografía 3: Exterior de reactor de marcaje*



*Fotografía 4: Interior de reactor de marcaje*

Dentro de un ampúla de vidrio ámbar abierta se colocaron 40 mg del azida con 3 equivalentes de ioduro de sodio, dicha ampúla fue introducida en un desecador a vacío durante un mínimo de 12 horas.

#### 6.12.2 Protocolo de marcaje

Dentro del ampúla que contenía la muestra y el NaI se colocó 1 mL de MeCN-D<sub>3</sub> bajo atmosfera de nitrógeno seco, se cubrió el ampúla con Parafilm para evitar la entrada de humedad, y el compuesto se solubilizó mediante sonicación. Finalmente, el exterior del ampúla se secó y limpio con acetona seca.

Una vez preparada la solución, se introdujo el ampúla dentro del matraz de 2 bocas del sistema mencionado en el apartado 5.5.1 y se agregaron 3 equivalentes de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. Se

introdujo el nitrógeno y se llevó a vacío para garantizar la atmósfera inerte. Posteriormente, se dejó que el nitrógeno dentro del sistema alcanzará la presión atmosférica y se retiró la línea de gas del sistema.

El matraz se sometió a radiación de microondas, siguiendo el protocolo que se detalla en la (Tabla 1).

*Tabla 1: protocolo para la reducción asistida por microondas*

Fase	Potencia (W)	Tiempo(min)	Condiciones (presión)
Reacción	40	13	Atmosférica
Evaporación lenta	70	5	Atmosférica
Evaporación rápida	80	10	-20 mm Hg
Evaporación total	300	13	-40 mm Hg

Durante las fases de evaporación, se observó la destilación del MeCN en la trampa de hielo seco. Posterior a la evaporación total, se cerró el sistema para evitar la entrada de aire y se volvió a introducir nitrógeno seco hasta igualar la presión atmosférica.

Finalmente se desacoplo el matraz y se extrajo el ampula, manteniendo el flujo de nitrógeno. El ampula se selló a la flama mediante el uso de un soplete de gas butano.

### 6.13 OBTENCIÓN DE ESPECTROS DE IR

En el espectrómetro de IR, se retiró el accesorio básico y se colocó el ATR de diamante. Se limpio la lente con acetona seca. Una vez se evaporo totalmente se determinó el espectro de fondo que, al ser una muestra en polvo, corresponde con el espectro del aire. Una vez obtenido el fondo. Se coloco la muestra en el ATR y se realizó la medición del espectro. Para el caso de las muestras deuteradas se realizó el mismo procedimiento, con la única diferencia, de realizarse lo más rápido posible para evitar la hidratación de la muestra.

### 6.14 ESTUDIO TEÓRICO

Se realizo un estudio teórico de los intermediarios usando el paquete gaussian 09 (gaussian 09), haciendo uso de una computadora equipada con un procesador AMD ryzen threadripper de 12 núcleos y 12 hilos con 16 Gb de memoria RAM a 3600MHz ensamblada específicamente para este proyecto.



*Fotografía 5:Setup de computo*

#### 6.14.1 Optimización de la geometría y cálculo de frecuencias de vibración

La geometría de todas las especies fue optimizada, a dos diferentes niveles de teoría se utilizó el método semiempírico PM6 y el método híbrido B2PLYPD, las frecuencias de vibración fueron obtenidas al mismo nivel. Los espectros de IR teóricos fueron comparados con los espectros de IR experimentales. (Gaussian09)

Los intermediarios y probables estados de reacción, fueron obtenidos mediante el cálculo de superficies de energía potencial.



