



**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.

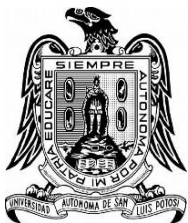
Se firma el presente documento de común acuerdo en la Ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., el día 16 de Julio del 2021.

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<sub>N</sub>Ar**), esta reacción es favorecida cuando se tiene en el benceno un grupo electroatractor 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 (4 a 10 h) a temperaturas moderadas (25 °C a 70 °C). Una reacción de **S<sub>N</sub>Ar** 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 (50 °C a 70 °C). 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 (COH, COCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>, CN o NO<sub>2</sub>). 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 NO<sub>2</sub>), se obtienen dos productos, una monoazida, sustituida en posición *para* y una diazida, sustituida en posición *orto* y *para*. Teniendo un sustituyente de fuerza media (COOCH<sub>3</sub>) se generan dos monoazidas *orto*- y *para*-sustituidas. En cambio, partiendo de un pentafluorobenceno sustituido con un grupo electroattractor débil (COH, COCH<sub>3</sub>), se forma solamente una monoazida *para*-sustituida.

Por otro lado, se llevó a cabo la reacción de **S<sub>N</sub>Ar** con 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenzoceno 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<sub>N</sub>Ar**), 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 (4 to 10 h) at moderate temperatures (25 °C to 70 °C). An **S<sub>N</sub>Ar** 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 (50 °C to 70 °C). 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 (COH, COCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>, CN or NO<sub>2</sub>). 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 NO<sub>2</sub>), two products are obtained, a monoazide, substituted in the *para* position and a diazide, substituted in the *ortho* and *para* position. Having a medium strength substituent (COOCH<sub>3</sub>) generates two *ortho*- and *para*-substituted monoazides. On the other hand, starting from a pentafluorobenzene substituted with a weak electron-withdrawing group (COH, COCH<sub>3</sub>), only a *para*-substituted monoazide is formed.

On the other hand, the **S<sub>N</sub>Ar** 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.

## ÍNDICE GENERAL

CRÉDITOS INSTITUCIONALES.....	i
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS.....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. AZIDAS AROMÁTICAS.....	3
2.2. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS.....	4
2.3. FOTOQUÍMICA DE FENILAZIDA. UN MECANISMO GENERAL.....	6
2.4. FOTOQUÍMICA DE AZIDAS AROMÁTICAS FLUORADAS EN DIFERENTES SOLVENTES.....	7
2.5. CRUCE ENTRE SISTEMAS EN AZIDAS AROMÁTICAS FLUORADAS.....	12
2.6. FOTOQUÍMICA DE AZIDAS AROMÁTICAS FLUORADAS EN AMINAS.....	14
2.7. MARCADO DE BIOMOLECULAS POR FOTOAFINIDAD.....	19
2.8. SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS A PARTIR DE AZIDAS AROMÁTICAS.....	26
2.9. BIBLIOGRAFÍA.....	27
3. JUSTIFICACIÓN.....	38
4. OBJETIVOS.....	40
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	40
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	40
5. METODOLOGÍA.....	41
5.1. TÉCNICAS GENERALES.....	41

5.1.1.	TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS .....	41
5.1.2.	RECRISTALIZACIÓN.....	43
5.1.3.	DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE FUSIÓN. ....	44
5.1.4.	ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA-VISIBLE (UV-Vis). ....	44
5.1.5.	ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR). ....	45
5.1.6.	ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN) 46	
5.1.7.	ESPECROMETRIA DE MASAS (EM). ....	47
5.1.8.	SÍNTESIS POR MICROONDAS.....	47
5.2.	METODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS. 48	
5.2.2.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE S <sub>N</sub> Ar POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL.....	50
5.2.3.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE S <sub>N</sub> Ar POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL EN PRESENCIA DE UN CTF.....	50
5.2.4.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE S <sub>N</sub> Ar EN UN REACTOR DE MICROONDAS.....	51
5.3.	MÉTODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS.....	53
5.3.2.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE S <sub>N</sub> Ar POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL.....	54
5.3.3.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE S <sub>N</sub> Ar POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL EN PRESENCIA DE UN CTF. ....	55

5.3.4.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ EN UN REACTOR DE MICROONDAS.	
		55
5.4.	MÉTODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS..	57
5.4.2.	SÍNTESIS DE FLUOROFENILAZIDAS PARA LA OBTENCIÓN DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS. ....	57
5.4.3.	SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS. ....	58
5.5.	BIBLIOGRAFÍA. ....	60
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN. ....	62
6.1.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS. ....	62
6.1.1.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL.....	64
6.1.2.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL EN PRESENCIA DE UN CTF. ....	69
6.1.3.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ EN UN REACTOR DE MICROONDAS. ....	70
6.2.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS. ....	71
6.2.1.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRA FLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL. ....	73
6.2.2.	SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL EN PRESENCIA DE UN CTF. ....	80

6.2.3. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TETRAFLUORADAS  
MEDIANTE LA REACCION DE  $S_NAr$  EN UN REACTOR DE MICROONDAS.

81

6.3. SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS A PARTIR DE AZIDAS AROMÁTICAS. ....	81
6.4. BIBLIOGRAFÍA. ....	89
7. CARACTERIZACIÓN.....	94
7.1. CARACTERIZACIÓN DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS. ....	94
7.1.1. 4-NITROFENILAZIDA.....	94
7.1.2. 2-NITROFENILAZIDA.....	94
7.1.3. 2,4-DINITROFENILAZIDA. ....	95
7.1.4. 2,6-DINITROFENILAZIDA .....	95
7.1.5. 4-AZIDO-2,3-DIFLUORONITROBENCENO .....	96
7.1.6. 2,4-DIAZIDO-3-FLUORONITROBENCENO .....	96
7.2. CARACTERIZACIÓN DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI Y TETRAFLUORADAS. ....	97
7.2.1. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZALDEHÍDO.....	97
7.2.2. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLUROACETOFENONA .....	97
7.2.3. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLUROBENZOATO DE METILO.....	98
7.2.4. 2-AZIDO-3,4,5,6-TETRAFLUROBENZOATO DE METILO.....	98
7.2.5. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLUROBENZONITRILO. ....	99
7.2.6. 2,4-DIAZIDO-3,5,6-TRIFLUOROBENZONITRILO.....	99
7.2.7. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLURONITROBENCENO.....	100
7.2.8. 2,4-DIAZIDO-3,5,6-TRIFLUORONITROBENCENO. ....	100
7.3. CARACTERIZACIÓN DE AZIDAS AROMÁTICAS PARA LA SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES POR ESPECTROSCOPIA DE IR.....	101



7.3.1.	FENILAZIDA.....	101
7.3.2.	2-FLUOROFENILAZIDA.....	101
7.3.3.	3-FLUOROFENILAZIDA.....	102
7.3.4.	4-FLUOROFENILAZIDA.....	102
7.3.5.	2,4-DIFLUOROFENILAZIDA .....	103
7.3.6.	2,6-DIFLUOROFENILAZIDA .....	103
7.3.7.	3,4-DIFLUOROFENILAZIDA .....	104
7.3.8.	2,4,6-TRIFLUOROFENILAZIDA .....	104
7.4.	CARACTERIZACIÓN DE 1,2,3-TRIAZOLES.....	105
7.4.1.	1,4-DIFENIL-1,2,3-TRIAZOL.....	105
7.4.2.	1-(2-FLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL.....	107
7.4.3.	1-(3-FLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL.....	109
7.4.4.	1-(4-FLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL.....	111
7.4.5.	1-(2,4-DIFLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL .....	113
7.4.6.	1-(2,6-DIFLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL .....	115
7.4.7.	1-(3,4-DIFLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL .....	117
7.4.8.	1-(2,4,6-TRIFLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL .....	119
7.5.	BIBLIOGRAFÍA .....	121
8.	CONCLUSIONES.....	122
9.	TABLA DE ABREVIATURAS.....	125
10.	GLOSARIO .....	127
11.	ANEXO 1. ESPECTROS DE UV-VIS .....	129
11.1.	ESPECTROS DE UV-VIS DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS	
	129	
11.2.	ESPECTROS DE UV-VIS DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS TRI Y	
	TETRA FLUORADAS .....	132

11.3.	ESPECTROS DE UV-VIS DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES.....	134
12.	ANEXO 2. ESPECTROS DE IR.....	139
12.1.	ESPECTROS DE IR DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS. ...	139
12.2.	ESPECTROS DE IR DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS TRI Y TETRAFLUORADAS .....	142
12.3.	ESPECTROS DE IR DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS PARA LA SÍNTESIS DE TRIAZOLES.....	146
12.4.	ESPECTROS DE IR DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS .....	150
13.	ANEXO 3. ESPECTROS DE RMN. ....	155
13.1.	ESPECTROS DE RMN DE LAS AZIDAS NITRADAS.....	155
13.2.	ESPECTROS DE RMN DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS TRI Y TETRAFLUORADAS .....	158
13.3.	ESPECTROS DE RMN DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS. ..	162
14.	ANEXO 4. ESPECTROS DE MASAS.....	177
14.1.	ESPECTROS DE MASAS DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS.	

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Estructuras de resonancia de las azidas.....	1
Figura 2.1. Síntesis de azidas aromáticas asistida por microondas.....	5
Figura 2.2. Mecanismo unificado sobre los intermediarios y las reacciones involucradas en la fotoquímica de la fenilazida PhN <sub>3</sub> 3.....	7
Figura 2.3. Fotoquímica de pentafluorofenilazida 11 en diferentes solventes. [26].	9
Figura 2.4. Fotoquímica de la pentafluorofenilazida PFPhN <sub>3</sub> .....	11
Figura 2.5.....	12
Figura 2.6. Puentes de hidrógeno entre el nitreno y el metanol.....	14
Figura 2.7. Irradiación a temperatura ambiente de una azida 26 en presencia de un nucleófilo.....	14
Figura 2.8. Intermediarios formados durante la fotólisis de la fenilazida PhN <sub>3</sub> 3... 15	
Figura 2.9. Fotólisis de la 2-fluorofenilazida en ciclohexano conteniendo dietilamina.....	16
Figura 2.10. Fotólisis de 2,6-difluorofenilazida 40 en dietilamina.....	17
Figura 2.11. Formación del fluoroazobenceno asimétrico 45 tras la fotólisis de la 2,6-difluorofenilazida.....	18
Figura 2.12. Agentes quelantes bifuncionales BFCAs.....	25
Figura 5.1. Rutas sintéticas para la obtención de azidas aromáticas nitradas: a) 4-nitrofenilazida, b) 2-nitrofenilazida, c) 2,4-dinitrofenilazida, d) 2,5-dinitrofenilazida.	
49	
Figura 5.2. Síntesis de fluorofenilazidas.....	54
Figura 5.3. Síntesis de fenilazidas utilizando sales de diazonio.....	57
Figura 5.4. Síntesis de 1,2,3-triazoles fluorados a temperatura ambiente.....	58
Figura 6.1. Síntesis de la 4-nitrofenilazida.....	65
Figura 6.2. Mecanismo de reacción para la síntesis de 4-nitrofenilazida.....	66

Figura 6.3. Síntesis de 2-nitrofenilazida. ....	67
Figura 6.4. Síntesis de 2,4-dinitrofenilazida. ....	67
Figura 6.5. Mecanismo de reacción en la síntesis de 2,4-dinitrofenilazida.....	68
Figura 6.6. Síntesis de 2,6-dinitrofenilazida. ....	68
Figura 6.7. S <sub>N</sub> Ar de un halógeno por azida bajo condiciones de transferencia de fase. ....	70
Figura 6.8. Mecanismo concertado para una reacción S <sub>N</sub> Ar de 4-yodonitrobenceno y azida de sodio. ....	71
Figura 6.9. Síntesis de tetrafluorofenilazidas sustituidas por un electroattractor, empleando 1 mmol del derivado de pentafluorobenceno y 1 mmol de azida de sodio.....	73
Figura 6.10. Producto obtenido en la reacción de pentafluorobenceno sustituido (R=COH, COCH <sub>3</sub> ) con exceso de azida de sodio, empleando diferentes condiciones experimentales. ....	74
Figura 6.11. Mecanismo clásico propuesto para una reacción de S <sub>N</sub> Ar, utilizando azida de sodio en exceso y pentafluorobenceno sustituido por un grupo electroattractor. ....	75
Figura 6.12. Productos obtenidos en la reacción de pentafluorobenceno sustituido (R= COOCH <sub>3</sub> ) con exceso de azida de sodio en diferentes condiciones experimentales. ....	76
Figura 6.13. Productos obtenidos en la reacción de pentafluorobenceno sustituido (R= NO <sub>2</sub> , CN) con exceso de azida de sodio en diferentes condiciones experimentales. ....	76
Figura 6.14. Diagramas de energía propuestos para la reacción de S <sub>N</sub> Ar de azida de sodio con pentafluorobencenos sustituidos con un grupo electroattractor: A) R= COH, COCH <sub>3</sub> , B) R= COOCH <sub>3</sub> y C) R= CN, NO <sub>2</sub> .....	77
Figura 6.15. Productos obtenidos en la reacción de 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenceno con exceso de azida de sodio en diferentes condiciones experimentales. ....	78

Figura 6.16. Diagramas de energía propuestos para la reacción de S <sub>N</sub> Ar de azida de sodio A) con pentafluorobenceno y B) 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenceno. ....	79
Figura 6.17. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas aromáticos con alquinos en diferentes condiciones.....	82
Figura 6.18. Cicloadición de azidas y alquinos terminales catalizada por Cu(I). ...	83
Figura 6.19. Síntesis de azidas aromáticas fluoradas utilizando sales de bencendiazonio. ....	85
Figura 6.20. Síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de azidas aromáticas .....	86
Figura 11.1. Espectro de UV-Vis de la 4-nitrofenil azida .....	129
Figura 11.2. Espectro de UV-Vis de la 2-nitrofenil azida. ....	130
Figura 11.3. Espectro de UV-Vis de la 2,4-dinitrofenil azida .....	130
Figura 11.4. Espectro de UV-Vis de la 2,6-dinitrofenil azida. ....	131
Figura 11.5. Espectro de UV-Vis de los productos obtenidos de la reacción del 2,3,4-trifluoronitrobenceno con NaN <sub>3</sub> en exceso. ....	131
Figura 11.6. Espectro de UV-Vis del 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzaldehído....	132
Figura 11.7. Espectro de UV-Vis de la 4-azido-2,3,5,6-tetrafluoroacetofenona. .	132
Figura 11.8. Espectro de UV-Vis de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzoato de metilo con NaN <sub>3</sub> en exceso.....	133
Figura 11.9. Espectro de UV-Vis de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzonitrilo con NaN <sub>3</sub> en exceso.....	133
Figura 11.10. Espectro de UV-Vis de los productos obtenidos de la reacción del pentafluoronitrobenceno con NaN <sub>3</sub> en exceso. ....	134
Figura 11.11. Espectro de UV-Vis del 1,4-difenil-1,2,3-triazol. ....	134
Figura 11.12. Espectro de UV-Vis del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	135
Figura 11.13. Espectro de UV-Vis del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	135
Figura 11.14. Espectro de UV-Vis del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	136
Figura 11.15. Espectro de UV-Vis del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol....	136

Figura 11.16. Espectro de UV-Vis del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol....	137
Figura 11.17. Espectro de UV-Vis del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol ...	137
Figura 11.18. Espectro de UV-Vis del 1-(2,4,6-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol	138
Figura 12.1. Espectro de IR de la 4-nitrofenilazida.....	139
Figura 12.2. Espectro de IR de la 2-nitrofenil azida.....	140
Figura 12.3. Espectro de IR de la 2,4-dinitrofenil azida.....	140
Figura 12.4. Espectro de IR de la 2,6-dinitrofenil azida.....	141
Figura 12.5. Espectro de IR de los productos obtenidos de la reacción del 2,3,4-trifluoronitrobenceno con NaN <sub>3</sub> en exceso. ....	141
Figura 12.6. Espectro de IR del 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzaldehído. ....	142
Figura 12.7. Espectro de IR de la 4-azido-2,3,5,6-tetrafluoroacetofenona. ....	143
Figura 12.8. Espectro de IR de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzoato de metilo con NaN <sub>3</sub> en exceso.....	143
Figura 12.9. Espectro de IR de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzonitrilo con NaN <sub>3</sub> en exceso.....	144
Figura 12.10. Espectro de IR de los productos obtenidos de la reacción del pentafluoronitrobenceno con NaN <sub>3</sub> en exceso. ....	145
Figura 12.11. Espectro de IR de la fenilazida.....	146
Figura 12.12. Espectro de IR de la 2-fluorofenilazida.....	147
Figura 12.13. Espectro de IR de la 3-fluorofenilazida.....	147
Figura 12.14. Espectro de IR de la 4-fluorofenilazida.....	148
Figura 12.15. Espectro de IR de la 2,4-difluorofenilazida.....	148
Figura 12.16. Espectro de IR de la 2,6-difluorofenilazida.....	149
Figura 12.17. Espectro de IR de la 3,4-difluorofenilazida.....	149
Figura 12.18. Espectro de IR de la 2,4,6-trifluorofenilazida.....	150
Figura 12.19. Espectro de IR del 1,4-difenil-1,2,3-triazol .....	150

Figura 12.20. Espectro de IR del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.....	151
Figura 12.21. Espectro de IR del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.....	151
Figura 12.22. Espectro de IR del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.....	152
Figura 12.23. Espectro de IR del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol .....	152
Figura 12.24. Espectro de IR del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol .....	153
Figura 12.25. Espectro de IR del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol .....	153
Figura 13.1. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de la 4-nitrofenil azida.....	155
Figura 13.2. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de los productos obtenidos de la reacción del 2,3,4-trifluoronitrobenzoceno con NaN <sub>3</sub> en exceso .....	156
Figura 13.4. Espectro de RMN- <sup>1</sup> F del 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzaldehído. .	158
Figura 13.5. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F de la 4-azido-2,3,5,6-tetrafluoroacetofenona.	
159	
Figura 13.6. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzoato de metilo con NaN <sub>3</sub> en exceso.....	159
Figura 13.7. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzonitrilo con NaN <sub>3</sub> en exceso.....	160
Figura 13.9. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H del 1,4-difenil-1,2,3-triazol.....	162
Figura 13.10. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C del 1,4-difenil-1,2,3-triazol. ....	162
Figura 13.11. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	163
Figura 13.13. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	164
Figura 13.14. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	165
Figura 13.15. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.....	165
Figura 13.16. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	166
Figura 13.17. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	167
Figura 13.18. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.....	167
Figura 13.19. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	168

Figura 13.20. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	169
Figura 13.21. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	169
Figura 13.22. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	170
Figura 13.23. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	171
Figura 13.24. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	171
Figura 13.25. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	172
Figura 13.26. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	173
Figura 13.27. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	173
Figura 13.28. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	174
Figura 13.29. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H del 1-(2,3,4-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	175
Figura 13.30. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C del 1-(2,3,4-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	175
Figura 13.31. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F del 1-(2,3,4-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.	176
Figura 14.1. Espectro de masas del 1,4-difenil-1,2,3-triazol. ....	177
Figura 14.2. Espectro de masas del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	178
Figura 14.3. Espectro de masas del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	178
Figura 14.4. Espectro de masas del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	179
Figura 14.5. Espectro de masas del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	179
Figura 14.6. Espectro de masas del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	180
Figura 14.7. Espectro de masas del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ....	180
Figura 14.8. Espectro de masas del 1-(2,4,6-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol. ...	181



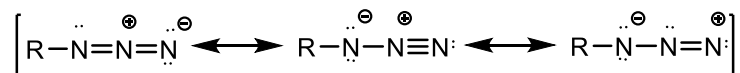
## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1. Rendimientos obtenidos en la síntesis de azidas aromáticas bajo diferentes condiciones experimentales. ....	5
Tabla 2.2. Distribución de los productos formados en la fotólisis de pentafluorofenilazida 11 en varios solventes.....	10
Tabla 2.3. Rendimientos de inserción C-H y N-H para perfluoroarilazidas. ....	22
Tabla 5.1. Condiciones de reacción para la síntesis de azidas aromáticas mononitradas.....	52
Tabla 5.2. Condiciones de reacción para la síntesis de azidas aromáticas dinitradas.....	53
Tabla 5.3. Condiciones de reacción para la síntesis de tetrafluorofenilazidas. ....	56
Tabla 5.4. Condiciones de reacción para la síntesis de 1,2,3-triazoles fluorados. ....	59
Tabla 6.1. Resultados en la síntesis de azidas aromáticas mononitradas. ....	63
Tabla 6.2. Resultados en la síntesis de azidas aromáticas dinitradas. ....	64
Tabla 6.3. Resultados en la síntesis de tetrafluorofenil azidas.....	72

## 1. INTRODUCCIÓN.

La química orgánica se ha enfocado en la obtención de nuevos compuestos con importantes aplicaciones en diversas áreas como química de materiales, bioquímica y medicina. Hoy en día es de gran interés para la industria química el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis de compuestos orgánicos, las cuales sean más convenientes, ya sea que requieran menos tiempos de reacción, temperaturas más bajas, fáciles de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y más amigables con el medio ambiente.

Dentro de estos compuestos se encuentran las azidas aromáticas, las cuales tienen un papel sumamente importante en la química orgánica debido a su diversa reactividad, ya que pueden actuar como electrófilos o nucleófilos (Figura 1.1). Debido a sus propiedades fisicoquímicas, estos compuestos pueden ser empleados en el marcado por fotoafinidad, una técnica útil en el diagnóstico y terapia de cáncer. A diferencia de la quimioterapia, por medio del marcado por fotoafinidad se puede evitar el daño a células sanas y únicamente actuar contra células malignas.



**Figura 1.1.** Estructuras de resonancia de las azidas

Se han reportado diferentes metodologías para la síntesis de azidas, pero presentan varias limitaciones. Algunas de ellas requieren la manipulación de ácidos o bases, largos tiempos de reacción, temperaturas elevadas y reactivos tóxicos o explosivos. Hacer uso de una temperatura elevada para la síntesis de estos compuestos no resulta conveniente, ya que pueden descomponerse fácilmente. En general, **las azidas son consideradas como compuestos explosivos**, por lo tanto se deben de tomar las debidas precauciones al manipularlas en el laboratorio.

Debido al amplio rango de aplicaciones que presentan las azidas aromáticas y a las limitaciones de las metodologías de síntesis ya reportadas, en el presente trabajo

se realizó la preparación de varias azidas aromáticas fluoradas y/o nitradas mediante una Sustitución Nucleofílica Aromática (**S<sub>N</sub>Ar**), partiendo de bencenos halogenados y azida de sodio. Las azidas se prepararon por tres metodologías; i) mediante calentamiento convencional, ii) con calentamiento convencional en presencia de un catalizador de transferencia de fase (tetrafluoroborato de tetraetilamonio) y iii) utilizando una fuente de energía alterna como irradiación de microondas.

Las azidas aromáticas son ampliamente utilizadas en la síntesis de diversos compuestos heterocíclicos que presentan actividad biológica como azepinas, benzofuroxanos y triazoles. Por lo anterior, en el presente trabajo se realizó la síntesis de varios 1,2,3-triazoles fluorados a partir de azidas aromáticas.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. AZIDAS AROMÁTICAS

Las azidas aromáticas fluoradas y/o nitradas son compuestos que se usan en síntesis orgánica, en la modificación covalente de superficies poliméricas y en el marcado de biomoléculas por fotoafinidad o **PAL** (photoaffinity labeling, por sus siglas en inglés). [1-3] Esta última técnica fue inventada por Singh, Thornton y Westheimer en el año de 1962, al principio usando diazo ésteres y posteriormente azidas aromáticas; desde entonces se han publicado numerosas investigaciones utilizando **PAL**. [4-7] Esta técnica se usa en bioquímica para identificar los fragmentos en los sitios activos de enzimas, también representa un nuevo método para unir una molécula radioactiva a diversas biomoléculas. **PAL** puede ser usada en la identificación de fracciones moleculares y terapias contra el cáncer. [8]

Un ejemplo de un experimento de **PAL**, consiste en añadir un ligando modificado con una pequeña región sensible a la luz a una macromolécula biológica. [9,10] Idealmente esta unidad no debe interferir con la unión receptor-ligando y debe absorber la luz a una longitud de onda donde la biomolécula no presente absorción o ésta sea mínima. Mediante la fotólisis, el ligando modificado debe generar un intermediario de corta duración y altamente reactivo, el cual reaccione de manera indiscriminada con los enlaces C-H y N-H presentes en la macromolécula, con la finalidad de producir un aducto robusto. El primer experimento de **PAL** que se realizó fue ineficiente (con un rendimiento del 20-30 %), ya que el intermediario generado (carbeno) permanecía por un largo tiempo, por lo tanto, podía migrar fuera del sitio de unión y reaccionar con agua. [4] Estos resultados experimentales promovieron el interés de los fotoquímicos en diseñar, sintetizar y evaluar nuevos reactivos para **PAL**.

El uso de las azidas aromáticas en **PAL** fue introducido por primera vez por Bayley y Knowles en 1977. [11] Sin embargo, las reacciones fotoquímicas de estos compuestos generan una variedad de productos que se ven fuertemente afectados por la temperatura, disolventes y sustituyentes. Estas reacciones rara vez son limpias y van acompañadas de la formación de polímeros. Por ejemplo, la fotólisis

de fenilazida en disolventes de hidrocarburos genera principalmente alquitrán, pequeñas cantidades de azobenceno y anilina. [12, 13]

En bioquímica, las azidas aromáticas han sido muy utilizadas en el mercado por fotoafinidad, debido a que son relativamente fáciles de sintetizar, manejar y bastante estables al pH fisiológico. Por lo tanto, comprender la fotoquímica de un azida aromática es un requisito indispensable para su uso en **PAL**. [9, 10]

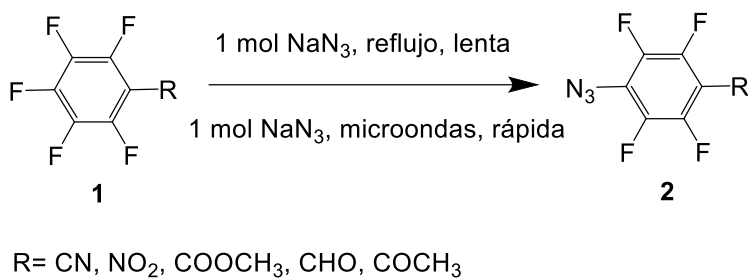
## 2.2. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS

Los azidas aromáticas son preparadas fácilmente mediante la reacción de sales de diazonio con azida de sodio. [14] Sin embargo, este método tiene algunas desventajas, ya que requiere temperaturas bajas (entre 0-5 °C) y el uso de ácidos fuertes. También se ha reportado la síntesis de azidas aromáticas a partir de la reacción de azida de *p*-toluenesulfonil con varios compuestos como sales de arilamida y reactivos de Grignard o de litio [15] Por otro lado, las aminas aromáticas se pueden convertir en las azidas aromáticas correspondientes mediante la reacción con azida de trifluorometanosulfonilo, la desventaja de estos dos últimos métodos es que se utilizan algunos reactivos potencialmente explosivos. [16]

Otra metodología para la síntesis de azidas aromáticas es a partir del pentafluorobenceno sustituido con un grupo electroattractor (como ciano, nitro o carbonilo). El cual se somete a una *para* sustitución selectiva en presencia de azida de sodio bajo condiciones de reflujo, este tipo de reacción se denomina Sustitución Nucleofílica Aromática (**S<sub>N</sub>Ar**). [17] Para algunas azidas aromáticas, se ha realizado esta sustitución en presencia de un líquido iónico utilizando 1-butilo-3 metilimidazolio azida como nucleófilo. [18]

La mayoría de los procedimientos para preparar azidas aromáticas reportados en la literatura, requieren tiempos de reacción muy largos y condiciones muy agresivas, ya sean ácidas o básicas, que en muchos casos no son afines con diversos grupos funcionales.

Con el objetivo de mejorar la síntesis de azidas aromáticas, la reacción de  $S_NAr$  se ha realizado bajo irradiación de microondas (50 W) a 70 °C, utilizando una mezcla de acetona/agua como solvente. [19] Por ejemplo, se reportó la reacción  $S_NAr$  asistida por microondas, empleando varios derivados de pentafluorobenceno **1a-e** (Figura 2.1) y se obtuvieron las azidas aromáticas correspondientes **2a-e** con buenos rendimientos, en tiempos de reacción bastante cortos (Tabla 2.1).



**Figura 2.1.** Síntesis de azidas aromáticas asistida por microondas.

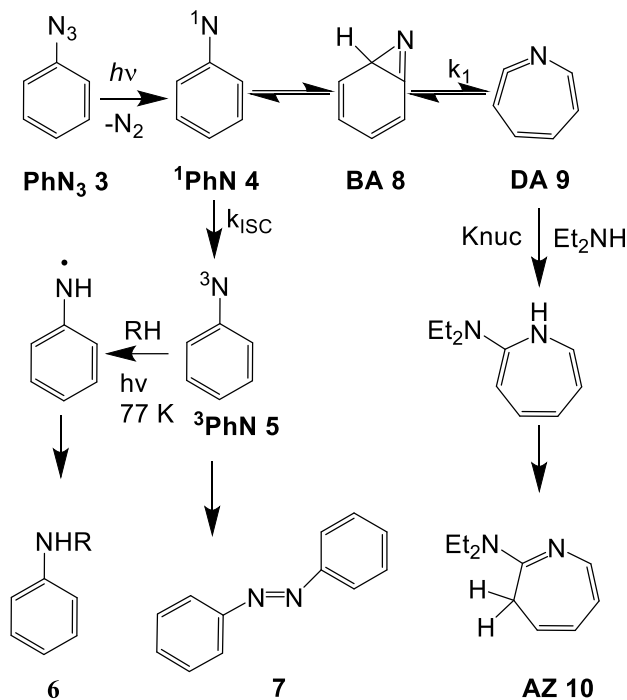
**Tabla 2.1.** Rendimientos obtenidos en la síntesis de azidas aromáticas bajo diferentes condiciones experimentales.

Producto	R	Reflujo convencional		Microondas y reflujo	
		Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
<b>2a</b>	CN	8	75	15	90
<b>2b</b>	NO <sub>2</sub>	8	70	15	90
<b>2c</b>	COOCH <sub>3</sub>	8	80	15	70
<b>2d</b>	COH	8	90	15	85
<b>2e</b>	COCH <sub>3</sub>	8	80	15	85

### 2.3. FOTOQUÍMICA DE FENILAZIDA. UN MECANISMO GENERAL.

La reacción fotoquímica de la fenilazida **PhN<sub>3</sub> 3** es compleja, debido a que se forman varios intermediarios y productos. [12,13] A partir de diferentes investigaciones experimentales y teóricas se ha generado un mecanismo unificado sobre los intermediarios y las reacciones involucradas en la fotoquímica de la fenilazida **3** (Figura 2.2). [12,13,20-22] Esta reacción es iniciada por la eliminación de nitrógeno molecular para generar el fragmento C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N. Se han asociado con este fragmento al menos cuatro intermediarios reactivos: fenilnitreno singulete **<sup>1</sup>PhN 4**, fenilnitreno triplete **<sup>3</sup>PhN 5**, benzazirina **BA 8** y didehidroazepina **DA 9**. El nitreno singulete **4** es considerado el primer intermediario formado a partir de la fotólisis de fenilazida **3**.

Técnicas espectroscópicas de alta resolución han permitido la observación directa del intermediario nitreno singulete **4** de corta duración. [12] En solución, este intermediario libera su exceso de energía y se expande sobre una pequeña barrera energética (2-6 kcal/mol) para formar didehidroazepina **9** y eventualmente azepina **AZ 10**. [12] Diversos cálculos teóricos, como los de Borden y Karney [21] indican que la formación de benzazirina **8** cíclica es un proceso bastante lento. A temperaturas criogénicas, el nitreno singulete **4** se relaja preferentemente al estado triplete de menor energía (nitreno **5**) mediante un cruzamiento entre sistemas mecanísticos. El intermediario nitreno triplete **5** generalmente produce anilinas **6** y un compuesto de tipo azobenceno **7**.



**Figura 2.2.** Mecanismo unificado sobre los intermediarios y las reacciones involucradas en la fotoquímica de la fenilazida **PhN<sub>3</sub> 3**.

## 2.4. FOTOQUÍMICA DE AZIDAS AROMÁTICAS FLUORADAS EN DIFERENTES SOLVENTES.

La aplicación de arilnitrenos en experimentos de marcado por fotoafinidad se ha visto limitada por su escasa reactividad. [9, 10] Sin embargo, la presencia de sustituyentes electroattractores en un arilnitreno tienen un fuerte efecto sobre esta propiedad. Reiser y Leyshon observaron que los sustituyentes de este tipo mejoran la reactividad de abstracción del átomo de hidrógeno de los arilnitrenos inmovilizados en polimetilmetacrilato. [23]

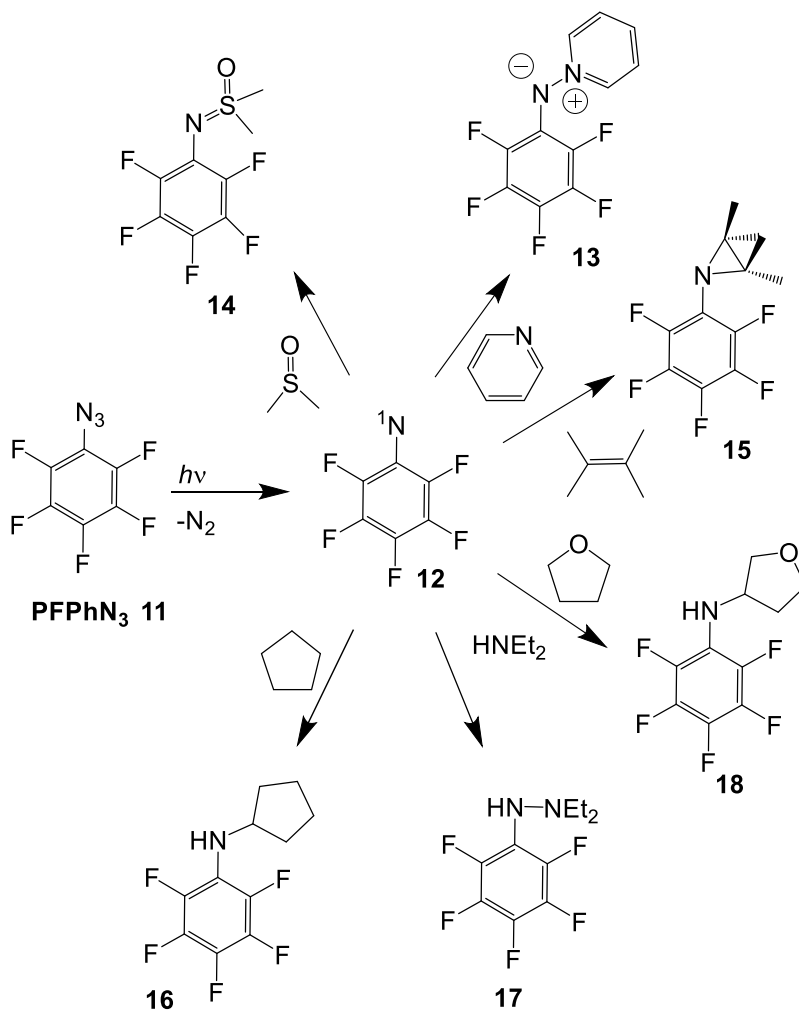
Banks y col. [24] estudiaron las reacciones de diversas azidas aromáticas sustituidas con flúor. Por ejemplo, la termólisis de 4-azido-2,3,5,6-tetrafluoropiridina en ciclohexano generó el producto de inserción de nitreno C-H, con un rendimiento del 45%. Además, el tetrafluoropiridilnitreno también reaccionó con alquenos y dimetilsulfóxido, dando buenos rendimientos. Se reportaron resultados similares en



la pirólisis de varias azidas aromáticas fluoradas. La azida de pentafluorofenilo generó productos de inserción con benceno y dimetilsulfóxido. El perfluoroazidotolueno en ciclohexano condujo a un producto de inserción C-H con un rendimiento del 30%.

Más recientemente, Abramovich y col. [25] estudiaron la reacción de pentafluorofenilnitreno ( $C_6F_5N$ ) generado térmica y fotoquímicamente. Después de la fotólisis de pentafluorofenilazida en presencia de un alqueno altamente sustituido como el tetrametiletileno, se obtuvo la correspondiente aziridina cíclica con un rendimiento bastante alto (60%). Por el contrario, en ciclohexeno se obtuvo el aducto de aziridina con un rendimiento del 39%. Este menor rendimiento concuerda con la naturaleza electrofílica de  $C_6F_5N$ . Debido a que la reacción con *cis*- y *trans*-2-buteno procedió con completa estéreo-especificidad, se propuso que el intermediario interceptado era un nitreno singulete. Estos experimentos básicos demostraron que la química de los fluorofenilnitrenos es bastante diferente a la química del fenilnitreno **4**. En contraste con el fenilnitreno singulete **4**, el fluorofenilnitreno proporcionó una química bimolecular útil para su aplicación en **PAL**.

Platz y col. [26] investigaron la fotoquímica de pentafluorofenilazida **11** en diversos solventes como alcanos, alquenos, aromáticos y aminas a temperatura ambiente (Figura 2.3), los resultados se muestran en la tabla 2. El nitreno singulete **12** produce los aductos **13-18** con los diferentes solventes, en rendimientos que van de moderados a buenos. Esto indica que este intermediario es altamente reactivo. También se obtiene la pentafluoroanilina y el decafluoroazobenceno, sin embargo, los rendimientos son muy bajos. La fotólisis en condiciones que favorecen la formación del nitreno triplete, son aquellas en presencia de fotosensibilizadores que generan una distribución de productos bastante diferente, obteniéndose cantidades mayores de pentafluoroanilina y decafluoroazobenceno en comparación con las cantidades de los aductos de inserción.



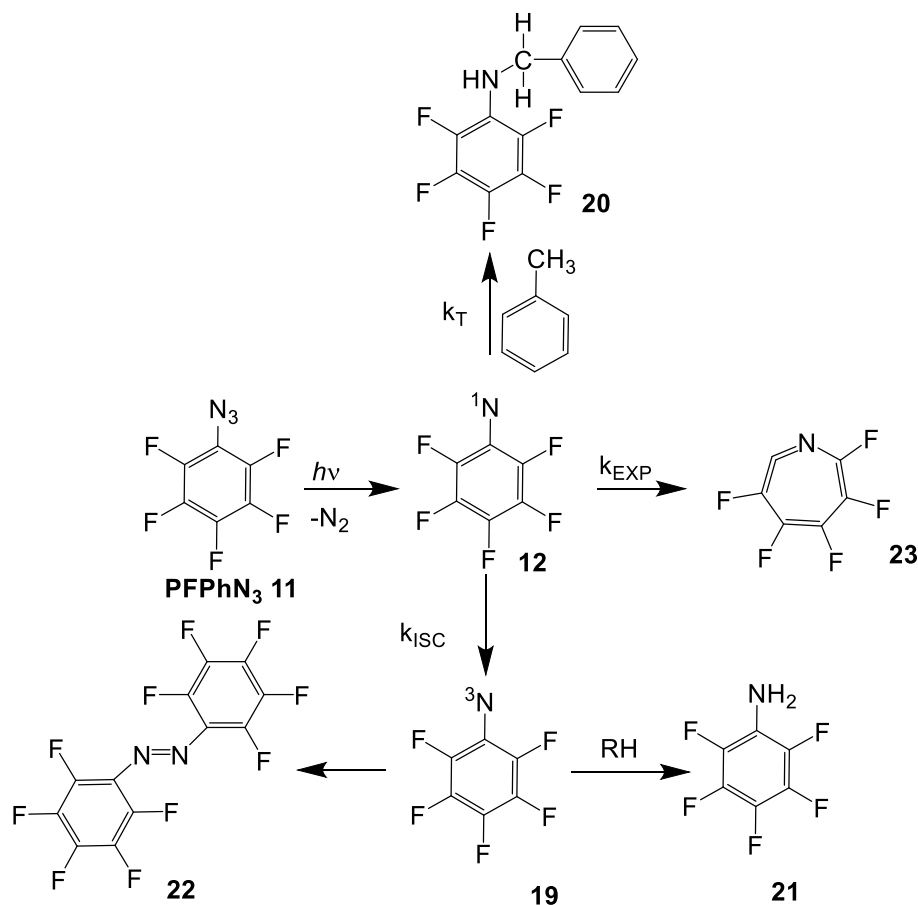
**Figura 2.3.** Fotoquímica de pentafluorofenilazida **11** en diferentes solventes. [26]

**Tabla 2.2.** Distribución de los productos formados en la fotólisis de pentafluorofenilazida **11** en varios solventes.

Solvente	Rendimiento (%)		
	Aducto	Pentafluoroanilina	Decafluoroazobenceno
Ciclopentano	28	0	0
Ciclopentano <sup>1</sup>	4	12	5
Tetrametiletileno	49	0	0
Benceno	39	5	0
Benceno <sup>1</sup>	0	6	32
Tolueno	51	12	0
Tolueno <sup>1</sup>	10	26	6
Tetrahidrofurano	41	3	0
Dimetilsulfóxido	41	0	0
Dietilamina	58	22	0

<sup>1</sup>Reacciones en presencia de fotosensibilizadores.

Mediante la fotólisis de la pentafluorofenilazida en piridina se obtuvo un producto muy interesante de tipo iluro **13** (Figura 2.3). [26] El cual es un compuesto amarillo con una absorbancia intensa ( $\lambda_{\text{max}} = 394 \text{ nm}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El máximo de absorción varió ligeramente con la polaridad del disolvente, su estructura se determinó mediante cristalografía de Rayos X. Debido a su intensa absorción, este iluro fue una sonda ideal para estudiar la dinámica del pentafluorofenilnitreno singulete **12**. En investigaciones posteriores, Platz y col. [27] estudiaron la fotólisis de una serie de fluorofenilazidas, mediante espectroscopia de láser **LFP** (laser flash photolysis, por sus siglas en inglés) utilizando la sonda molecular de piridina. Basándose en productos experimentales y estudios espectroscópicos sobre la fotoquímica de la pentafluorofenilazida **PFPhN<sub>3</sub>** (Figura 2.4), se ha propuesto un mecanismo general, similar al de la fenilazida **PhN<sub>3</sub> 3**. [26,27]



**Figura 2.4.** Fotoquímica de la pentafluorofenilazida **PFPhN<sub>3</sub>**

Platz y col. [26,27] explicaron que en el caso del pentafluorofenilnitreno singulete **<sup>1</sup>PFPhN 12** la relación de las constantes de velocidad  $k_T/k_{EXP}$  indica que es más favorable atrapar al nitreno fluorado que al fenilnitreno singulete **<sup>1</sup>PhN 4** a temperatura ambiente. La presencia de flúor ha disminuido la constante de velocidad para la expansión del anillo  $k_{EXP}$  y ha aumentado la constante de velocidad para la captura del nitreno  $k_T$ . Los cálculos y experimentos indican que el fenilnitreno singulete **<sup>1</sup>PhN 4** en realidad tiene una estructura electrónica de capa abierta **<sup>1</sup>PhN 4b** y es 18.5 kcal/mol más alto en energía que el fenilnitreno triplete **<sup>3</sup>PhN 5**. [28] El diradical **<sup>1</sup>PhN 4b** (Figura 2.5) puede experimentar una reacción escalonada muy lenta con un alqueno para formar una aziridina cíclica como **24**, por lo que experimentalmente se observa la formación rápida de benzazirina **BA 8**. Platz y col. [26, 27] explicaron la reacción del fluorofenilnitreno en función de los efectos

que ejerce el flúor del anillo sobre el nitrógeno del nitreno. A través de su efecto inductivo el flúor retira densidad electrónica del nitrógeno por medio de los enlaces sigma y también por efecto de resonancia ocasiona una estabilización más efectiva, ya que el orbital p del nitrógeno se puede traslapar con el sistema  $\pi$  del anillo, el tamaño del orbital 2p del flúor es muy adecuado para este traslape. Por lo tanto, los sustituyentes de flúor hacen que el nitreno  $^1\text{PFPhN}$  **12** se comporte como un carbeno con una química bimolecular muy útil, es decir, reacciona como un nitreno singulete. [12] Esta teoría es confirmada por medio de los cálculos teóricos de funcionales de la densidad de Smith y Cramer. [28d]

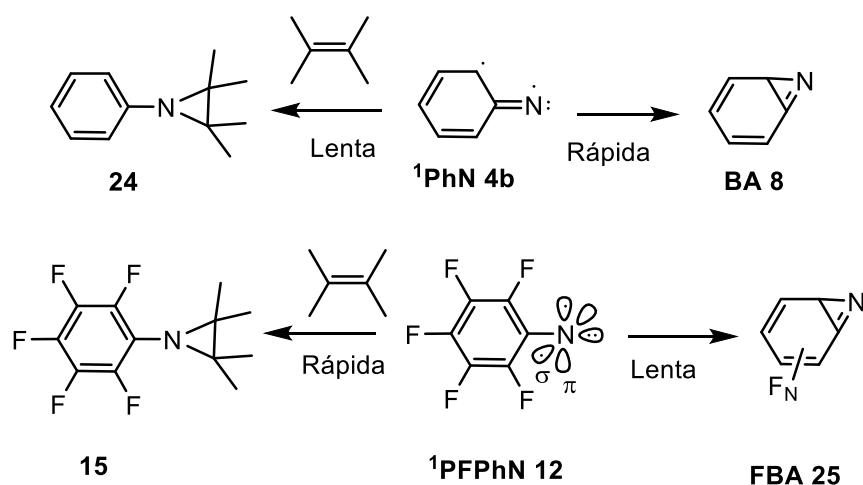


Figura 2.5.

