



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE
POSGRADO**

**SÍNTESIS Y REACCIONES DE AZIDAS AROMÁTICAS
FLUORADAS Y/O NITRADAS**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA
EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA

L.Q. FRANCISCA JOHANA AGUILAR COSTILLA

DIRECTOR

DRA. ELISA LEYVA RAMOS

CO-DIRECTOR

DR. ANTONIO MARTÍNEZ RICHA

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P. JULIO 2021





Síntesis y reacciones de azidas aromáticas fluoradas y/o nitradas by Aguilar Costilla Francisca Johana is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License.

CRÉDITOS INSTITUCIONALES

Esta tesis fue elaborada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, bajo la dirección de la Dra. Elisa Leyva Ramos. Además, parte del proyecto de investigación se realizó en el Laboratorio de Polímeros del Departamento de Química de la Universidad de Guanajuato, bajo la dirección del Dr. Antonio Martínez Richa.

El programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), registro 520, en el Nivel consolidado. Durante el desarrollo del presente proyecto de investigación la autora de esta tesis de maestría recibió una beca académica del CONACyT con número (CVU) 1007105 para realizar sus estudios de maestría.

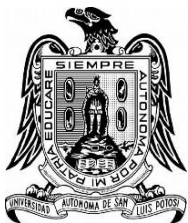
En base al documento operativo de los Posgrados de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, se declara que la estudiante de la maestría en Ciencias Químicas, Francisca Johana Aguilar Costilla, y los directores de la tesis, la Dra. Elisa Leyva Ramos y el Dr. Antonio Martínez Richa; son los autores del trabajo reportado y que asumen la responsabilidad de su contenido. La divulgación de cualquier sección del documento queda supeditada a la aceptación de esta acción por parte de los directores de tesis. Esta divulgación se hará con fines académicos y en todos los casos se deberán dar los créditos correspondientes al CONACyT y a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Se firma el presente documento de común acuerdo en la Ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., el día 16 de Julio del 2021.

L.Q. Francisca Johana Aguilar Costilla

Dra. Elisa Leyva Ramos

Dr. Antonio Martínez Richa



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS
DE POSGRADO



SÍNTESIS Y REACCIONES DE AZIDAS AROMÁTICAS
FLUORADAS Y/O NITRADAS

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS
QUÍMICAS

PRESENTA

L.Q. FRANCISCA JOHANA AGUILAR COSTILLA

DIRECTOR

DRA. ELISA LEYVA RAMOS

CO-DIRECTOR

DR. ANTONIO MARTÍNEZ RICHA

SINODALES

DRA. ELISA LEYVA RAMOS

DR. ANTONIO MARTÍNEZ RICHA

DRA. SILVIA ELENA LOREDO CARRILLO

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P. JULIO 2021

San Luis Potosí, S.L.P.

29 de junio del 2021.

**Comité Académico del Posgrado
en Ciencias Químicas.
Facultad de Ciencias Químicas/UASLP.
Presente.**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por la alumna de maestría L.Q. Francisca Johana Aguilar Costilla, titulada “Síntesis y reacciones de azidas aromáticas fluoradas y/o nitradas”, 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 16 de julio del presente año, a las 8:00 hrs en la sala Audiovisual adjunta a la Hemeroteca de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP.

ATENTAMENTE

Dra. Elisa Leyva Ramos.

Director de Tesis

Dr. Antonio Martínez Richa

Co-director de Tesis

Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo

Miembro del comité tutelar extendido.

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado a mi familia, especialmente a mis padres, el Sr. Antonio Aguilar Rodríguez y la Sra. Pascuala Costilla Rodríguez. Les agradezco por los valores que me han brindado, por todo su apoyo incondicional durante mi trayectoria académica y por permitirme compartir con ustedes cada etapa de mi vida. Son un gran ejemplo para mí y me impulsan a ser una mejor persona día a día, todos los logros en mi vida se los dedico a ustedes.

A mis hermanas Dolores, Irma y Dania porque siempre están cuando las necesito, me brindan su apoyo y me motivan a cumplir mis metas.

AGRADECIMIENTOS.