## 7 BIBLIOGRAFÍA

---

- Adamson, A. W., Martín Guzmán, G., & Munné Navarro, A. (1979). *Química física*. Barcelona: Reverté.
- Brichkin, S. B., Smirnov, V. A., Alfimov, M. V., Naydenova, T. P., & Avramenko, L. F. (1980). Photolysis of azides in glassy solutions: spectral and photochemical properties of nitrenes. *Journal of Photochemistry*, 12(1), 25-30.
- Cuevas, G., & Cortés, F. (2003). *Introducción a la química computacional*. México: Fce.
- de Loera Carrera, D. A., Leyva, E., & Cataño, R. J. (2009). Fotoquímica de azidas aromáticas: intermediarios, reacciones y su aplicación biológica. *Bol. Soc. Quím. Méx.* 2009, 3(2), 93-106
- Foresman, J. B., & Frisch, A. (2015). *Exploring chemistry with electronic structure methods* (Third edition ed.). Wallingford, Connecticut: Gaussian, Inc.
- Fox, M. A., & Whitesell, J. K. (2000). *Química orgánica*. México: Addison Wesley : Prentice Hall : Pearson Educación.
- Hiram Hernandez Lopez , S., & Leyva ramos, E. c. y. (2013). *Sintesis de derivados de norfloxaxina acoplados a triazoles substituidos, mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de huisgen y su evaluacion antimicotica* (Doctorado), Universidad Autonoma de san luis potosi,
- Irving Rubén Rodríguez Gutiérrez, S., & Leyva ramos, H. H. L. (2016). *sintesis de 7 amino quinolonas*. (maestria), Universidad autonoma de san luis potosi.
- Kamal, A., Shankaraiah, N., Markandeya, N., & Sanjeeva Reddy, C. (2008). *An Efficient Selective Reduction of Aromatic Azides to Amines Employing BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/NaI: Synthesis of Pyrrolobenzodiazepines* (Vol. 2008).
- Karthikeyan, M., & Vyas, R. (2014). *Practical chemoinformatics*. New Delhi ; New York: Springer.
- Laurence, C., & Gal, J.-F. o. (2010). *Lewis basicity and affinity scales: data and measurement*. Chichester, West Sussex, U.K: John Wiley.
- Leach, A. R. (1997). *Molecular modelling: principles and applications*. Harlow: Longman.
- Levine, I. N., González Ureña, A. n., & Rey Gayo, A. (2010). *Fisicoquímica*. Madrid: McGraw-Hill.
- Maiti, S. N., Singh, M. P., & Micetich, R. G. (1986). Facile conversion of azides to amines. *Tetrahedron Letters*, 27(13), 1423-1424.
- Maskill, H. (2006). *The investigation of organic reactions and their mechanisms*. Oxford ; Ames, Iowa: Blackwell Pub.
- McMurry, J., Mondragón, C. H., & Pozo, V. G. (2008). *Química orgánica* (Vol. 5): Cengage Learning México, DF.
- Morrison, R. T., & Boyd, R. N. (1998). *Química orgánica, quinta edición*. México: Addison Wesley : Prentice Hall : Pearson Educación.

- Peng, H., Dornevil, K. H., Draganov, A. B., Chen, W., Dai, C., Nelson, W. H., Wang, B. (2013). An unexpected copper catalyzed 'reduction' of an arylazide to amine through the formation of a nitrene intermediate. *Tetrahedron*, 69(25), 5079-5085.
- Rappoport, Z. (2007). *The chemistry of anilines. Pt. 1*. Chichester: Wiley.
- Sefan bräse, K. B. (2010). *Organic azides: syntheses and applications* (S. Bräse & K. Banert Eds.). Chichester, West Sussex, U.K: John Wiley.
- Staudinger, H., & Meyer, J. (1919). Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate und Phosphinimine. *Helvetica Chimica Acta*, 2(1), 635-646. doi:10.1002/hlca.19190020164
- Velazquez, G. F. B. (2017). *síntesis de 7-ureaquinolona mediante la reaccion de wholer a partir de la 7 aminoquinolona* (licenciatura ), Universidad autonoma de zacatecas.
- Wiberg, K. B. (1986). Ab Initio Molecular Orbital Theory by W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, and J. A. Pople, John Wiley, New York, (1986). 7(3), 379-379.

Gaussian 09, Revision A.02:

M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.