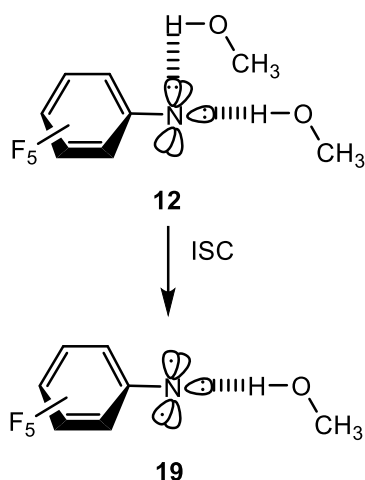
## 2.5. CRUCE ENTRE SISTEMAS EN AZIDAS AROMÁTICAS FLUORADAS.

Platz y col. [26] explicaron varios factores que favorecen el cruce entre sistemas mecánicos **ISC** (intersystem crossing, por sus siglas en inglés) desde el nitreno singulete hacia el nitreno triplete de energía más baja. En la fotólisis de la pentafluorofenilazida **PFPhN<sub>3</sub>** **11** en tolueno (Figura 2.4), la adición de pequeñas cantidades de yoduro de etilo redujo el rendimiento del aducto de nitreno singulete **20** y aumentó el rendimiento de pentafluoroanilina **21** y decafluoroazobenceno **22**.

Por lo tanto, el yoduro de etilo acelera el **ISC** de singulete a triplete por efecto del átomo pesado externo. [12]

La presencia de metanol también tuvo un efecto sobre la distribución de los productos obtenidos. El rendimiento del aducto nitreno singulete **20** disminuyó, mientras que el rendimiento de la pentafluoroanilina **21** incrementó. El hecho de que el metanol está promoviendo **ISC** de singulete a triplete fue respaldado por espectroscopía de alta resolución.

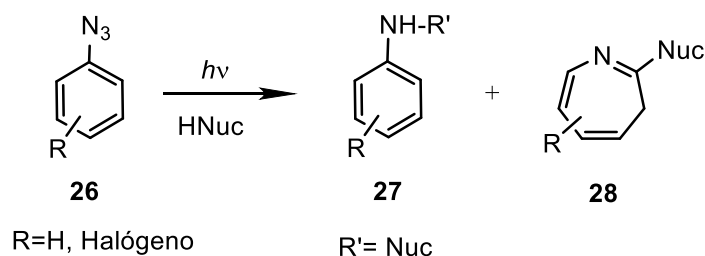
Los estudios de la fotólisis con espectroscopia de láser **LFP** de perfluorofenilazida **PFPhN<sub>3</sub> 11** en metanol dieron un espectro de absorción transitorio que se parece mucho al espectro obtenido por fotólisis a baja temperatura (77 K). Este es un efecto catalítico y puede ser explicado en términos de enlaces de hidrógeno entre el nitreno y el metanol (Figura 2.6). [26] Si visualizamos el nitrógeno del nitreno con una hibridación *sp*; tenemos un orbital *sp* no enlazante doblemente ocupado en forma colineal con el enlace C-N y dos orbitales *p* ortogonales. Los orbitales *sp* no enlazantes doblemente ocupados en el nitreno singulete experimentan puentes hidrógeno con metanol, que proporcionan modos de flexión de baja frecuencia y por lo tanto aproximan en energía al estado singulete y triplete, por lo tanto, catalizan el proceso **ISC**. Debido a que el estado triplete podría tener solo un enlace de hidrógeno, el estado singulete con dos puentes de hidrógeno es más estable. Se espera una reducción de la banda de energía del triplete al singulete, lo que provoca un incremento en la velocidad de **ISC**. [29]



**Figura 2.6.** Puentes de hidrógeno entre el nitreno y el metanol.

## 2.6. FOTOQUÍMICA DE AZIDAS AROMÁTICAS FLUORADAS EN AMINAS.

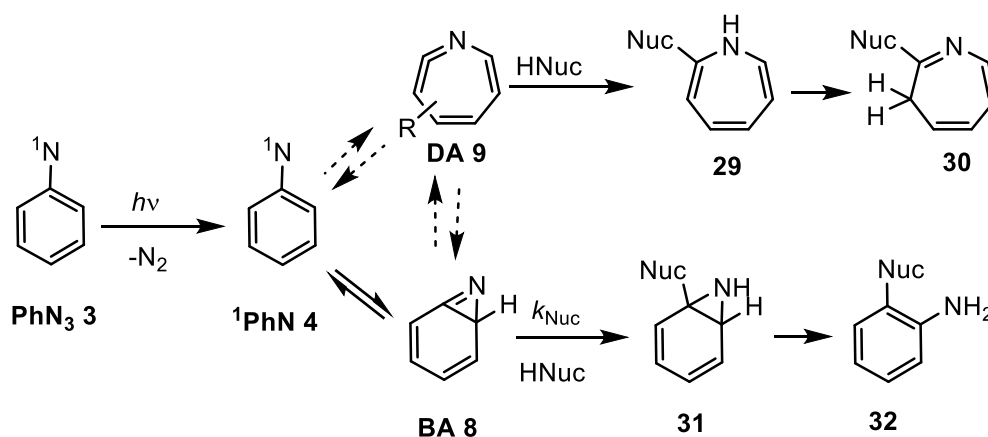
Se ha establecido, que la irradiación a temperatura ambiente de una azida **26** en presencia de un nucleófilo (HNuc) como la dietilamina (Figura 2.7) genera una variedad de productos entre ellos anilinas **27** y azepinas **28**, en donde el anillo se ha expandido **28**. [12,13,30]



**Figura 2.7.** Irradiación a temperatura ambiente de una azida **26** en presencia de un nucleófilo.

Esta reacción ha sido estudiada por más de 60 años y se han propuesto una gran variedad de rutas de reacción para explicar los productos formados. Los intermediarios de corta duración, con tiempos de vida de nanosegundos o

picosegundos, han sido monitoreados por técnicas espectroscópicas modernas como fotólisis con espectroscopia de láser **LFP**. [26,27,31] El nitreno singulete **<sup>1</sup>PhN 4** se considera el primer intermediario formado en la fotólisis de fenilazida **PhN<sub>3</sub> 3**. [12,13,32] Sin embargo, la naturaleza del intermediario involucrado en la expansión del anillo ha sido objeto de debate durante décadas (Figura 2.8). Varios estudios sobre la fotólisis de fenilazida **3** han sugerido que el primer intermediario formado a partir del fenilnitreno singulete **<sup>1</sup>PhN 4** es la benzazirina **BA 8**. [12,13,33] Otros estudios realizados por Chapman y Le Roux, sobre la fotoquímica de fenilazida **3** aislada en una matriz a baja temperatura proporcionaron evidencia espectroscópica por IR de la formación de didehidroazepina **DA 9**. [34]



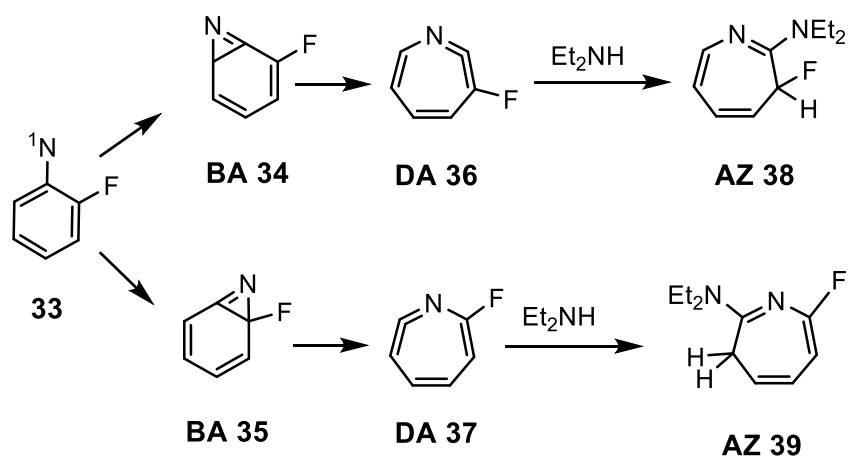
**Figura 2.8.** Intermediarios formados durante la fotólisis de la fenilazida **PhN<sub>3</sub> 3**.

Se ha reportado que la rapidez de expansión del anillo de un nitreno singulete **<sup>1</sup>PhN 4** a didehidroazepina **DA 9** depende en gran medida de la temperatura (**Figura 2.2**). [13] A temperatura ambiente el singulete **<sup>1</sup>PhN 4** experimenta una expansión del anillo al intermediario **DA 9** que es atrapado con dietilamina para dar la azepina cíclica correspondiente **AZ 10**. Platz y col [26,27] estudiaron la fotoquímica de varias fenilazidas fluoradas mediante **LFP** utilizando el método de sonda de iluro de piridina. Se determinó que se requieren dos sustituyentes flúor en posición *orto* con respecto al grupo azida, para retardar la expansión del anillo y permitir la captura



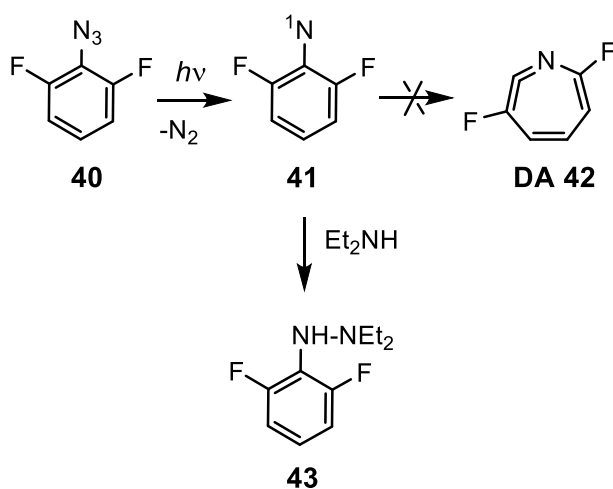
bimolecular del nitreno singulete. La fotólisis de azidas aromáticas fluoradas que carecen del patrón de sustitución de 2,6-difluoro conduce a la expansión del anillo a **DA** en lugar de la captura del nitreno singulete. Platz y col. [26,27] explicaron este efecto fisicoquímico en términos de la teoría de orbitales moleculares.

Para investigar más el efecto del flúor sobre la expansión del anillo de nitreno singlete, se estudió la fotoquímica de varias fluorofenilazidas **FPhN<sub>3</sub>** en dietilamina. [35] La fotólisis de 2-fluorofenilazida en ciclohexano conteniendo dietilamina produjo 2-(dietilamino) -3-fluoro -3H-azepina **AZ 39** con un rendimiento del 25% (Figura 2.9). En este caso, es posible que se dé la formación de dos isómeros de benzazirina **BA 34** y **BA 35** a partir de una *orto*-fluorofenil azida, pero se obtuvo un solo un producto, la 2- (dietilamino) -3-fluoro-3H-azepina **AZ 38** (**Figura 9**). Estos resultados están de acuerdo con investigaciones anteriores en donde se estudia la fotoquímica de azidas aromáticas con sustituyentes alquilo en posición *orto*. [36] Karney y Borden [21] demostraron por medio de estudios computacionales que el nitreno **33** o *orto*-fluoro singulete, forma preferentemente benzazirina **BA 34**, mediante el cierre del anillo hacia el carbono lejos del sustituyente. También demostraron que la expansión del anillo de un nitreno singulete **<sup>1</sup>PhN 4** a dehidroazepina **DA 9** es un proceso escalonado que involucra un intermediario de benzazirina **BA 8**. [21] Sus resultados coinciden con los estudios de **LFP** de Platz y col. [31]



**Figura 2.9.** Fotólisis de la 2-fluorofenilazida en ciclohexano conteniendo dietilamina.

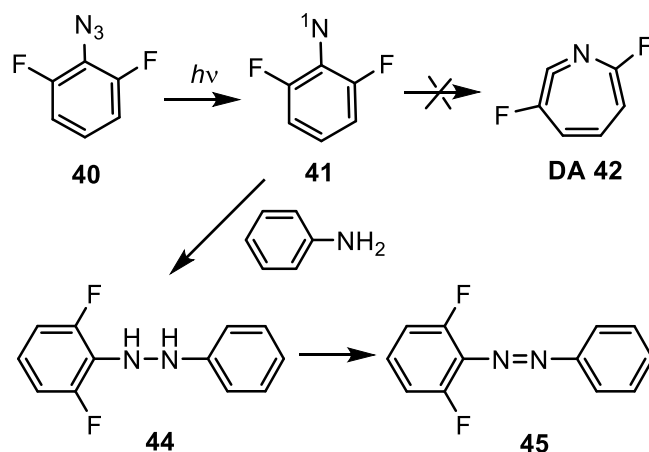
La fotólisis de 2,6-difluorofenil azida **40** y pentafluorofenilazida **PFPPhN<sub>3</sub> 11** en dietilamina genera las correspondientes hidracinas con buenos rendimientos (57% y 46% respectivamente). [26,35] Solamente en aquellas **FPhN<sub>3</sub>** en donde las dos posiciones *orto* están ocupadas por flúor, la expansión del anillo a dehidroazepina **DA** se inhibe suficientemente para permitir la reacción de nitreno singulete **41** con dietilamina (Figura 2.10). La presencia de flúor eleva drásticamente la barrera de energía para la reordenación del nitreno singulete, que debe superar un valor de 8.8 kcal / mol para inducir la formación del bicyclo y eventualmente formar la azepina **38**. [27] Estos estudios concuerdan con los cálculos recientemente reportados por Karney y Borden. [21] Indican que en los estados de transición para la ciclación, un sustituyente flúor en el carbono *orto* interactúa de una manera estéricamente repulsiva con el nitrógeno atacante, favoreciendo la ciclación para la formación de **BA 34**. También indicaron que en el caso de sistemas sustituidos con *o*, *o'*-difluorosustituidos, como pentafluorofenilnitreno **12** y 2,6-difluorofenil nitreno **41**, esta repulsión estérica conduce a una barrera considerablemente más alta para la expansión del anillo que en el caso del fenilnitreno singulete. Por otro lado, aunque los resultados computacionales indicaron un efecto estérico sustancial, los efectos electrónicos indudablemente también juegan un papel importante.



**Figura 2.10.** Fotólisis de 2,6-difluorofenilazida **40** en dietilamina

La irradiación de 2,6-difluorofenil azida **40** en una mezcla de cloroformo y anilina generó el 2,6-difluoroazobenceno **45** con un rendimiento del 50%. Se obtuvieron resultados similares con pentafluorofenilazida **PFPPhN<sub>3</sub> 11**. Solamente en la fotólisis de 2,6-difluorofenil azida **40** y pentafluorofenilazida **PFPPhN<sub>3</sub> 11**, donde las dos posiciones *orto* están ocupadas por átomos de flúor, se inhibió la expansión del anillo y no se observaron productos de tipo didehidroazepina **DA 42** (Figura 2.11).

El fenilnitreno singulete **41** fue atrapado de manera eficiente por la anilina para producir una hidracina aromática **44**, que finalmente dio un fluoroazobenceno **45** asimétrico mediante una oxidación. También se ha reportado la formación azobencenos asimétricos fluorados en la termólisis de pentafluorofenilazida **PFPPhN<sub>3</sub> 11** en anilina, [24] aunque esta reacción no se observó con la fenilazida **<sup>1</sup>PhN 3**. La diferencia de reactividad entre estas dos fenilazidas podría atribuirse a la mayor electrofiliidad del pentafluorofenilnitreno singulete **<sup>1</sup>PFPPhN 12**, que permite que sea atrapado más eficientemente por una amina aromática. [33]



**Figura 2.11.** Formación del fluoroazobenceno asimétrico **45** tras la fotólisis de la 2,6-difluorofenilazida.

## 2.7. MARCADO DE BIOMOLECULAS POR FOTOAFINIDAD

El conocimiento de los mecanismos involucrados en las reacciones de inserción inducidas por fotoquímicas de arilnitrenos en disolventes como hidrocarburos y aminas [12], ha llevado a un renovado interés en el desarrollo de nuevas fotosondas sintéticas para el marcado por fotoafinidad **PAL**. [7, 8, 10, 37-40] Las modificaciones de biomoléculas por métodos fotoquímicos tienen diversas aplicaciones como el entrecruzamiento bifuncional de biomoléculas, mapeo topológico [41-44] de sitios de unión de receptores, [45] microscopía electrónica, [46] modificación de superficies [47-49] y marcado de macromoléculas. [47]

En un experimento **PAL** clásico, se modifica un ligando natural para incorporar un fragmento sensible a la luz que sirve como precursor de un intermediario altamente reactivo que puede formar un nuevo enlace covalente con una biomolécula. [50-53] En este experimento, una baja eficiencia en la unión fotocovalente puede ser suficiente para identificar algunos sitios de unión de receptores.

El éxito de **PAL** depende de la formación de un enlace covalente fuerte en la región del sitio activo de la biomolécula, ya que el nuevo enlace formado por **PAL**, debe subsistir a diversos procedimientos de proteólisis necesarios para obtener información química sobre los grupos funcionales y estereoquímica en el sitio receptor. [10, 37]

Recientemente, **PAL** se ha aplicado en algunas áreas de la medicina donde se requieren nuevas fotosondas sintéticas con enlaces covalentes altamente eficientes con biomoléculas. [37] En medicina nuclear, se utilizan elementos radioactivos con propiedades fisicoquímicas adecuadas para procesos de diagnóstico y terapia de cáncer ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ). Estos deben unirse a anticuerpos monoclonales, a menudo denominados "balas mágicas" para estudiar o destruir células cancerosas. [8, 54, 55] En estos experimentos de **PAL**, se han preparado fotosondas bifuncionales con una perfluorofenilazida en un lado de la molécula y un agente quelante que forma complejos estables con radionúclidos. La eficacia para formar enlaces covalentes estables con una macromolécula diana es sumamente importante, debido a que el radionúclido suele tener una vida media corta. [8]

La aplicación de azidas aromáticas en **PAL** se ha visto limitada por la escasa reactividad de los intermediarios de nitreno, generados por la fragmentación fotoquímica de azidas aromáticas simples (Figura 2.2). [12,13] A temperatura ambiente, el fenilnitreno singulete **<sup>1</sup>PhN 4** experimenta expansión de anillo a didehidroazepina **DA 9** y se polimeriza a alquitrán en ausencia de una molécula nucleofílica. [12,13] A temperaturas criogénicas, **<sup>1</sup>PhN 4** experimenta **ISC** a **<sup>3</sup>PhN 5**, y este último intermediario extrae los átomos de hidrógeno de los hidrocarburos para formar pares de radicales que se combinan fácilmente bajo estas condiciones. [56] Sin embargo, las bajas temperaturas no son condiciones adecuadas para los experimentos **PAL** de la mayoría de las biomoléculas.

Experimentalmente se ha observado que las fluorofenilazidas **FPhN<sub>3</sub>** sufren reacciones de inserción fotoquímica con varios disolventes. Esto llevó a muchos grupos de investigación a estudiar sistemáticamente las reacciones de este tipo de azidas. Se demostró que dos átomos de flúor adyacentes al grupo azida inhiben la expansión del anillo y favorecen las reacciones de nitreno singulete **<sup>1</sup>FPhN**. [27,35]

En general, la inserción (Tabla 2.3) de un nitreno singulete **<sup>1</sup>FPhN** derivado de una perfluorofenilazida **PFPA**, tiene un buen rendimiento (30 a 60%). [26,56] La sustitución con grupos electroattractores (nitro, carbonilo y ciano) en posición *para* a la azida, incrementa la inserción C-H, mientras que la presencia de grupos electrodonadores (NH<sub>2</sub>, NHMe y NMe<sub>2</sub>) la inhibe. [57] Estos últimos sustituyentes pueden reducir la electrofilicidad del nitreno singulete y como consecuencia, disminuir su reactividad.

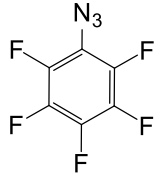
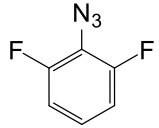
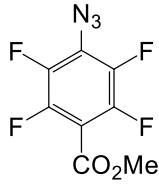
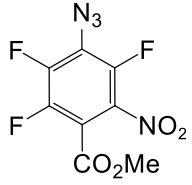
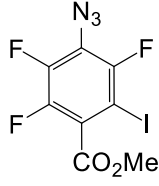
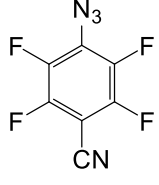
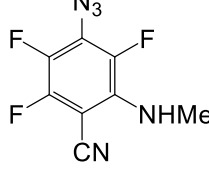
Platz y col. [58] investigaron la diferencia entre los parámetros de activación para la reacción de inserción del nitreno singulete, hacía en un enlace C-H de un alcano, con respecto su reacción de **ISC** para generar el nitreno triplete de menor energía. Sus resultados explicaron el efecto de los sustituyentes sobre la reactividad del nitreno singulete.

La energía de activación para la reacción de inserción C-H es 4 a 5 kcal/mol mayor que la que corresponde al **ISC**. Por otro lado, el factor preexponencial de Arrhenius para la reacción de inserción C-H es 10<sup>3</sup> a 10<sup>5</sup> veces más grande que para la de

**ISC.** Únicamente un nitreno altamente electrofílico puede superar estas barreras energéticas tan grandes.

Las perfluorofenilazidas **PFPA** sustituidas en la posición *para*, muestran una fuerte absorción alrededor de 260 nm, donde la mayoría de los ácidos nucleicos y de las proteínas también muestran fuertes absorciones. [57] A pesar de esta superposición espectral, en los experimentos típicos de **PAL**, la fotólisis de una azida aromática se completa antes de que ocurra algún daño a las biomoléculas. Esto probablemente es consecuencia de que las azidas aromáticas son moléculas de alta energía y se descomponen fácilmente.

**Tabla 2.3.** Rendimientos de inserción C-H y N-H para perfluoroarilazidas.

Compuesto	Solvente	Inserción C-H Rendimiento (%)	Inserción N-H Rendimiento (%)
	Dietilamina Ciclopentano Tolueno, -196°C	28 [20] 97 [59]	46 [20]
	Dietilamina Tolueno, -196°C	94 [59]	57 [28]
	Dietilamina Ciclohexano	57 [46]	65 [20]
	Tolueno	8 [56]	—
	Dietilamina Ciclohexano	12 [46]	24 [46]
	Dietilamina Ciclohexano	75 [60]	72 [60]
	Diciclohexilamina Ciclohexano	10 [60]	67 [60]

Keana y col. [57] obtuvieron 4-azido-2-nitro-3,5,6-trifluorobenzoato de metilo para investigar el efecto del grupo nitro. Para este derivado la absorción aumentó a una longitud de onda más larga ( $\lambda_{\text{max}} = 350 \text{ nm}$ ) y el tiempo de fotólisis disminuyó. [57] El incremento de los rendimientos de la anilina indicó que el grupo nitro favoreció el **ISC** y sólo se formaron productos derivados del nitreno triplete. Algunos resultados similares fueron reportados previamente por Platz y col. [61] sobre la fotoquímica de la 3-nitrofenilazida.

Keana y col. [57] también investigaron la fotoquímica de **PFPA** sustituida con yodo, ya que este halógeno podría ser reemplazado por el análogo radiactivo en experimentos de **PAL**. Se obtuvieron rendimientos relativamente bajos de los productos de inserción (C-H y N-H) después de la fotólisis de derivados de iodo. Este halógeno favorece **ISC** debido al efecto del átomo pesado. [57] Cuando se realiza la fotólisis de un compuesto aromático que tiene un grupo azida y además un átomo de yodo, se induce un rompimiento del enlace C-I y se obtiene una mezcla compleja de productos. [62,63]

Otro efecto interesante de un grupo amino en una azida aromática fue investigado por Pandurangi y col. [37] En ciclohexano, la fotólisis de N -alquilperfluorofenilazida dio productos de inserción C-H. Sin embargo, en presencia de dicitlohexilamina la inserción N-H fue muy significativa y está azida resultó ser bastante útil para el marcado por fotoafinidad de proteínas. [64]

La reactividad fotoquímica de varias perfluorofenilazidas **PFPA**s sustituidas con diferentes grupos funcionales ha sido investigada con hidrocarburos y aminas. Sin embargo, no se ha investigado la afinidad de estas azidas altamente reactivas con biomoléculas. Por otro lado, es necesario estudiar las eficiencias de inserción de los nitrenos de perfluorofenilo **PFPN** con diversos grupos funcionales presentes en biomoléculas, para una mejor aplicación de las azidas aromáticas en **PAL**. [37]

Los quelatos metálicos desempeñan un papel importante en la medicina nuclear. [65] La unión de una sonda molecular radioactiva a anticuerpos o fragmentos de anticuerpos es una técnica versátil para dirigir las sondas moleculares a sitios biológicos específicos, ya sea para el monitoreo o la terapia del cáncer. Los quelatos



metálicos más prometedores como sondas de sistemas biológicos son metales de transición como Tecnecio, Paladio, Rodio y Renio ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{105}\text{Rh}$  y  $^{188}\text{Re}$ ), ya que tienen radioisótopos muy útiles en procesos de diagnóstico y terapia.

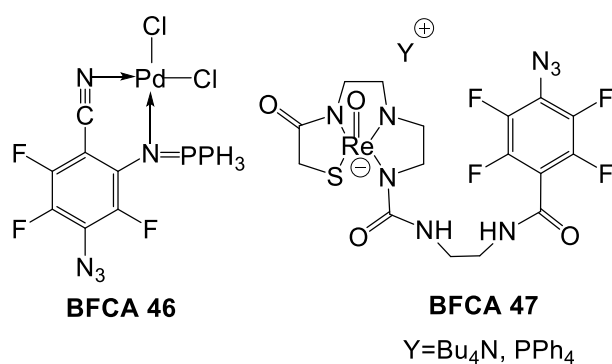
Un agente quelante bifuncional convencional [66,67] contiene un grupo quelante de metal y un grupo químicamente reactivo como succinimida o COOH. Este último grupo es activado para formar un enlace covalente con un residuo de aminoácido de una macromolécula en marcado por afinidad química. La mayoría de los métodos químicos desarrollados hasta ahora para péptidos y proteínas, se han centrado en la fijación de quelatos bifuncionales en el grupo aminoácido N-terminal. En el caso de ácido aspártico y glutámico se fija el quelato bifuncional en el grupo carboxilo C-terminal. Sin embargo, estos grupos funcionales pueden ser esenciales para la bioactividad y cualquier alteración de estos residuos puede resultar en la pérdida de afinidad del anticuerpo o sus fragmentos hacia el sitio de unión. La fijación directa en las cadenas laterales de hidrocarburos de los aminoácidos (valina, leucina) preservaría los grupos funcionales necesarios para unir antígenos. [8]

En los experimentos **PAL**, [66,67] se utiliza un análogo fotoquímico que contiene una sección fotoactiva (como una azida aromática) y un agente quelante (para quelar un metal de transición) separados espacial y electrónicamente. En este caso, el enlace covalente resulta de la activación fotoquímica. En principio, el método **PAL** no requiere de grupos funcionales específicos en la biomolécula, ya que el marcado se puede lograr mediante un intermediario de nitreno singulete que es altamente reactivo y generado por medio de la fotólisis. [12]

Los agentes quelantes bifuncionales **BFCAs** (Bifunctional Chelating Agents, por sus siglas en inglés) que se utilizan en fotoquímica deben de cumplir con varias características sumamente importantes. En primer lugar, debe haber una estabilidad *in vivo* de los enlaces de coordinación entre el metal y la parte quelante de la molécula. En segundo lugar, debe haber retención de las propiedades de inserción fotoquímica después de varias reacciones químicas como preparación de derivados y quelación de metales. [37]

Pandurangi y col. [67] prepararon el primer ejemplo de un compuesto de tipo **BFCA**, [68] el cual puede contener en la misma molécula un precursor de nitreno fotoquímico (pentafluorofenilazida) para realizar el marcado de biomoléculas y una estructura molecular para la formación de un complejo con un metal de transición (Figura 2.12).

En un artículo más reciente, Pandurangi y col. [8a] reportaron la síntesis de nuevos agentes fotolábiles bifuncionales **BFCAs** con propiedades mejoradas para lograr la unión covalente con biomoléculas. El agente quelante de Re **BFCA 47** fue obtenido y sus propiedades fotoquímicas de inserción (C-H y N-H) fueron estudiadas con diferentes compuestos orgánicos como hexano y dietilamina. Además, ampliaron sus experimentos al marcado de fragmentos de albúmina sérica humana y anticuerpos en condiciones acuosas. Se encontró que la eficiencia de inserción de los **BFCAs** aumentaba cuando el centro metálico estaba conectado lo suficientemente lejos de la azida aromática fotolábil, lo cual evita modificar las propiedades fotoquímicas. [8a]



**Figura 2.12.** Agentes quelantes bifuncionales **BFCAs**.

## **2.8. SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS A PARTIR DE AZIDAS AROMÁTICAS.**

Las azidas aromáticas también son ampliamente utilizadas en la síntesis de compuestos heterocíclicos de gran interés, como azepinas, benzofuroxanos y triazoles. Estos últimos contienen un anillo de cinco miembros con dos átomos de carbono y tres de nitrógeno. Son compuestos particularmente interesantes ya que son capaces de formar puentes de hidrógeno que mejoran su solubilidad y su capacidad para interactuar con dianas biomoleculares. [69] Han mostrado tener un amplio espectro de actividad biológica, son farmacóforos eficaces en una gran gama de sistemas ya que actúan como anticancerígenos, antiinflamatorios, antihistamínicos, antifúngicos, antibacterianos y anti-VIH; además, son agentes que actúan contra la tuberculosis y tienen propiedades vasorelajantes. [70-72] Los triazoles de primera generación (itraconazol, fluconazol) fueron introducidos en el mercado en los Estados Unidos y mostraron ser útiles en el tratamiento de infecciones fúngicas. [73] Aproximadamente una década más tarde, se desarrollaron los triazoles de segunda generación (voriconazol, posaconazol, ravuconazole, albaconazol, isavuconazol y eficonazol). [74]

Las propiedades fisicoquímicas únicas de las moléculas fluoradas han aumentado sus aplicaciones en la química orgánica, medicinal, agrícola y de materiales. [75-78] La introducción de un átomo de flúor en la estructura de una molécula orgánica puede aumentar su lipofilicidad e inducir una mejora en la velocidad de la penetración celular y el transporte de un compuesto dado a un sitio activo. Debido a esto, la sustitución de hidrógeno por flúor se ha convertido en una estrategia común en el desarrollo de fármacos.

## 2.9. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 51885240.
- [2] Schock, M.; Bräse, S. Reactive & Efficient: Organic Azides as Cross-Linkers in Material Sciences. *Molecules.* **2020**, 25, 1009.
- [3] Moss, R.A.; Platz, M.S.; Jones, M. *Reactive Intermediate Chemistry*, John Wiley & Sons Inc. New York, **2004**.
- [4] Singh, A.; Thornton, E.R.; Westheimer, F.H. The photolysis of Diazoacetylchymotrysin. *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 3006-3008.
- [5] (a) Chowdhry, V.; Westheimer, F.H. *p*-Toluenesulfonyldiazoacetates: reagents for photoaffinity labeling. *Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 189-205. (b) Chowdhry, V.; Westheimer, F.H. Photoaffinity Labeling of Biological Systems. *Ann. Rev. Biochem.* **1979**, 48, 293-325.
- [6] Bayley, H. *Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology*, Elsevier, New York, **1983**.
- [7] Fleming, S.A. Chemical Reagents in photoaffinity labeling. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 12479-12520.
- [8] (a) Rajagopalan, R.; Kuntz, R.R.; U. Sharma, U.; Volkert, W.A.; Pandurangi, R.S. Chemistry of Bifunctional Photoprobes. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6748-6757. (b) Fritzberg, A.R.; Wilber, D.S. Targeted Delivery of Imaging Agents, V.P. Torchilin Ed. CRC Press, Boca Raton, Fl. **1995**. (c) Kowalsky, R.J.; Perry, J.R. Chemistry of Radiopharmaceuticals. Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicinal Practice. S. Baum, Ed. Appleton & Lange, Norwalk, CT., **2004**.
- [9] Platz, M.S. Photoaffinity labeling Introduction. *Photochem. Photobiol.* **1997**, 65, 2, 193-194.
- [10] Bouchet, M.-J.; Goeldner, M. Photochemical Labeling: Can photoaffinity labeling be Differentiated from Site-Directed Photochemical Coupling. *Photochem. Photobiol.* **1997**, 65, 2, 195-200

- [11] Bayley, H.; Knowles J.R. Photoaffinity Labeling. *Methods Enzymol.* **1977**, 46, 69114.
- [12] Reviews on aryl azide chemistry: (a) Scriven, E.F.V. *Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*. Academic Press, New York, **1984**. (b) Platz, M.S.; Leyva, E.; Haider, K. *Selected Topics in the Matrix Photochemistry of Nitrenes, Carbenes and Excited States in Organic Photochem.* Ed. Padwa, A. Marcel Dekker Inc. New York, **1991**. (c) Borden, W.T.; Gritsan, N.P.; Hadad, C.M.; Karney, W.L.; Kemnitz, C.R.; Platz, M.S. The interplay of Theory and Experiment in the Study of Phenyl Nitrene. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 765-771, (d) Leyva, E.; de Loera, D.; Leyva, S.; R. JiménezCataño, R. *Fluorinated Aryl Nitrene Precursors in Nitrenes and Nitrenium Ions*. Falvey, D.E.; Gudmundsdottir, A.D. Eds., John Wiley & Sons, New Jersey, **2013**.
- [13] (a) Leyva, E.; Platz, M.S.; Persy, G.; Wirz, J. Photochemistry of Phenyl Azide: The Role of Singlet and Triplet Phenyl Nitrene as Transient Intermediates. *J. Am. Chem Soc.* **1986**, 108, 3783-3790. (b) Leyva, E.; Platz, M.S. The Temperature Dependent Photochemistry of Phenyl Azide in Diethylamine. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2147-2150.
- [14] (a) Smith P.A.S.; Brown, B.B. The synthesis of Heterocyclic Compounds from Aryl Azides. I. Bromo and Nitro Carbazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 2435-2437. (b) Smith, P.A.S.; Boyer, J.H. The Synthesis of Heterocyclic Compounds from Aryl Azides. II. Carbolines and Thienindole. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2626-2629.
- [15] Fischer, W.; Anselme, J.P. The Reaction of Amine Anions with *p*-Toluenesulfonyl Azide. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5284-5285.
- [16] Liu, Q.; Tor, Y. Simple Conversion of Aromatic Amines into Azides. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2571-2572.
- [17] (a) Keana, J.F.W.; Cai, S.X. New Reagents for Photoaffinity Labeling: Synthesis and Photolysis of Functionalized Perfluorophenyl Azides. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3640-3647. (b) Keana, J.F.W.; Cai, S.X. Functionalized Perfluorophenyl Azides: New Reagents for Photoaffinity Labeling. *J. Fluorine Chem.* **1989**, 43, 151-154. (c) Chehade, K.A.H.; Spielmann, H.P. Facile and

- Efficient Synthesis of 4-Azidotetrafluoroaniline: A New Photoaffinity Reagent. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4949-4953.
- [18] (a) D'Anna, F.; Marullo, S.; Noto, R. Ionic Liquids [bmim][N<sub>3</sub>] Mixtures: Promising Media for the Synthesis of Aryl Azides by S<sub>N</sub>Ar. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6224-6228. (b) D'Anna, F.; Marullo, S.; Vitale, P.; Noto, R. Synthesis of aryl azides: A probe reaction to study the synergic action of ultrasounds and ionic liquids. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, 19, 136-142.
- [19] E. Leyva, E.; Leyva, S.; Moctezuma, E.; González-Balderas, R.M.; de Loera, D. Microwave-assisted synthesis of substituted fluorophenyl mono- and diazides by S<sub>N</sub>Ar. A Fast methodology to prepare photoaffinity labeling and crosslinking reagents. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 156, 164-169.
- [20] (a) Gritsan, N.P.; Yuzawa, T.; Platz, M.S. Direct Observation of Singlet Phenylnitrene and Measurement of Its Rate of Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5059-5060. (b) R. Born, R.; Burda, C.; Senn, P.; Wirz, J. Transient Absorption Spectra and Reaction Kinetics of Singlet Phenyl Nitrene and Its 2,4,6-Tribromo Derivative in Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5061-5062.
- [21] (a) Karney, W.L.; Borden, W.T. *AB Initio* Study of the Ring Expansion of Phenylnitrene and Comparison with The Ring Expansion of Phenylcarbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1378-1387. (b) Karney, W.L.; Borden, W.T. Why Does oFluorine Substitution Raise the Barrier to Ring Expansion of Phenylnitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3347-3350.
- [22] Smolinsky, G.; Wasserman, E.; Yager, W.A. The EPR of Ground State Triplet Nitrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3220-3221.
- [23] Reiser, A.; Leyshon, L. Correlation between negative charge on nitrogen and the reactivity of aromatic nitrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7487-7487.
- [24] (a) Banks, R.E.; Sparkes, G.R. Studies in azide chemistry. Part V. Synthesis of 4azido-2,3,5,6-tetrafluoro-, 4-azido-3-chloro-2,5,6-trifluoro- and 4-azido-3,5-dichloro-2,6-difluoropyridine, and some thermal reactions of the tetrafluoro-compound. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1972**, 2964-2970. (b) Banks, R.E.; Prakash, A. New reactions of azidopentafluorobenzene: intermolecular

- insertions into N-H bonds. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 99-102. (c) Banks, R.E.; Prakash, A. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1974**, 1365. (d) Banks, R.E.; Madany, I.M. Studies in azide chemistry. Part 13[1]. Intermolecular insertion of azide-derived polyfluorinated aryl- and heteroaryl-nitrenes into ring C-H bonds of 1,3,5-trimethyl- and 1,3,5-trimethoxy-benzene. *J. Fluorine. Chem.* **1985**, 30, 211-226.
- [25] (a) Abramovitch, R.A.; Challand, S.R.; Scriven, E.F.V. Mechanism of intermolecular aromatic substitution by aryl nitrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1374-1376. (b) Abramovitch, R.A.; Challand, S.R.; Scriven, E.F.V. Intermolecular aromatic substitution by aryl nitrenes. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2705-2710. (c) Abramovitch, R.A.; Challand, S.R.; Yamada, Y. Addition of aryl nitrenes to olefins. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1541-1547.
- [26] (a) Young, M.J.T.; Platz, M.S. Mechanistic analysis of the reactions of (pentafluorophenyl)nitrene in alkanes. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6403-6406. (b) Poe, R.; Grayzar, J.; Young, M.J.T.; Leyva, E.; Schnapp, K.A.; Platz, M.S. Remarkable catalysis of intersystem crossing of singlet (pentafluorophenyl)nitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3209-3211. (c) Poe, R.; Schnapp, K.A.; Young, M.J.T.; Grayzar, J.; Platz, M.S. Chemistry and Kinetics of Singlet (pentafluorophenyl)nitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5054-5067. (d) Schnapp, K.A.; Poe, R.; Leyva, E.; Soundararajan, N.; Platz, M.S. Exploratory photochemistry of fluorinated aryl azides. Implications for the design of photoaffinity labeling reagents. *Bioconjugate Chem.* **1993**, 4, 172-177.
- [27] Gritsan, N.P.; Gudmundsdottir, A.D.; Tigelaar, D.; Zhu, Z.; Karney, W.L.; Hadad, C.M.; Platz, M.S. A Laser Flash Photolysis and Quantum Chemical Study of the Fluorinated Derivatives of Singlet Phenyl Nitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1951-1962.
- [28] (a) Kim, S.-J.; Hamilton, T.P.; Schaefer, H.F. Phenylnitrene: Energetics, Vibrational Frequencies, and Molecular Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5349-5355. (b) Hrovat, D.A.; Waali, E.E.; Borden, W.T. *Ab Initio* Calculations of the Singlet-Triplet Energy Difference in Phenyl Nitrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8698-8699. (c) Travers, M.J.; Cowles, DC.; Clifford, E.P.; Ellison G.B. Photoelectron spectroscopy of the phenyl nitrene anion. *J. Am.*

- Chem. Soc. 1992, 114, 8699-8701. (d) Smith, B.A.; Cramer, C.J. How Do Different Fluorine Substitution Patterns Affect the Electronic State Energies of Phenylnitrene? *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5490-5491.
- [29] (a) Sitzmann, E.V.; Langan, J.; Eisenthal, K.B. Intermolecular effects on intersystem crossing studied on the picosecond timescale: the solvent polarity on the rate of singlet-triplet intersystem crossing of diphenylcarbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1868-1869. (b) Grasse, P.B.; Brauer, B.E.; Zupancic, J.J.; Kaufmann, K.J.; Schuster, G.B. Chemical and Physical Properties of fluorenylidene: Equilibration of the Singlet and Triplet Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6833-6845.
- [30] (a) Doering, W.E.; Odum, R.A. Decomposition of aromatic azides in ethanethiol. *Tetrahedron*, **1977**, 36, 3175-3178. (b) R.K. Smalley, *Azepines in Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Lowinski Ed. Pergamon Press, Oxford, **1984**. (c) DeGraff, B.A.; Gillespie, D.W.; Sundberg, R.J. Phenyl Nitrene. A Flash Photolytic Investigation of the Reaction with Secondary Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7491-7496. (d) Sundberg, R.J.; Suter, S.R.; Brenner, M. Photolysis of *o*-substituted aryl azides in diethylamine. Formation and autoxidation of diethylamino-1H-azepine intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 513-520. (e) (f) Liang, T.-Y.; Schuster, G.B. Photochemistry of 3- and 4-Nitrophenyl azides: Detection and Characterization of Reactive Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7803-7810. (f) Li, Y. Z.; Kirby, J.P.; George, M.W.; Poliakov, M.; Schuster, G.B. 1,2-Didehydroazepines from photolysis of substituted aryl azides: analysis of their chemical and physical properties by time-resolved spectroscopic methods. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8092-8098.
- [31] Gritsan, N.P.; Zhai, H.B.; Yuzawa, T.; Karweik, D.; Brooke, J.; Platz, M.S. Spectroscopy and Kinetics of Singlet Perfluoro-4-biphenylnitrene and Singlet Perfluorophenylnitrene. *J. Phys. Chem. A*. **1997**, 101, 2833-2840.
- [32] Marcineck, A.; Leyva, E.; Whitt, D.; Platz, M.S. Evidence for Stepwise Nitrogen Extrusion and Ring Expansion upon Photolysis of Phenyl Azide *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8609-8612.



- [33] Schrock, A.K.; Schuster, G.B.; Photochemistry of phenyl azide: chemical properties of the transient intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5228-5234.
- [34] Chapman, O.L.; Le Roux, J.P. 1-Aza-1,2,4,6-cycloheptatetraene. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 282-285.
- [35] Leyva, E.; Sagredo, R. Photochemistry of Fluorophenyl Azides in Diethylamine. Nitrene Reaction Versus Ring Expansion. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7367-7374.
- [36] (a) Lamara, K.; Smalley, R.K. 3H-azepines and related systems. Part 4. Preparation of 3H-azepin-2-ones and 6H-azepino[2,1-b]quinazolin-12-ones by photoinduced ring expansions of aryl azides. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2277-2290. (b) Purvis, R.; Smalley, R.K.; Suschitzky, H.; Alkhader, M.A. 3H-Azepines and related systems. Part 2. The photolysis of aryl azides bearing electron-withdrawing substituents. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 249-254. (c) Purvis, R.; Smalley, R.K.; Strachan, W.A.; Suschitzky, H. The photolysis of o-azidobenzoic acid derivatives: a practicable synthesis of o-alkoxy-3-alkoxycarbonyl-3H-azepines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 191-195. (d) Lamara, K.; Redhouse, A.D.; Smalley, R.K.; Thomson, J.R. 3H-Azepines and related systems. Part 5. Photo-induced ring expansions of Azidobenzonitriles to 3-Cyano-and 7-cyano-3H azepin-1(1H)-ones. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 5515-5526.
- [37] Pandurangi, R.S.; Karra, S.R.; Kuntz, R.R.; Volkert, W.A. Recent Trends in the Evaluation of Photochemical Insertion of Heterobifunctional Perfluoroaryl Azide Chelating Agents: Biochemical Implications in Nuclear Medicine. *Photochem. Photobiol.* **1997**, 65, 208-221.
- [38] Platz, M.S.; Admasu, A.S.; Kwiatkowski, S.; Crocker, P.J.; Imai, N. Watt, D.S. Photolysis of 3-aryl-3-(trifluoromethyl)diazirines: A caveat Regarding Their Use in Photoaffinity Probes. *Bioconjugate Chem.* **1991**, 2, 337-341.
- [39] Pinney, K.G.; Katzenellenbogen, J.A. Synthesis of tetrafluoro-substituted aryl azides and its protio analogs as photoaffinity labeling reagents for the estrogen receptor. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3125-3133.