- A la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP por permitirme ser parte de sus estudiantes de posgrado.
- A la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Guanajuato.
- A la Dra. Elisa Leyva Ramos por sus enseñanzas, su apoyo y por permitirme trabajar en su grupo de investigación.
- Al Dr. Antonio Martínez Richa por su valiosa aportación al proyecto de investigación.
- A la Dra. Silvia Elena Loredó Carrillo por sus enseñanzas, su apoyo y sus valiosas aportaciones a este trabajo de investigación.
- Al Dr. Edgar Moctezuma Velázquez por su confianza y apoyo.
- A mis padres Antonio Aguilar Rodríguez y Pascuala Costilla Rodríguez por los valores que me han inculcado, sus enseñanzas y su apoyo incondicional durante toda mi trayectoria académica.
- A mis hermanas Dolores, Irma y Dania por motivarme día a día.
- Al I.Q. Daniel García Gómez por todo su apoyo y por motivarme durante mis estudios de maestría.
- A mis compañeros de posgrado y de laboratorio: L.Q. Linda Patricia Monreal Medrano, Q.F.B. Laura Karina Trujillo Espinoza, I.Q. Diego Isidro Zapata, Dr. Saúl Eduardo Noriega Medellín, Q.F.B. Christian Jairo Tejada Rodríguez M.C.Q. Brenda Virginia Loera y M.C.Q. Jesús Rubio Santiago, gracias por su amistad y por todo su apoyo.

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

Leyva, E., Platz, M.S., Loredó, S.E., Aguilar, J. Fluoro Aryl Azides: Synthesis, Reactions and Applications, *Curr. Org. Chem.* **2020**, 24, 1-20.

DOI: 10.2174/1385272824999200608132505

Leyva, E., Aguilar, J., González, R.M., Vega, S., Loredó, S.E. Synthesis of nitrophenyl and fluorophenyl azides and diazides by S_NAr under phase-transfer or microwave irradiation: Fast and mild methodologies to prepare photoaffinity labeling, crosslinking, and click chemistry reagents. *J. Phys. Org. Chem.* **2020**, 34 (1), 1-12.

DOI: 10.1002/poc.4171

Aguilar, F. J., Leyva, E. y Loredó, S. E. Síntesis de azidas aromáticas por S_NAr empleando un catalizador de transferencia de fase. *Colección de memorias de los congresos de la Sociedad Química de México.* **2018**, 847-850.

ISSN 2448-914X

RESUMEN

Las azidas aromáticas son compuestos ampliamente utilizados en el marcaje por fotoafinidad, (técnica empleada en el diagnóstico y terapia contra el cáncer), en la química de materiales y en la síntesis de compuestos heterocíclicos con actividad biológica, como triazoles, azepinas y benzofuroxanos.

En este trabajo se presenta la síntesis de varias azidas aromáticas mononitradas, dinitradas, trifluoradas y tetrafluoradas empleando tres metodologías: i) mediante calentamiento convencional, ii) con calentamiento en presencia del tetrafluoroborato de tetraetilamonio, el cual funciona como un catalizador de transferencia de fase (**CTF**) y iii) utilizando una fuente de energía alterna como irradiación de microondas. La síntesis se llevó a cabo por una Sustitución Nucleofílica Aromática (**S_NAr**), esta reacción es favorecida cuando se tiene en el benceno un grupo electroattractor y un átomo saliente (halógeno) en las posiciones *orto* y/o *para*.

En presencia del **CTF** esta reacción se llevó a cabo durante varias horas a temperaturas moderadas. Una reacción de **S_NAr** involucra un proceso heterogéneo ya que la azida de sodio es soluble en agua y los bencenos halogenados son solubles en solventes orgánicos, esto dificulta que la azida entre en contacto con los compuestos aromáticos. Al disolver el tetrafluoroborato de tetraetilamonio en agua se genera el ion tetraetilamonio, el cual forma un par iónico con la azida. Debido a que el ion tetraetilamonio a su vez es soluble en solventes orgánicos, la azida puede pasar fácilmente de la fase acuosa a la orgánica. Se pudo demostrar el efecto catalítico del tetrafluoroborato de tetraetilamonio, ya que en todos los casos hubo una reducción en los tiempos de reacción. El **CTF** puede ser empleado en reacciones que involucren procesos heterogéneos para incrementar la velocidad de reacción.

Sin embargo, la síntesis asistida por microondas resultó aún más conveniente, ya que se requirieron algunos minutos de reacción y temperaturas ligeramente más elevadas. Esta metodología resulta económica y sencilla, además los productos se

obtienen en buenos rendimientos, se generan pocas cantidades de residuos y la reacción se lleva a cabo en un menor tiempo.

Se llevó a cabo la síntesis de varias trifluorofenilazidas y tetrafluorofenilazidas a partir de azida de sodio y diferentes derivados de pentafluorobenceno sustituidos con un grupo electroattractor. Se demostró que el tipo de productos que se obtienen depende de la cantidad de azida de sodio y de la fuerza del grupo electroattractor. Llevando a cabo la reacción con azida de sodio en exceso y un pentafluorobenceno sustituido con un grupo fuertemente electroattractor (CN y NO₂), se obtienen dos productos. Teniendo un sustituyente de fuerza media (COOCH₃) se generan dos monoazidas *orto*- y *para*- sustituidas. En cambio, partiendo de un pentafluorobenceno sustituido con un grupo electroattractor débil (COH, COCH₃), se forma solamente una monoazida *para*-sustituida.