- [40] Pinney, K.G.; Carlson, K.E.; Katzenellenbogen, B.S.; Katzenellenbogen, J.A. Efficient and selective photoaffinity labeling of the estrogen receptor using two nonsteroidal ligands that embody aryl azide or tetrafluoroaryl azide photoreactive functions. *Biochemistry*, **1991**, 30, 2421-2431.
- [41] Crocker, P.J.; Imai, N.; Rajagopalan, K.; Boggess, M.A.; Kwiatkowski, S.; Dwyer, L.C.; Vanaman, T.C.; Watt, S.D. Heterobifunctional cross-linking agents incorporating perfluorinated aryl azides. *Bioconjugate Chem.* **1990**, 1, 419-424.
- [42] Kamata, M.; Schuster G.B. Synthesis and photolysis of a series of substituted aroyl nitrogen ylides: development of photo-crosslinking and photolabeling reagents. *J. Org. Chem. Chem.* **1993**, 58, 5325-5328.
- [43] Resek, J.F.; Bhattacharya, S.; Khorana, H.G. A new photo-crosslinking reagent for the study of protein-protein interactions. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7598-7601.
- [44] Bhan, P.; Miller, P.S. Photo-cross-linking of psoralen derivatized oligonucleoside methylphosphonates to single-stranded DNA. *Bioconjugate Chem.* **1990**, 1, 82-88.
- [45] Knowles, J.R. Photogenerated reagents for biological receptor-site labeling. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 155-160.
- [46] Cai, S.X.; Keana, J.F.W. Diazo- and azido-functionalized glutaraldehydes as crosslinking reagents and potential fixatives for electron microscopy. *Bioconjugate Chem.* **1991**, 2, 38-430.
- [47] Pearson, D.; Downard, A.J.; Muscroft-Taylor, A.; Abell, A.D. Reversible Photoregulation of Binding of  $\alpha$ -chymotrypsin to a Gold Surface. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14862-14863.
- [48] Rozsnyai, L.F.; Benson, D.R.; Fodor, S.P.A.; Schultz, P.G. Photolithographic Immobilization of Biopolymers on Solid Supports. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1991**, 30, 759-761.
- [49] Bayan, N.; Thérissod, H. Photoaffinity cross-linking of acyl carrier protein to *Escherichiacoli* membranes. *Biochim. Biophys. Acta*, **1992**, 1123, 191-197.
- [50] Fedan, J.S.; Hogaboom, G.K.; O'Donnell, J.P. Photoaffinity labels as pharmacological tools. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 1167-1180.

- [51] Kotzyba-Hibert, F.; Kapfer, I.; Goeldner, M. Recent Trends in Photoaffinity Labeling. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, 34, 1296-1312..
- [52] Cavalla, D.; Neff, N.H. Chemical mechanisms for photoaffinity labeling of receptors. *Biochem. Pharmacol.* **1985**, 34, 2821-2826.
- [53] Kapfer, I.; Jacques, P.; Toubal, H.; Goeldner, M.P. Comparative Photoaffinity Labeling Study between Azidophenyl, Difluoroazidophenyl and Tetrafluoroazidophenyl Derivatives for the GABA-Gated Chloride Channels. *Bioconjugate. Chem.* **1995**, 6, 109-114.
- [54] (a) Schubiger, P.A.; Alberto, R.; Smith, A. Vehicles, Chelators, and Radionuclides: Crossing the "Building Blocks" of an Effective Therapeutic Radioimmunoconjugate. *Bioconjugate. Chem.* **1996**, 7, 165-179. (b) Wilbur, D.S. Radiohalogenation of proteins: An overview of Radionuclides, labeling methods and reagents for conjugate labeling. *Bioconjugate Chem.* **1992**, 3, 433-470. (c) Koppel, G.A. Recent advances with monoclonal antibody drug targeting for the treatment of human cancer. *Bioconjugate Chem.* **1990**, 1, 13-23. (d) Griffiths, G.L.; Goldenberg, D.M.; Jones, A.L.; Hansen, H.J. Radiolabeling of monoclonal antibodies and fragments with technetium and rhenium. *Bioconjugate Chem.* **1992**, 3, 91-99.
- [55] (a) Skaddan, M.B.; Wust, F.R. Katzenellenbogen, J.A. Synthesis and Binding Affinities of Novel Re-Containing 7 $\alpha$ -Substituted Estradiol Complexes: Models for Brest Cancer Imaging Agents. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8108-8121. (b) Wüst, F.; Skaddan, M.B.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Katzenellenbogen, J.A.; Johannsen, B. Synthesis of novel progestin-rhenium conjugates as potential ligands for the progesterone receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1827.
- [56] Leyva, E.; Munoz, D. Platz, M.S. Photochemistry of Fluorinated Aryl Azides in Toluene Solution and Frozen Polycrystals. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5938-5945.
- [57] (a) Skaddan, M.B.; Wust, F.R. Katzenellenbogen, J.A. Synthesis and Binding Affinities of Novel Re-Containing 7 $\alpha$ -Substituted Estradiol Complexes: Models for Brest Cancer Imaging Agents. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8108-8121. (b) Wüst, F.; Skaddan, M.B.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Katzenellenbogen, J.A.; Johannsen,

- B. Synthesis of novel progestin-rhenium conjugates as potential ligands for the progesterone receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1827.
- [58] Marcinek, A.; Platz, M.S. Deduction of the activation parameters for ring expansion and intersystem crossing in fluorinated singlet phenylnitrenes. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 12674-12677
- [59] (a) March, J. *Advanced Organic Chemistry*. McGraw-Hill, New York, U.S.A., **1977**. (b) Solomons, T.W.G.; Fryhle, C.B. *Organic Chemistry*. John Wiley & Sons. Inc. New York, U.S.A., **2004**.
- [60] Reviews on fluoroquinolones: (a) Mitscher, L.A. Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and Pyridone Antibacterial Agents. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559-592. (b) Leyva, S.; Leyva, E. Fluoroquinolonas: Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales. *Bol. Soc. Quím. Méx.* **2008**, *2*, 1-13.
- [61] Torres, M.J.; Zayas, J.; Platz, M.S. A formal CH insertion reaction of an aryl nitrene into an alkyl C-H bond. Implications for photoaffinity labelling. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 791-794.
- [62] de Loera, D. *Estudio Experimental de la Fotoquímica de Azidas Aromáticas, en Estado Cristalino y en Solución y Evaluación Computacional de Mecanismos de Reacción*. Doctorate Thesis, University of San Luis Potosí, **2008**.
- [63] Watt, D.S.; Kawada, K.; Leyva, E.; Platz, M.S. Exploratory photochemistry of iodinated aromatic azides. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 899-902.
- [64] Pandurangi, R.S.; Kuntz, R.R.; Volkert, W.A. Photolabeling of human serum albumin by azido-2-([<sup>14</sup>C]-methyamino) trifluorobenzonitrile. A high-efficiency, long wavelength photolabel. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1995**, *46*, 233-239.
- [65] (a) Jurisson, S.; Berning, D.; Jia, W.; Ma, D. Coordination Compounds in Nuclear Medicine. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1137-1156. (b) Meares, C.F.; Wensel, T.G. Metal chelates as probes of biological systems. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 202-209. (c) Pillai, M.R.A.; John, C.S.; Troutner, D.E. Labeling of human IgG with rhodium-105 using a new pentadentate bifunctional ligand. *Bioconjugate Chem.* **1990**, *1*, 191-197.

- [66] (a) Leyva-Ramos, E.; Leyva-Ramos, S.; Cortés-García C.J. Agentes quelantes bifuncionales utilizados en la síntesis de radiofármacos. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* **2013**, 44 (1), 7-23. (b) Cortés-García, C.J. *Síntesis de Agentes Quelantes para el Desarrollo de Nuevos Radiofármacos*. Master Thesis, University of San Luis Potosí, **2009**
- [67] (a) Pandurangi, R.S.; Katti, K.V.; Stilwell, L.; Barnes, C.L. Retention of inhibitory Potency of an ACE Inhibitor Conjugated with Rh(III) and Pd(II) (Iminophosphorano) phosphines. Synthesis and X-ray Structural Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11364-11373. (b) Pandurangi, R.S.; Kuntz, R.R.; Volkert, W.A.; Barnes, C.L.; Katti, R.V. Phosphorous hydrazides as building blocks for potential photoaffinity labels. Synthesis and coordination chemistry of perfluoro azide conjugates of phenylphosphonothioic dihydrazide. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 565-569. (c) Pandurangi, R.S.; Karra, S.R.; Kuntz, R.R. Volkert, W.A. High Efficiency Photolabeling of Human Serum Albumin and Human  $\gamma$ -Globulin with [ $^{14}\text{C}$ ]Methyl 4azido-2,3,5,6,-tetrafluorobenzoate. *Bioconjugate Chem.* **1995**, 6, 630-634. (d) Pandurangi, R.S.; Katti, K.V.; Volkert, W.A.; Kuntz, R.R. Synthesis and Single Crustal X-ray Investigation of 4-Azido-2-(triphenylphosphinimino)-3,5,6trifluorobenzonitrile: A chromogenic Nitrene Precursor fo Photolabeling. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3716-3718. (e) Pandurangi, R.S.; Lusiak, P.; Kuntz, R.R. Sun, Y.; Weber, K.T.; Chemistry of Bifunctional Photoprobes. *Bioorg. Chem.* **1997**, 25, 77-87. (f) Pandurangi, R.S.; Lusiak, P.; Kuntz, R.R.; Volkert, W.A.; Rogowski.; Platz, M.S.; Chemistry of Bifunctional Photoprobes. Correlation between the Efficiency of CH Insertion by Photolabile Chelating Agents and Lifetimes of Singlet Nitrenes by Flash Photolysis: First Example of Photochemical Attachment of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Complex with Human Serum Albumin. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9019-9030.
- [68] Leyva, E.; Sagredo, R.; Moctezuma, E. Photochemistry of fluorophenyl azides in aniline. Asymmetric fluoroazobenzenes by N-H singlet nitrene insertion. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 741-747.

- [69] Prachayasittikul, V.; Discovery of novel 1,2,3-triazole derivatives as anticancer agents using QSAR and in silico structural modification. *Springerplus*. **2015**, 4(1), 571–593.
- [70] Mani, G.S.; Donthiboina, K.; Shaik, S.P.; Shankaraiah, N.; Kamal, A. Iodine-mediated C-N and N-N bond formation: a facile one-pot synthetic approach to 1,2,3-triazoles under metal-free and azide-free conditions. *RSC Adv*. **2019**, 9(46), 27021-27031.
- [71] Sharghi, H.; Ebrahimpourmoghaddam, S.; Doroodmand, M.M.; Purkhosrow, A. Synthesis of Vasorelaxing 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles catalyzed by a 4'-phenyl-2,2',6',2''-terpyridine copper(II) complex immobilized on activated multiwalled carbon nanotubes. *Asian J. Org. Chem*. **2012**, 1(4), 377-388.
- [72] Chavan, P.V.; Pandit, K.S.; Desai, U.V.; Wadgaonkar, P.P.; Nawale, L.; Bhansali, S.; Sarkar, D. Click-chemistry-based multicomponent condensation approach for design and synthesis of spirochromene-tethered 1,2,3-triazoles as potential antitubercular agents. *Res. Chem. Intermed*. **2017**, 43(10), 5675-5690.
- [73] Aguilar-Morales, C. M.; de Loera, D.; Contreras-Celedón, C.; Cortés-García, C.J.; Chacón-García, L. *Synthetic Communications*, 2019.
- [74] Peyton, L. R.; Gallagher, S.; & Hashemzadeh, M. Triazole antifungals: A review. *Drugs Today*. **2015**, 51(12), 705–718.
- [75] Kirk, K.L. Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules. *J. Fluorine Chem*. **2006**, 127 (8) 1013-1029
- [76] Fluoro Aryl Azides: Synthesis, Reactions and Applications. Leyva, E.; Platz, M.S.; Loredó-Carrillo, S.E.; Aguilar, J. *Current Organic Chemistry*. **2020**, 24 (11), 1161-1180.
- [77] Kumar, B.N.P.; Mohana, K.N.; Mallesha, L. Synthesis and antiproliferative activity of some new fluorinated Schiff bases derived from 1,2,4-triazoles. *J. Fluorine chem*. **2013**, 156, 15-20
- [78] Swarup, H.A.; Mantelingu, K.K.; Rangappa, K.S. Effective and transitionmetal-free construction of disubstituted, trisubstituted 1,2,3-NH-triazoles and triazolo pyridazine via intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *Chemistry Select*. **2018**, 3(2), 703-708.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Las azidas aromáticas son compuestos de gran interés en química, biología y ciencia de los materiales. En química orgánica son importantes intermediarios para la síntesis de compuestos heterocíclicos como triazoles y tetrazoles. Por otro lado, son compuestos fotolábiles que pueden ser utilizados en el mercado de biomoléculas por fotoafinidad, técnica útil para conocer las interacciones fármaco-receptor, lo cual es sumamente importante en el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Además, debido a la naturaleza heterobifuncional de las azidas aromáticas fluoradas o nitradas pueden actuar como agentes de acoplamiento para la modificación de materiales y funcionalización de superficies.

Actualmente existen diferentes metodologías para la síntesis de azidas aromáticas, una de ellas es mediante sales de diazonio, sin embargo, se requieren condiciones ácidas y una baja temperatura ( $T=0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), es decir, son condiciones difíciles de controlar. Por otro lado, la sustitución electrofílica aromática generalmente requiere temperaturas bastante elevadas y tiempos de reacción prolongados.

Por lo anterior y debido a la amplia gama de aplicaciones de las azidas aromáticas es de gran interés el desarrollo de nuevas metodologías para su síntesis, las cuales requieran condiciones de reacción suaves y tiempos cortos.

Como se mencionó anteriormente, una de las aplicaciones de las azidas aromáticas es la síntesis de compuestos heterocíclicos como lo son los triazoles. Los cuales tienen un amplio espectro de actividad biológica. Son farmacóforos eficaces en una amplia gama de sistemas, ya que actúan como anticancerígenos, antiinflamatorios, antihistamínicos, antifúngicos, antibacterianos y anti-VIH; son agentes antivirales y vasorelajantes. Por otro lado, los 1,2,3-triazoles también tienen importantes aplicaciones en la industria.

Debido al gran número de aplicaciones de los triazoles, es de gran interés el estudio de nuevas metodologías de síntesis, que requieran tiempos de reacción cortos, sean más amigables con el medio ambiente y no generen subproductos, de manera que la purificación del triazol resulte sencilla y económica.

En este trabajo de investigación se estudió la síntesis de azidas aromáticas fluoradas y/o nitradas utilizando diferentes metodologías para encontrar métodos que resulten más convenientes.

También se estudió la síntesis de 1,2,3-triazoles fluorados partiendo de azidas aromáticas, utilizando química "click".



## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GENERAL.

Sintetizar y caracterizar varias azidas aromáticas fluoradas y/o nitradas y 1,2,3-triazoles fluorados, utilizando y mejorando métodos de síntesis previamente descritos en la literatura o implementando otros de mayor eficiencia y más amigables con el medio ambiente.

### 4.2. OBJETIVOS PARTICULARES.

- Realizar la síntesis de azidas aromáticas mononitradas y dinitradas por **S<sub>N</sub>Ar** a partir de diferentes nitrobenenos halogenados y evaluar el efecto del átomo saliente sobre la reacción.
- Realizar la síntesis de azidas aromáticas tri o tetrafluoradas por **S<sub>N</sub>Ar** a partir de diferentes derivados de pentafluorobenenos sustituidos con un grupo electroatractor. Evaluar el efecto del sustituyente sobre la reacción y los productos obtenidos.
- Comparar y evaluar los rendimientos y tiempos de reacción de la síntesis de azidas aromáticas fluoradas y/o nitradas por tres metodologías i) con calentamiento convencional, ii) utilizando calentamiento convencional en presencia de tetrafluoroborato de tetraetilamonio (**CTF**) y iii) empleando una fuente de energía alterna como irradiación de microondas (MW).
- Sintetizar diferentes 1,2,3-triazoles fluorados mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I), partiendo de azidas aromáticas fluoradas y fenilacetileno.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante diferentes técnicas analíticas; Espectroscopia de UV-Vis, IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, RMN-<sup>19</sup>F y Espectrometría de masas.

## **5. METODOLOGÍA.**

### **5.1. TÉCNICAS GENERALES.**

#### **5.1.1. TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS**

La cromatografía es una técnica empleada para la separación de una mezcla con dos o más compuestos. Esto se logra mediante la exposición de la mezcla a un sistema bifásico que se deja llegar al equilibrio, en donde una de las fases es estacionaria y la otra móvil. De acuerdo con la naturaleza de estas, las técnicas cromatográficas pueden ser clasificadas de la siguiente manera: cromatografía líquido-líquido, gas-líquido, gas-sólido y líquido-sólido. [1-3]

En química orgánica al realizar la síntesis de un producto, quedan restos de materia prima, o bien, se obtienen subproductos. Por lo que la cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina son muy utilizadas, ya que permiten la separación y/o purificación de compuestos orgánicos.

##### **5.1.1.1. CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA**

Esta técnica utiliza la adsorción como medio principal de purificación. Se emplea un tubo cilíndrico (generalmente de vidrio), en el cual se coloca el adsorbente que corresponde a la fase estacionaria. A través de la columna se hace caer la fase móvil que transporta el adsorbato, siendo la fuerza motriz la gravedad. [1]

Como fase estacionaria se emplea sílica-gel, la cual consiste en un óxido metálico polar cuya superficie se encuentra recubierta de grupos OH, por lo que las moléculas que presentan una mayor polaridad se adsorben a este soporte con más fuerza y eluyen más lentamente que las moléculas con menos polaridad. Es decir, primero saldrán de la columna aquellos compuestos menos polares. [1-2] Como fase móvil se usa un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos a una determinada proporción. Esto dependerá de la polaridad de los compuestos que se desean separar.

Es importante mencionar que la separación de dos o más componentes se logra, en último término por un equilibrio de todas las fuerzas involucradas. En la cromatografía en columna, los distintos componentes se adsorben en la superficie de la fase estacionaria con afinidades diferentes (fuerzas de unión) y la fase móvil desplazará y disolverá estos componentes de acuerdo con su afinidad por la superficie sólida y la solubilidad de la sustancia en ella.

Es sumamente importante la elección de la fase móvil, ya que en gran parte de esto dependerá si se logra una separación adecuada de los componentes de la mezcla.

En este trabajo, se empleó esta técnica para la purificación de las azidas sintetizadas. Se utilizó una columna de vidrio, como fase estacionaria sílica-gel y como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo (70/30).

#### **5.1.1.2. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.**

Esta técnica también utiliza la adsorción como medio principal de purificación, pero la diferencia con la cromatografía en columna es que el adsorbente no se coloca en el interior de una columna, sino que se deposita en forma de capa delgada sobre una superficie de vidrio o plástico. También se emplean solventes orgánicos como fase móvil, la cual se coloca en un depósito que se encuentra en la parte inferior de la placa. El flujo de la fase móvil se da por capilaridad ascendente. [1,2]

Esta técnica se utilizó para monitorear el progreso de las reacciones, así como las fracciones obtenidas en la separación por cromatografía en columna. Como fase estacionaria se utilizaron placas de cromatofolios AL TLC Sílica gel 60 F<sub>254</sub> y como fase móvil se emplearon mezclas de hexano/acetato de etilo (70/30). La fase móvil se depositó en una cámara de incubación, la mezcla se colocó sobre el cromatofolio y posteriormente este se introdujo en la cámara de incubación para lograr el flujo ascendente de la fase móvil sobre esta. El revelado se realizó observando la placa por medio de una lámpara de radiación ultravioleta con una longitud de onda de 254 y 366 nm.

### **5.1.2. RECRISTALIZACIÓN.**

El proceso de recristalización es uno de los métodos más empleados para purificar compuestos orgánicos sólidos. Se basa en la diferencia de la solubilidad de la sustancia en el solvente frío y el solvente caliente, ya que esta aumenta con la temperatura. [4] Un compuesto orgánico cristalino está constituido por un empaquetamiento tridimensional de moléculas unidas por fuerzas de Van der Waals, las cuales originan atracciones intermoleculares débiles. Al llevar a cabo la recristalización, en el crecimiento del cristal, el empaquetamiento regular de moléculas de un mismo tipo forma y tamaño, tiende a excluir la presencia de impurezas. [5]

Para llevar a cabo la recristalización es necesario disolver el sólido en el solvente caliente, dando lugar a una disolución saturada. Posteriormente se deja enfriar lentamente, resultando una solución sobresaturada y la formación de pequeños núcleos de cristalización en las paredes del recipiente o en la superficie del líquido. Después de la formación de estos núcleos, otras moléculas llegan a su superficie y se unen, generando al retículo cristalino. En cambio, las impurezas continúan en disolución debido a que su concentración es baja y por lo tanto no se satura la solución, de manera que no precipitan. [5]

En este trabajo, la recristalización se empleó para la purificación de algunos de los compuestos sintetizados. La mezcla se colocó en un matraz Erlenmeyer y posteriormente se agregó el solvente (hexano o etanol), se calentó y se agitó hasta que el sólido se disolvió completamente. Después se colocó en refrigeración hasta observar la precipitación de los cristales, los cuales se filtraron.

### **5.1.3. DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE FUSIÓN.**

Cuando un compuesto orgánico ha sido sintetizado y caracterizado con anterioridad, se pueden comparar sus propiedades físicas con los valores ya publicados, una de estas propiedades es el punto de fusión. [6] La cual se define como la temperatura a la cual un compuesto cambia del estado sólido al estado líquido, a la presión de una atmósfera. [5]

Las moléculas de un sólido se mantienen unidas por fuerzas intramoleculares que las obligan a conglomerarse, sin embargo, cuando se eleva la temperatura las moléculas se excitan y vibran hasta que las fuerzas intramoleculares no son capaces de mantener la red cristalina. En este punto la muestra funde. [7,8]

La determinación del punto de fusión, además de ser útil para la caracterización de los compuestos sólidos, también sirve como criterio de pureza.

Para la determinación de los puntos de fusión de los compuestos sólidos sintetizados, se utilizó un aparato FISHER-JHONES. Se colocó una pequeña cantidad de muestra entre dos cubreobjetos, los cuales posteriormente se colocaron sobre la placa de fusión. La muestra se calentó de manera gradual y la temperatura fue monitoreada empleando un termómetro de 0-400 °C, con una resolución de 2 °C. Se registró el rango de temperatura en el cual se observó el cambio de estado de sólido a líquido.

### **5.1.4. ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA-VISIBLE (UV-Vis).**

Esta técnica nos brinda información sobre las transiciones electrónicas de los sistemas conjugados, proporciona información sobre el tipo y naturaleza de los enlaces presentes en las moléculas de la muestra. [9] La mayoría de las moléculas orgánicas son transparentes en la región ultravioleta-visible del espectro electromagnético, la cual se encuentra en el rango de longitud de onda de 190 a 800 nm. [10] Las transiciones resultantes de la absorción de la radiación electromagnética en esta región son transiciones entre niveles de energía electrónicos. Cuando una molécula absorbe energía, un electrón es promovido de

un orbital molecular ocupado a un orbital molecular desocupado de mayor energía. Las longitudes de onda de la luz UV absorbida por una molécula se determinan mediante las diferencias en energía electrónica entre los orbitales en la molécula. [9,10]

En los compuestos los electrones pueden llevar a cabo transiciones que requieren diferentes energías, las cuales pueden ser detectadas empleando esta técnica. En este trabajo, los espectros de UV-Vis se obtuvieron empleando un espectrofotómetro UV-2401 PC de la marca SHIMADZU, utilizando celdas de cuarzo de paso óptico de 10 mm de grosor. El compuesto a analizar se disolvió en etanol o metanol y se colocó en la celda de cuarzo para su posterior análisis.

#### **5.1.5. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR).**

Un espectrofotómetro de infrarrojo (IR) común, opera a longitudes de onda de entre  $2.5 \times 10^{-4}$  cm y  $25 \times 10^{-4}$  cm, correspondiente a energías de 4.6 a 46 kJ/mol. La energía de estos fotones no es lo suficientemente alta para ocasionar transiciones electrónicas, pero si es posible que diversos grupos de átomos vibren con respecto a los enlaces que los conectan. Estas transiciones vibracionales corresponden a diferentes energías y las moléculas absorben la radiación infrarroja a ciertas longitudes de onda y frecuencias. [6]

La longitud de onda en la que un tipo de enlace presenta absorción depende del tipo de vibración. Esta técnica nos brinda información valiosa acerca de los grupos funcionales presentes en la molécula, por lo que fue empleada para la caracterización de los compuestos sintetizados. Para ello se hizo uso de un espectrofotómetro NEXUS 470 FT-IR, de la marca THERMO-NICOLET, usando la modalidad de reflectancia total atenuada (**ATR**) de diamante.

### 5.1.6. ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es una herramienta muy poderosa para la caracterización de estructuras orgánicas, se requiere una pequeña cantidad de muestra. Además, es una técnica no destructiva, es decir, que se puede recuperar la muestra. Se emplea para estudiar gran variedad de núcleos como  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ . Un núcleo que tiene número atómico impar o número de masa impar presenta un espín nuclear que puede ser observado por RMN. [6]

El método se basa en la absorción de energía en la zona de la radiofrecuencia por parte de los núcleos, cuando estos se someten a un campo magnético externo. Un núcleo alineado con el campo magnético externo se dice que se encuentra en estado de espín  $\alpha$  (estado de menor energía, más estable) y al alinearse contra el campo se dice que se encuentra en estado de espín  $\beta$  (estado de mayor energía, menos estable). Cuando un núcleo alineado con el campo absorbe la suficiente energía puede alinearse contra el campo y se dice que está en resonancia. [6]

Los electrones generan un campo magnético inducido que se opone al campo magnético aplicado, de manera que protegen a los protones o los apantallan. Sin embargo, hay protones en una molécula que tienen diferente entorno químico, por lo que no se encuentran protegidos de la misma manera por parte los electrones y aparecerán en valores de desplazamiento químico diferentes en el espectro de RMN. [6]

Para este trabajo se obtuvieron los espectros de RMN de protón, carbono-13 y flúor-9. El equipo utilizado fue Bruker Avance 400, operando a 100.613 MHz para carbono-13.

### **5.1.7. ESPECROMETRIA DE MASAS (EM).**

La espectrometría de masas es una técnica que nos brinda información acerca del peso molecular y de la fórmula molecular del compuesto que se está analizando, requiriendo poca cantidad de muestra.

La muestra es irradiada por un haz de electrones de alta energía, los cuales ionizan y fragmentan las moléculas. Los iones positivos generados se fragmentan, se separan y se caracterizan de acuerdo con sus valores de masa/carga ( $m/e$ ). Estos se registran en una gráfica como picos con intensidad proporcional al número de iones formados. [6]

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo AGILENT 6890-5975 GC-MS con inyector automático. La técnica de ionización empleada fue impacto electrónico.

### **5.1.8. SÍNTESIS POR MICROONDAS.**

Las microondas son una radiación electromagnética no ionizante, en el espectro electromagnético ocupa una banda de frecuencias que abarca desde los 300 MHz hasta los 300 GHz. [11]

Debido a que las partículas con carga y las moléculas polares tienden a orientarse siguiendo la polarización de campo eléctrico, al ser irradiadas con energía microondas se acoplan a las oscilaciones del campo eléctrico rotando o vibrando a razón de 2450 o 915 millones de veces por segundo, lo que provoca una generación de calor y por lo tanto un aumento de temperatura. [11]

Cuando una reacción se lleva a cabo mediante calentamiento convencional, implica una transmisión de calor desde un cuerpo de mayor temperatura a otro de menor temperatura. Esto se puede llevar a cabo mediante conducción, convección y radiación. En cualquiera de los casos mencionados es necesario una fuente calor. Sin embargo, las partes del sistema que se encuentren menos expuestas a esta fuente de calor tendrán una temperatura menor. En el caso de la conducción, con el paso del tiempo esta diferencia de temperatura desaparece y se iguala. En



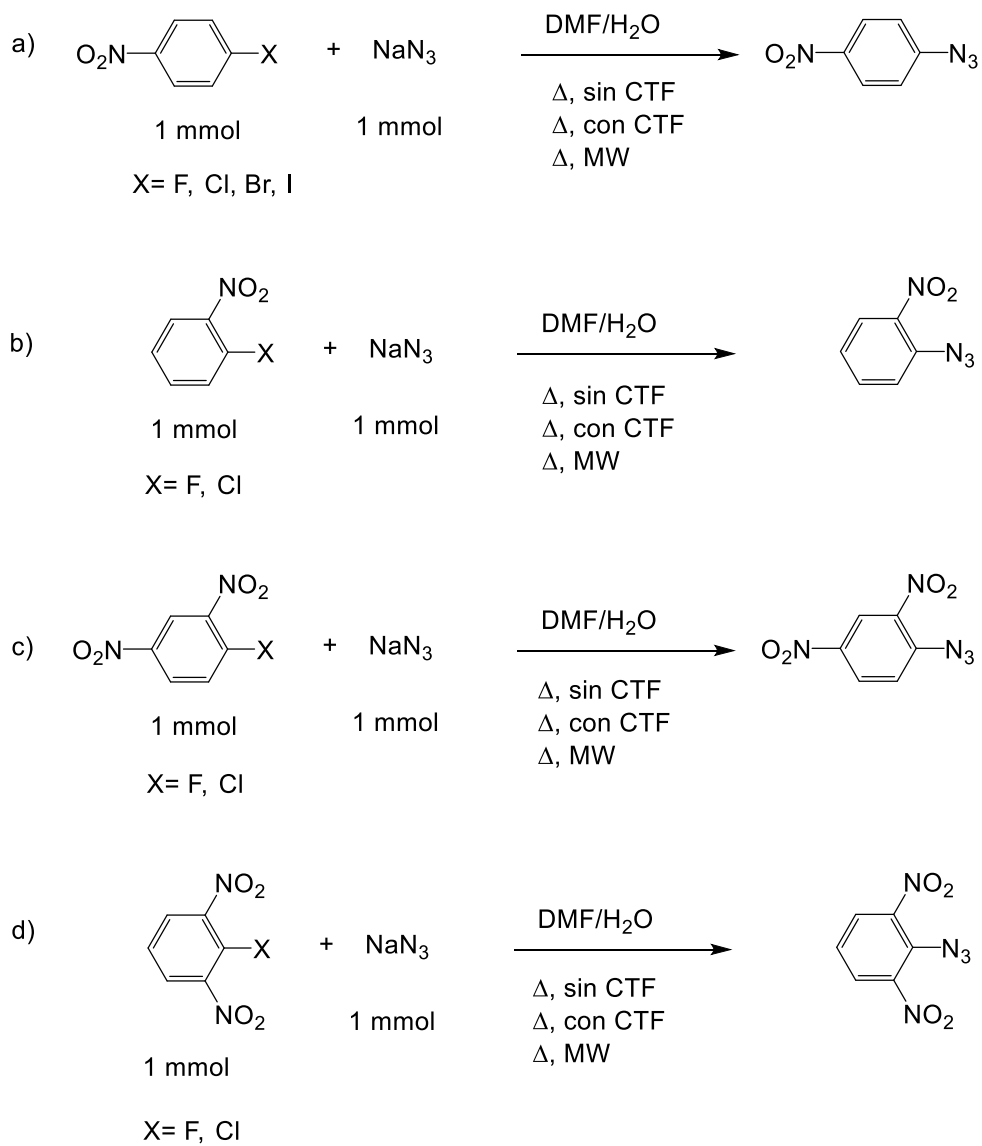
cambio, al utilizar la técnica de microondas, estas transmiten energía directamente a las partículas que son capaces de interactuar con las microondas, es decir, el calentamiento se produce desde adentro hacia afuera, que es el caso contrario de lo que sucede en el calentamiento convencional. [11]

En este trabajo para llevar a cabo las reacciones empleando esta técnica, se utilizó un reactor de microondas focalizadas DISCOVER SYSTEM CEM, modelo número 908005. Este equipo alcanza temperaturas de 30 a 300 °C, una potencia máxima de 300 watts, frecuencia de 2450 Hertz y control de presión de hasta 20 bar.

## **5.2. METODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS.**

Se sintetizaron la 4-nitrofenilazida, 2-nitrofenilazida, 2,4-dinitrofenilazida y 2,5-dinitrofenilazida, a partir de nitrobenzenos halogenados como materia prima.

La reacción se llevó a cabo mediante calentamiento leve en presencia y ausencia del tetrafluoroborato de tetraetilamonio, el cual funciona como un catalizador de transferencia de fase (**CTF**), además la síntesis también se llevó a cabo bajo radiación de microondas (MW) (Figura 5.1).



**Figura 5.1.** Rutas sintéticas para la obtención de azidas aromáticas nitradas: a) 4-nitrofenilazida, b) 2-nitrofenilazida, c) 2,4-dinitrofenilazida, d) 2,5-dinitrofenilazida.

### **5.2.2. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE S<sub>N</sub>Ar POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL.**

Se preparó una solución orgánica de 1 mmol del nitrobenzeno halogenado en 6 mL de dimetilformamida (DMF) y una solución inorgánica de 1 mmol de azida de sodio en 2 mL de agua, ambas soluciones (orgánica e inorgánica) se colocaron en un matraz balón. La reacción se llevó a cabo bajo agitación y calentamiento en un baño de agua a diferentes temperaturas (50°C a 70°C) y tiempos de reacción (10 a 20 horas), dependiendo de la materia prima (Tablas 5.1 y 5.2). La reacción fue monitoreada mediante cromatografía en capa fina, empleando como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo (70/30). [12,13]

Después del tiempo de reacción, se agregaron 20 mL de agua fría a la mezcla de reacción y el matraz se colocó en un baño de hielo durante 30 min para inducir la precipitación del producto. La azida sólida se filtró y se purificó mediante recristalización empleando etanol.

### **5.2.3. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE S<sub>N</sub>Ar POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL EN PRESENCIA DE UN CTF.**

Se preparó una solución orgánica de 1 mmol del nitrobenzeno halogenado en 6 mL de dimetilformamida (DMF) y una solución inorgánica de 1 mmol de azida de sodio y 0.1 mmol tetrafluoroborato de tetraetilamonio (**CTF**) en 2 mL de agua, ambas soluciones (orgánica e inorgánica) se colocaron en un matraz balón. La reacción se llevó a cabo bajo agitación y calentamiento en un baño de agua a diferentes temperaturas (50°C a 70°C) y tiempos de reacción (4 a 10 horas), dependiendo de la materia prima (Tablas 5.1 y 5.2). La reacción fue monitoreada mediante cromatografía en capa fina, empleando como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo (70/30).

Después del tiempo de reacción, se agregaron 20 mL de agua fría a la mezcla de reacción y el matraz se colocó en un baño de hielo durante 30 min para inducir la

precipitación del producto. La azida se filtró y se purificó mediante recristalización empleando etanol.

#### **5.2.4. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE S<sub>N</sub>Ar EN UN REACTOR DE MICROONDAS.**

Se preparó una solución orgánica de 1 mmol del nitrobencono halogenado en 6 mL de dimetilformamida (DMF). Posteriormente se preparó una solución inorgánica de 1 mmol de azida de sodio en 2 mL de agua, ambas soluciones (orgánica e inorgánica) se colocaron en un matraz balón. La mezcla de reacción se irradio en un reactor de microondas durante varios minutos (5 a 50 min), empleando una potencia de 50 W y temperaturas de 50 °C a 70 ° C (Tablas 5.1 y 5.2). La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, haciendo uso de una mezcla de hexano/acetato de etilo (70/30) como fase móvil. [12]

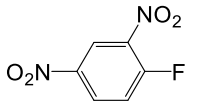
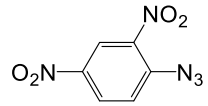
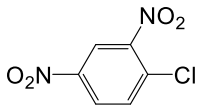
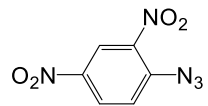
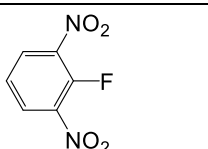
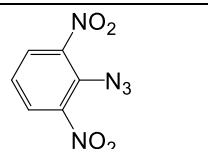
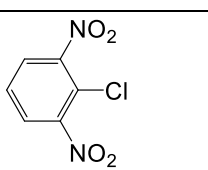
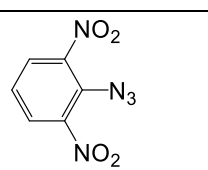
Después del tiempo de reacción, se añadieron 20 mL de agua fría y el matraz se colocó en un baño de hielo durante 30 minutos para inducir la precipitación del producto formado. Posteriormente el producto sólido se filtró y se purificó mediante recristalización empleando etanol como solvente.

**Tabla 5.1.** Condiciones de reacción para la síntesis de azidas aromáticas mononitradas.

Materia prima	Producto	$\Delta$ , sin CTF		$\Delta$ , con CTF		MW, 50 W	
		T (°C)	t (h)	T (°C)	t (h)	T (°C)	t(min)
		55	10	55	4	70	10
		60	12	60	6	70	30
		70	16	70	8	70	50
		70	20	70	10	70	20
		55	10	55	4	70	25
		60	12	60	6	70	40

T=temperatura y t=tiempo.

**Tabla 5.2.** Condiciones de reacción para la síntesis de azidas aromáticas dinitradas.

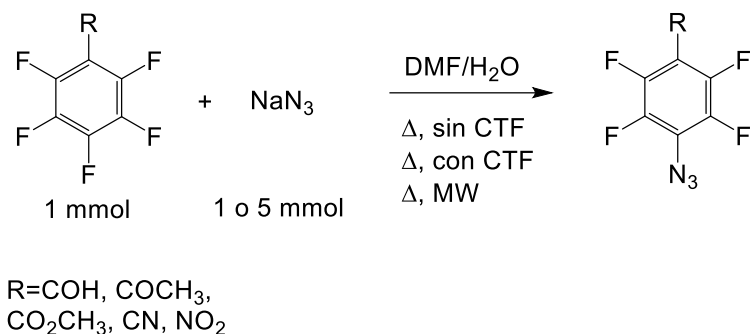
Materia prima	Producto	$\Delta$ , sin CTF		$\Delta$ , con CTF		MW, 50 W	
		T (°C)	t (h)	T (°C)	t (h)	T (°C)	t(min)
		50	10	50	4	50	5
		50	12	50	6	50	5
		50	12	50	6	50	5
		50	12	70	6	70	5

T=temperatura y t=tiempo.

### 5.3. MÉTODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS.

Se sintetizaron diferentes fluorofenilazidas sustituidas con un grupo electroattractor en posición *para*, a partir de los compuestos aromáticos fluorados correspondientes y azida de sodio (Figura 5.2)

La reacción se llevó a cabo mediante calentamiento leve en presencia y ausencia del tetrafluoroborato de tetraetilamonio, el cual funciona como un catalizador de transferencia de fase (**CTF**). Además, la síntesis también se llevó a cabo mediante calentamiento por microondas MW.



**Figura 5.2.** Síntesis de fluorofenilazidas.

### 5.3.2. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL.

Se preparó una solución orgánica del compuesto pentafluorado (1 mmol) en acetona (6 mL) y una solución inorgánica de azida de sodio (1 o 5 mmol) en agua (2 mL). Ambas soluciones se colocaron en un matraz balón. La reacción se llevó a cabo en agitación, bajo condiciones de reflujo y calentamiento a diferentes temperaturas (25 °C o 40°C) durante varias horas (10-12) dependiendo de la materia prima (Tabla 5.3). Posteriormente se agregaron 20 mL de agua fría a la mezcla de reacción y la azida se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró empleando un rotavapor. Después el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo (70/30). [12,14]

Finalmente, el producto se caracterizó por espectroscopia de IR, RMN, UV-Vis y espectrometría de masas.

### **5.3.3. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL EN PRESENCIA DE UN CTF.**

Se preparó una solución orgánica del compuesto pentafluorado (1 mmol) en acetona (6 mL) y una solución inorgánica de azida de sodio (1 o 5 mmol) y tetrafluoroborato de tetraetilamonio (**CTF**) en agua (2 mL). Ambas soluciones se colocaron en un matraz balón. La reacción se llevó a cabo en agitación, bajo condiciones de reflujo y calentamiento a diferentes temperaturas (25 °C o 40°C) durante varias horas (10-12) dependiendo de la materia prima (Tabla 5.3). Posteriormente se agregaron 20 ml de agua fría a la mezcla de reacción y la azida se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y se concentró empleando un rotavapor. Después el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo (70/30).

Finalmente, el producto se caracterizó por espectroscopia de IR, RMN, UV-Vis y espectrometría de masas.

### **5.3.4. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ EN UN REACTOR DE MICROONDAS.**

Se preparó una solución orgánica del compuesto pentafluorado (1 mmol) en acetona (6 mL) y una solución inorgánica de azida de sodio (1 o 5 mmol) en agua (2 mL). Ambas soluciones se colocaron en un matraz balón. La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 15 minutos, empleando una temperatura de 70° C y una potencia de 50 W (Tabla 5.3). [12]

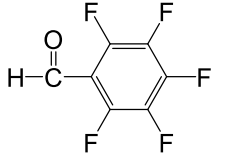
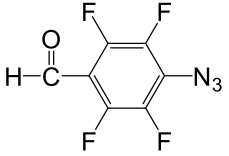
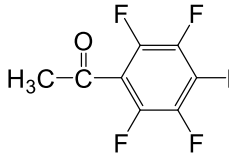
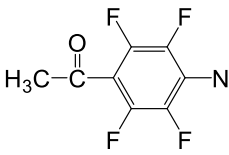
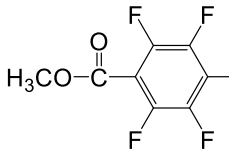
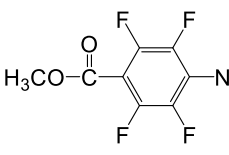
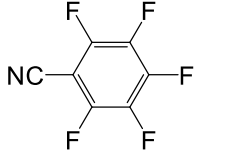
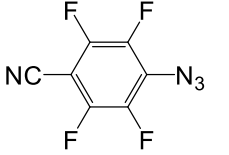
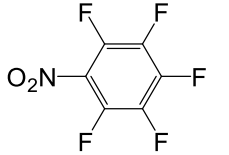
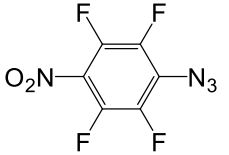
Posteriormente se agregaron 20 mL de agua fría a la mezcla de reacción y la azida se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y se concentró empleando un rotavapor. Después el producto obtenido se purificó



mediante cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo (70/30).

Finalmente, el producto se caracterizó por espectroscopia de IR, RMN, UV-Vis y espectrometría de masas.

**Tabla 5.3.** Condiciones de reacción para la síntesis de tetrafluorofenilazidas.

Materia prima	Producto	$\Delta$ , sin CTF		$\Delta$ , con CTF		MW, 50 W	
		T (°C)	t (h)	T (°C)	t (h)	T (°C)	t (min)
		40	10	40	4	70	15
		40	10	40	4	70	15
		40	10	40	4	70	15
		25	12	25	4	70	15
		25	12	25	4	70	15

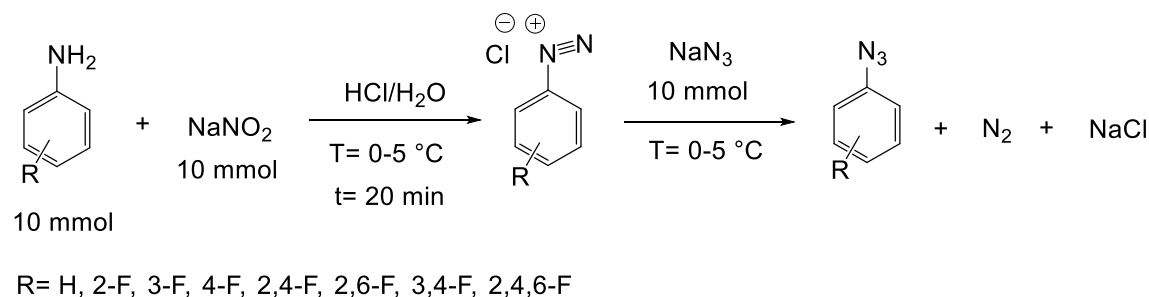
T=temperatura y t=tiempo.

#### 5.4. MÉTODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS.

Se llevó a cabo la síntesis 1,2,3-triazoles fluorados en diferentes posiciones. Para ello primero se obtuvo la fenilazida mediante sales de diazonio con azida de sodio y posteriormente se reaccionó con fenilacetileno para obtener el triazol, empleando sulfato de cobre, ascorbato de sodio como agente reductor y 1,10-fenantrolina como agente complejante.

##### 5.4.2. SÍNTESIS DE FLUOROFENILAZIDAS PARA LA OBTENCIÓN DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS.

En un matraz redondo se añadieron 5 mL de agua destilada, 5 mL de ácido clorhídrico y 10 mmol de la anilina correspondiente, este se colocó en un baño de hielo hasta lograr una temperatura de 0-5°C en la solución. A continuación, se agregó el nitrito de sodio (10 mmol) previamente disuelto en 2 mL de agua, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 minutos en el baño de hielo (T =0-5°C). Posteriormente la azida de sodio (10 mmol) se disolvió en 2 mL de agua y se añadió a la mezcla de reacción, la cual se dejó en agitación durante varios minutos a una temperatura de 0-5 °C (Tabla 5.4), después fue neutralizada con carbonato de potasio. En la mayoría de los casos se obtuvieron azidas líquidas, únicamente se procedió a retirar la fase acuosa con una pipeta Pasteur. Solamente en el caso de la 3,4-difluorofenil azida se obtuvo un sólido cristalino, el cual se separó por filtración. Enseguida se procedió a hacer la síntesis de triazoles. [15]

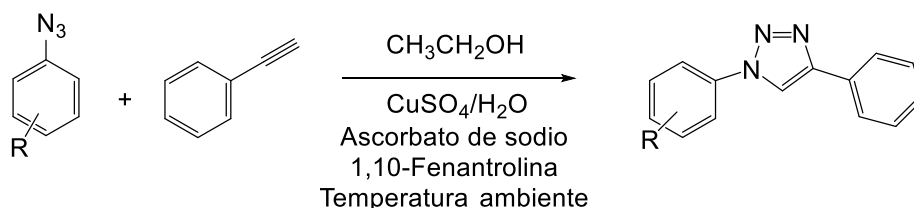


**Figura 5.3.** Síntesis de fenilazidas utilizando sales de diazonio.

### 5.4.3. SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS.

La azida se disolvió en 20 mL de etanol y posteriormente se le agregó el fenilacetileno (10 mmol). En un vaso de precipitado se colocaron 0.4 mL de una solución saturada de sulfato de cobre pentahidratado (concentración: 0.21 g/mL), 0.5 mmol de 1,10-fenantrolina y 2 mL de agua. Posteriormente se disolvió 1 mmol de ascorbato de sodio en 1 mL de agua. La solución de sulfato de cobre con 1,10-fenantrolina y la solución de ascorbato de sodio se añadieron al matraz balón que contenía la azida y el fenilacetileno (Figura 5.4). La reacción se llevó a cabo con agitación a temperatura ambiente durante 1 o 2 horas (Tabla 5.4).

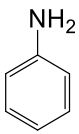
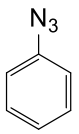
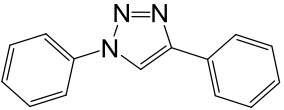
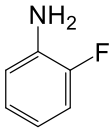
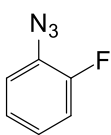
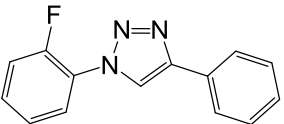
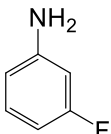
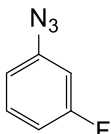
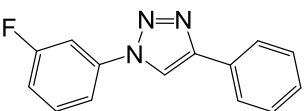
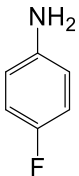
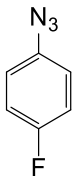
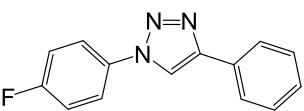
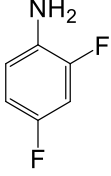
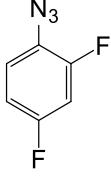
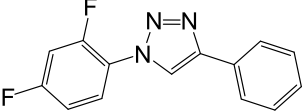
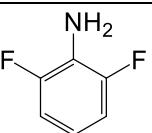
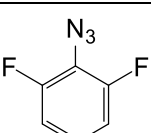
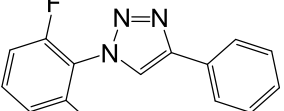
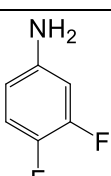
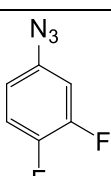
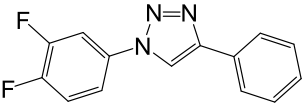
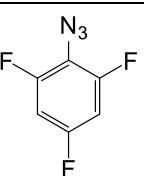
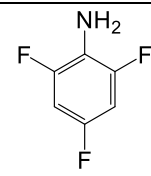
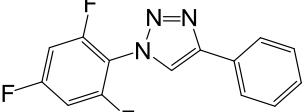
Después del tiempo de reacción, el producto se purificó por recristalización con hexano o etanol y posteriormente se caracterizó por UV-Vis, IR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  y espectrometría de masas.



R= H, 2-F, 3-F, 4-F, 2,4-F, 2,6-F, 3,4-F, 2,4,6-F

**Figura 5.4.** Síntesis de 1,2,3-triazoles fluorados a temperatura ambiente.

**Tabla 5.4.** Condiciones de reacción para la síntesis de 1,2,3-triazoles fluorados.

Anilina	Azida	t1 (h)	Triazol	t2 (h)	Recristalización
		0.5		1	Etanol
		1		2	Etanol
		1		2	Etanol
		1		2	Etanol
		1		2	Hexano
		1		2	Hexano
		1		2	Etanol
		1		2	Hexano

t1= tiempo requerido para la síntesis de azidas, t2= tiempo requerido para la síntesis de triazoles.

## 5.5. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] Durst, H.D., Gokel, G.W. Química orgánica experimental. Barcelona, España: Editorial Reverté. **1985**, 79-81.
- [2] Valcárcel, C. M., Gómez, H.A. (1988). Técnicas analíticas de separación. Barcelona, España: Editorial Reverté. **1988**, 335-338.
- [3] Budhiraja, R.P. Separation Chemistry (1<sup>st</sup> Edition). New Age International. **2004**, 209-267.
- [4] Pasto, D.J., Johnson, C.R. Determinación de estructuras orgánicas. Barcelona, España: Editorial Reverté. **1981**, 5-8.
- [5] Csáky, A.G., Martínez, M.A. Técnicas experimentales en síntesis orgánica (2<sup>a</sup> Edición corregida y ampliada). España: Editorial síntesis. **2012**, 154-163.
- [6] Wade, L.G. Jr. Química Orgánica, Volumen 1 (7<sup>a</sup> Edición). México: Editorial Pearson. **2011**. 510-533.
- [7] De Llano, C. *Física* (3<sup>ra</sup> reimpresión). México: Editorial Progreso. **2003**, 220-222.
- [8] Richards, J.H., Cram, D.J., Hammond, G.S. Elementos de Química Orgánica. Madrid, España: Mc. Graw Hill. **1967**, 124-156.
- [9] Wade, L.G. Jr. Química Orgánica, Volumen 2 (7<sup>a</sup> Edición). México: Editorial Pearson. **2011**, 694-699.
- [10] Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S. Introduction to spectroscopy (3<sup>rd</sup> Edition). United States of America: Thomas Learning. **2001**, 352-357.
- [11] Menéndez, J.A., Hernández, A.S. (2017). Aplicaciones industriales del calentamiento con energía microondas (1<sup>ra</sup> Edición). Ecuador: Editorial Universidad Técnica de Cotopaxi. **2017**, 4-8.
- [12] González, R.M., Síntesis caracterización y fotoquímica de azidas aromáticas fluoradas y nitradas (Tesis para obtener el grado de maestría en Ciencias Químicas). Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. **2013**, 52-56
- [13] De Loera, D.A. Estudio Experimental de la fotoquímica de azidas aromáticas en estado cristalino y en solución, y evaluación computacional de mecanismos de reacción (Tesis para obtener el grado de doctorado en Ciencias Químicas).

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.  
**2008**, 80-81

[14] De Luna, T.A. Síntesis y modelado de derivados de nitrofenilazida (Tesis para obtener el grado de maestría en Ciencias Químicas. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. **2016**

[15] Cárdenas, A. Síntesis, caracterización y reacciones de diferentes derivados de naftoquinona, azidas aromáticas y benzofuroxanos (Tesis para obtener el grado de doctorado en Ciencias Químicas). Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. **2018**, 53.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 6.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS.

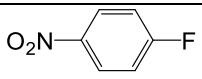
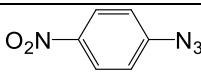
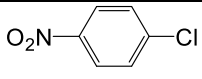
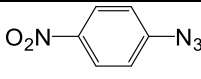
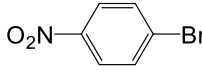
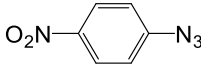
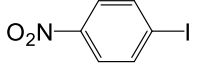
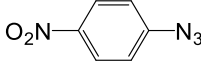
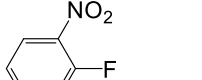
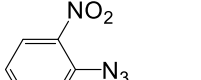
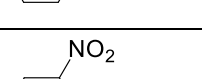
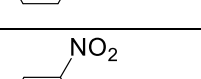
Las azidas aromáticas son moléculas de alta energía y presentan propiedades fotoquímicas y termoquímicas bastante interesantes. [1-2] Las azidas aromáticas nitro y fluoro sustituidas han demostrado tener importantes aplicaciones en diferentes áreas de la química, entre ellas: síntesis de compuestos heterocíclicos, en la química de polímeros como agentes de reticulación [3] y en bioquímica se han empleado principalmente en el marcado por fotoafinidad. [4]

Como se mencionó anteriormente, las azidas aromáticas pueden ser sintetizadas por varias metodologías. Una de ellas es a partir de sales de diazonio con azida de sodio [5], sin embargo, se requiere el uso de ácidos y una baja temperatura (0-5 °C). Estas condiciones pueden resultar difíciles de controlar. También pueden ser sintetizadas mediante una Sustitución Nucleofílica Aromática (**S<sub>N</sub>Ar**), partiendo de azida de sodio y un benceno halogenado con un grupo electroattractor en posición *orto* y/o *para*. Esta reacción es un proceso heterogéneo, ya que involucra la reacción de un sustrato aromático disuelto en un solvente orgánico y una sal inorgánica disuelta en agua, por lo que se requieren tiempos de reacción bastante prolongados y temperaturas elevadas. [6] Las reacciones de **S<sub>N</sub>Ar** podrían mejorarse utilizando un catalizador de transferencia de fase (**CTF**) para favorecer la transferencia de la sal inorgánica (soluble en agua) al solvente orgánico, donde se encuentra el compuesto aromático. [7-8] Recientemente se ha reportado el uso del tetrafluoroborato de tetraetilamonio (el cual funciona como un **CTF**) en la reacción de **S<sub>N</sub>Ar**, partiendo de nitrobenenos con un halógeno en posición *orto*. [9]

Debido a la importancia que tienen las azidas aromáticas, resulta de gran interés el desarrollo de nuevas metodologías para su síntesis, las cuales requieran condiciones de reacción suaves, y tiempos de reacción cortos. Por otro lado, es importante considerar que las nitrofenil y fluorofenilazidas se descomponen fácilmente con el calor, de manera que es necesario llevar a cabo la reacción a temperaturas bajas.

En el presente trabajo, se obtuvieron varias nitrofenilazidas a partir de reacciones de tipo **S<sub>N</sub>Ar**. La síntesis se llevó a cabo por tres metodologías: i) utilizando calentamiento convencional, ii) con calentamiento convencional en presencia del tetrafluoroborato de tetraetilamonio (**CTF**) y iii) usando una fuente de energía alterna como irradiación de microondas. Se llevó a cabo la síntesis de la 4-nitrofenil azida y 2-nitrofenil azida partiendo de varios nitrobenzenos halogenados en posición *para* y *orto*, respectivamente. Esto con el objetivo de estudiar el efecto del átomo saliente (halógeno) sobre la reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.1. También se llevó a cabo la síntesis de la 2,4-dinitrofenil azida y 2,6-dinitrofenilazida, partiendo de nitrobenzenos halogenados. Para determinar el efecto que tiene sobre la reacción la presencia de dos grupos nitro, uno en posición *orto* y otro en *para*, así como en ambas posiciones *orto* con respecto al halógeno. Los resultados se muestran en la Tabla 6.2.

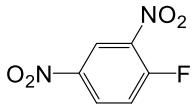
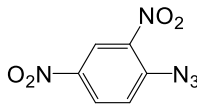
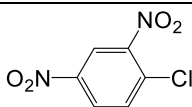
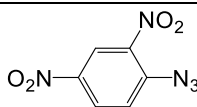
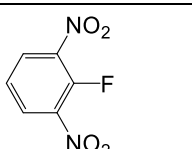
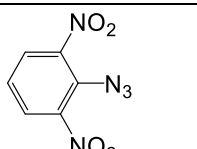
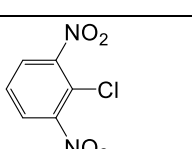
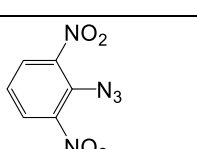
**Tabla 6.1.** Resultados en la síntesis de azidas aromáticas mononitradas.

Materia prima	Producto	$\Delta$ , sin CTF			$\Delta$ , con CTF			MW, 50 W		
		T (°C)	t (h)	R (%)	T (°C)	t (h)	R (%)	T (°C)	t (min)	R (%)
		55	10	85	55	4	91	70	10	85
		60	12	70	60	6	75	70	30	75
		70	16	60	70	8	65	70	50	70
		70	20	60	70	10	65	70	20	70
		55	10	80	55	4	90	70	25	70
		60	12	80	60	6	85	70	40	70

T= temperatura, t=tiempo, R= rendimiento.



**Tabla 6.2.** Resultados en la síntesis de azidas aromáticas dinitradas.

Materia prima	Producto	$\Delta$ , sin CTF			$\Delta$ , con CTF			MW, 50 W		
		T (°C)	t (h)	R (%)	T (°C)	t (h)	R (%)	T (°C)	t (min)	R (%)
		50	10	80	50	4	85	50	5	85
		50	12	80	50	6	81	50	5	82
		50	12	70	50	6	75	50	5	83
		50	12	70	70	6	75	70	5	76

T= temperatura, t=tiempo, R= rendimiento.

### 6.1.1. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL.

Primero se llevó a cabo la síntesis de 4-nitrofenil azida bajo calentamiento convencional, empleando 4-fluoronitrobenzono y azida de sodio. Inicialmente se optimizó la reacción, para esto se probaron diferentes mezclas de solventes como: acetona/agua,  $CHCl_3$ /agua y DMF/agua. Sin embargo, se observó que esta reacción únicamente procede con la mezcla DMF/agua, por lo tanto, se necesitan solventes bastante polares para que se lleve a cabo. [6] Debido a que la azida de sodio es soluble en agua y los nitrobenzenos halogenados únicamente son solubles en solventes orgánicos, se prepararon dos soluciones: una solución acuosa de azida de sodio (1 mmol/2 mL  $H_2O$ ) y una solución orgánica del nitrobenzono halogenado (1 mmol/6mL DMF). Posteriormente ambas soluciones se colocaron en un matraz redondo, la reacción se llevó a cabo utilizando calentamiento en un baño de agua y

monitoreando por cromatografía en capa fina (fase móvil: hexano/acetato de etilo 7:3). La temperatura mínima necesaria para realizar la sustitución en cada caso y el tiempo de reacción requerido se muestran en la tabla 6.1. Al finalizar la reacción se añadieron 20 mL de agua fría para inducir la precipitación del producto. Este se filtró y se purificó por cromatografía en columna (fase móvil: hexano/acetato de etilo 7:3).

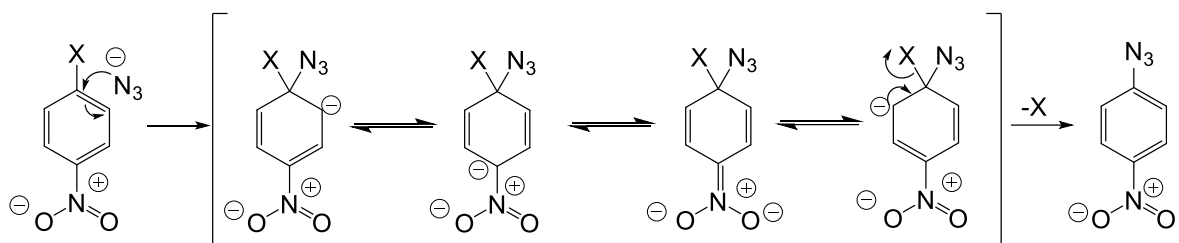
La 4-nitrofenilazida se sintetizó empleando como materias primas azida de sodio y varios nitrobenenos halogenados en posición *para* (Figura 6.1). La reacción se llevó a cabo utilizando calentamiento convencional (T=50 a 70 °C) durante varias horas (10 a 20). De acuerdo con los resultados obtenidos (Tabla 6.1) se requirió una temperatura más baja (55°C) y un tiempo de reacción menor (10 h) al tener como sustituyente al átomo de flúor, además el rendimiento fue mayor (85%). Sin embargo, teniendo como sustituyente al yodo, la temperatura y el tiempo de reacción requeridos fueron mayores (70 °C y 20 h) y el rendimiento fue menor (60%). Se puede observar que el yodo aumenta considerablemente el tiempo de reacción de 10 a 20 h y el rendimiento disminuye en un 25%. Esto nos indica que la síntesis de 4-nitrofenilazida se ve favorecida teniendo como materia prima al 4-fluoronitrobeneno.



**Figura 6.1.** Síntesis de la 4-nitrofenilazida.

Las reacciones clásicas de **S<sub>N</sub>Ar** en compuestos aromáticos halogenados se llevan a cabo cuando se tiene un grupo electroattractor en posición *orto* o *para* con respecto al átomo del halógeno [10] Hasta el año 2013, el mecanismo aceptado para esta reacción implicaba un proceso de adición-eliminación (Figura 6.2), el cual involucra la formación de un complejo como intermediario (complejo de Meisenheimer). Este

intermediario se forma fácilmente porque es estabilizado por la presencia de un grupo nitro. Otra evidencia de este mecanismo es el hecho de que el átomo de flúor es el halógeno que sale más fácilmente. [10]

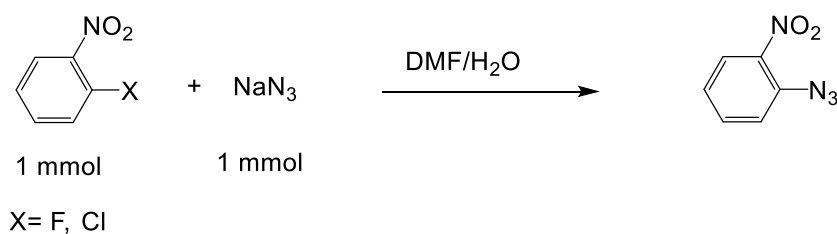


**Figura 6.2.** Mecanismo de reacción para la síntesis de 4-nitrofenilazida.

De acuerdo con los resultados obtenidos (Tabla 6.1), teniendo un halógeno en posición *para* al grupo electroattractor, esta reacción se ve favorecida en el orden siguiente  $F > Br > Cl > I$ . Sucediendo exactamente lo contrario que para las reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular (**S<sub>N</sub>2**) en un carbono saturado [6]. El orden  $I > Br > Cl > F$  en las reacciones de **S<sub>N</sub>2** se debe principalmente a la fuerza del enlace C-X, la cual aumenta de yodo a flúor. Esta propiedad fisicoquímica no es de gran influencia en una reacción de **S<sub>N</sub>Ar**, debido a que el paso donde se lleva a cabo el rompimiento del enlace C-X no determina la velocidad de la reacción. Por otro lado, la gran electronegatividad del átomo de flúor favorece la reacción de **S<sub>N</sub>Ar**, ya que aumenta el carácter electrofílico del carbono al que se encuentra enlazado. Facilitando de esta manera la adición de la azida a este átomo de carbono, siendo un paso sumamente importante en la velocidad de reacción. [11]

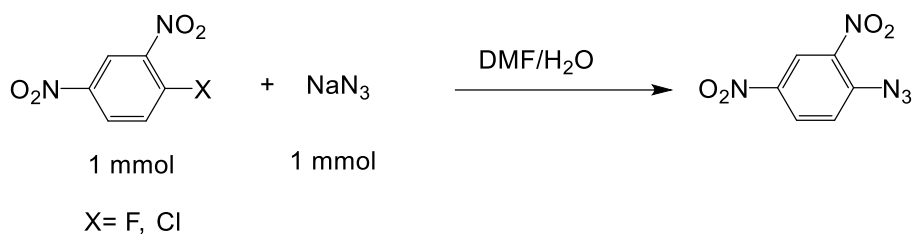
Por otro lado, en los últimos años varios estudios han demostrado que numerosas reacciones de **S<sub>N</sub>Ar** podrían llevarse a cabo a través de un mecanismo de tipo concertado. [12] Por lo que estas reacciones podrían ocurrir aun sin la presencia de un grupo activante en posición *orto* o *para*, lo que hace posible la obtención de nuevos compuestos aromáticos. Sin embargo, se requieren más investigaciones de reacciones que involucren sustitución nucleofílica aromática.

Después de observar que para esta reacción se obtuvieron mejores resultados teniendo como sustituyente un átomo de flúor o cloro, se procedió a realizar la síntesis de la 2-nitrofenilazida (Figura 6.3) a partir de 2-fluoronitrobenceno y 2-cloronitrobenceno (Tabla 6.1).



**Figura 6.3.** Síntesis de 2-nitrofenilazida.

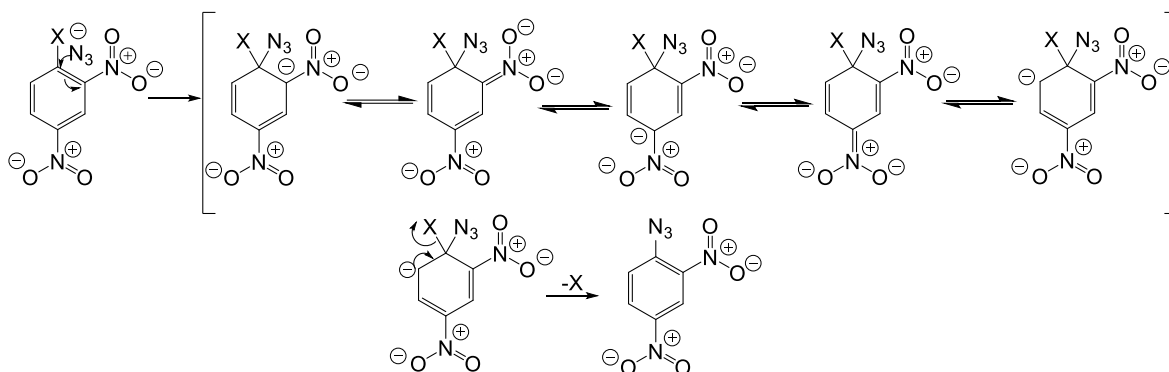
También se obtuvo la 2,4-dinitrofenil azida (Figura 6.4) a partir de 2,4-dinitrobenzenos sustituidos por flúor o cloro. El procedimiento empleado fue el mismo que para la síntesis de 4-nitrofenil azida (Tabla 6.2).



**Figura 6.4.** Síntesis de 2,4-dinitrofenilazida.

En la tabla 6.2 se observa que se requirieron temperaturas más bajas teniendo como materia prima al benceno con dos grupos nitro en posiciones *orto* y *para*. Esto se debe a que dos sustituyentes aceptores de electrones en estas posiciones mejoran el efecto inductivo. Cuando la azida se adiciona al carbono que tiene el halógeno se forma el complejo con carga negativa, esta carga se encuentra deslocalizada sobre los carbonos en posición *orto* y *para* del anillo (Figura 6.5). [6]

De manera que la reacción se ve favorecida al tener dos grupos nitro (aceptores de densidad electrónica) en estas posiciones, en comparación con la presencia de uno de ellos en posición *para*.



**Figura 6.5.** Mecanismo de reacción en la síntesis de 2,4-dinitrofenilazida.

Posteriormente se llevó a cabo la síntesis de la 2,6-dinitrofenilazida a partir de 2,6-dinitrobenzenos sustituidos por flúor o cloro (Figura 6.6). Sin embargo, en esta reacción se requirieron tiempos de reacción más largos que en los casos anteriores. Además, se obtuvieron menores rendimientos (70 %). Esto se debe al impedimento estérico ocasionado por los dos grupos nitro en posición *orto* al halógeno, lo que desfavorece la adición de la azida al carbono.

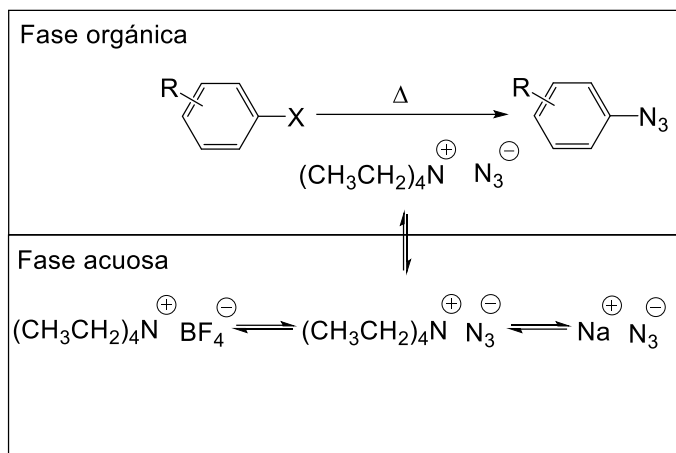


**Figura 6.6.** Síntesis de 2,6-dinitrofenilazida.

### 6.1.2. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL EN PRESENCIA DE UN CTF.

Para llevar a cabo las reacciones mediante calentamiento convencional en ausencia del tetrafluoroborato de tetraetilamonio, se requirieron tiempos de 10 a 20 horas y se obtuvieron rendimientos del 60 al 85% (Tabla 6.1). Sin embargo, en presencia del **CTF** los tiempos de reacción fueron de 4 a 10 horas y los rendimientos del 75 al 91%. Las temperaturas fueron muy similares en ambos casos. Estos resultados nos indican que el uso del tetrafluoroborato de tetraetilamonio favorece notablemente la reacción, ya que en todos los casos se reduce considerablemente el tiempo de reacción y hay un aumento en los rendimientos. Esto se debe a que las sales cuaternarias de amonio, como es el caso del tetrafluoroborato de tetraetilamonio, actúan como catalizadores de transferencia de fase. [8]

Como se mencionó anteriormente, para esta reacción de  $S_NAr$  se emplearon nitrobenzenos halogenados y azida de sodio. La limitante es que la azida de sodio es soluble en agua y los nitrobenzenos en solventes orgánicos, lo que dificulta el contacto de la azida  $N_3^-$  con el nitrobenzeno. Al disolver el tetrafluoroborato de tetraetilamonio en agua (Figura 6.7) se genera el catión  $(CH_3CH_2)_4N^+$  y el anión  $BF_4^-$ . Al tener la azida de sodio disuelta, se genera el par iónico de la azida  $N_3^-$  con el ion tetraetilamonio  $(CH_3CH_2)_4N^+$ . Debido a que este último ion es soluble tanto en agua como en solventes orgánicos, la azida puede entrar en contacto fácilmente con el benceno halogenado y la reacción se lleva a cabo de una manera más rápida. El hecho de que las reacciones de tipo  $S_NAr$  en presencia del **CTF** requieren un menor tiempo de reacción, indica claramente que existe un efecto catalítico.



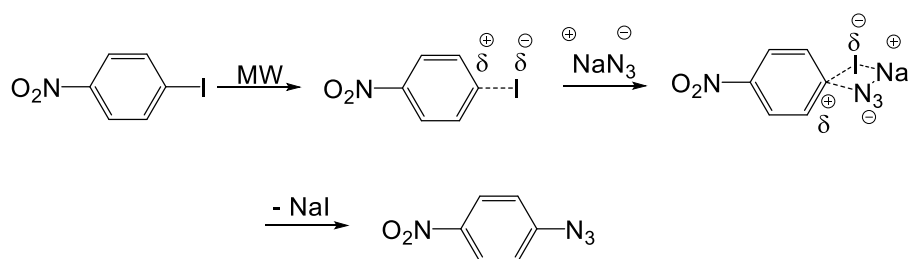
**Figura 6.7.** S<sub>N</sub>Ar de un halógeno por azida bajo condiciones de transferencia de fase.

### 6.1.3. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS MEDIANTE LA REACCION DE S<sub>N</sub>Ar EN UN REACTOR DE MICROONDAS.

Ya se ha reportado la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos empleando irradiación de microondas, donde se han obtenido resultados satisfactorios. [7-19] En el calentamiento por microondas operan dos mecanismos básicos: polarización dipolar e inducción iónica. Al llevar a cabo la irradiación de microondas a una mezcla de reacción los dipolos y iones presentes se alinean con el campo eléctrico aplicado. Debido a que este campo oscila, los campos dipolares y iónicos tratan de realinearse y como resultado de esto la energía se convierte en calor por la fricción molecular y la pérdida de la energía dieléctrica. En este proceso, la cantidad de calor es directamente proporcional a la capacidad de un campo dado para alinearse con la frecuencia del campo aplicado. En un experimento es necesario aplicar una frecuencia suficiente para permitir que los dipolos y iones logren alinearse con el campo aplicado, de esta manera se obtiene un calentamiento rápido y homogéneo en las mezclas de reacción. Como consecuencia resulta más eficiente el calentamiento por microondas que de manera convencional. [20-22]

En la síntesis de la 4-nitrofenilazida utilizando calentamiento por MW (Tabla 6.1), se requirió un menor tiempo de reacción al usar como materia prima el 4-yodo

nitrobencono (20 min) que al emplear el 4-cloro nitrobencono (30 min) o el 4-bromo nitrobencono (50 min). Estos resultados son contrarios a los obtenidos al llevar a cabo la síntesis mediante calentamiento convencional, donde el tiempo de reacción requerido aumentó con el tamaño del átomo y con la disminución de la electronegatividad ( $I < Br < Cl < F$ ). En general, esto se observa cuando la reacción sigue un mecanismo clásico (adición-eliminación). Sin embargo, en la síntesis con calentamiento por MW la velocidad de reacción aumentó en el siguiente orden:  $Br < Cl < I$ . En el experimento con 4-yodonitrobencono con irradiación de MW el enlace C-I es fuertemente polarizado y se debilita. Esta polarización puede entonces inducir un mecanismo de tipo concertado (Figura 6.8). Mediante estudios computacionales ya se ha demostrado que este mecanismo se lleva a cabo en algunas reacciones de  $S_NAr$ . [7]



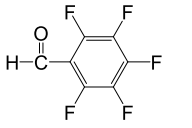
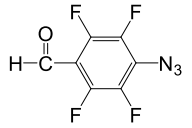
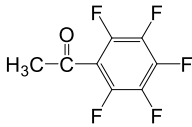
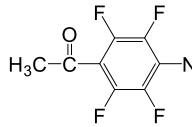
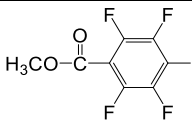
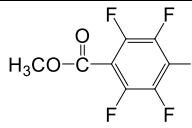
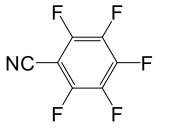
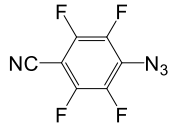
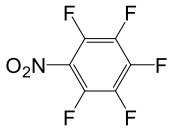
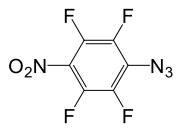
**Figura 6.8.** Mecanismo concertado para una reacción  $S_NAr$  de 4-yodonitrobencono y azida de sodio.

## 6.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS.

Se llevó a cabo la síntesis de varias trifluorofenilazidas y tetrafluorofenilazidas a partir de pentafluorobenceno sustituido con diferentes grupos electroattractores. La reacción se llevó a cabo utilizando calentamiento convencional, en presencia y ausencia del tetrafluoroborato de tetraetilamonio. También se llevó a cabo la síntesis mediante irradiación de microondas (MW). En la tabla 6.3 se muestran los resultados obtenidos.



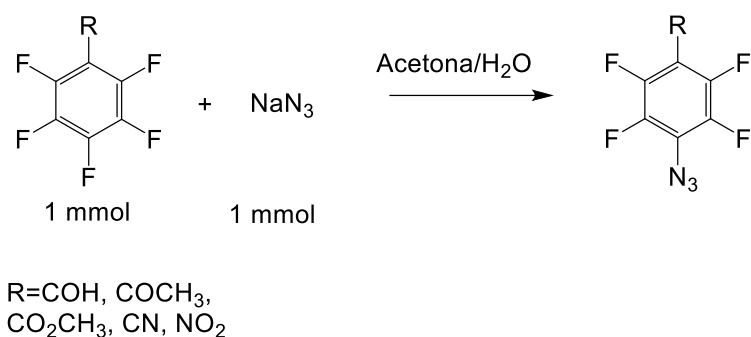
**Tabla 6.3.** Resultados en la síntesis de tetrafluorofenil azidas.

Materia prima	Producto	$\Delta$ , sin CTF			$\Delta$ , con CTF			MW, 50 W		
		T (°C)	t (h)	R (%)	T (°C)	t (h)	R (%)	T (°C)	t (min)	R (%)
		40	10	80	40	4	90	70	15	85
		40	10	80	40	4	85	70	15	85
		40	10	80	40	4	85	70	15	70
		25	12	85	25	4	95	70	15	90
		25	12	85	25	4	95	70	15	90

T= temperatura, t=tiempo, R= rendimiento.

### 6.2.1. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRA FLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE S<sub>N</sub>Ar POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL.

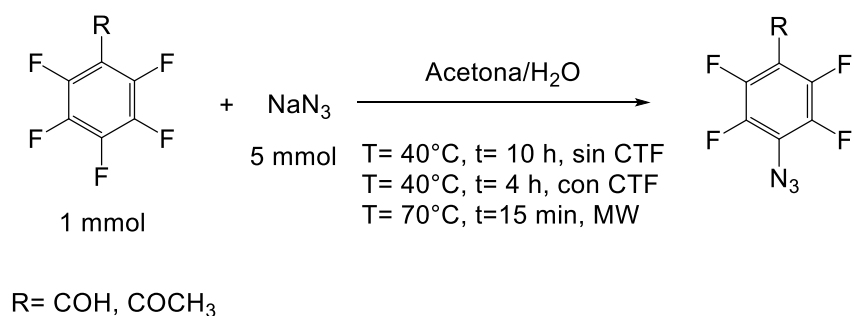
Cada pentafluorobenceno sustituido por un grupo electroattractor se reaccionó con 1 mmol de azida de sodio en varias mezclas de solventes: acetona/agua, cloroformo/agua y DMF/agua; la reacción se llevó a cabo bajo condiciones de reflujo. Sin embargo, la sustitución solamente procedió con la mezcla acetona/agua (Figura 6.9), esto se debe a la polaridad de los pentafluorobencenos empleados como materia prima. [6]



**Figura 6.9.** Síntesis de tetrafluorofenilazidas sustituidas por un electroattractor, empleando 1 mmol del derivado de pentafluorobenceno y 1 mmol de azida de sodio.

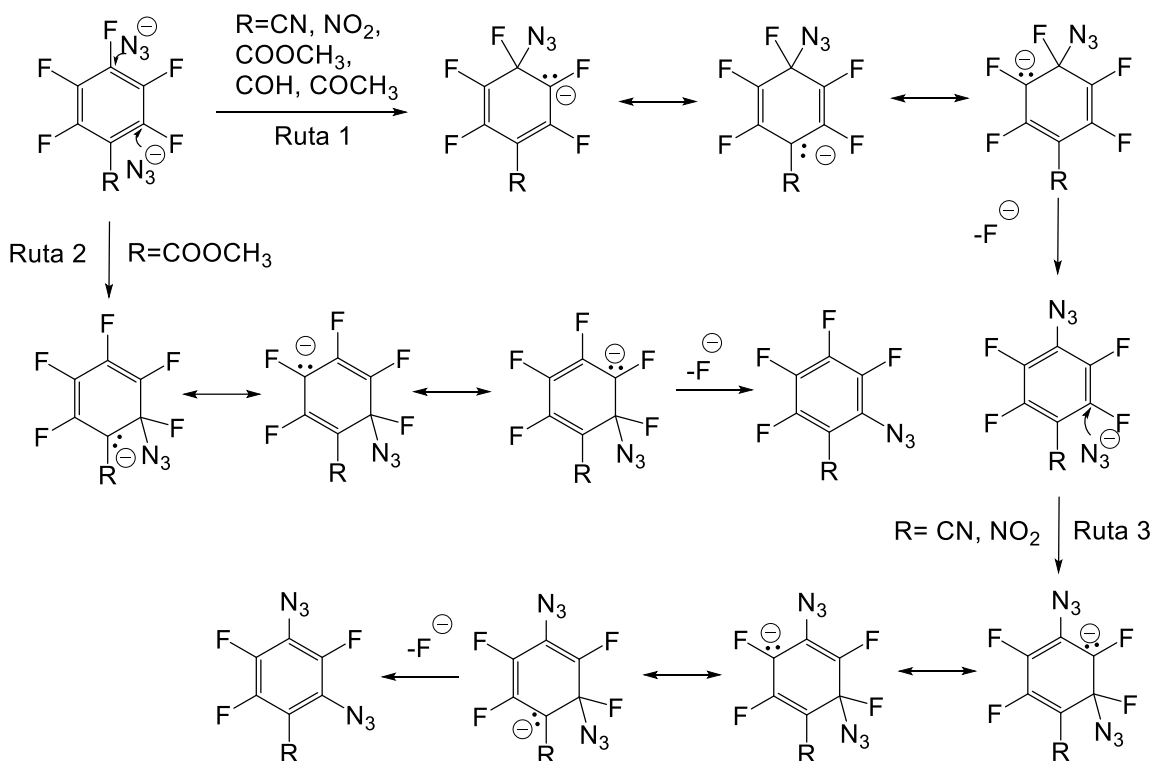
El tiempo y la temperatura de reacción requeridos se muestran en la Tabla 6.3, así como el rendimiento obtenido. Teniendo a los grupos COH, COCH<sub>3</sub> y COOCH<sub>3</sub> como sustituyentes en posición *para* al carbono donde se encuentra el átomo de flúor saliente, se requirió una temperatura de 40°C y los rendimientos obtenidos fueron del 80%. Sin embargo, teniendo al ciano (CN) o nitro (NO<sub>2</sub>) en la misma posición la temperatura que se requirió fue menor (25°C) y los rendimientos obtenidos fueron ligeramente más elevados (85%). Esto se debe a que estos grupos son fuertemente electroattractores, lo que facilita que se lleve a cabo una reacción de tipo S<sub>N</sub>Ar. También se estudió el efecto de la cantidad de azida de sodio en los

productos obtenidos. Para ello se reaccionó 1 mmol del pentafluorobenceno sustituido por un grupo electroattractor y 5 mmol de azida de sodio. Se observó que teniendo un sustituyente activador débil, como es el caso del COH y COCH<sub>3</sub>, únicamente se lleva a cabo la sustitución del flúor en posición *para* (Figura 6.10)



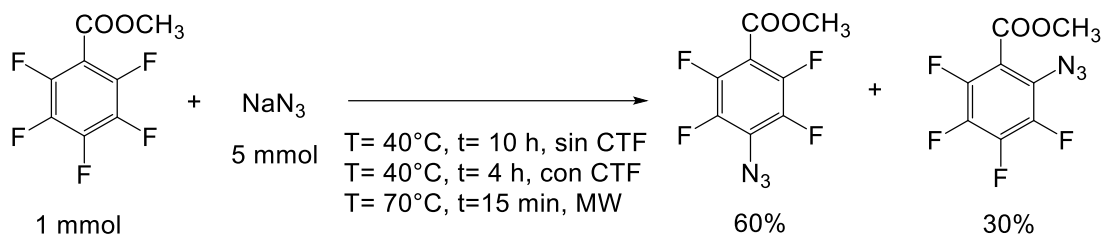
**Figura 6.10.** Producto obtenido en la reacción de pentafluorobenceno sustituido (R=COH, COCH<sub>3</sub>) con exceso de azida de sodio, empleando diferentes condiciones experimentales.

Estos dos compuestos reaccionan siguiendo únicamente una ruta, porque la posición *para* con respecto al grupo electroattractor está lo suficientemente activada para que la sustitución se lleve a cabo en este sitio (Ruta 1, Figura 6.11).



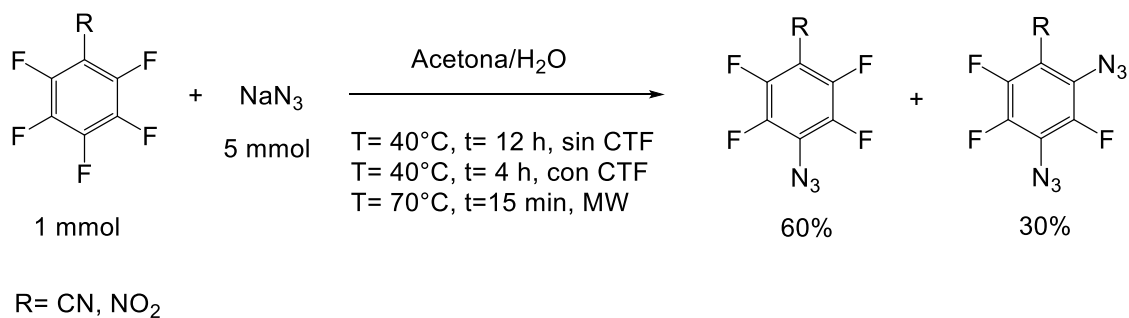
**Figura 6.11.** Mecanismo clásico propuesto para una reacción de  $S_NAr$ , utilizando azida de sodio en exceso y pentafluorobenceno sustituido por un grupo electroattractor.

La reacción de un pentafluorobenceno (1 mmol) sustituido con un electroattractor de fuerza intermedia ( $COOCH_3$ ) y azida de sodio en exceso (5 mmol), generó una mezcla de dos productos (Figura 6.12). En este caso, dos rutas con energía similar se encuentran en competencia (Rutas 1 y 2, Figura 6.11).



**Figura 6.12.** Productos obtenidos en la reacción de pentafluorobenceno sustituido (R= COOCH<sub>3</sub>) con exceso de azida de sodio en diferentes condiciones experimentales.