Por otro lado, se llevó a cabo la reacción de **S_NAr** con 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenceno y azida de sodio en exceso. Se obtuvieron dos productos, una monoazida (*para* sustituida) y una diazida (sustituida en posición *orto* y *para* con respecto al grupo nitro) en mayor cantidad. La síntesis de las diazidas es de gran interés, ya que son compuestos que tienen aplicaciones en la modificación de polímeros y ciencia de materiales.

Los 1,2,3-triazoles fluorados son compuestos heterocíclicos de gran importancia, algunos de ellos actúan como agentes antifúngicos, antivirales, antibacterianos, anti-VIH, antituberculosos y vasorelajantes. En este trabajo, se llevó a cabo la síntesis de nuevos 1,2,3-triazoles fluorados mediante una cicloadición 1,3-dipolar de una azida aromática y un alquino terminal, utilizando Cu(I) como catalizador. La metodología empleada entra en el concepto de química "click", ya que conduce a la generación de un solo producto, es fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y la purificación del producto resulta relativamente sencilla.

Palabras clave: azidas aromáticas, catalizador de transferencia de fase, 1,2,3-triazoles, química "click"

ABSTRACT

Aromatic azides are compounds, widely used in photoaffinity labeling (a technique used in cancer diagnosis and therapy), in the chemistry of materials and in the synthesis of heterocyclic compounds with biological activity such as triazoles, azepines and benzofuroxanes.

In this work the synthesis of various mononitrated, dinitrated, trifluorinated and tetrafluorinated aromatic azides is presented using three methodologies: i) by conventional heating, ii) with heating in the presence of tetraethylammonium tetrafluoroborate, which functions as a phase transfer catalyst (**CTF**) and iii) using an alternate energy source such as microwave irradiation. The synthesis was carried out by an Aromatic Nucleophilic Substitution (**S_NAr**), this reaction is favored when benzene has an electron-withdrawing group and a leaving atom (halogen) in the *ortho* and / or *para* positions.

In the presence of **CTF** this reaction was carried out for several hours at moderate temperatures. An **S_NAr** reaction involves a heterogeneous process since sodium azide is soluble in water and halogenated benzenes are soluble in organic solvents, this makes it difficult for azide to come into contact with aromatic compounds. Dissolving tetraethylammonium tetrafluoroborate in water generates the tetraethylammonium ion, which forms an ion pair with the azide. Because the tetraethylammonium ion in turn is soluble in organic solvents, the azide can easily pass from the aqueous to the organic phase. The catalytic effect of tetraethylammonium tetrafluoroborate could be demonstrated, since in all cases there was a reduction in reaction times. The **CTF** can be used in reactions that involve heterogeneous processes to increase the reaction rate.

However, microwave-assisted synthesis was even more convenient, as it required a few minutes of reaction and slightly higher temperatures. This methodology is inexpensive and simple, in addition to the products that are obtained in good yields, few amounts of waste are generated, and the reaction is carried out in a shorter time.

The synthesis of various trifluorophenylazides and tetrafluorophenylazides was carried out from sodium azide and different pentafluorobenzene derivatives substituted with an electron-withdrawing group. It was shown that the type of products obtained depends on the amount of sodium azide and the strength of the electrowinning group. Carrying out the reaction with excess sodium azide and a pentafluorobenzene substituted with an electron-withdrawing carbonate group (CN and NO₂), two products are obtained. Having a medium strength substituent (COOCH₃) generates two *ortho*- and *para*-substituted monoazides. On the other hand, starting from a pentafluorobenzene substituted with a weak electron-withdrawing group (COH, COCH₃), only a *para*-substituted monoazide is formed.

On the other hand, the **S_NAr** reaction was carried out with 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenzene and sodium azide in excess. Two products were obtained, a monoazide (*para* substituted) and a diazide (substituted in *ortho* and *para* position with respect to the nitro group) in greater quantity. The synthesis of diazides is of great interest, since they are compounds that have applications in polymer modification and materials science.

The fluorinated 1,2,3-triazoles are heterocyclic compounds of great importance, some of them act as antifungal, antiviral, antibacterial, anti-HIV, antitubercular and vasorelaxant agents. In this work, the synthesis of new fluorinated 1,2,3-triazoles was carried out by means of a 1,3-dipolar cycloaddition of an aromatic azide and a terminal alkyne, using Cu (I) as a catalyst. The methodology used falls within the concept of "click" chemistry, since it leads to the generation of a single product, it is easy to carry out from an experimental point of view and the purification of the resulting product is relatively simple.

Keywords: aromatic azides, Aromatic Nucleophilic Substitution, phase transfer catalyst, fluorinated 1,2,3-triazoles, "click" chemistry.