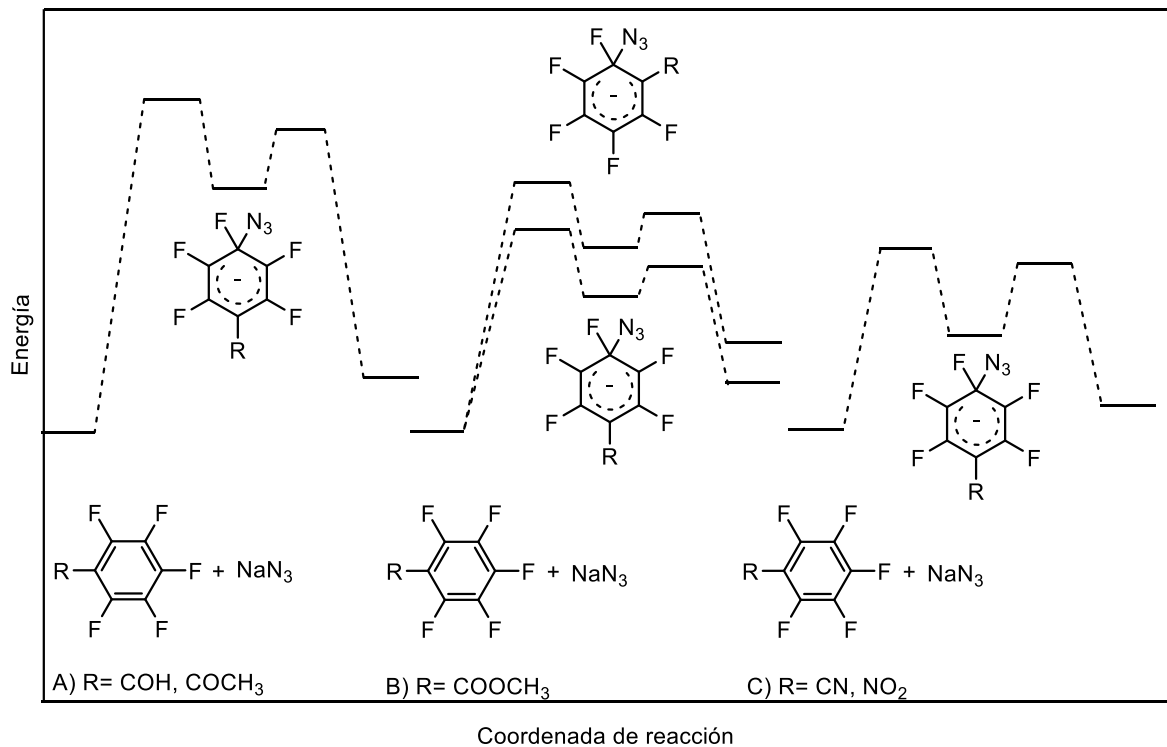
También se realizó la reacción de un pentafluorobenceno (1 mmol) sustituido con un grupo fuertemente electroattractor (NO<sub>2</sub> y CN) y azida de sodio en exceso (5 mmol). Se obtuvieron dos productos una azida monosustituida y una diazida (Figura 6.13). Esto se debe a que después de llevarse a cabo la primera sustitución en posición *para* al grupo electroattractor (Ruta 1, figura 6.11), es muy fácil que se lleva a cabo una segunda sustitución en *orto*, ya que se tienen dos posiciones *orto* fuertemente activadas (Ruta 3, Figura 6.11).



**Figura 6.13.** Productos obtenidos en la reacción de pentafluorobenceno sustituido (R= NO<sub>2</sub>, CN) con exceso de azida de sodio en diferentes condiciones experimentales.

De acuerdo con los resultados mostrados anteriormente, se proponen diferentes diagramas de energía (Figura 6.14) relacionados con la fuerza del grupo

electroatractor que se encuentra como sustituyente en los compuestos pentafluorados.



**Figura 6.14.** Diagramas de energía propuestos para la reacción de  $S_NAr$  de azida de sodio con pentafluorobencenos sustituidos con un grupo electroatractor: A)  $R = \text{COH}, \text{COCH}_3$ , B)  $R = \text{COOCH}_3$  y C)  $R = \text{CN}, \text{NO}_2$ .

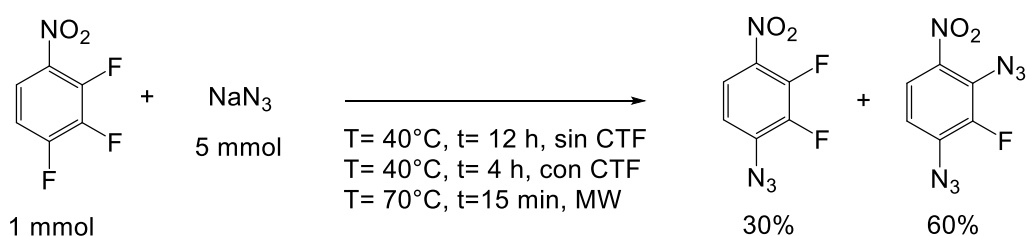
En los diagramas de energía (Figura 6.14) se propone que la energía de activación para la reacción de  $S_NAr$ , es mayor al tener un pentafluorobenceno sustituido con un grupo electroatractor débil ( $\text{COH}$  o  $\text{COCH}_3$ ). La reacción sigue únicamente una ruta, llevándose a cabo la sustitución en posición *para* con respecto al grupo electroatractor (Figura 6.14, A), conduciendo a la formación de un solo producto.

Al tener como sustituyente un grupo de fuerza media como  $\text{COOCH}_3$  (Figura 6.14, B) hay dos rutas que están en competencia. Por lo tanto, se lleva a cabo una sustitución en posición *orto* y otra en posición *para*, esto conduce a la generación

de dos productos. En este caso es más favorecida la sustitución en posición *para*, debido a que este producto se obtuvo en mayor proporción (60%), por lo que para esta ruta (Figura 6.11, ruta 1) se propone una energía de activación menor que para la ruta 2 (Figura 6.11). Por otro lado, si en el pentafluorobenceno hay un sustituyente fuertemente electroattractor (CN o NO<sub>2</sub>) se requiere una energía de activación menor (Figura 6.15, C). Después de la formación del producto *para* sustituido de baja energía, se lleva a cabo la sustitución *orto*, obteniendo finalmente dos productos, una monoazida y una diazida.

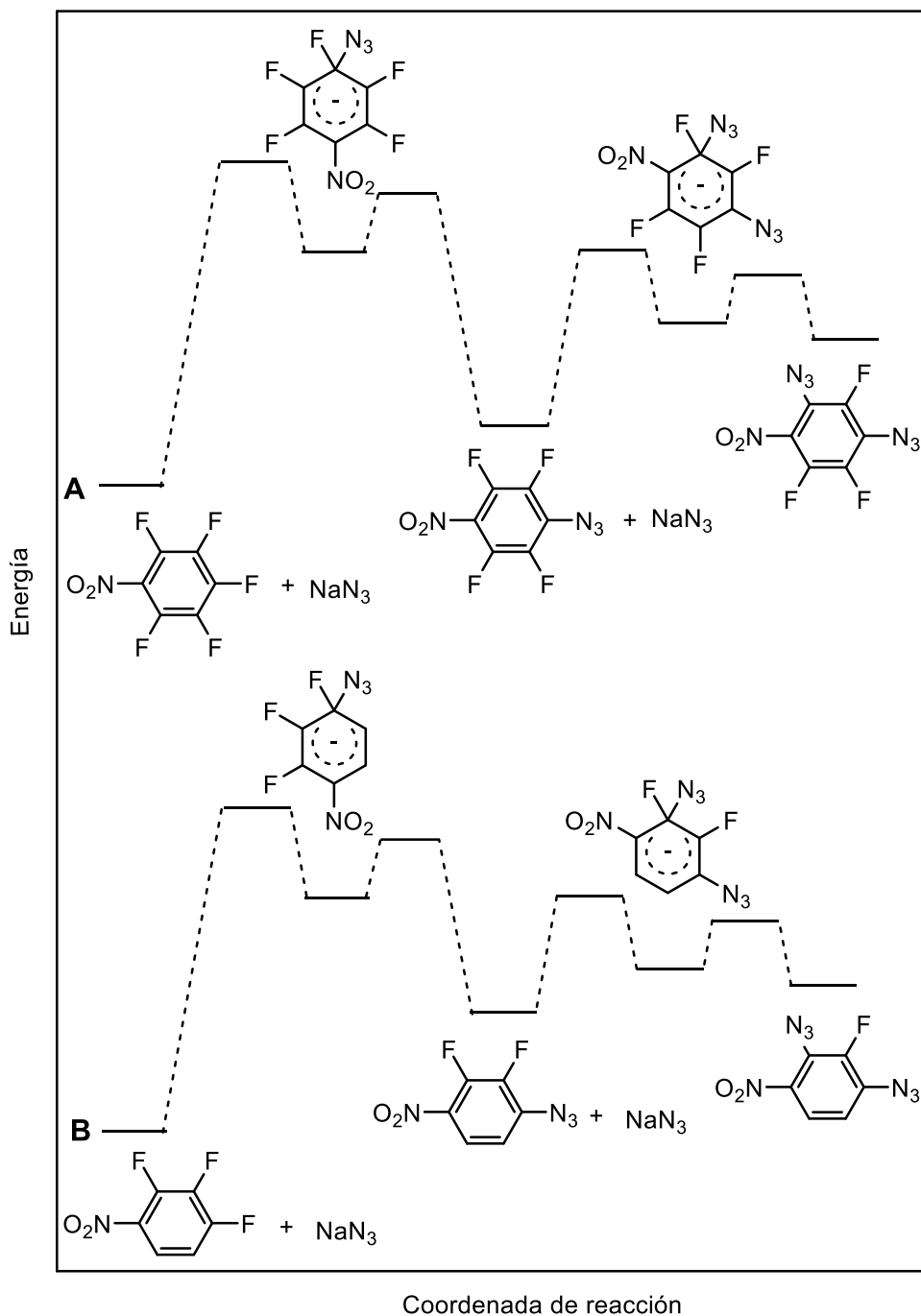
Los resultados obtenidos concuerdan con la literatura, ya que se ha reportado que las reacciones que se llevan a cabo a través de un mecanismo clásico de **S<sub>N</sub>Ar**, son favorecidas principalmente por grupos electroattractores en posición *para* con respecto al sitio donde se lleva a cabo la sustitución. [18] La capacidad de activación depende de la fuerza electroattractora del sustituyente, siguiendo el orden: NO<sub>2</sub>>CN>COOR>COH>COR.

Finalmente se llevó a cabo la reacción de **S<sub>N</sub>Ar** con 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenzono (1 mmol) y azida de sodio (1 mmol). Se observó la formación de dos productos, una azida y una diazida. Para investigar cual producto se ve favorecido, la reacción se llevó a cabo con un exceso de azida de sodio (5 mmol) y se obtuvo la diazida con un mayor rendimiento (Figura 6.15). Estos resultados son contrarios a los observados al tener como materia prima 1 mmol del pentafluoronitrobenzono (1 mmol) y azida de sodio (1 mmol), en donde únicamente se observó la formación de un solo producto.



**Figura 6.15.** Productos obtenidos en la reacción de 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenzono con exceso de azida de sodio en diferentes condiciones experimentales.

En base a los productos obtenidos en las reacciones llevadas a cabo con 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenzono y pentafluoronitrobenzono, ambas con azida de sodio en exceso (Figura 6.13 y 6.15), se proponen dos diagramas de energía (Figura 6.16).



**Figura 6.16.** Diagramas de energía propuestos para la reacción de **S<sub>N</sub>Ar** de azida de sodio A) con pentafluorobenceno y B) 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenzono.



En la reacción de pentafluoronitrobenzoceno con azida de sodio en exceso, primero se obtiene el producto *p*-nitrotetrafluorofenilazida. En este compuesto hay dos posiciones igualmente activadas, las cuales son *orto* al grupo nitro, por lo que se lleva a cabo una segunda sustitución en esta posición (Figura 6.16, A) y se genera un segundo producto.

Al tener como materias primas el 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenzoceno y azida de sodio en exceso, primero se forma una monoazida asimétrica, la cual contiene únicamente una posición fuertemente activada (*orto* a un grupo nitro y a un átomo de flúor), en donde es posible una segunda sustitución (Figura 6.16, B). Se propone que esta segunda sustitución requiere menor energía, ya que la formación de la diazida se obtuvo en mayor porcentaje (60%), comparando con la reacción de pentafluoronitrobenzoceno, donde la formación de la diazida es menos favorecida (30%). Las diazidas son materiales sumamente importantes en la modificación de polímeros y en ciencia de materiales, por lo que el estudio de sus síntesis también resulta de gran interés. [24]

### **6.2.2. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI O TETRAFLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE $S_NAr$ POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL EN PRESENCIA DE UN CTF.**

En todos los casos (Tabla 6.3) se requirió un menor tiempo de reacción en la síntesis llevada a cabo utilizando calentamiento convencional y el tetrafluoroborato de tetraetilamonio (4-6 h) en comparación con la reacción en ausencia del catalizador (10 a 12 h). Además, los rendimientos fueron del 76 al 95%, mejores a los obtenidos llevando a cabo la reacción sin el catalizador (75 al 85%). La manera en cómo actúa este catalizador se explicó en la sección 6.1.2.

### **6.2.3. SÍNTESIS DE AZIDAS AROMÁTICAS TETRAFLUORADAS MEDIANTE LA REACCION DE S<sub>N</sub>Ar EN UN REACTOR DE MICROONDAS.**

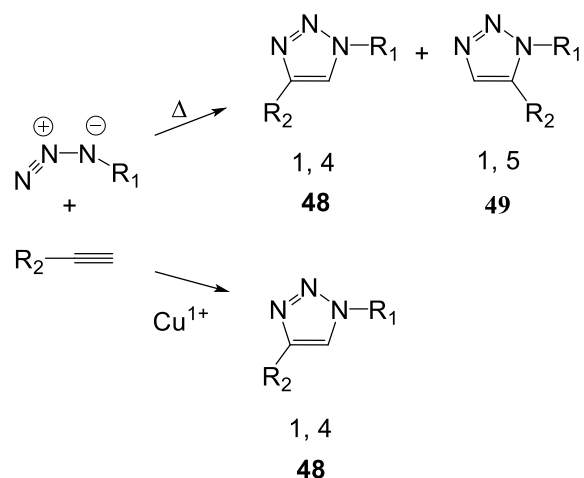
La síntesis de las diferentes tetrafluorofenilazidas b irradiación de microondas (Tabla 6.3) requirió pocos minutos de reacción (15 min) y los rendimientos obtenidos fueron del 70 al 90%, los cuales fueron muy similares a los observados en la síntesis bajo calentamiento convencional en presencia del **CTF** (76-95%). Sin embargo, empleando esta metodología se requirieron tiempos de 4 a 6 h, los cuales son mucho mayores que al emplear MW. El fundamento de la síntesis asistida por microondas se explicó en la sección 6.1.3.

### **6.3. SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS A PARTIR DE AZIDAS AROMÁTICAS.**

Los triazoles son compuestos heterocíclicos que pueden presentar actividad biológica y sintetizarse mediante química "click". Este concepto fue introducido por primera vez por Sharpless y col. para describir aquellos métodos que son prácticos y confiables. Una reacción se considera de tipo "click" si reúne las siguientes características: es fácil de realizar desde el punto de vista experimental, es aplicable a una gran variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción en varios tipos de interfases como sólido / líquido, líquido / líquido, etc., es selectiva y regioespecífica, tolerante al oxígeno y al agua, además el paso de purificación del producto final es relativamente fácil. [25]

Los triazoles sustituidos se pueden sintetizar mediante cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales. Esta reacción es un ejemplo de química "click" y fue descrita por primera vez por Huisgen. [26,27] Sin embargo, requiere altas temperaturas, el uso de disolventes orgánicos como tolueno o tetracloruro de carbono y tiempos de reacción bastante prolongados. En estas condiciones experimentales se obtienen dos isómeros en cantidades iguales (Figura 6.17), el triazol 1,4-sustituido y el triazol 1,5-sustituido. [28,29] Ambos productos podrían

considerarse como resultado de una cicloadición térmica 1,3- dipolar de acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffmann y la teoría de los orbitales frontera de Fukui. [28].



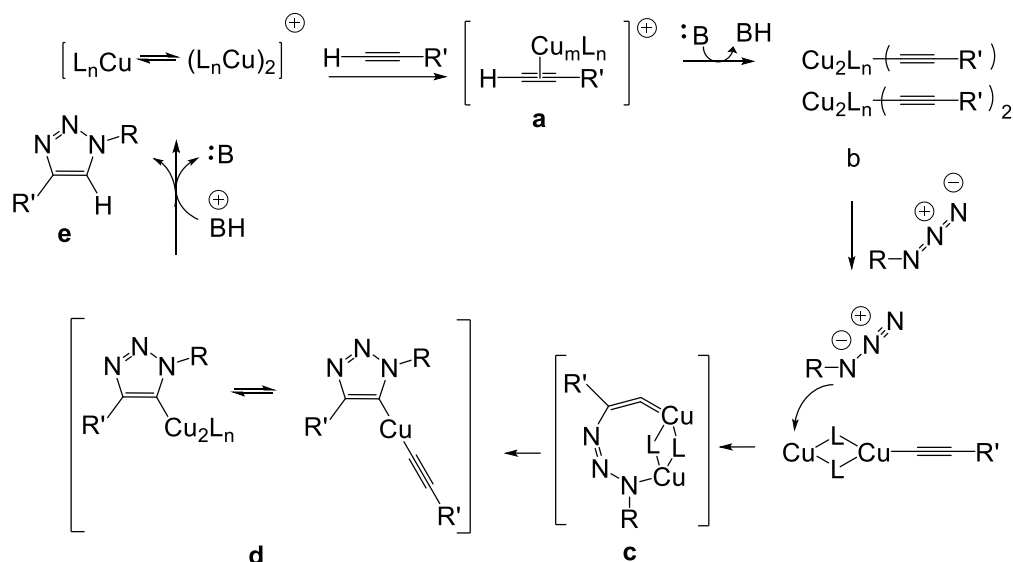
**Figura 6.17.** Cicloadición 1,3-dipolar de azidas aromáticos con alquinos en diferentes condiciones.

En una extensa investigación, Meldal y col. descubrieron que el cobre (I) cataliza la reacción de manera regioselectiva y solo se obtienen 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos (Figura 6.17). [30] Esta reacción puede realizarse en disolventes apróticos y próticos como el agua, requiere temperaturas suaves y puede llevarse a cabo en un amplio rango de pH. [29,30] El uso de cobre como catalizador aumenta la velocidad de reacción hasta 10<sup>7</sup> veces. [26]

En el caso de la cicloadición 1,3-dipolar térmica de azidas aromáticas y alquinos terminales, se ha propuesto un mecanismo de tipo concertado. La barrera de energía más baja descrita para este proceso concertado es de 23,7 kcal / mol. Por el contrario, un proceso de cicloadición por etapas catalizado por una especie monomérica de Cu (I) reduciría esta barrera de activación en 11 kcal / mol, provocando un aumento en la velocidad de reacción. [31] El mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre implica un ciclo catalítico interesante

(Figura 6.18) con varios intermediarios. [32] En el primer paso se genera un complejo  $\pi$ -Cu-alquino (Figura 6.18, a), posteriormente se forma un intermediario de tipo acetiluro de cobre (Figura 6.18, b). La formación de esta especie se lleva a cabo por la presencia de una base en el medio de reacción, la cual desprotona al alquino. Sin embargo, es posible que, en ausencia de esta, el intermediario de tipo acetiluro se genere con la coordinación  $\pi$  del fragmento  $C\equiv C$  con el átomo de cobre. Posteriormente, la ciclación a través de la azida activada y el acetiluro (C4) genera un metalociclo (Figura 6.18, c), que posiciona a la azida de manera apropiada para la contracción del anillo a través de una asociación transanular del par solitario de electrones en N1 con el orbital  $\pi$  C5, generando de esta manera un complejo de cobre 3-triazolilo (Figura 6.18, d). Por último, en una etapa de protonación se forma el triazol (figura 6.20, e) y el catalizador es regenerado. [28,32,33]

En cuanto a la regioselectividad de esta reacción, el proceso equivale a una cicloadición con demanda electrónica inversa, es decir, la reacción está controlada por la interacción entre el orbital LUMO del dipolo (azida aromática) y el orbital HOMO del dipolarófilo (alquino). [28]

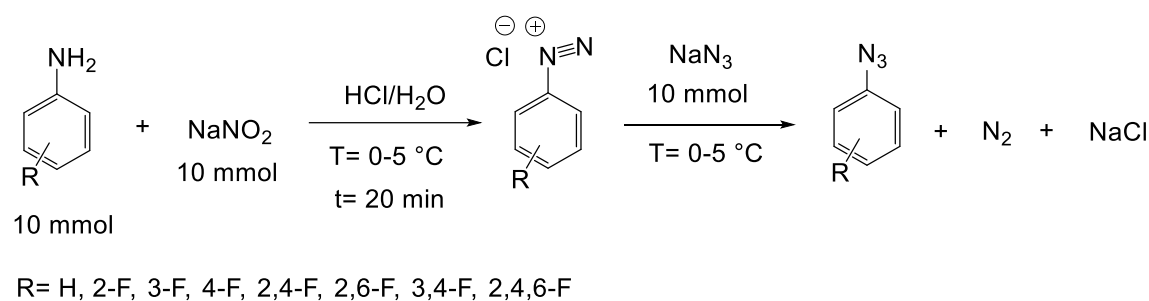


**Figura 6.18.** Cicloadición de azidas y alquinos terminales catalizada por Cu(I).

En esta cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre, el principal reto es mantener el cobre como Cu (I), ya que es el estado de oxidación menos estable y el cobre se oxida fácilmente a Cu (II). [31] Hay varias formas de lograr esto, un método es usar sales de cobre como yoduro de cobre o bromuro de cobre en disolventes orgánicos anhidros, en los que el Cu (I) es relativamente estable. [34] Otro método para producir Cu (I) es mediante la agitación o la irradiación con microondas de una solución que contiene cobre metálico. [31] El procedimiento más común es realizar una reducción *in situ* de sales de cobre, con la ventaja de que no se requiere una atmósfera inerte a pesar de la inestabilidad del Cu(I) en presencia de oxígeno. Generalmente se utiliza el sulfato de cobre pentahidratado como fuente de cobre y el ascorbato de sodio como agente reductor. [35, 36]. Utilizando esta metodología, Fu y colaboradores diseñaron una serie de ácidos carboxílicos 1,2,3-triazol alquílicos con actividad *in vitro* contra *C. albicans*. [37] Los materiales de partida incluían alquil azidas y ácido propiólico en una mezcla de solventes que contenía etanol y agua. Los productos finales de tipo triazol se obtuvieron después de 10 h de reacción a 65 °C, obteniendo rendimientos de hasta 78%. Con esta metodología, otro grupo de investigación sintetizaron otros triazoles de sulfonilo que presentaron actividad antibacteriana. [38] Los complejos de coordinación de Cu son otra alternativa para tener Cu(I) presente en una mezcla de reacción. [39] Algunos ligandos que se han reportado recientemente (especialmente los que contienen NH en su estructura) son muy útiles en el campo de la química orgánica catalítica, ya que tienen gran estabilidad frente a la oxidación, baja toxicidad y buenas propiedades como donantes de tipo  $\sigma$ . [33] El efecto catalítico de los ligandos N también se debe a su basicidad, ya que al desprotonar el alquino facilita la formación del acetiluro de Cu (I). Por otro lado, la multidentidad del ligando protege al Cu(I) de la oxidación por el O<sub>2</sub>, manteniéndolo en este estado. [40]

Se obtuvieron los diferentes 1,2,3-triazoles fluorados a partir de azidas aromáticas, empleando una metodología de química "click". Primero se llevó a cabo la síntesis de diferentes azidas aromáticas fluoradas (Figura 6.19) a partir de anilinas aromáticas disponibles comercialmente siguiendo un procedimiento previamente reportado en la literatura. [41] La anilina correspondiente se disolvió en una mezcla

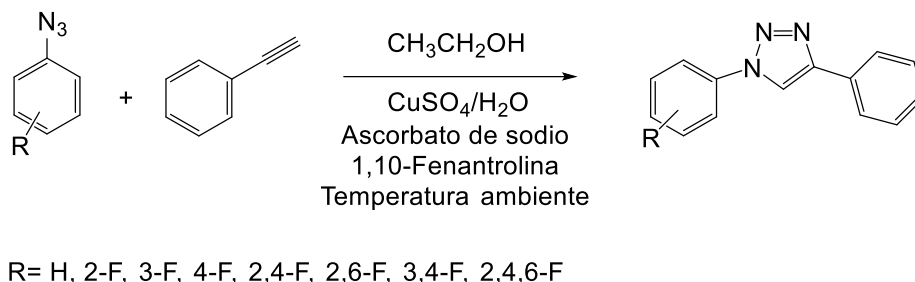
de ácido clorhídrico y agua. La solución se colocó en un baño de hielo y se enfrió a una temperatura de 0-5 °C. Posteriormente se diazotizó mediante la adición lenta de una solución acuosa de nitrito de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante veinte minutos manteniendo la temperatura a 0-5 °C. Después se añadió lentamente la azida de sodio disuelta en agua, manteniendo la mezcla de reacción a baja temperatura (0-5 °C). Se agitó durante media o una hora para inducir la formación de la azida correspondiente (Tabla 6.4). La mezcla de reacción ácida se neutralizó con una solución de carbonato de potasio. La mayoría de las azidas obtenidas fueron líquidas y únicamente se procedió a retirar la fase acuosa. En el caso de la 3,4-difluorofenil azida, la cual es un sólido cristalino de color amarillo, únicamente se separó por filtración.



**Figura 6.19.** Síntesis de azidas aromáticas fluoradas utilizando sales de bencendiazonio.

Para realizar la síntesis de 1,2,3-triazoles fluorados (Figura 6.20), la azida obtenida se disolvió en etanol y se agregó fenilacetileno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante varios minutos. Posteriormente se añadió el ascorbato de sodio disuelto en agua y una solución acuosa saturada de sulfato de cobre con 1,10-Fenantrolina. Se sabe que la adición de este tipo de ligando conteniendo nitrógeno estabiliza el Cu (I) evitando el uso de atmósferas inertes. [42] La reacción se llevó a cabo con agitación a temperatura ambiente (T=25 °C). Después del tiempo de reacción (Tabla 6.4), los 1,2,3-triazoles fluorados se separaron por filtración, se

purificaron mediante recristalización con hexano o etanol. Por último, todos los triazoles obtenidos se caracterizaron por UV-Vis, IR, RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$ ) y EM.



**Figura 6.20.** Síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de azidas aromáticas

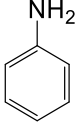
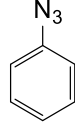
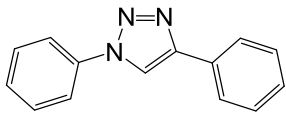
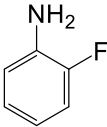
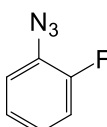
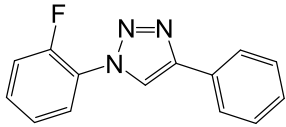
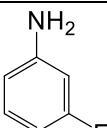
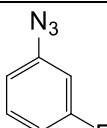
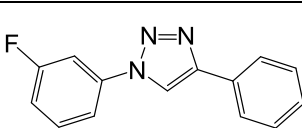
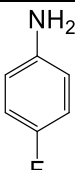
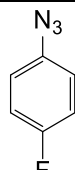
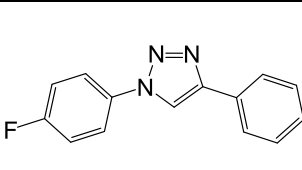
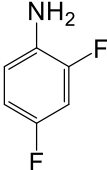
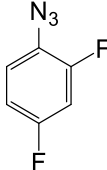
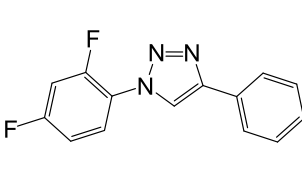
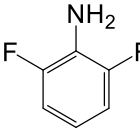
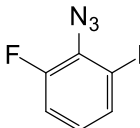
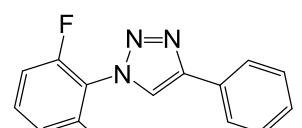
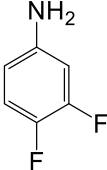
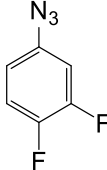
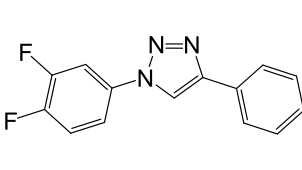
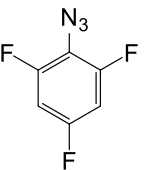
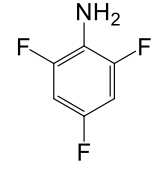
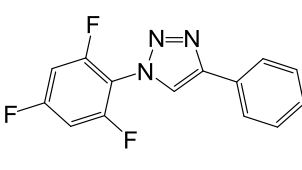
En la síntesis de la fenilazida partiendo de la anilina, la reacción se llevó a cabo en un menor tiempo (0.5 h) y se obtuvo un mejor rendimiento (94%). En general, empleando esta metodología (sales de diazonio) se obtuvieron buenos rendimientos, del 85 al 93%, llevando a cabo la reacción durante 1 h (Tabla 6.4). Estos rendimientos son buenos y no hay una diferencia significativa entre ellos, por lo tanto, los efectos inductivos y de resonancia generados por el flúor no tienen un gran efecto sobre esta reacción.

Al llevar a cabo la síntesis de los triazoles se obtuvo un mejor rendimiento teniendo como materia prima a la fenilazida (70%) y se requirió un menor tiempo de reacción (1 h). en general, la síntesis de los triazoles fluorados se llevó a cabo en dos horas y los rendimientos obtenidos cambiaron de acuerdo al número y los átomos de flúor presentes en la azida aromática. En el caso de las azidas que contienen un solo átomo de flúor en el anillo aromático se obtuvo una menor cantidad de triazol cuando el sustituyente se encuentra en posición *meta*. En las azidas difluoradas se observó un menor rendimiento cuando uno de los sustituyentes está en posición *meta*. Estos resultados se pueden explicar en términos de los efectos estéricos y electrónicos. El átomo de flúor es muy electronegativo y atrae la densidad electrónica por efectos inductivos y de resonancia del nitrógeno de la azida aromática, el cual se encuentra cargado negativamente. Esto ocasiona que las fluorofenilazidas sean menos

reactivas al ataque nucleofílico en el cobre, que es el genera el metalociclo correspondiente en el mecanismo de reacción (Figura 6.18, c). En general, las reacciones con *m*-fluorofenilazidas dieron los rendimientos más bajos. Esto sugiere que un sustituyente flúor en posición *meta* tiene un efecto inductivo mucho mayor. [43] En contraste, teniendo los sustituyentes de flúor en posición *orto* o *para*, se ejerce un efecto de resonancia un poco más débil y se obtienen mayores rendimientos.



**Tabla 6.4.** Resultados en la síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de azidas aromáticas.

Anilina	Azida	t1 (h)	R (%)	Triazol	t2 (h)	R (%)
		0.5	94		1	70
		1	90		2	60
		1	93		2	47
		1	91		2	65
		1	90		2	61
		1	86		2	60
		1	90		2	50
		1	85		2	55

t1= tiempo requerido para la síntesis de azidas, t2= tiempo requerido para la síntesis de triazoles, R= rendimiento.

#### 6.4. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] Loredó-Carrillo, S.E., Leyva, E., Platz, M. S., Cárdenas-Chaparro, A., Martínez-Richa, A. Thermolysis of 2-azido-3-(R-anilino)-1,4-naphthoquinones. Nitrene insertion versus hydrogen abstraction. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 151731.
- [2] Leyva, E., de Loera, D., Leyva, S., Jiménez-Cataño, R. Fluorinated aryl nitrene precursors, in Nitrene and Nitrenium Ions, (Eds: D. E. Falvey, A. D. Gudmundsdottir), *John Wiley & Sons Inc.*, New York **2013**.
- [3] Noriega, S., Leyva, E., Moctezuma, E., Flores, L., Loredó-Carrillo, S.E. Recent Catalysts Used in the Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles by Heterogeneous and Homogeneous Methods *Curr. Org. Chem.* **2020**, 24(5), 536.
- [4] Platz, M. S. Nitrenes, in Reactive Intermediate Chemistry, (Eds: R. A. Moss, M. S. Platz, M. S. Jones Jr.), *John Wiley & Sons Inc.*, New York **2004**.
- [5] Scriven, E. F. V., Turnbull, K. Azides: their preparation and synthetic uses. *Chem. Rev.* **1988**, 88(2), 297.
- [6] Keana, J. F. W. Cai, S.X. New reagents for photoaffinity labeling: synthesis and photolysis of functionalized perfluorophenyl azides. *J. Org. Chem.* **1990**, 55(11), 3640.
- [7] Leyva, E., Leyva, S., Moctezuma, E., González-Balderas, R.M., de Loera, D. Microwave-assisted synthesis of substituted fluorophenyl mono- and diazides by S<sub>N</sub>Ar. A fast methodology to prepare photoaffinity labeling and crosslinking reagents *J. Fluorine Chem.* **2013**, 156, 164-169.
- [8] Lygo, B., Andrews, B.I., Asymmetric Phase-Transfer Catalysis Utilizing Chiral Quaternary Ammonium Salts: Asymmetric Alkylation of Glycine Imines. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37(8), 518-525.
- [9] Leyva, E., Leyva-Ramos, S., Jiménez-Cataño, R., de Luna-Méndez, T.A., Cárdenas-Chaparro. One-pot methodology for conversion of o-halogen nitrobenzenes to benzofuroxans. *A. Synth. Commun.* **2017**, 47 (6), 604.
- [10] Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B. Organic Chemistry, *John Wiley & Sons. Inc.*, New York, USA **2004**.

- [11] Carey, F.A., Sundberg, R.J., *Advanced Organic Chemistry*, Springer, New York, USA **2007**.
- [12] Rohrbach, S., Smith, A. J., Pang, J. H., Poole, D. L., Tuttle, T., Chiba, S., Murphy, J. A. Nucleophilic Aromatic Substitution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16368
- [13] Tierney, J.P., Lidström, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing, Oxford, UK **2005**.
- [14] Kappe, C. O., Stadler, A., Dallinger, D. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2012**.
- [15] Kappe, C.O., Dallinger, D., Murphree, S.S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists. Strategies, Instruments and Protocols*, Wiley-VCH, Weinheim **2009**.
- [16] Bogdal, D. *Microwave-Assisted Organic Synthesis. One Hundred Reaction Procedures*, Elsevier, Oxford **2005**.
- [17] Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2002**.
- [18] Hayes, B.L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, NC **2002**.
- [19] McGowan, C., Leadbeater, N. E. *Clean, Fast Organic Chemistry: Microwave-Assisted Laboratory Experiments*, CEM Publishing, Matthews, NC **2006**.
- [20] Kappe, C.O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (46), 6250-6284
- [21] Kappe, C.O. *Mol. Divers.* **2009**, 13, 71.
- [22] Oghbaei, M., Mirzaee, O. Microwave versus conventional sintering: A review of fundamentals, advantages and applications *J. Alloys Compd.* **2010**, 494, 175-189.
- [23] March, J. *Advanced Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, USA **1977**.
- [24] González-Balderas, M. *Synthesis, characterization and photochemistry of fluoro- and nitro-substituted aromatic azides*, Master Thesis, University of San Luis Potosí, México **2013**.

- [25] Díaz, D. D.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Fokin, V.; Hawker, J. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos. *An. R. Soc. Esp. Quím.* **2008**, 104(3), 173–180.
- [26] Kategaonkar, A. H.; Shinde, P.V.; Kategaonkar, A. H.; Pasale, S.K.; Shingate, B.B.; Shingare, M.S. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3142–3146.
- [27] Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V.V.; Van der Eycken, E. A microwave-assisted Click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction. *Org. Lett.* **2004**, 6(23), 4223-4225.
- [28] Suárez, A. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre. *An. Quím.* **2012**, 108(4), 306–313.
- [29] Hajipour, A.R.; Karimzadeh, M.; Fakhari, F.; Karimi, H. CuFeO<sub>2</sub>/tetrabutylammonium bromide catalyzes selective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in neat water at room temperature. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, 30(11), 946-948.
- [30] Tornøe, C. W., Christensen, C., Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 67(9), 3057–3064.
- [31] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(1), 210-216.
- [32] S. Noriega, E. Leyva, E. Moctezuma, L. Flores, S. Loredó-Carrillo, Recent Catalyst Used in the Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles by Heterogeneous and Homogeneous Methods. *Curr. Org. Chem.* **2020**, 24(5), 536-549.

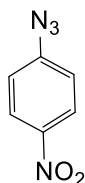
- [33] Bock, V.D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J.H. Cu-I-catalyzed alkyne-azide "Click" cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (1), 51-68.
- [34] Horne, W.S.; Stout, C.D.; Ghadiri, M.R. A heterocyclic peptide nanotube. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(31), 9372-9376.
- [35] Singh, H.; Kumar, V. Copper (I) catalyzed azide-alkyne click reaction: Synthesis and metal-ion binding studies of some 1,2,3-triazole derivatives. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 28, 613–616.
- [36] Yoo, E. J. *et al.* Copper-catalyzed synthesis of N-sulfonyl-1,2,3-triazoles: Controlling selectivity. *Angew. Chem. International Edition.* **2007**, 46, 1730–1733.
- [37] Fu, N.; Wang, S.; Zhang, Y.; Zhang, C.; Yang, D.; Weng, L.; Zhao, B.; Wang, L. Efficient Click chemistry towards fatty acids containing 1,2,3-triazole: design and synthesis as potential antifungal drugs for *Candida albicans*. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 136, 596-602.
- [38] Thirukovela, N.S.; Kankala, S.; Kankala, R.K.; Paidakula, S.; Gangula, M.R.; Vasam, C.S.; Vadde, R. Regioselective synthesis of some new 1,4-disubstituted sulfonyl-1,2,3-triazoles and their antibacterial activity studies. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26(9), 2190-2195.
- [39] Ye, W.J.; Xiao, X.; Wang, L.; Hou, S.C.; Hu, C. Synthesis of mono and binuclear Cu(II) complexes bearing unsymmetrical bipyridine-pyrazole-amine ligand and their applications in azide-alkyne cycloaddition. *Organometallics*, **2017**, 36(11), 2116-2125.
- [40] Keivanloo, A.; Bakherad, M.; Lotfi, M. Use of ligand-assisted Click reactions for the rapid synthesis of novel 1,2,3-triazole pharmacophore-based 1,2,4-triazines and their benzo-fused analogues. *Tetrahedron.* **2017**, 73(40), 5872-5882.
- [41] E. Leyva, D. Munoz, M.S. Platz, Photochemistry of Fluorinated Aryl Azides in Toluene Solution and ion Frozen Polycrystals. *J. Org. Chem.* **1989**, 54(25), 5938-5945

- [42] Brase, S.; Banert, K. *Organic Azides: Synthesis and Applications*. John Wiley. **2010**, 272-273.
- [43] Leyva E.; Ll.I. López, S.E. Loredó-Carrillo, M. Rodríguez-Kessler, A. Montes-Rojas. Synthesis, spectral and electrochemical characterization of novel 2-(fluoroanilino)-1,4-naphthoquinones. *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 94-101.

## 7. CARACTERIZACIÓN.

### 7.1. CARACTERIZACIÓN DE AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS.

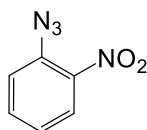
#### 7.1.1. 4-NITROFENILAZIDA.



Sólido color amarillo con punto de fusión de 66-68 °C.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 309 ( $n \rightarrow \pi^*$ , N=O nitro), 223 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático y N=N, N $\equiv$ N azida). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3112 (C-H aromático), 2120 y 2084 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1589 y 1489 (C=C aromático), 1511 y 1339 (N=O nitro, alargamiento asimétrico y simétrico), 845 (flexión fuera del plano C-H aromático *para* sustituido). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,)  $\delta$  (ppm): 8.245 (d,  $J=9.153$  Hz, 2H), 7.140 (d,  $J=9.153$  Hz, 2H).

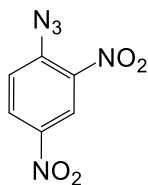
#### 7.1.2. 2-NITROFENILAZIDA



Sólido amarillo claro con punto de fusión de 46-48 °C.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 352 ( $n \rightarrow \pi^*$ , N=O nitro y N=N, N $\equiv$ N azida), 238 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático y N=N, N $\equiv$ N azida), 207 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3040 (C-H aromático), 2118 y 2029 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1603 y 1478 (C=C aromático), 1518 y 1351 (N=O nitro, alargamiento asimétrico y simétrico), 740 (flexión fuera del plano C-H aromático *orto* sustituido).

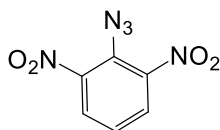
### 7.1.3. 2,4-DINITROFENILAZIDA.



Sólido blanco con punto de fusión de 71-72 °C.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 330 ( $n \rightarrow \pi^*$ , N=O nitro), 233 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático y N=N, N $\equiv$ N azida) y 208 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3098 (C-H aromático), 2142 y 2100 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1600 y 1448 (C=C aromático), 1524 y 1338 (N=O nitro, alargamiento asimétrico y simétrico), 825, 750 (flexión fuera del plano C-H aromático).

### 7.1.4. 2,6-DINITROFENILAZIDA

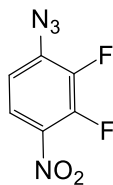


Sólido blanco con punto de fusión de 92-95 °C.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 330 ( $n \rightarrow \pi^*$ , N=O nitro), 233 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático y N=N, N $\equiv$ N azida) y 208 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3098 (C-H aromático), 2142 y 2105 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1600 y 1448 (C=C aromático), 1524 y 1338 (N=O nitro, alargamiento asimétrico y simétrico), 730 (flexión fuera del plano C-H aromático).



### 7.1.5. 4-AZIDO-2,3-DIFLUORONITROBENCENO



Sólido amarillo

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 324 (n $\rightarrow$  $\pi^*$ , N=O nitro), 311 (n $\rightarrow$  $\pi^*$ , N=N, N $\equiv$ N azida), 252 ( $\pi$  $\rightarrow$  $\pi^*$ , C=C aromático y N=N, N $\equiv$ N azida), 209 ( $\pi$  $\rightarrow$  $\pi^*$ , C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3089 (C-H aromático), 2116 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1626 y 1457 (C=C aromático), 1513 y 1325 (N=O nitro, alargamiento asimétrico y simétrico), 1287 (C-F), 880,780, 720 y 690 (flexión fuera del plano C-H aromático). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,)  $\delta$  (ppm): 7.241 (d,  $J$ =9.607 Hz, 1H), 7.102 (d,  $J$ =9.607 Hz, 1H). RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,)  $\delta$  (ppm): -144.178 (d,  $J$ =18.356 Hz, 1F), -138.068 (d,  $J$ = 18.356 Hz, 1F).

### 7.1.6. 2,4-DIAZIDO-3-FLUORONITROBENCENO

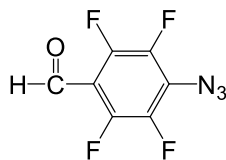


Sólido amarillo

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 324 (n $\rightarrow$  $\pi^*$ , N=O nitro), 311 (n $\rightarrow$  $\pi^*$ , N=N, N $\equiv$ N azida), 252 ( $\pi$  $\rightarrow$  $\pi^*$ , C=C aromático y N=N, N $\equiv$ N azida), 209 ( $\pi$  $\rightarrow$  $\pi^*$ , C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3089 (C-H aromático), 2116 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1626 y 1457 (C=C aromático), 1513 y 1325 (N=O nitro, alargamiento asimétrico y simétrico), 1287 (C-F), 880,780, 720 y 690 (flexión fuera del plano C-H aromático). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,)  $\delta$  (ppm): 7.241 (d,  $J$ =9.607 Hz, 1H), 7.102 (d,  $J$ =9.607 Hz, 1H). RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,)  $\delta$  (ppm): -134.184 (s, 1F).

## 7.2. CARACTERIZACIÓN DE AZIDAS AROMÁTICAS TRI Y TETRAFLUORADAS.

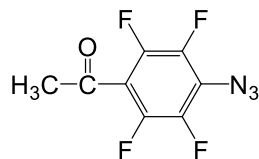
### 7.2.1. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZALDEHÍDO.



Sólido incoloro con punto de fusión de 44-45 °C. [1]

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 284 ( $n \rightarrow \pi^*$ , C=O y N=N N $\equiv$ N azida), 250 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático y N=N, N $\equiv$ N azida) y 208 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2917 (C-H alifático), 2860 y 2780 (C-H aldehído), 2116 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1703 (C=O aldehído), 1642 y 1474 (C=C aromático), 1263, 1238 y 1216 (C-F). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,)  $\delta$  (ppm): 10.23 (m, 1H). [7] RMN-<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -146.35 (dd,  $J = 20.11, 7.22$  Hz, 2F), -152.41 (dd,  $J = 20.11, 7.22$  Hz, 2F). EM (m/Z): valor esperado para C<sub>7</sub>HF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O 219.0056, encontrado 219.0052. [1]

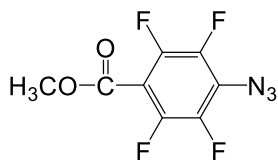
### 7.2.2. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLUOROACETOFENONA



Aceite incoloro.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 268 ( $n \rightarrow \pi^*$ , C=O cetona y N=N N $\equiv$ N azida), 209 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2927 (C-H alifático), 2129 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1708 (C=O cetona), 1643 y 1479 (C=C aromático), 1242, 1194, 1170 (C-F). RMN-<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -140.00 (ddd,  $J = 20.74, 13.51, 4.83$  Hz, 2F), -152.28 (m,  $J = 20.74, J = 13.51, 4.83$  Hz, 2F). EM (m/Z): esperado para C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O 233.0212, encontrado 233.0210. [1]

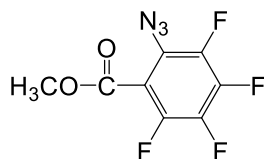
### 7.2.3. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZOATO DE METILO.



Sólido blanco con punto de fusión de 54-55 °C. [1]

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 264 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=O éster y C=C aromático), 207 ( $\pi \rightarrow \pi^*$  C=C aromático y N=N, N $\equiv$ N azida). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2970 (C-H alifático), 2129 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1644 y 1479 (C=C aromático), 1732 (C=O éster), 1260, 1230 y 1216 (C-F). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,)  $\delta$  (ppm): 3.96 (s, 3H). [7]RMN-<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -139.45 (ddd,  $J$  = 22.80, 13.80, 6.00 Hz, 2F), -161.67 (ddd,  $J$  = 22.80, 13.80, 6.00 Hz, 2F). EM (m/Z): esperado para C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 249.0161, encontrado 249.0155. [1]

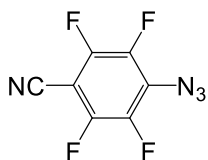
### 7.2.4. 2-AZIDO-3,4,5,6-TETRAFLUOROBENZOATO DE METILO.



Sólido Amarillo con punto de fusión de 66-68 °C. [1]

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 264 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=O éster y C=C aromático), 207 ( $\pi \rightarrow \pi^*$  C=C aromático y N=N, N $\equiv$ N azida). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2970 (C-H alifático), 2129 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1644 y 1479 (C=C aromático), 1732 (C=O éster), 1260, 1230 y 1216 (C-F). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,)  $\delta$  (ppm): 3.96 (s, 3H). [7] RMN-<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -139.45 (ddd,  $J$  = 22.80, 13.80, 6.00 Hz, 2F), -161.67 (ddd,  $J$  = 22.80, 13.80, 6.00 Hz, 2F). EM (m/Z): esperado para C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 249.0161, encontrado 249.0155. [1]

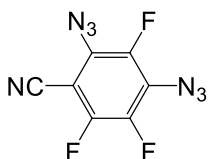
### 7.2.5. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZONITRILO.



Aceite incoloro.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 272 ( $n \rightarrow \pi^*$ , C $\equiv$ N y N=N, N $\equiv$ N azida), 252 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático, C $\equiv$ N y N=N, N $\equiv$ N azida) y 208 ( $\pi \rightarrow \pi^*$  C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2121 (N=N, N $\equiv$ N azida), 2239 (C $\equiv$ N), 1648 y 1475 (C=C aromático), 1266, 1243 y 1215 (C-F). RMN-<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -133.37 (ddd,  $J = 22.71, 15.51, 7.20$  Hz, 2F), -149.97 (ddd,  $J = 22.71, 15.51, 7.20$  Hz, 2F). EM (m/Z): esperado para C<sub>7</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub> 216.0059, encontrado 216.0059. [1]

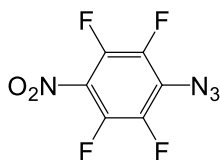
### 7.2.6. 2,4-DIAZIDO-3,5,6-TRIFLUOROBENZONITRILO.



Aceite incoloro.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 272 ( $n \rightarrow \pi^*$ , C $\equiv$ N y N=N, N $\equiv$ N azida), 252 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ , C=C aromático, C $\equiv$ N y N=N, N $\equiv$ N azida) y 208 ( $\pi \rightarrow \pi^*$  C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2121 (N=N, N $\equiv$ N azida), 2239 (C $\equiv$ N), 1648 y 1475 (C=C aromático), 1266, 1243 y 1215 (C-F). RMN-<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -133.03 (dd,  $J = 19.84$  y  $10.7$  Hz, 1F), -140.61 (d,  $J = 10.81$ , 1F), -149.41 (d,  $J = 19.39$ , 1F). EM (m/Z): esperado para C<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub> 239.0167, encontrado 239.0160. [1]

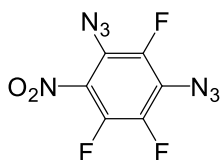
### 7.2.7. 4-AZIDO-2,3,5,6-TETRAFLUORONITROBENCENO.



Aceite café.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 275 ( $n \rightarrow \pi^*$ , N=O y N=N, N $\equiv$ N azida), 208 ( $\pi \rightarrow \pi^*$  C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2159 y 2114 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1633 y 1484 (C=C aromático), 1548 y 1349 (N=O nitro, alargamiento asimétrico y simétrico), 1116, 1084 y 1008 (C-F). RMN-<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -147.05 (ddd,  $J = 23.50, 15.84, 6.11$  Hz, 2F), -150.19 (ddd,  $J = 23.50, 15.84, 6.11$  Hz, 2F). EM (m/Z): valor esperado para C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 235.9957, encontrado 235.9942. [1]

### 7.2.8. 2,4-DIAZIDO-3,5,6-TRIFLUORONITROBENCENO.

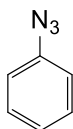


Aceite café.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda$  max (nm): 275 ( $n \rightarrow \pi^*$ , N=O y N=N, N $\equiv$ N azida), 208 ( $\pi \rightarrow \pi^*$  C=C aromático). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2159 y 2114 (N=N, N $\equiv$ N azida), 1633 y 1484 (C=C aromático), 1548 y 1349 (N=O nitro, alargamiento asimétrico y simétrico), 1116, 1084 y 1008 (C-F). RMN-<sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -140.31 (d,  $J = 9.15$  Hz, 1F), -148.37 (dd,  $J = 21.36$  y  $9.15$  Hz, 1F), -148.89 (d,  $J = 21.36$ ). EM (m/Z): valor esperado para C<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> 259.0066, encontrado 259.0059. [1]

### 7.3. CARACTERIZACIÓN DE AZIDAS AROMÁTICAS PARA LA SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES POR ESPECTROSCOPIA DE IR

#### 7.3.1. FENILAZIDA

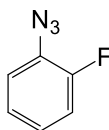


Aceite amarillo claro

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3097.00
Alargamiento N=N, N≡N azida	2128.50 y 2094.60
Alargamiento C=C aromático	1595.73 y 1493.01
Flexión fuera del plano C-H aromático monosustituido	748.59 y 686.44

#### 7.3.2. 2-FLUOROFENILAZIDA

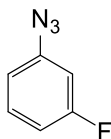


Aceite amarillo claro.

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	2972.34
Alargamiento N=N, N≡N azida	2120.39 y 2092.11
Alargamiento C=C aromático	1595 y 1494.84
Alargamiento C-F	1231.80
Flexión C-H aromático <i>orto</i> sustituido	748.95

### 7.3.3. 3-FLUOROFENILAZIDA

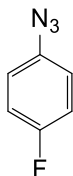


Aceite amarillo claro.

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	2995.
Alargamiento N=N, N≡N azida	2113.37
Alargamiento C=C aromático	1593.05 y 1487.36
Alargamiento C-F	1211.86
Flexión fuera del plano C-H aromático <i>meta</i> sustituido	859.80, 769.45 y 675.15

### 7.3.4. 4-FLUOROFENILAZIDA

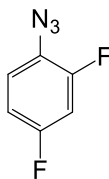


Aceite amarillo claro

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	2900.00
Alargamiento N=N, N≡N azida	2110.24 y 2066.20
Alargamiento C=C aromático	1500.48
Alargamiento C-F	1227.47
Flexión fuera del plano C-H aromático <i>para</i> sustituido	828.80

### 7.3.5. 2,4-DIFLUOROFENILAZIDA

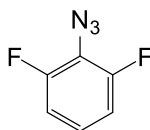


Aceite amarillo.

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3000.00
Alargamiento N=N, N≡N azida	2132.35 y 2100.48
Alargamiento C=C aromático	1603.05 y 1498.36
Alargamiento C-F	1242.32 y 1133.91
Flexión fuera del plano C-H aromático	850.15 y 798.99

### 7.3.6. 2,6-DIFLUOROFENILAZIDA



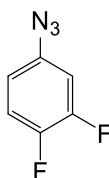
Aceite amarillo.

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	2860.51
Alargamiento N=N, N≡N azida	2117.53
Alargamiento C=C aromático	1590.29 y 1495.56
Alargamiento C-F	1243.27 y 1017.70
Flexión fuera del plano C-H aromático	773.91



### 7.3.7. 3,4-DIFLUOROFENILAZIDA

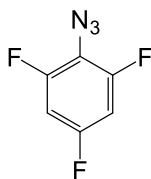


Sólido amarillo.

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento N=N, N≡N azida	2117.76
Alargamiento C=C aromático	1611.88 y 1509.35
Alargamiento C-F	1261.08 y 1236.12
Flexión fuera del plano C-H aromático	861.26, 788.76, 749.61 y 690.31

### 7.3.8. 2,4,6-TRIFLUOROFENILAZIDA



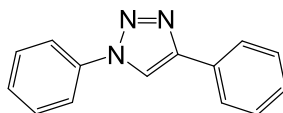
Aceite amarillo.

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento N=N, N≡N azida	2127.80
Alargamiento C=C aromático	1603.32 y 1499.12
Alargamiento C-F	1126.64 y 1044.77
Flexión fuera del plano C-H aromático	839.78

## 7.4. CARACTERIZACIÓN DE 1,2,3-TRIAZOLES.

### 7.4.1. 1,4-DIFENIL-1,2,3-TRIAZOL.



Sólido blanco con punto de fusión de 160-163 °C.

Transiciones observadas en el espectro de UV-Vis.

Tipo de transición	Longitud de onda (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda primaria	204
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda secundaria	247
$n \rightarrow \pi^*$ N=N	

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3097.75
Alargamiento N=N	1598.17
Alargamiento C=C aromático	1558.89
Alargamiento asimétrico triazol	1503.38, 1480.32 y 1465.73
Alargamiento C-N	1228.23 y 1074.48
Flexión fuera del plano C-H aromático	754.58 y 688.10

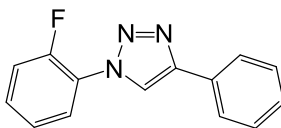
Señales observadas en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Desplazamiento químico (ppm)	Desdoblamiento	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
8.20	s	1H	-----
7.92	d	2H	7.60
7.80	d	2H	7.90
7.56	t	2H	7.60
7.47	t	3H	7.20
7.38	t	1H	7.40

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 149.35, 133.93, 132.87, 132.09, 131.30, 129.67, 126.08, 120.55, 110.23

EM (m/z): valor esperado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> 222.27 [M + H]<sup>+</sup>, encontrado 222.

#### 7.4.2. 1-(2-FLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL.



Sólido blanco con punto de fusión de 94-96 °C.

Transiciones observadas en el espectro de UV-Vis.

Tipo de transición	Longitud de onda (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda primaria	205
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda secundaria	247
$n \rightarrow \pi^*$ N=N	

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3068.24
Alargamiento N=N	1598.25
Alargamiento C=C aromático	1575.65
Alargamiento asimétrico triazol	1510.07, 1473.61 y 1452.84
Alargamiento C-N	1243.44 y 1037.93
Alargamiento C-F	1213.65
Flexión fuera del plano C-H aromático	755.95 y 689.15

Señales observadas en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

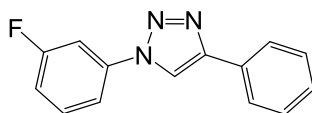
Desplazamiento químico (ppm)	Desdoblamiento	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
8.31	s	1H	-----
8.04	t	1H	7.70
7.92	d	2H	7.60
7.50-7.42	m	3H	-----
7.35	m	3H	-----

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 154.29, 152.30, 148.22, 130.19, 130.13, 128.94, 128.47, 125.93, 125.34, 124.84, 120.70, 117.14.

**RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** -127.

**EM (m/z):** valor esperado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>F 240.16 [M + H]<sup>+</sup>, encontrado 239.

### 7.4.3. 1-(3-FLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL



Sólido blanco con punto de fusión de 184-186 °C (literatura: 185-187 °C). [2]

Transiciones observadas en el espectro de UV-Vis.

Tipo de transición	Longitud de onda (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda primaria	206.50
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda secundaria	247.50
$n \rightarrow \pi^*$ N=N	

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3099.44
Alargamiento N=N	1609.57
Alargamiento C=C aromático	1600.89
Alargamiento asimétrico triazol	1500.42, 1472.29 y 1452.18
Alargamiento C-N	1259.83 y 1038.44
Alargamiento C-F	1210.37
Flexión fuera del plano C-H aromático	878.28, 784.08 y 694.30

Señales observadas en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

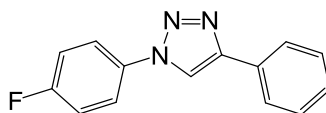
Desplazamiento químico (ppm)	Desdoblamiento	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
8.19	s	1H	-----
7.91	d	2H	7.80
7.60	d	2H	8.40
7.53	m	1H	-----
7.47	t	2H	7.50
7.39	t	1H	7.30
7.17	t	1H	8.00

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 164.16, 131.23, 130.01, 128.99, 128.63, 125.89, 115.83, 115.80, 115.77, 115.60, 108.40, 108.19.

**RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** -110.

**EM (m/z):** valor esperado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>F 240.16 [M + H]<sup>+</sup>, encontrado 239.

#### 7.4.4. 1-(4-FLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL



Sólido blanco con punto de fusión de 202-205 °C (literatura: 203-205 °C). [3]

Transiciones observadas en el espectro de UV-Vis.

Tipo de transición	Longitud de onda (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda primaria	204
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda secundaria	247.50
$n \rightarrow \pi^*$ N=N	

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de Vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3098.14
Alargamiento N=N	1604.72
Alargamiento C=C aromático	1575
Alargamiento asimétrico triazol	1514.42, 1481.39 y 1455.08
Alargamiento C-N	1233.40 y 1039.98
Alargamiento C-F	1219.65
Flexión fuera del plano C-H aromático	837.22, 765.29 y 694.07



Señales observadas en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

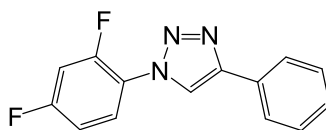
Desplazamiento químico (ppm)	Desdoblamiento	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
8.15	s	1H	-----
7.91	d	2H	7.80
7.78	m	2H	-----
7.47	t	2H	7.40
7.38	t	1H	7.40
7.25	t	2H	8.40

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 163.47, 130.08, 128.97, 128.56, 125.88, 122.58, 117.76, 116.87.

RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -109.4.

EM (m/z): valor esperado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>F 240.16 [M + H]<sup>+</sup>, encontrado 239.

#### 7.4.5. 1-(2,4-DIFLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL



Sólido blanco con punto de fusión de 116-118 °C.

Transiciones observadas en el espectro de UV-Vis.

Tipo de transición	Longitud de onda (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda primaria	206
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda secundaria	247
$n \rightarrow \pi^*$ N=N	

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3054.94
Alargamiento N=N	1611.36
Alargamiento C=C aromático	1557.75
Alargamiento asimétrico triazol	1515.06, 1479.57 y 1456.67
Alargamiento C-N	1241.16 y 1034.65
Alargamiento C-F	1220.07
Flexión fuera del plano C-H aromático	853.4, 766.47 y 694.11

Señales observadas en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

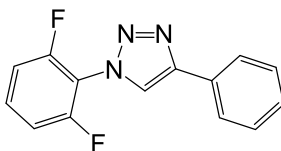
Desplazamiento químico (ppm)	Desdoblamiento	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
8.15	s	1H	-----
7.91	d	2H	7.70
7.78	dd	2H	8.10, 4.70
7.47	t	2H	7.50
7.38	t	1H	7.40
7.28-7.23	m	1H	-----

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 129.99, 128.97, 128.57, 126.22, 126.14, 125.93, 120.58, 112.76, 112.61, 105.63, 105.44.

RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -108, -119.

EM (m/z): valor esperado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>F<sub>2</sub> 257.24 [M + H]<sup>+</sup>, encontrado 257.

#### 7.4.6. 1-(2,6-DIFLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL



Sólido blanco con punto de fusión de 76-79 °C.

Transiciones observadas en el espectro de UV-Vis.

Tipo de transición	Longitud de onda (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda primaria	204
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda secundaria	247
$n \rightarrow \pi^*$ N=N	

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3097.60
Alargamiento N=N	1617.10
Alargamiento C=C aromático	1598.61
Alargamiento asimétrico triazol	1524.02, 1477.96 y 1453.28
Alargamiento C-N	1242.45 y 1038.42
Alargamiento C-F	1081.65
Flexión fuera del plano C-H aromático	763.72, 753.72 y 693.82

Señales observadas en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

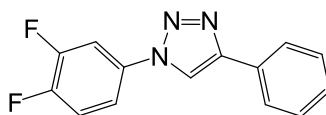
Desplazamiento químico (ppm)	Desdoblamiento	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
8.06	s	1H	-----
7.95	d	2H	7.90
7.56-7.48	m	3H	-----
7.41	t	1H	7.90
7.19	m	2H	-----

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 128.96, 128.56, 125.98, 122.05, 122.10, 112.30, 112.49

RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -119.

EM (m/z): valor esperado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>F<sub>2</sub> 257.24 [M + H]<sup>+</sup>, encontrado 257.

#### 7.4.7. 1-(3,4-DIFLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL



Sólido blanco con punto de fusión de 198-200 °C.

Transiciones observadas en el espectro de UV-Vis.

Tipo de transición	Longitud de onda (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda primaria	204
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda secundaria	247
$n \rightarrow \pi^*$ N=N	

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3098.93
Alargamiento N=N	1617.74
Alargamiento C=C aromático	1600
Alargamiento asimétrico triazol	1515.90, 1477.56 y 1451.29
Alargamiento C-N	1235.11 y 1038.51
Alargamiento C-F	1218.96
Flexión fuera del plano C-H aromático	878.93, 817.73, 765.71 y 693.38

Señales observadas en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

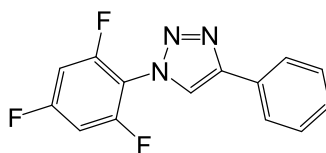
Desplazamiento químico (ppm)	Desdoblamiento	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
8.15	s	1H	-----
7.90	d	2H	7.90
7.76-7.69	m	1H	-----
7.55	d	1H	8.70
7.48	t	2H	7.60
7.42-7.33	m	2H	-----

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 129.01, 128.72, 125.90, 118.37, 119, 110.74, 110.57.

RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -134, -136.

EM (m/z): valor esperado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>F<sub>2</sub> 257.24 [M + H]<sup>+</sup>, encontrado 257.

#### 7.4.8. 1-(2,4,6-TRIFLUOROFENIL)-4-FENIL-1,2,3-TRIAZOL



Sólido blanco con punto de fusión de 108-110 °C.

Transiciones observadas en el espectro de UV-Vis.

Tipo de transición	Longitud de onda (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda primaria	204
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=C aromático, banda secundaria	247
$n \rightarrow \pi^*$ N=N	

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alargamiento C-H aromático	3071.90
Alargamiento N=N	1607.95
Alargamiento C=C aromático	1607.95
Alargamiento asimétrico triazol	1526.25, 1481.91 y 1456.59
Alargamiento C-N	1224.17 y 1022.73
Alargamiento C-F	1182.83
Flexión fuera del plano C-H aromático	861.47, 763.17 y 691.64



Señales observadas en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Desplazamiento químico (ppm)	Desdoblamiento	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
8.02	s	1H	-----
7.93	d	2H	7.90
7.50	t	2H	7.70
7.41	t	1H	7.80
6.97	m	2H	-----

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 147.91, 129.77, 128.98, 128.65, 125.97, 122.12, 101.60, 101.80, 101.58, 101.36.

**RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** -115.

**EM (m/z):** valor esperado para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub> 275.26 [M + H]<sup>+</sup>, encontrado 275.

## 7.5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Leyva, E., Leyva, S., Moctezuma, E., González-Balderas, R.M., de Loera, D. Microwave-assisted synthesis of substituted fluorophenyl mono- and diazides by S<sub>N</sub>Ar. A fast methodology to prepare photoaffinity labeling and crosslinking reagents *J. Fluorine Chem.* **2013**, 156, 164-169.
- [2] Chavan, P.V.; Pandit, K.S.; Desai, U.V.; Wadgaonkar, P.P.; Nawale, L.; Bhansali, S.; Sarkar, D. Click-chemistry-based multicomponent condensation approach for design and synthesis of spirochromene-tethered 1,2,3-triazoles as potential antitubercular agents. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43(10), 5675-5690.
- [3] Sharghi, H.; Ebrahimpourmoghaddam, S.; Doroodmand, M.M.; Purkhosrow, A. Synthesis of Vasorelaxing 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles catalyzed by a 4'-phenyl-2,2':6',2''-terpyridine copper(II) complex immobilized on activated multiwalled carbon nanotubes. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1(4), 377-388.

## 8. CONCLUSIONES.

Las azidas aromáticas fluoradas y/o nitradas son compuestos bastante interesantes, ya que participan como importantes intermediarios en síntesis orgánica debido a su alta reactividad, son utilizadas en el mercado por fotoafinidad y en la síntesis de compuestos heterocíclicos con actividad biológica.

En este trabajo se prepararon varias azidas aromáticas fluoradas y/o nitradas empleando diferentes metodologías i) mediante calentamiento convencional, ii) con calentamiento en presencia del tetrafluoroborato de tetraetilamonio (el cual funciona como un catalizador de transferencia de fase) y iii) utilizando una fuente de energía alterna como irradiación de microondas. La síntesis se llevó a cabo por una Sustitución Nucleofílica Aromática (**S<sub>N</sub>Ar**), 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*.

Al llevar a cabo la reacción con calentamiento convencional, se ve favorecida en el siguiente orden F>Cl>Br>I. La velocidad de reacción incrementa con la disminución del tamaño del halógeno y con el aumento de la electronegatividad. Esto es porque se lleva a cabo mediante un mecanismo clásico de **S<sub>N</sub>Ar** (adición-eliminación), donde la fuerza de enlace C-X no es el factor que determina la velocidad de reacción.

En la preparación de 4-nitrofenilazida utilizando irradiación de microondas se observaron resultados muy interesantes. La reacción de un nitrobeneno con un yodo como grupo saliente fue más rápida que la reacción del mismo compuesto aromático con un halógeno más pequeño I>Cl>Br. En este caso particular se propone que hay una polarización del átomo de yodo por la irradiación de microondas, lo que debilita el enlace C-X y se induce un mecanismo de tipo concertado.

También se encontró que la reacción de **S<sub>N</sub>Ar** se ve favorecida al tener dos grupos nitro en el anillo de benceno, uno en posición *para* y otro en posición *orto* con respecto al halógeno, ya que al formarse el complejo, la carga negativa se encuentra

localizada en estas posiciones. Sin embargo, al tener ambos grupos nitro en las dos posiciones *orto*, la reacción se ve desfavorecida debido al impedimento estérico, lo que aumenta la energía requerida para que se lleve a cabo la adición del grupo azida al carbono donde se encuentra el halógeno.

En el caso de las reacciones llevadas a cabo a partir de diferentes derivados de pentafluorobenceno, se observó que los productos obtenidos dependen de la cantidad de azida de sodio empleada y de la fuerza del sustituyente electroattractor presente en la materia prima. Llevando a cabo la reacción con azida de sodio en exceso y teniendo en el pentafluorobenceno un sustituyente fuertemente electroattractor (CN y NO<sub>2</sub>), se obtuvieron dos productos, una monoazida y una diazida. En presencia de un sustituyente de fuerza media (COOCH<sub>3</sub>) se generaron dos monoazidas *orto*- y *para*-sustituidas. Sin embargo, un grupo electroattractor débil (COH, COCH<sub>3</sub>) únicamente conduce a la generación de un solo producto, una monoazida *para*-sustituida. Los diferentes resultados experimentales se explicaron mediante diagramas de energía.

Realizando la reacción de **S<sub>N</sub>Ar** con 2,3,4-trifluoro-1-nitrobenceno y azida de sodio en exceso, también se generaron dos productos, una monoazida *para*-sustituida y una diazida sustituida en posición *orto* y *para* con respecto al grupo nitro, obteniéndose este último producto en mayor porcentaje. La preparación de las diazidas resulta de gran interés, debido a que son compuestos con importantes aplicaciones en la modificación de polímeros y ciencia de materiales.

De las metodologías desarrolladas, se encontró que realizando la reacción de **S<sub>N</sub>Ar** empleando bencenos halogenados y azida de sodio en presencia del tetrafluoroborato de tetraetilamonio, la síntesis se lleva a cabo utilizando condiciones suaves, requiriendo temperaturas de 25 a 70 ° C y pocas horas de reacción (4 a 6 horas). Una reacción de **S<sub>N</sub>Ar** involucra un proceso heterogéneo ya que la azida de sodio es soluble en agua y los bencenos halogenados sustituidos son solubles en solventes orgánicos. 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 tetraetilamio a su vez es soluble en solventes

orgánicos, la azida puede pasar fácilmente de la fase acuosa a la orgánica, de esta manera es más fácil que entre en contacto con los compuestos aromáticos. Se pudo demostrar el efecto catalítico del tetrafluoroborato de tetraetilamio, 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 su velocidad de reacción.

La reacción de **S<sub>N</sub>Ar** mediante irradiación de microondas se llevó a cabo durante varios minutos y a temperaturas ligeramente más elevadas (50 a 70°C). Esta metodología es económica y sencilla, ya que los productos se obtienen en buenos rendimientos y más puros, se generan pocas cantidades de residuos y los tiempos de reacción son cortos. Debido a las ventajas que ofrece la síntesis asistida por microondas es importante aplicarla en la preparación de compuestos orgánicos.

Se realizó la síntesis de varios 1,2,3-triazoles fluorados a partir de azidas aromáticas. Primero se sintetizaron las azidas y posteriormente se reaccionaron con fenilacetileno en presencia de Cu(I) el cual actúa como catalizador. Se obtuvieron rendimientos de moderados a buenos llevando a cabo la reacción en agitación a temperatura ambiente.

La metodología empleada en este trabajo para la síntesis de 1,2,3-triazoles fluorados entra en el concepto de química “click”, ya que la síntesis es sencilla desde el punto de vista experimental, se requieren tiempos de reacción cortos y condiciones bastante suaves. Además, es regioselectiva y la purificación del producto final es fácil y rápida, requiriendo poca cantidad de solventes.

Las reacciones de sustitución nucleofílica aromática se han estudiado por varias décadas. Generalmente se aceptaba la idea de que esta reacción procede por un mecanismo de adición-eliminación con la formación de un intermediario Complejo estabilizado por resonancia. Estudios teóricos y experimentales recientes han demostrado que esta reacción también se puede llevar a cabo por un mecanismo concertado. Por lo que se pueden realizar estudios posteriores en este tipo de reacción para explorar la posibilidad de aplicar esta reacción en la preparación de nuevos compuestos orgánicos.

## 9. TABLA DE ABREVIATURAS.

<sup>1</sup> PFPPhN	Pentafluorofenilnitreno singulete
<sup>1</sup> PhN	Fenilnitreno singulete
<sup>3</sup> PhN	Fenilnitreno triplete
AZ	Azepina
BA	Benzazirina
BFCA	Bifunctional Chelating Agent, por sus siglas en inglés
CTF	Catalizador de transferencia de fase
DA	Didehidroazepina
DMF	Dimetilformamida
EM	Espectrometría de masas
FPhN <sub>3</sub>	Fluorofenilazidas
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital, por sus siglas en inglés
ISC	Intersystem crossing, por sus siglas en inglés
IR	Infrarrojo
LFP	Laser flash photolysis, por sus siglas en inglés
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital, por sus siglas en inglés
MW	Microwave, por sus siglas en inglés
PAL	Photoaffinity labeling, por sus siglas en inglés
PFFPA	Perfluorofenilazidas
PFPPhN <sub>3</sub>	Pentafluorofenilazida
PFPN	Nitrenos de perfluorofenilo

PhN3	Fenilazida
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN- <sup>19</sup> F	Resonancia Magnética Nuclear de Flúor-19
S <sub>N</sub> 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
S <sub>N</sub> Ar	Sustitución Nucleofílica Aromática
T	Temperatura
t	Tiempo
UV-Vis	Ultravioleta-Visible

## 10. GLOSARIO

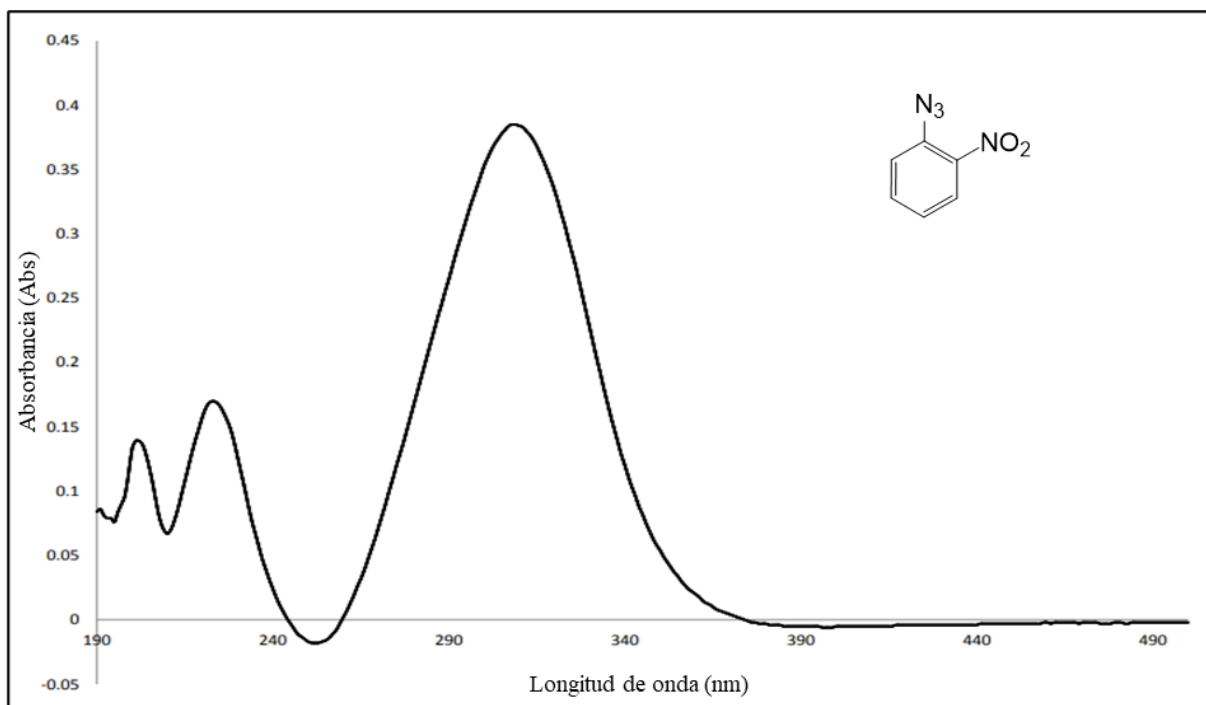
Anticuerpos:	También conocidos como inmunoglobulinas, son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias, virus o parásitos.
Catalizador:	Sustancia que aumenta la rapidez de una reacción (mediante la disminución de la energía de la reacción) sin que se consuma.
Diagrama de energía de reacción:	Grafica en la que se muestran los cambios de energía potencial conforme los reactivos se convierten en productos.
Efecto inductivo:	Donación (o sustracción) de densidad electrónica a través de un enlace sigma.
Energía de activación:	Es la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición; energía mínima que deben tener los reactivos para que ocurra una reacción.
Estabilización por resonancia.	Estabilización que se lleva a cabo mediante la deslocalización de los electrones en un sistema con enlaces $\pi$ .
HOMO:	Orbital más alto doblemente ocupado (Highest Occupied Molecular Orbital)
Intermediario:	Una molécula o un fragmento de una molécula que se forma en una reacción y existe por un periodo finito antes de que reaccione en el siguiente paso. Un intermediario corresponde a un mínimo relativo (un punto bajo) en el diagrama de energía de la reacción.
LUMO:	Orbital más bajo vacío (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)



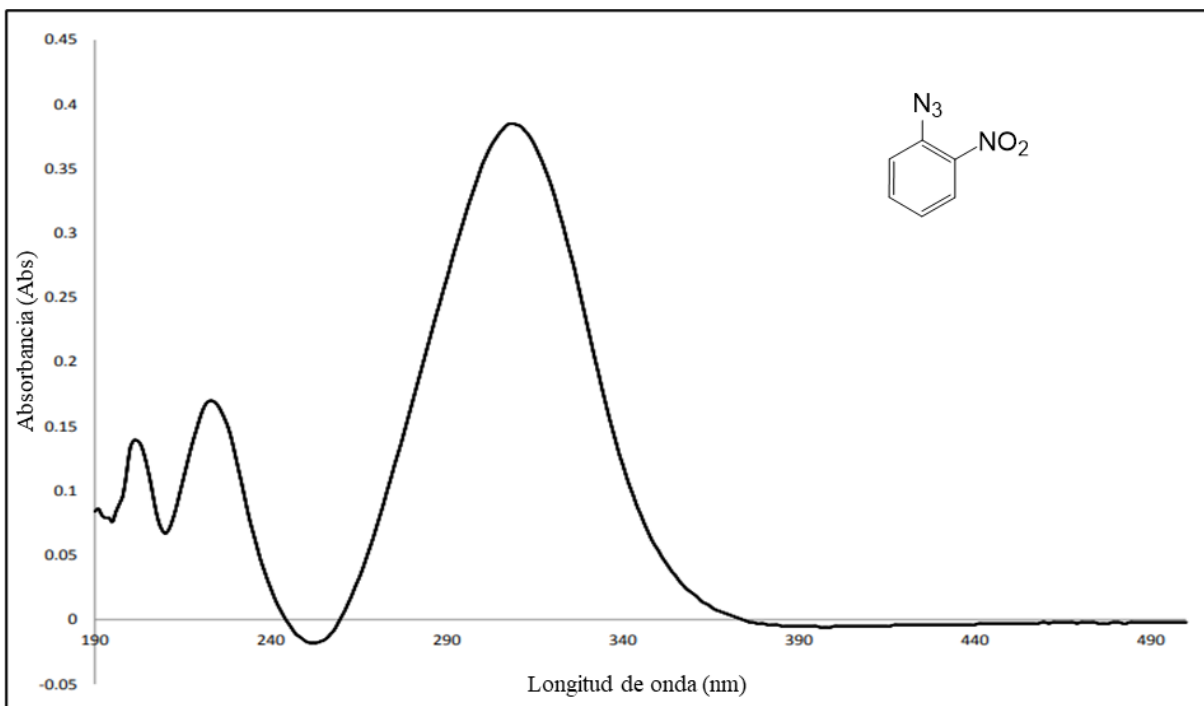
Proteólisis:	Degradación de proteínas, ya sea mediante enzimas específicas, llamadas proteasas o por medio de digestión intramolecular.
Quimioterapia:	Terapia empleada en el tratamiento de cáncer. Consiste en emplear diversos fármacos para destruir células cancerígenas. Los medicamentos empleados tienen efectos secundarios, ya que actúan contra células malignas y sanas.
Radioisótopo:	También llamado isotopo radiactivo, se caracteriza por tener un núcleo atómico inestable y emitir energía cuando cambia a una forma más estable.
Radionúclido:	Núcleo atómico que se caracteriza por emitir radiaciones ionizantes para transformarse en otro, que a su vez puede emitir o no radiaciones, hasta llegar a ser un núclido más estable.
Regioselectivo:	Descriptor de una reacción en la cual hay una preferencia definida por uno de dos o más regioisómeros posibles.
Sustitución nucleofílica aromática:	Sustitución de un grupo saliente en un anillo aromático por un nucleófilo fuerte.
Velocidad de reacción:	Cantidad de reactivo consumido o de producto formado por unidad de tiempo.

## 11. ANEXO 1. ESPECTROS DE UV-VIS

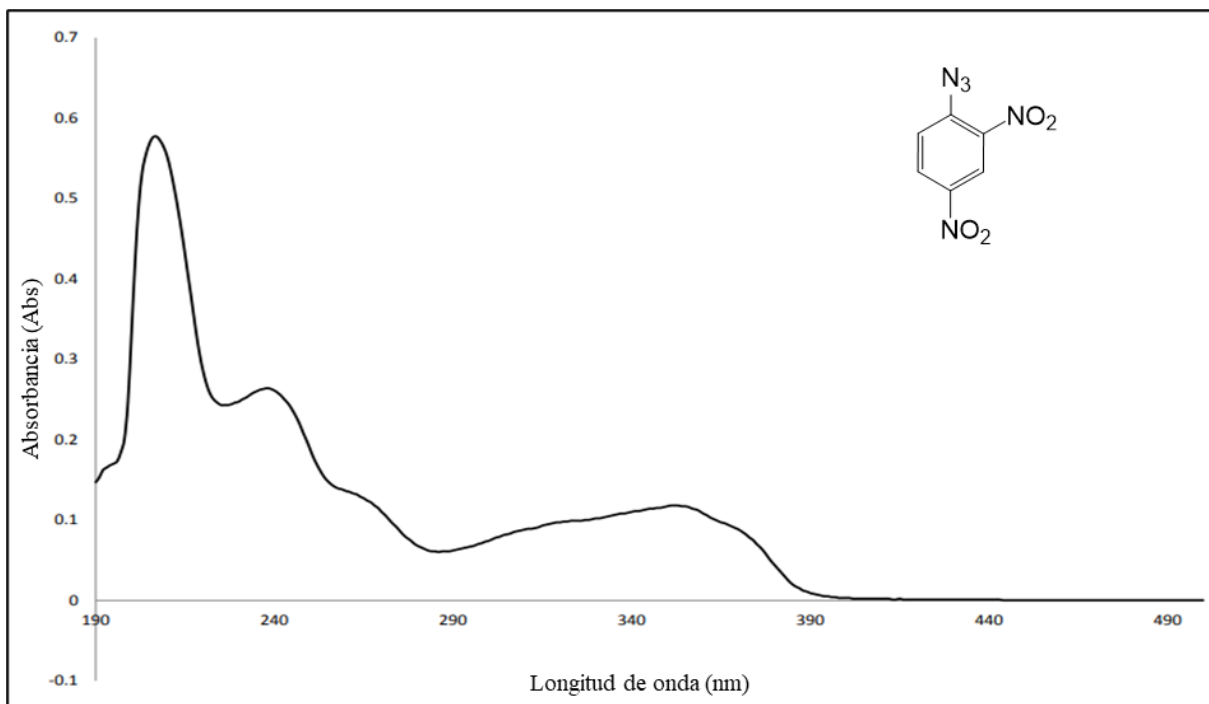
### 11.1. ESPECTROS DE UV-VIS DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS



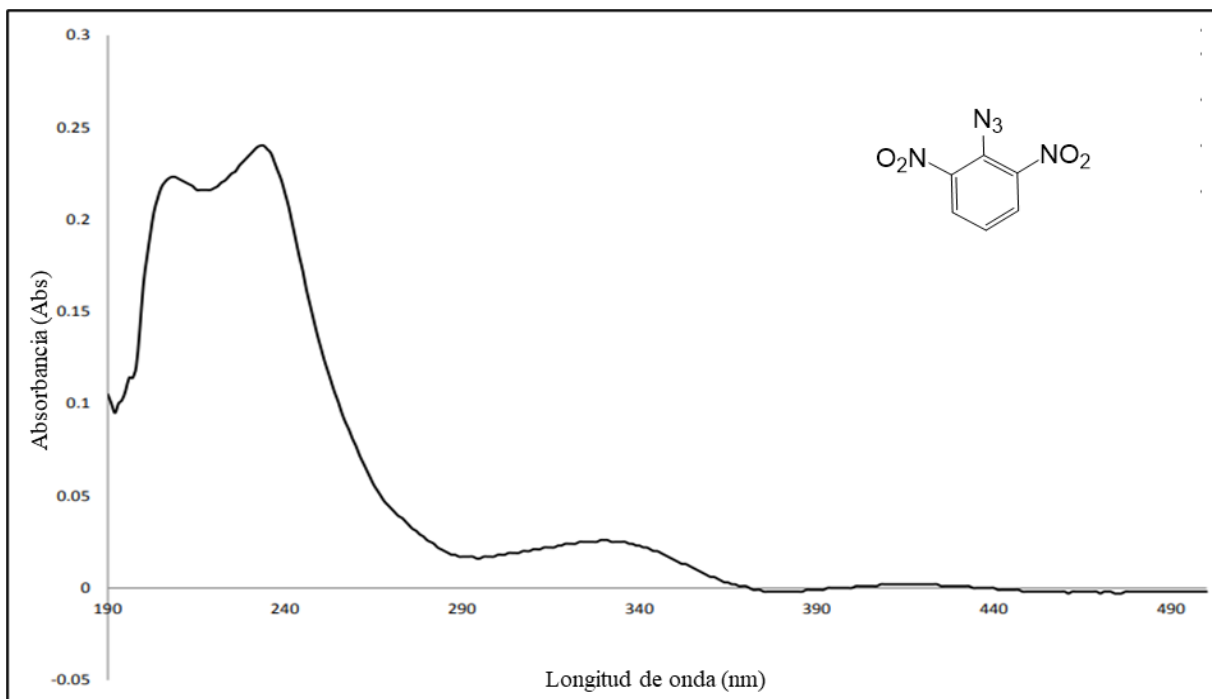
**Figura 11.1.** Espectro de UV-Vis de la 4-nitrofenil azida



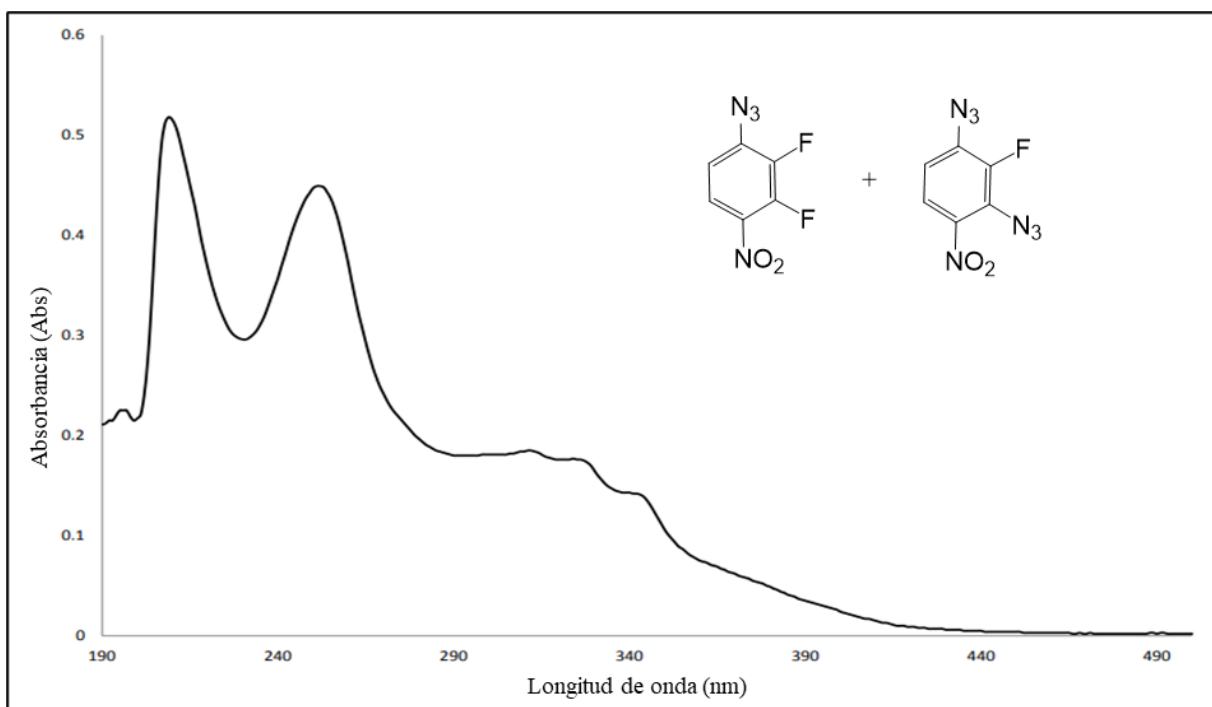
**Figura 11.2.** Espectro de UV-Vis de la 2-nitrofenil azida.



**Figura 11.3.** Espectro de UV-Vis de la 2,4-dinitrofenil azida

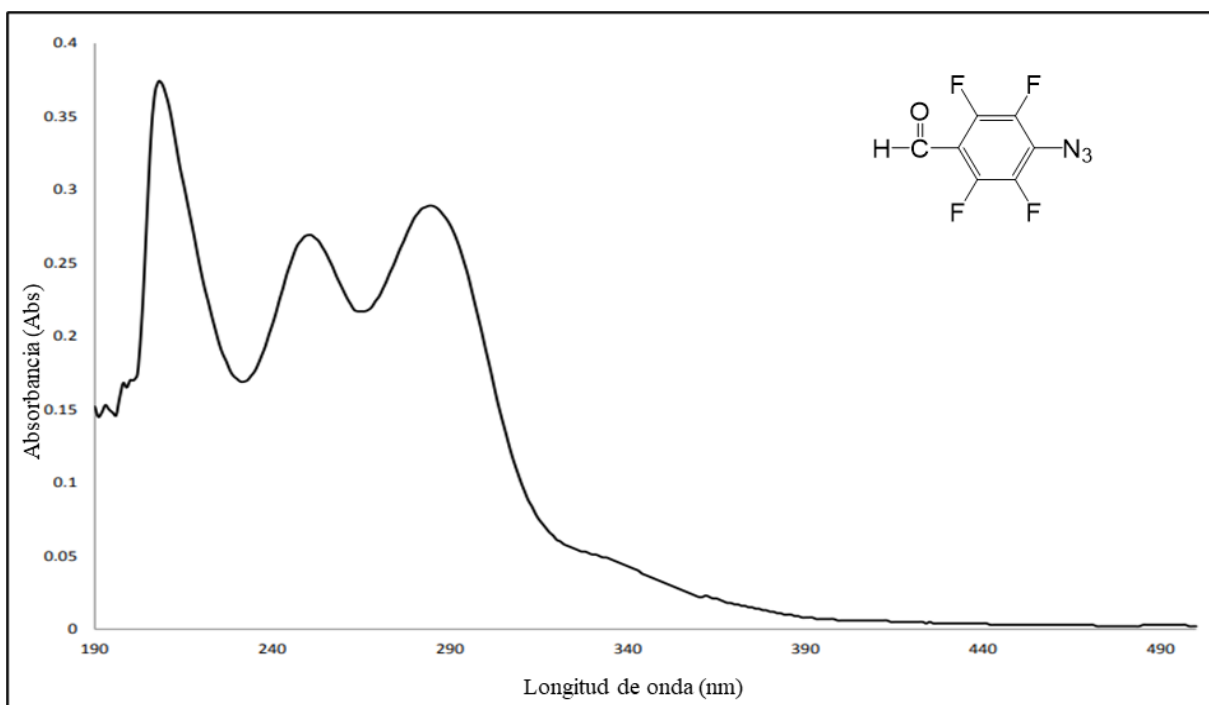


**Figura 11.4.** Espectro de UV-Vis de la 2,6-dinitrofenil azida.

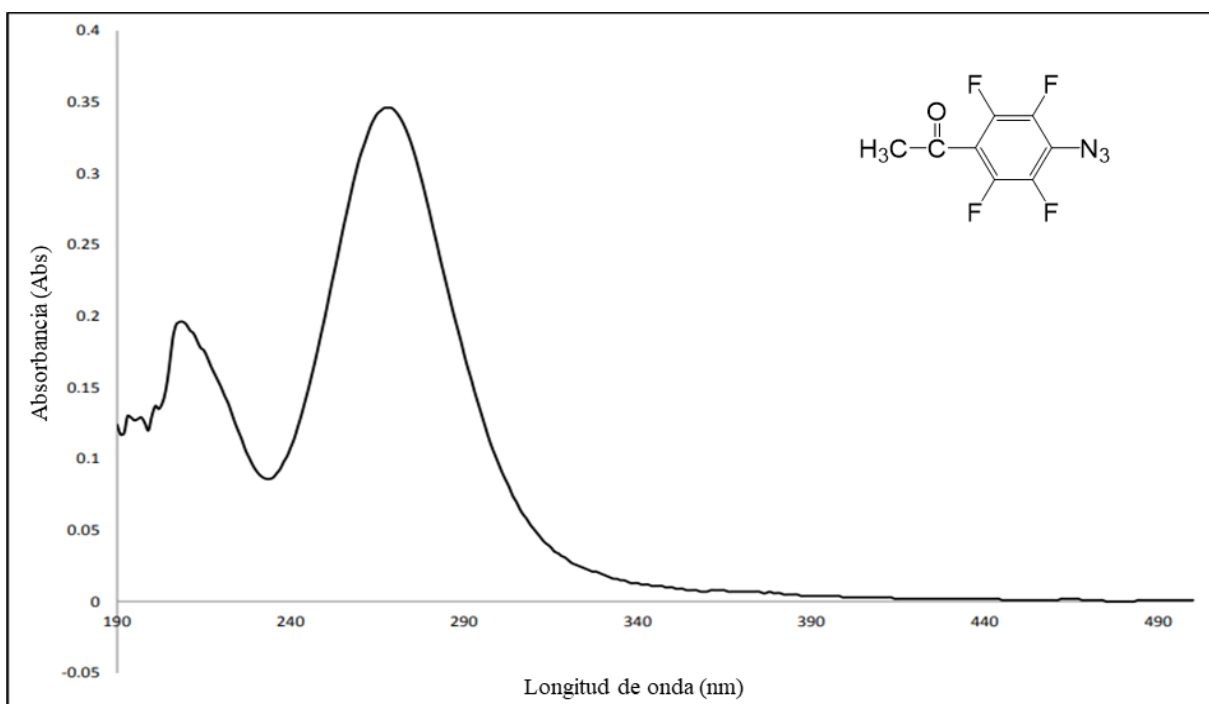


**Figura 11.5.** Espectro de UV-Vis de los productos obtenidos de la reacción del 2,3,4-trifluoronitrobenzeno con NaN<sub>3</sub> en exceso.

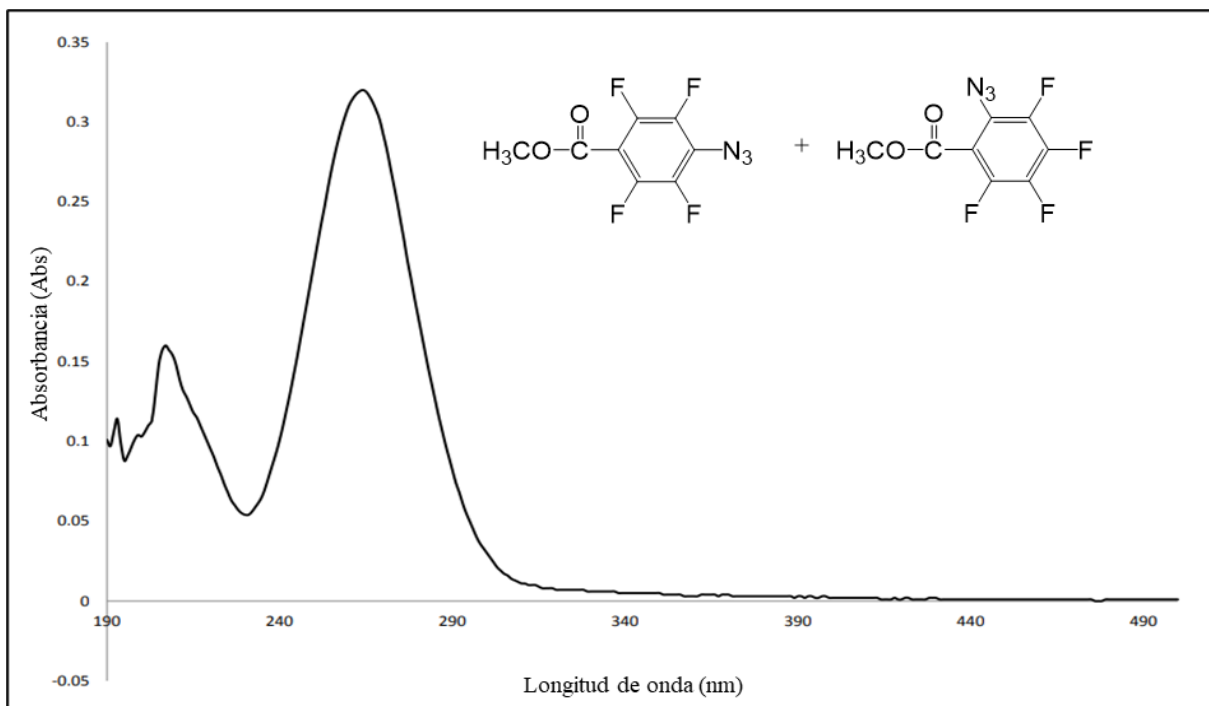
## 11.2. ESPECTROS DE UV-VIS DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS TRI Y TETRA FLUORADAS



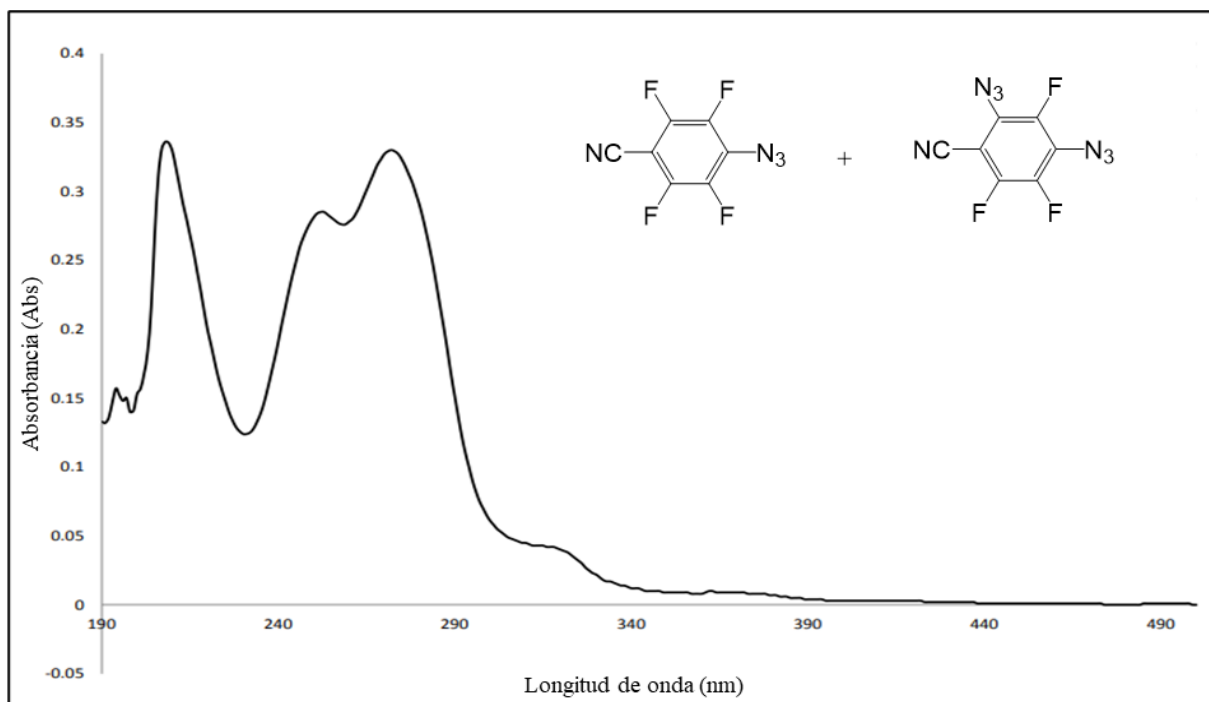
**Figura 11.6.** Espectro de UV-Vis del 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzaldehído.



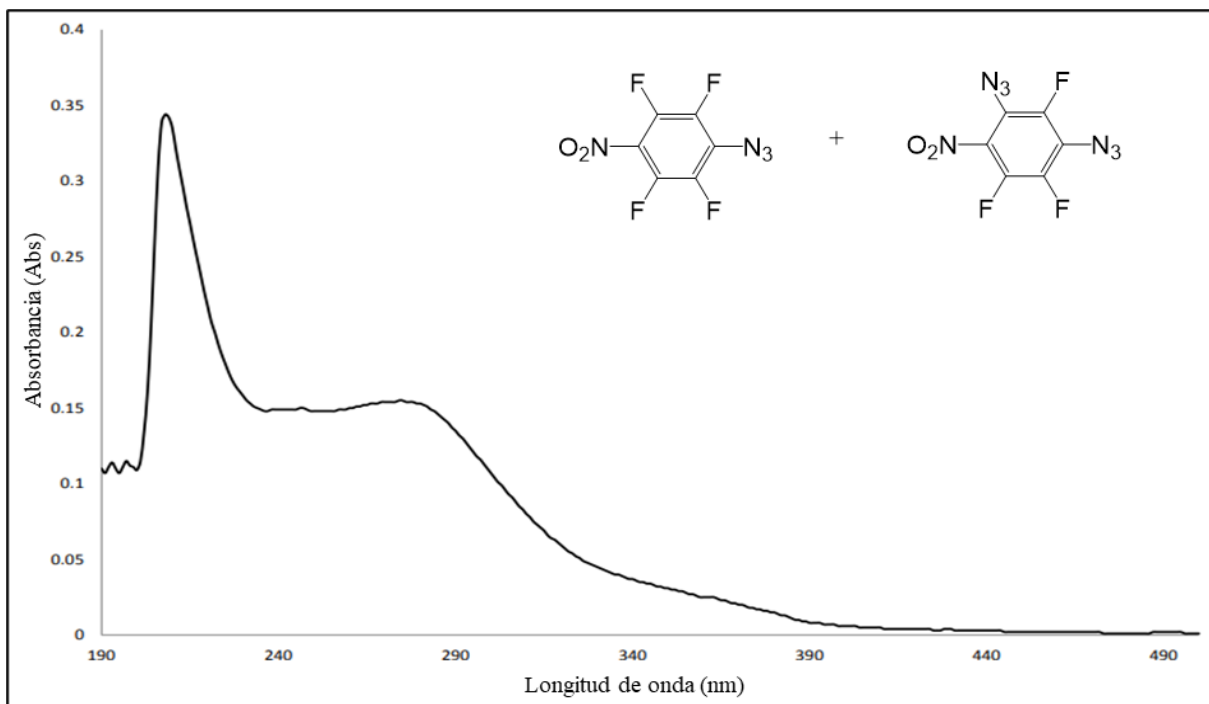
**Figura 11.7.** Espectro de UV-Vis de la 4-azido-2,3,5,6-tetrafluoroacetofenona.



**Figura 11.8.** Espectro de UV-Vis de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzoato de metilo con  $\text{NaN}_3$  en exceso.

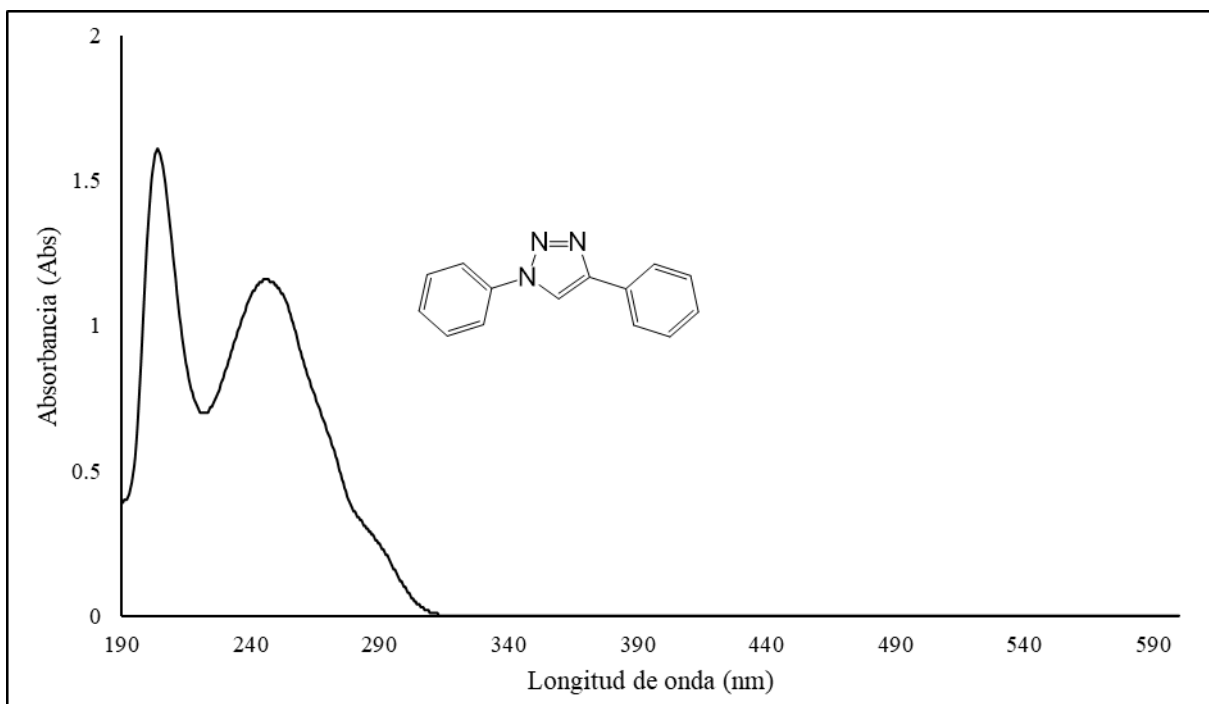


**Figura 11.9.** Espectro de UV-Vis de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzonitrilo con  $\text{NaN}_3$  en exceso.

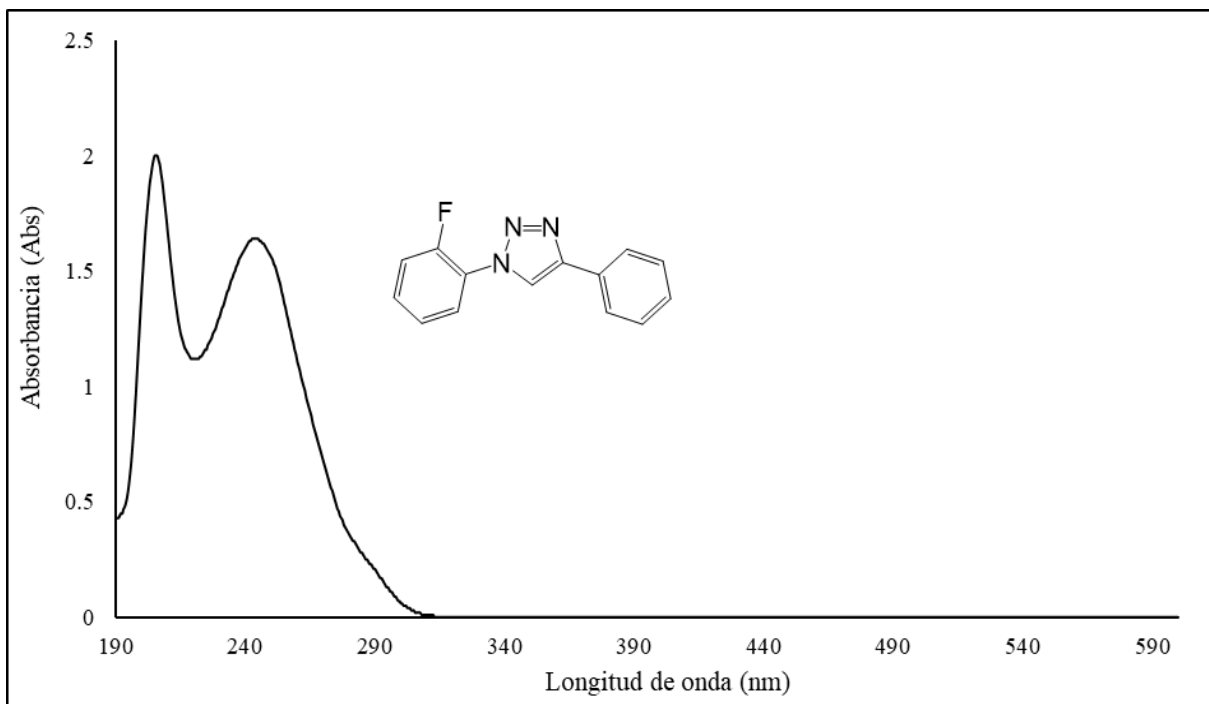


**Figura 11.10.** Espectro de UV-Vis de los productos obtenidos de la reacción del pentafluoronitrobenzono con  $\text{NaN}_3$  en exceso.

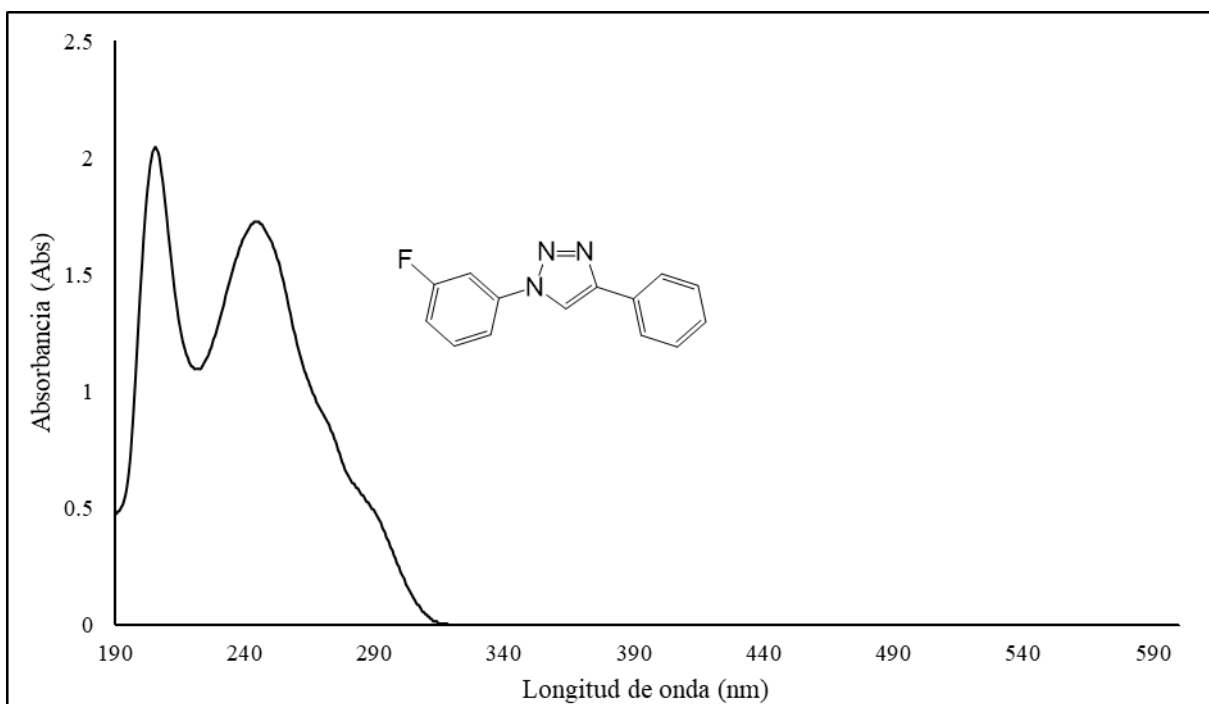
### 11.3. ESPECTROS DE UV-VIS DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES



**Figura 11.11.** Espectro de UV-Vis del 1,4-difenil-1,2,3-triazol.

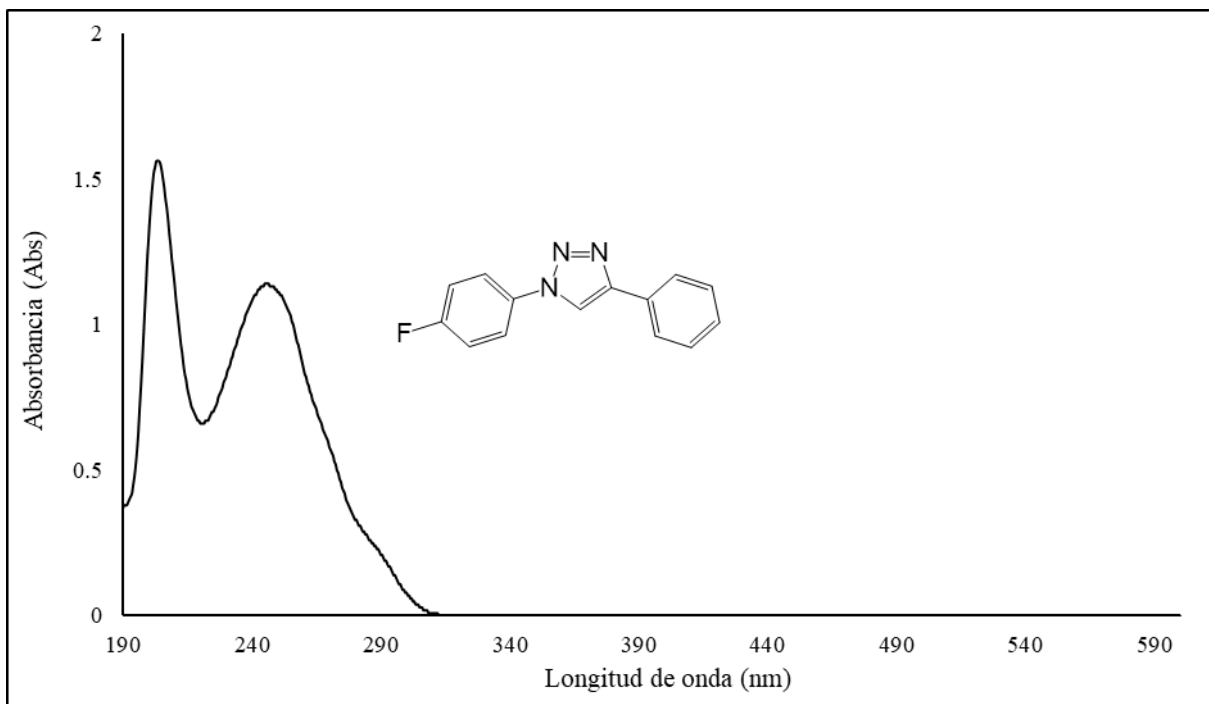


**Figura 11.12.** Espectro de UV-Vis del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

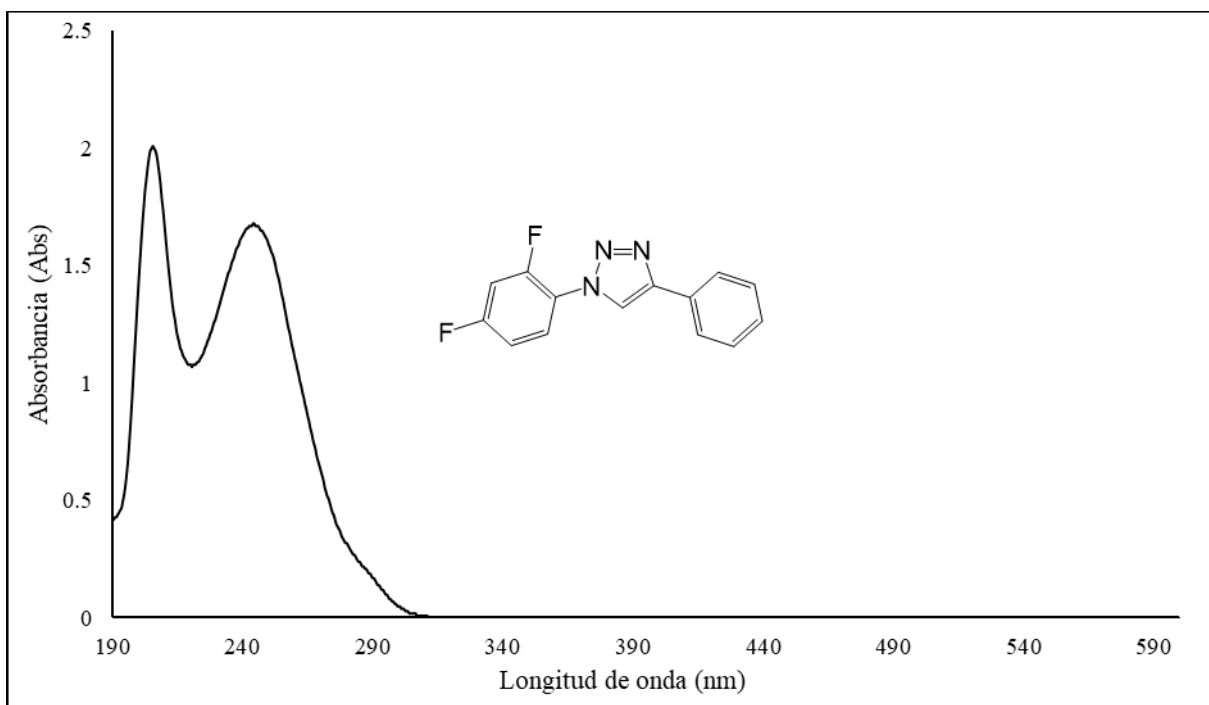


**Figura 11.13.** Espectro de UV-Vis del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

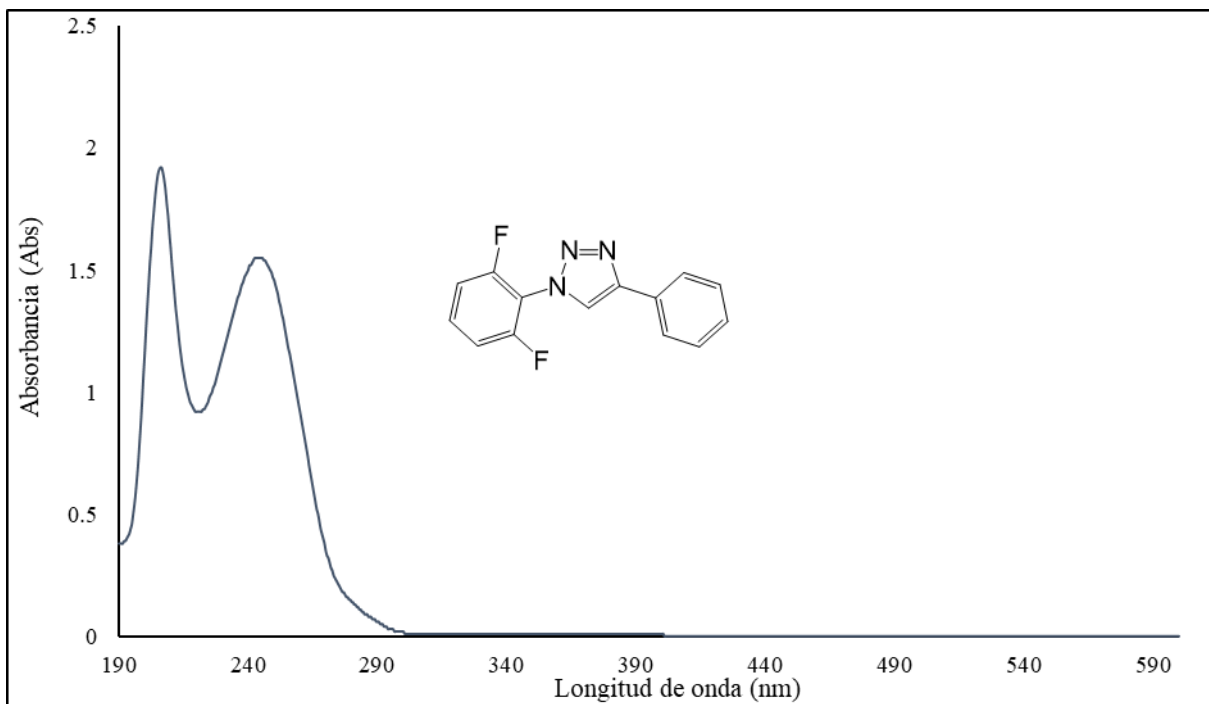




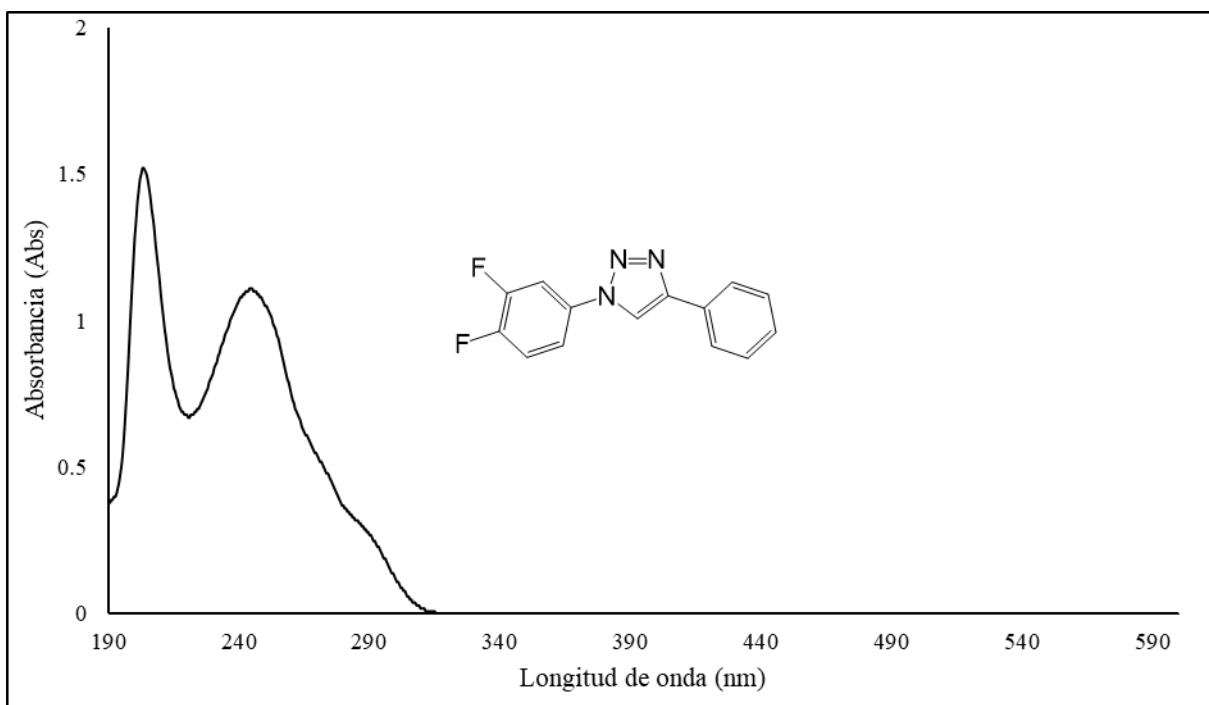
**Figura 11.14.** Espectro de UV-Vis del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



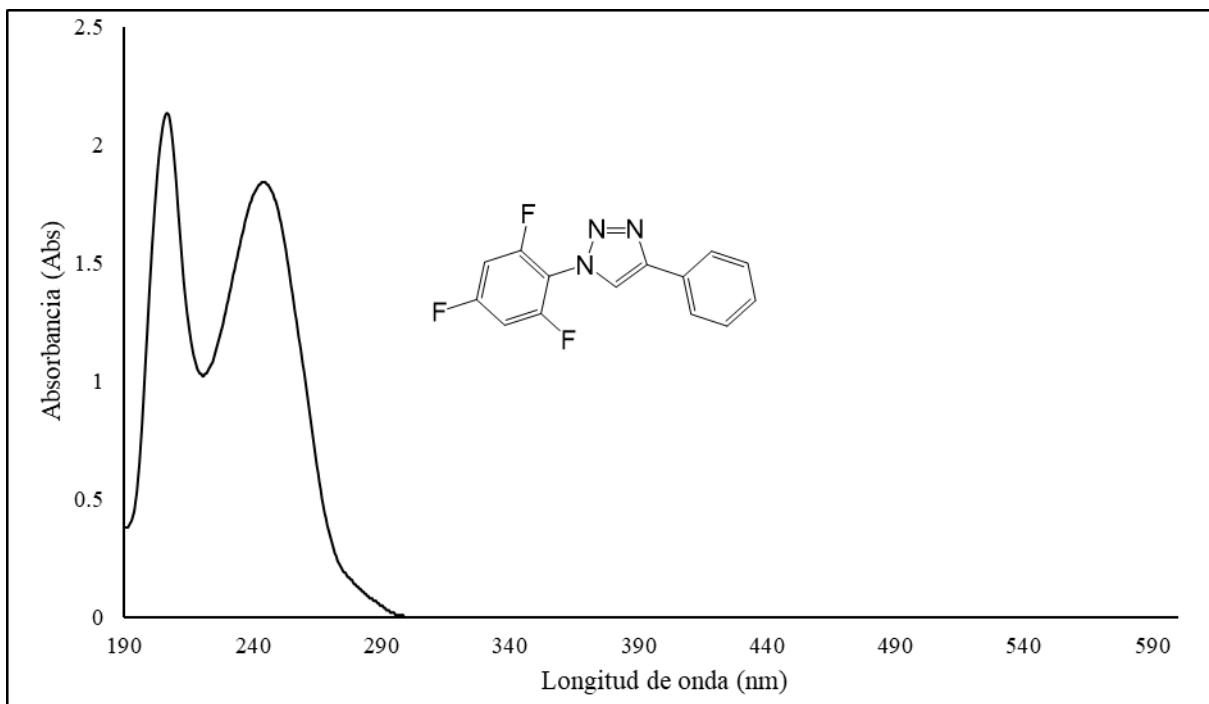
**Figura 11.15.** Espectro de UV-Vis del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



**Figura 11.16.** Espectro de UV-Vis del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



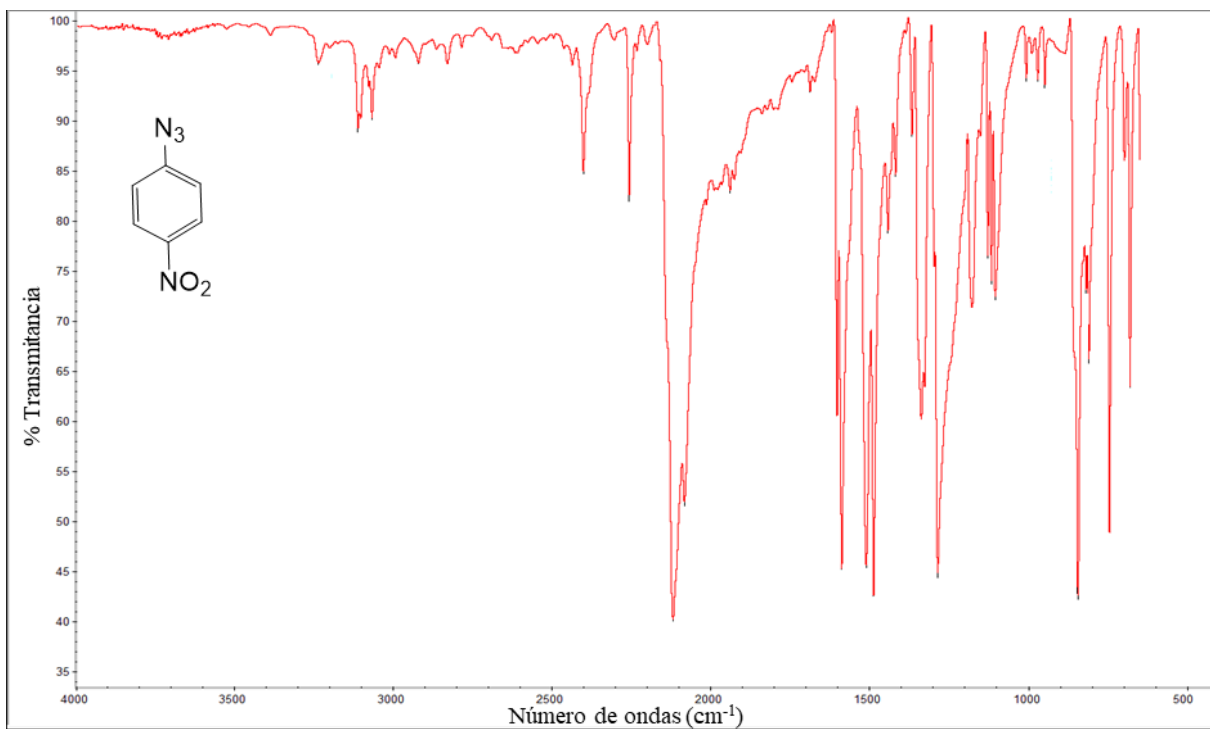
**Figura 11.17.** Espectro de UV-Vis del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol



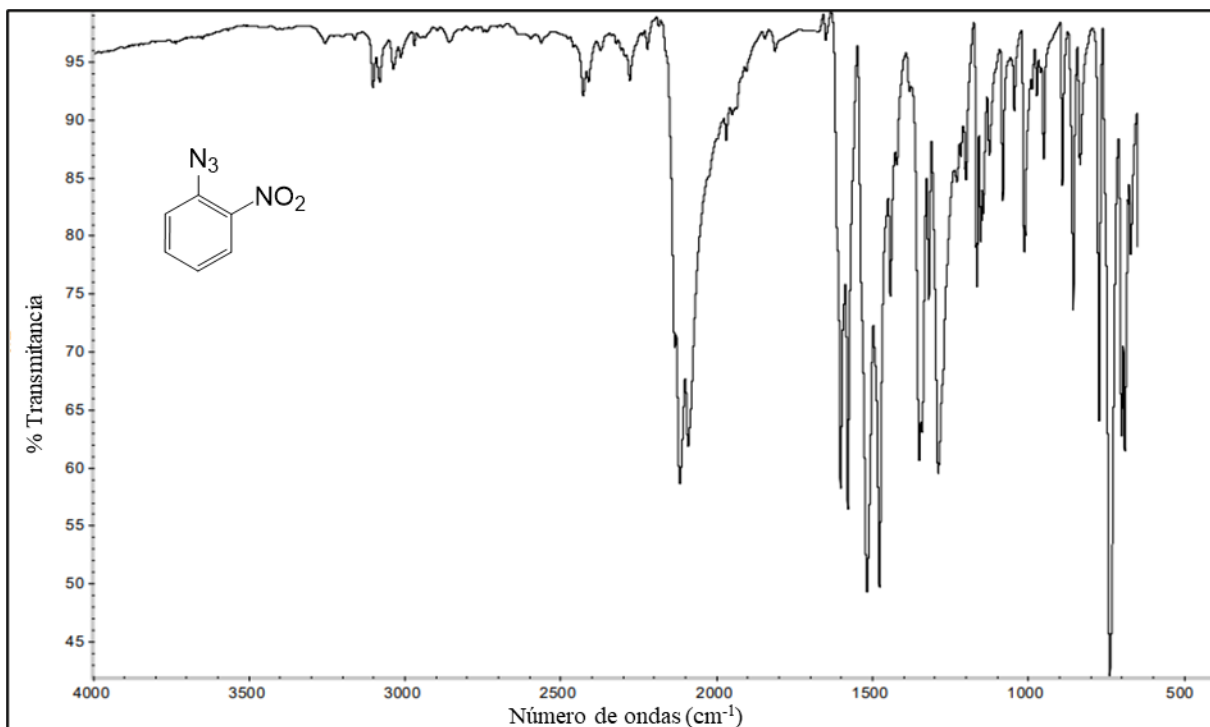
**Figura 11.18.** Espectro de UV-Vis del 1-(2,4,6-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol

## 12. ANEXO 2. ESPECTROS DE IR

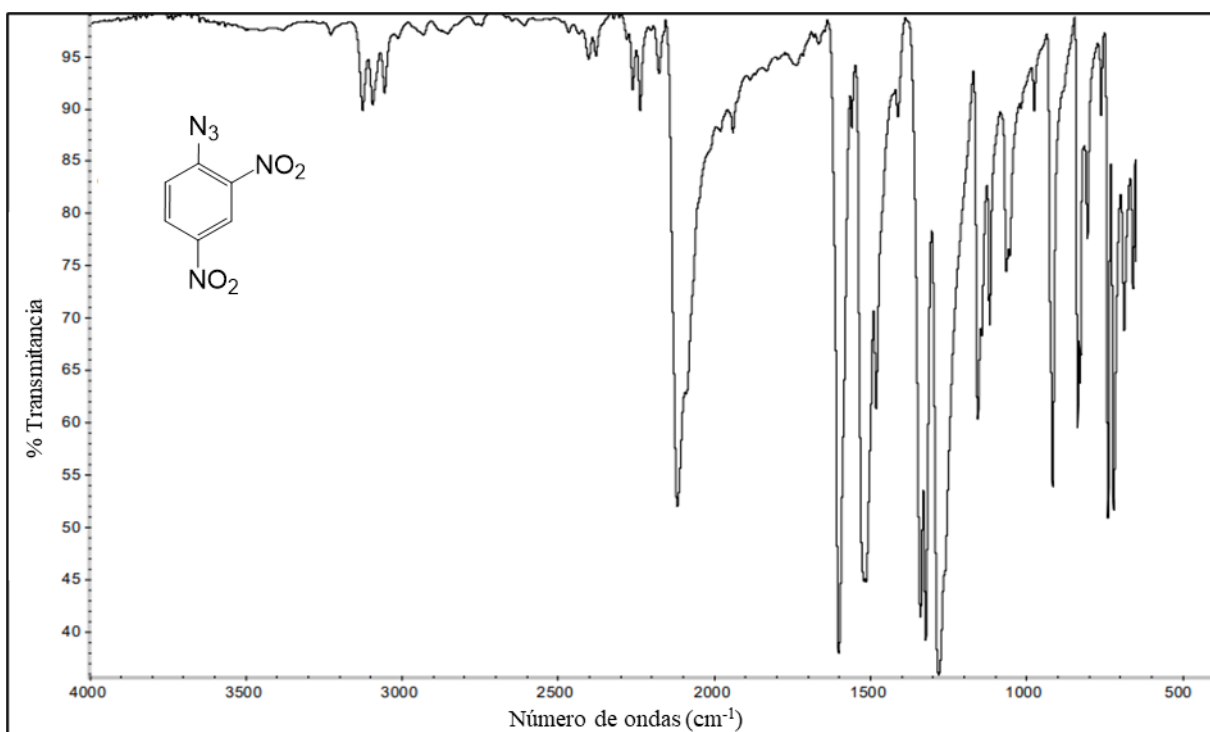
### 12.1. ESPECTROS DE IR DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS NITRADAS.



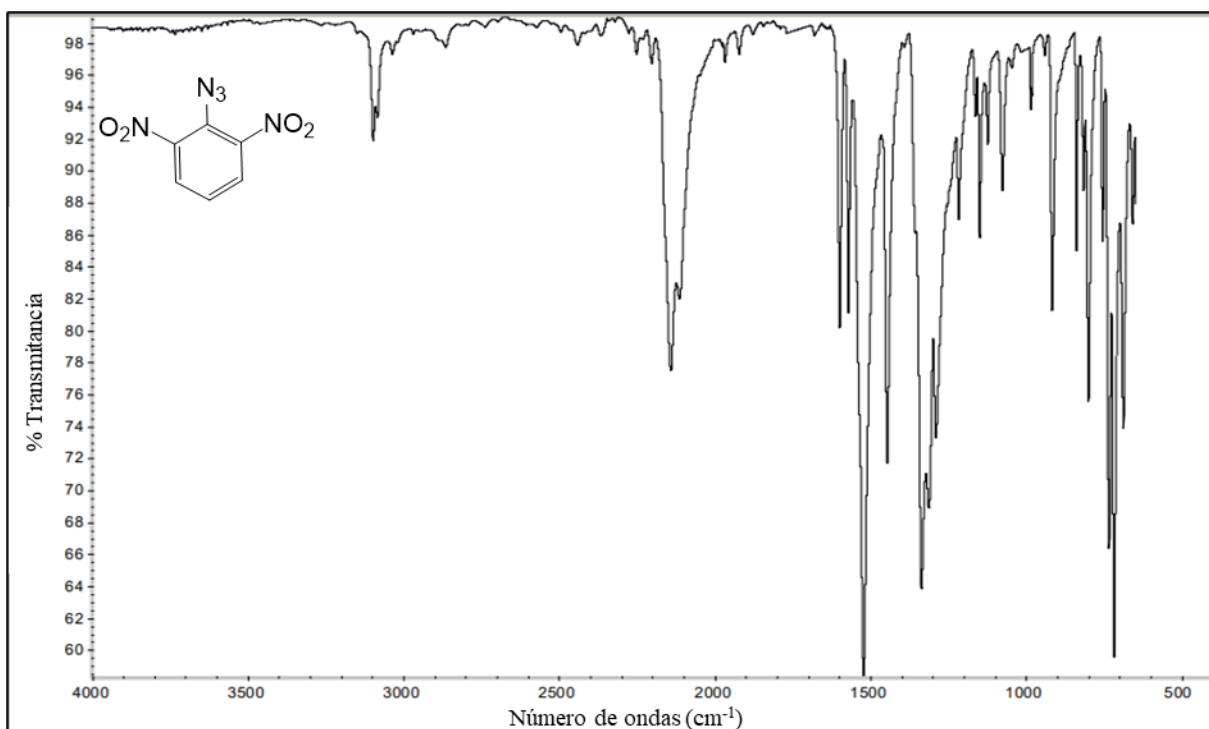
**Figura 12.1.** Espectro de IR de la 4-nitrofenilazida



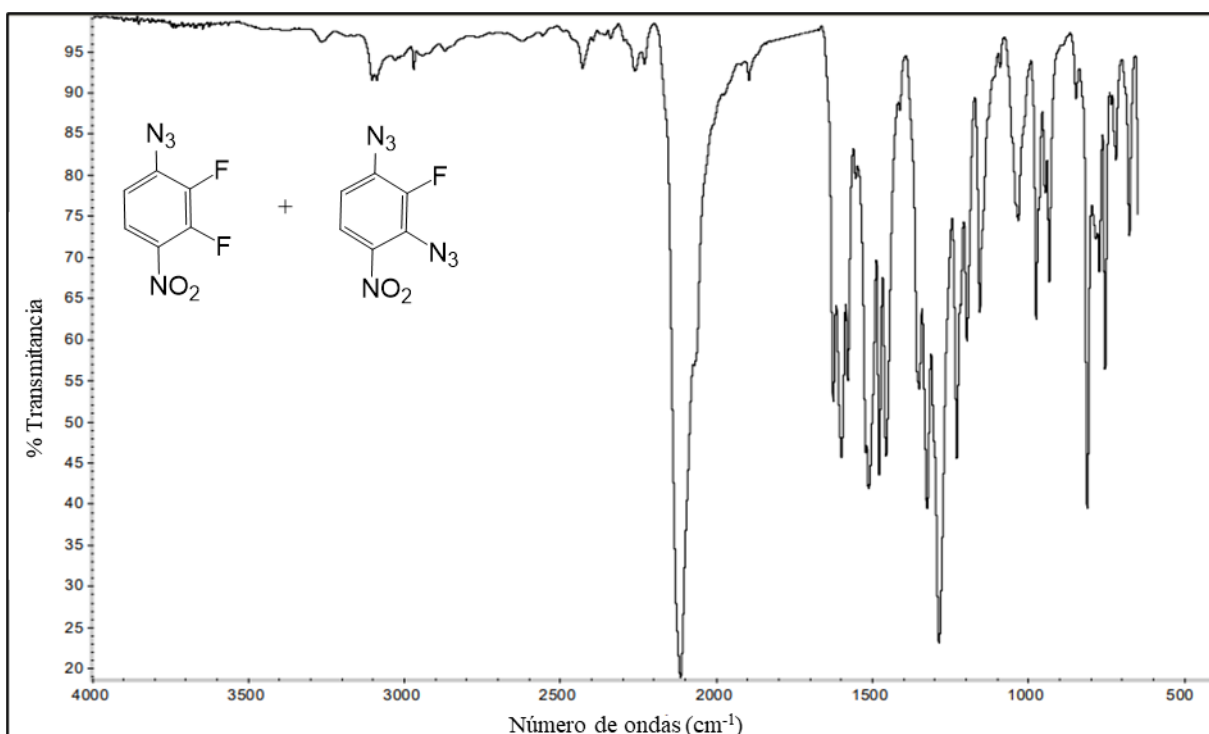
**Figura 12.2.** Espectro de IR de la 2-nitrofenil azida.



**Figura 12.3.** Espectro de IR de la 2,4-dinitrofenil azida.

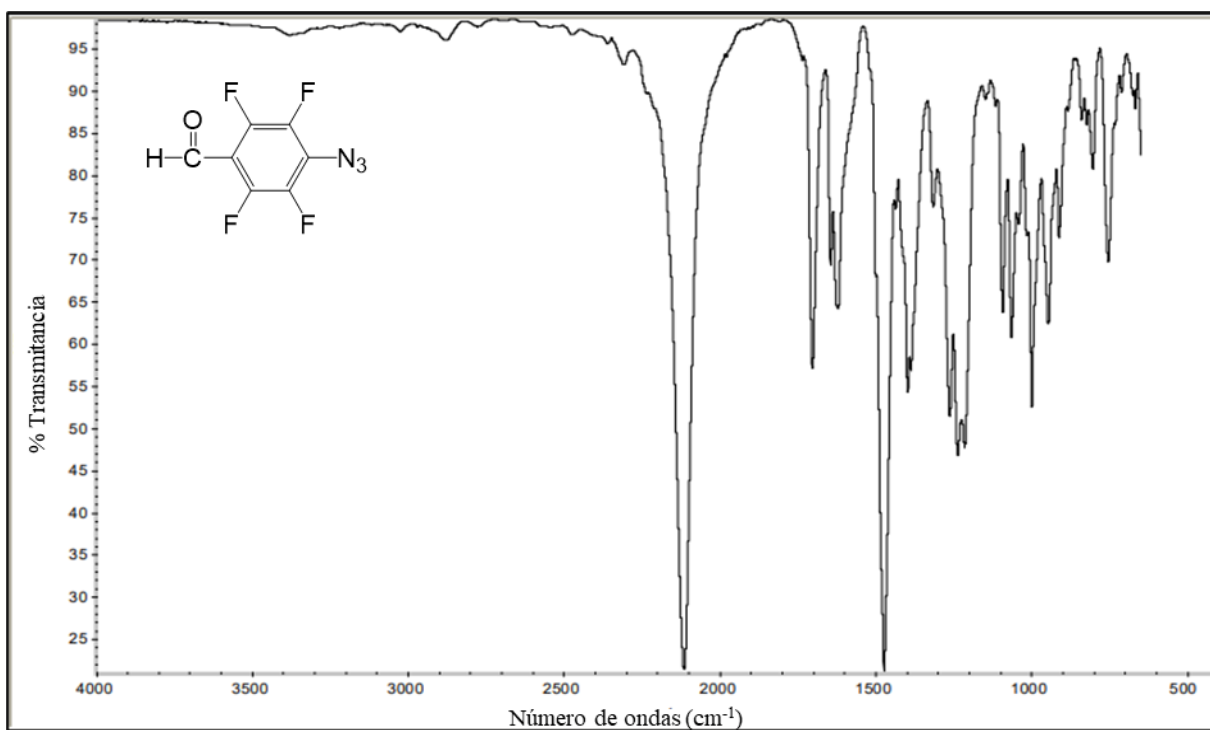


**Figura 12.4.** Espectro de IR de la 2,6-dinitrofenil azida

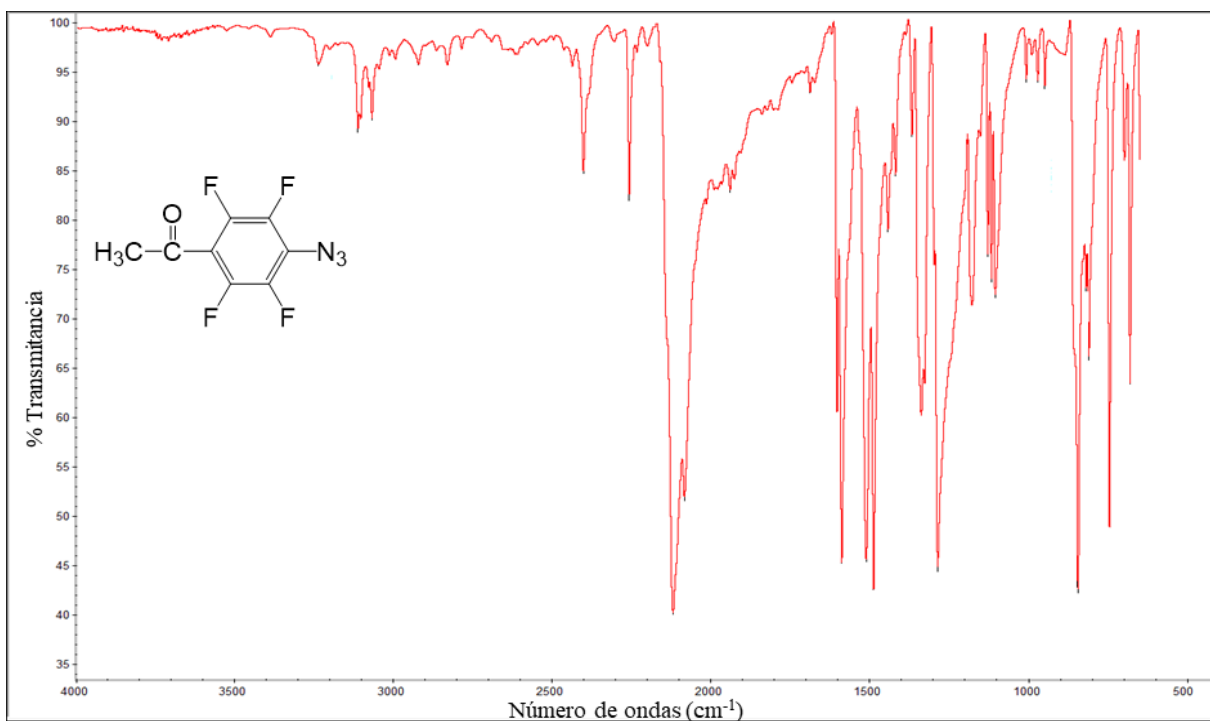


**Figura 12.5.** Espectro de IR de los productos obtenidos de la reacción del 2,3,4-trifluoronitrobenzono con  $\text{NaN}_3$  en exceso.

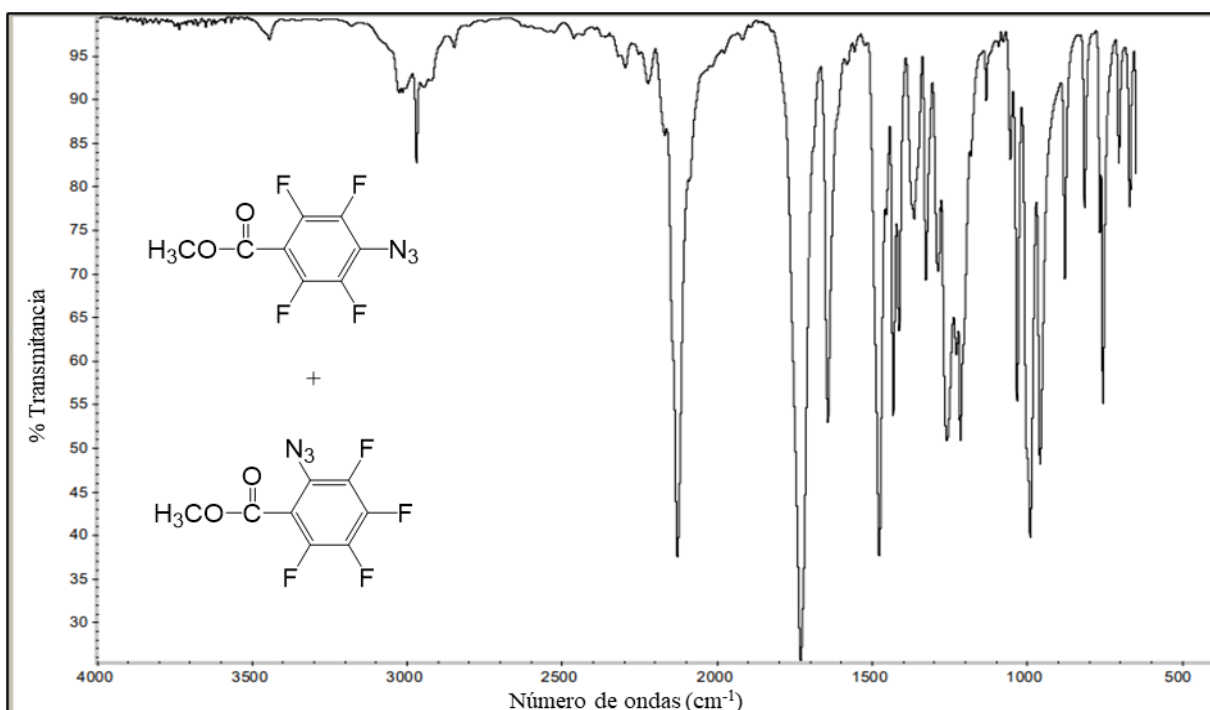
## 12.2. ESPECTROS DE IR DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS TRI Y TETRAFLUORADAS



**Figura 12.6.** Espectro de IR del 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzaldehído.

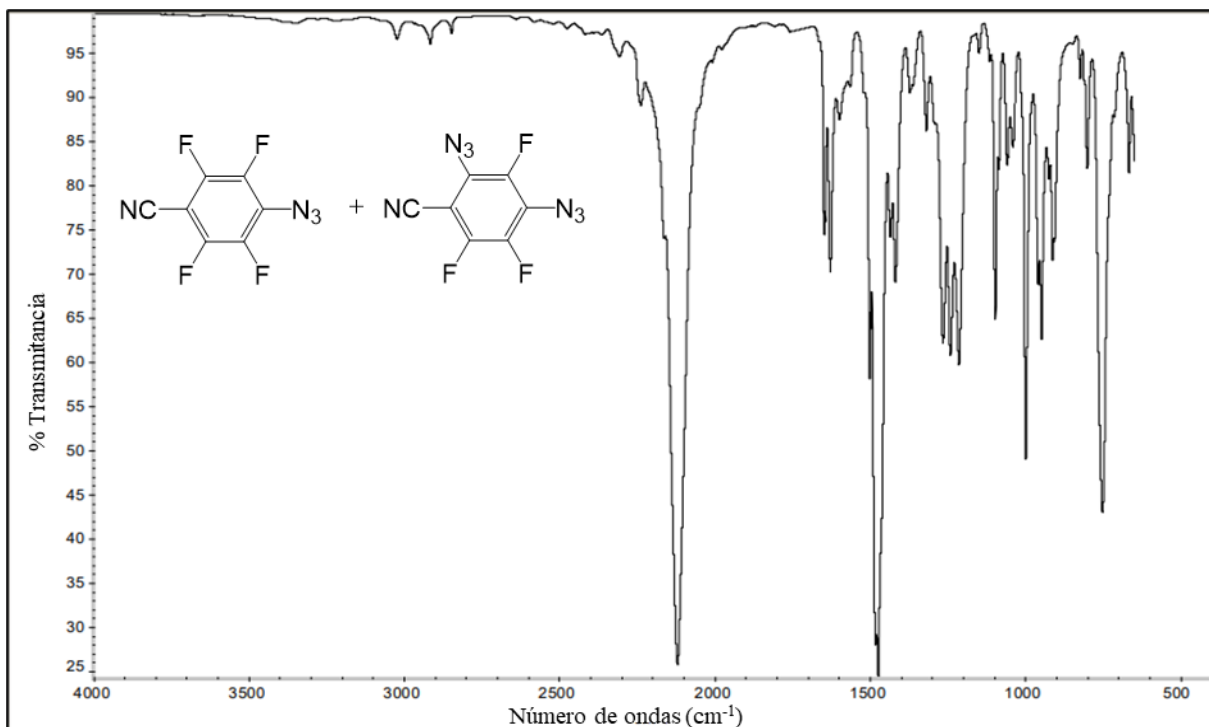


**Figura 12.7.** Espectro de IR de la 4-azido-2,3,5,6-tetrafluoroacetofenona.

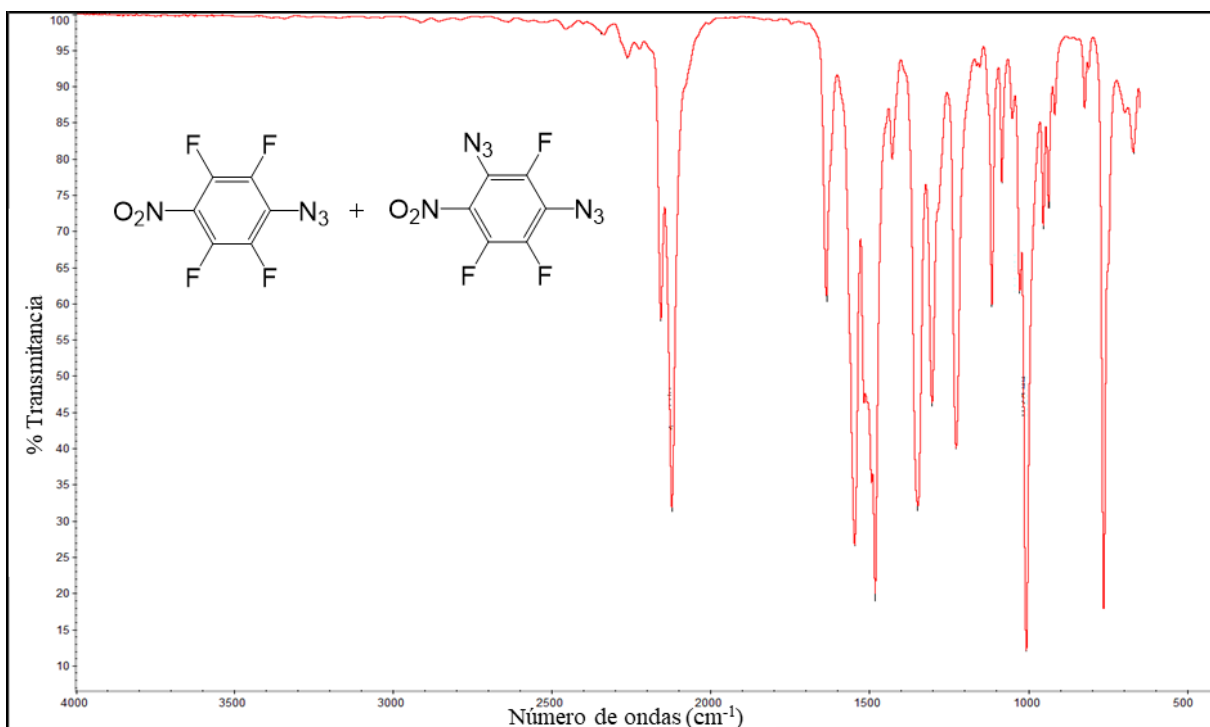


**Figura 12.8.** Espectro de IR de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzoato de metilo con  $\text{NaN}_3$  en exceso.





**Figura 12.9.** Espectro de IR de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzonitrilo con  $\text{NaN}_3$  en exceso.



**Figura 12.10.** Espectro de IR de los productos obtenidos de la reacción del pentafluoronitrobeneno con  $\text{NaN}_3$  en exceso.

### 12.3. ESPECTROS DE IR DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS PARA LA SÍNTESIS DE TRIAZOLES.

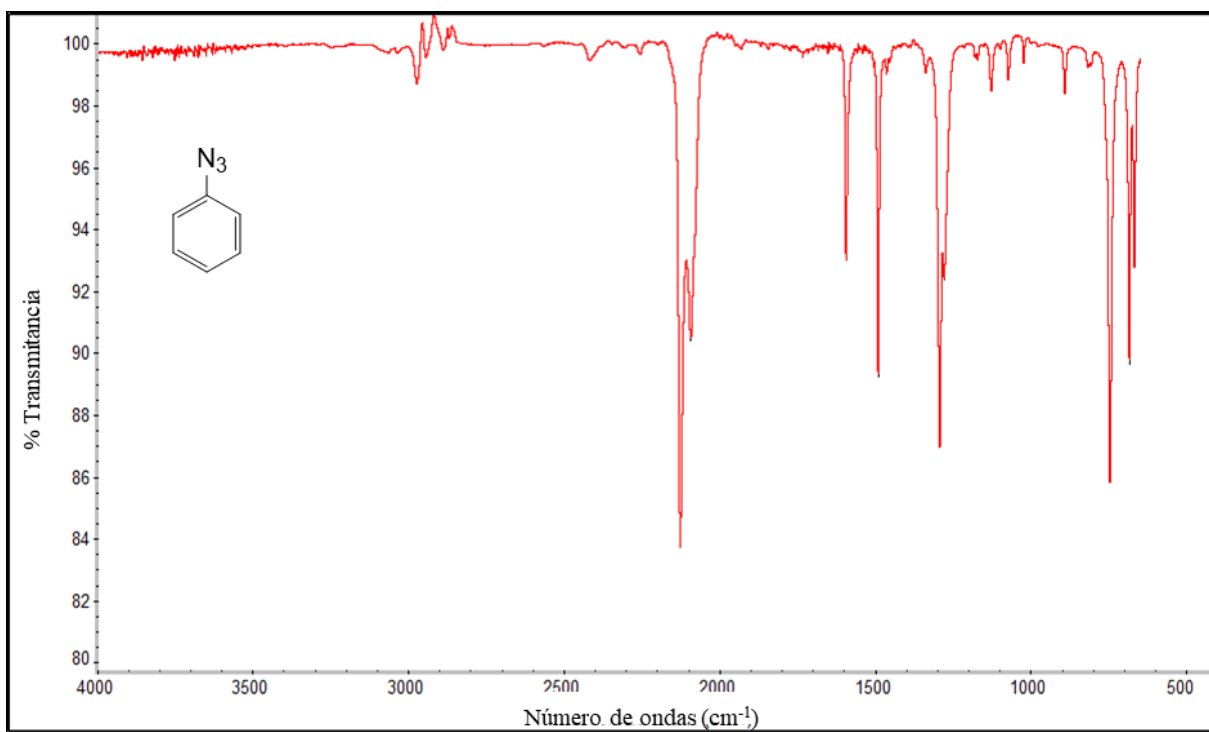
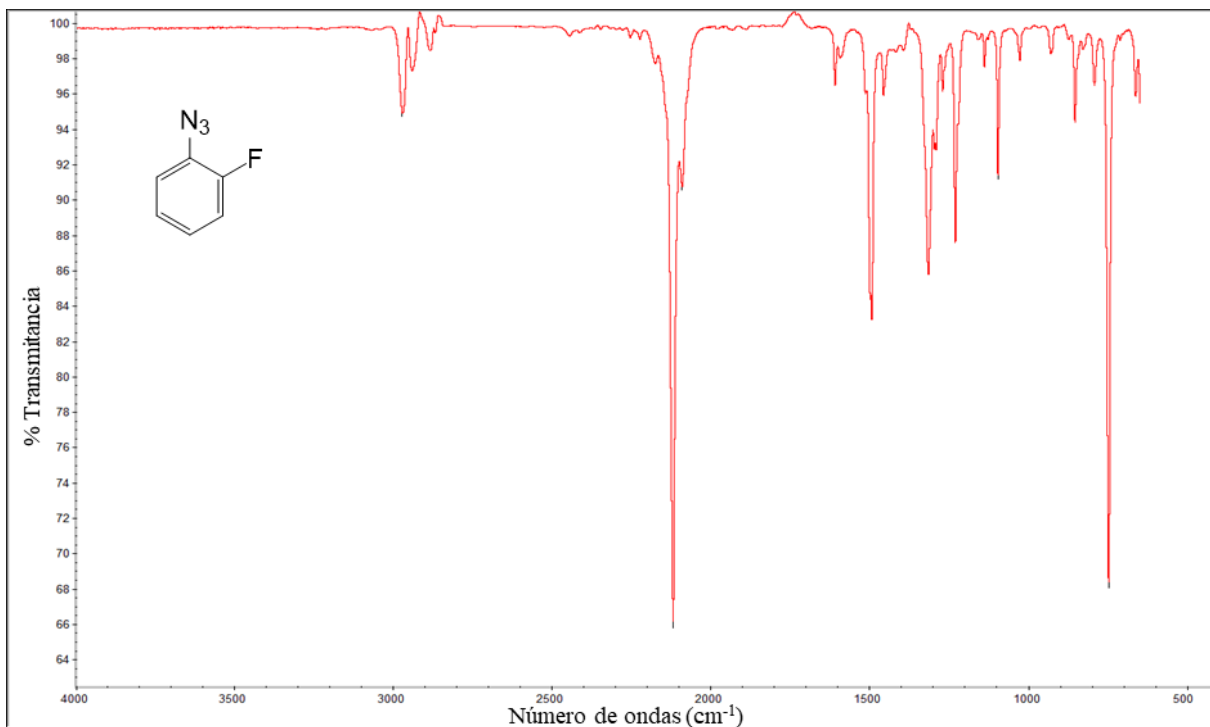
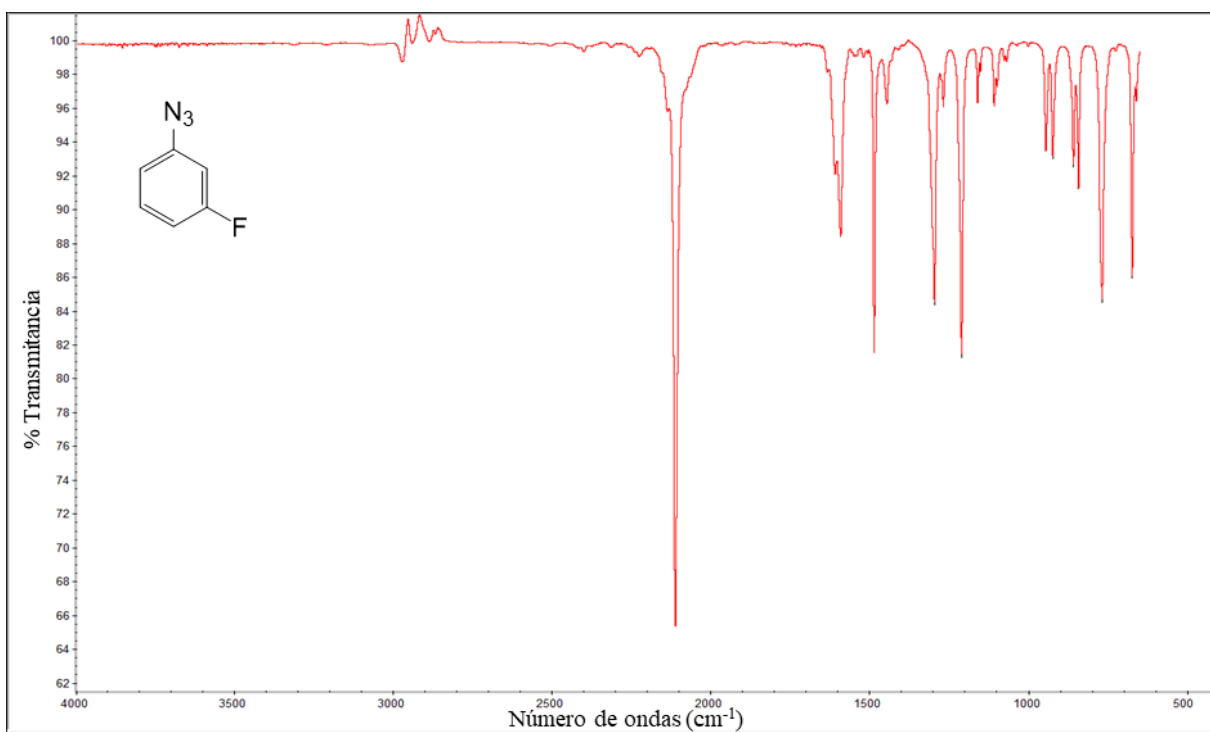


Figura 12.11. Espectro de IR de la fenilazida



**Figura 12.12.** Espectro de IR de la 2-fluorofenilazida



**Figura 12.13.** Espectro de IR de la 3-fluorofenilazida

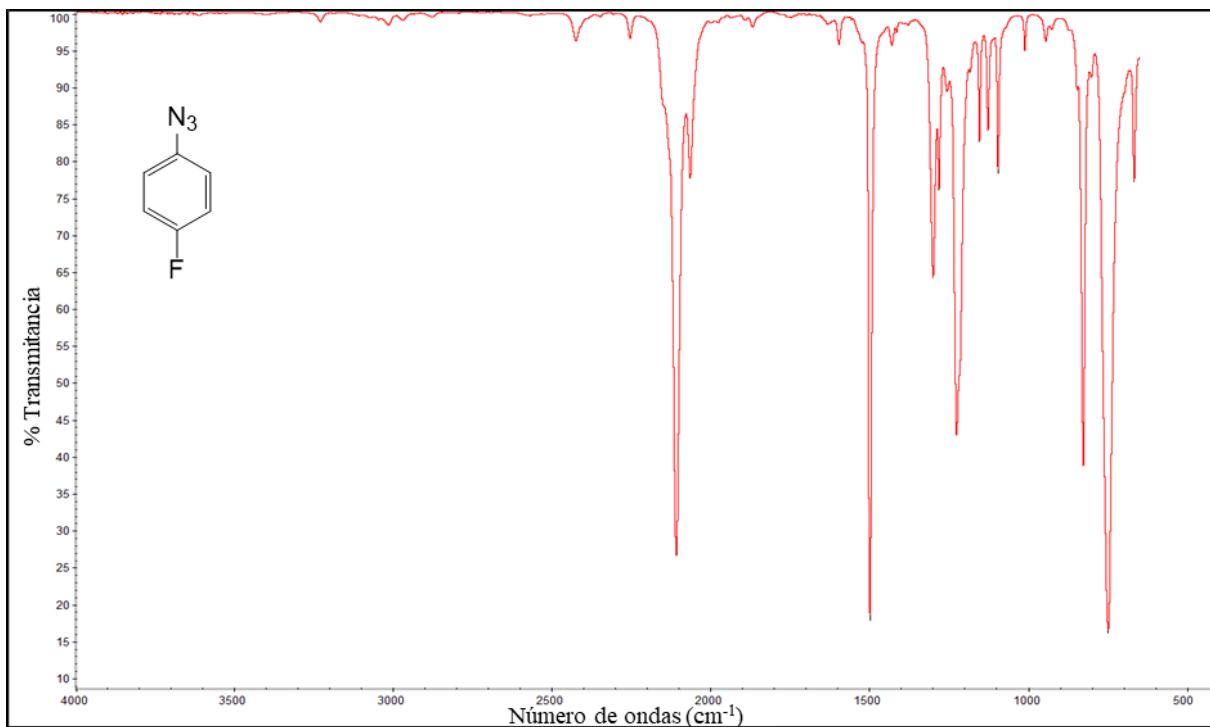


Figura 12.14. Espectro de IR de la 4-fluorofenilazida

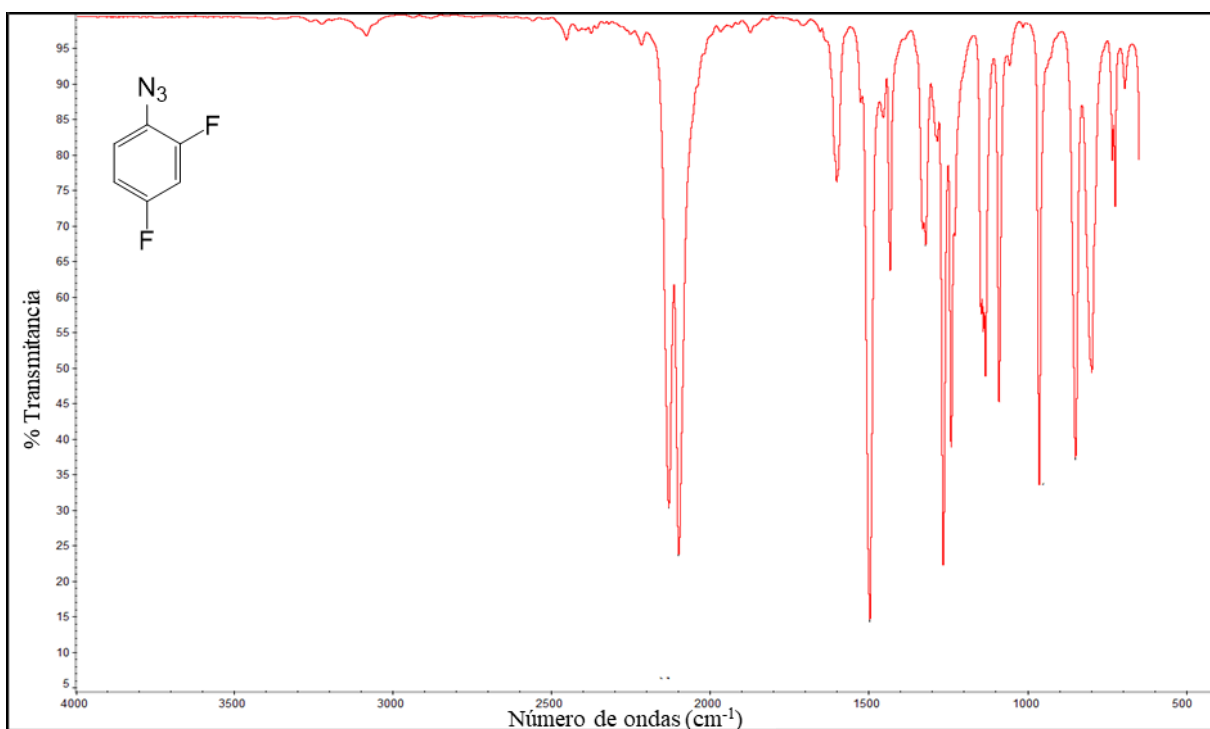


Figura 12.15. Espectro de IR de la 2,4-difluorofenilazida

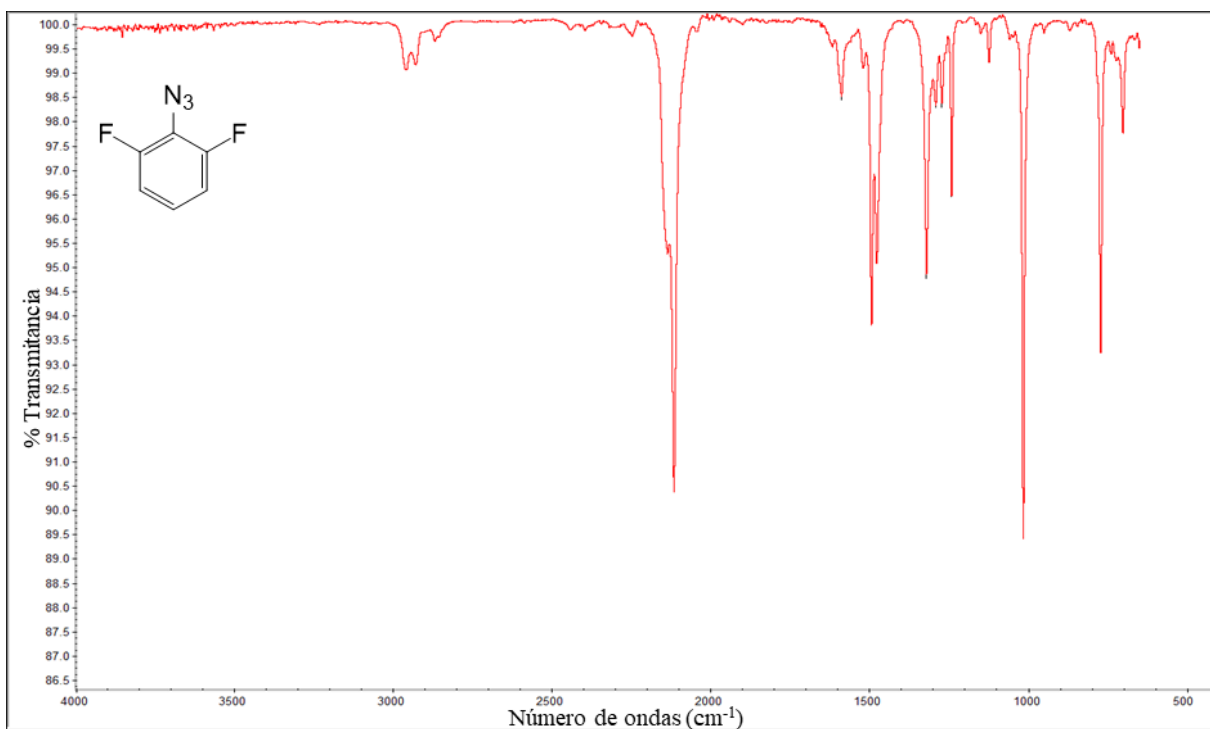


Figura 12.16. Espectro de IR de la 2,6-difluorofenilazida

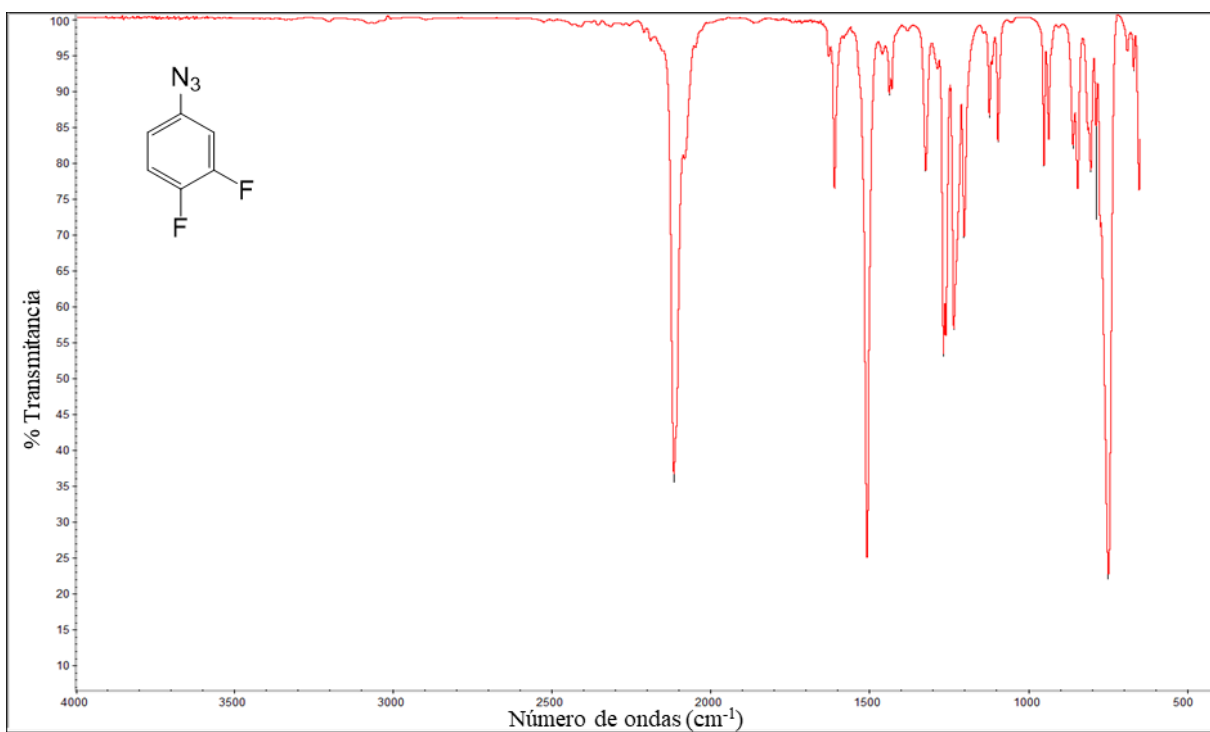
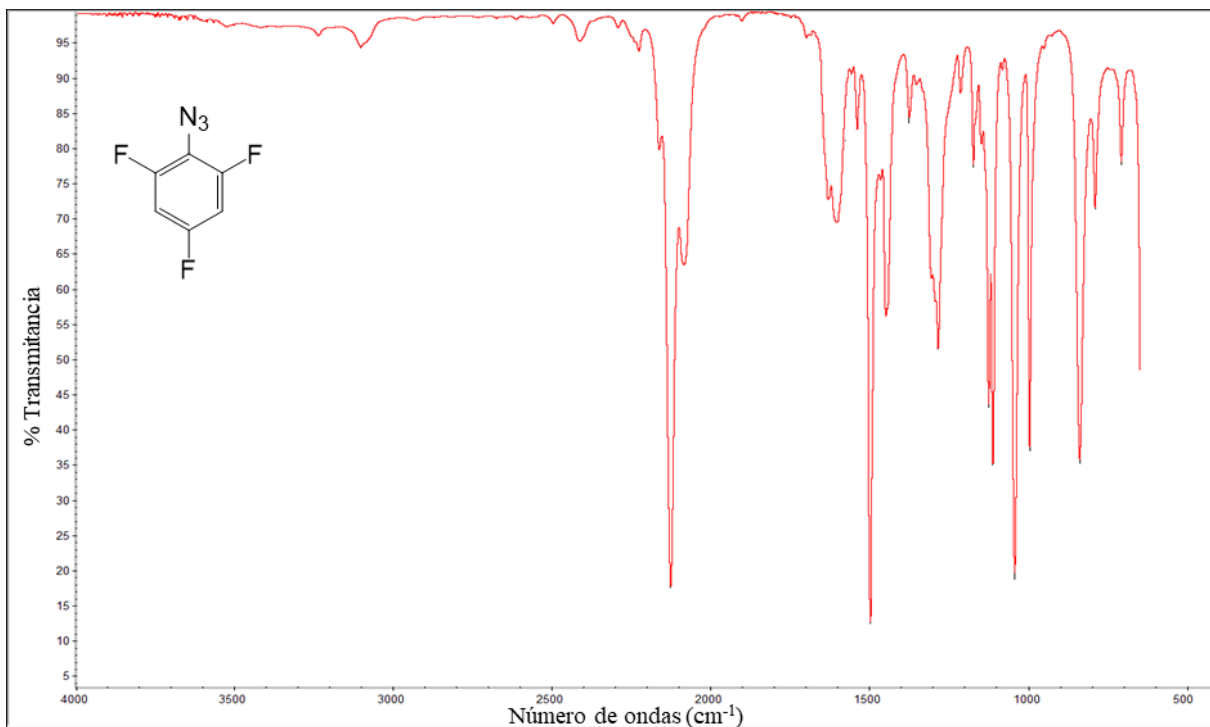
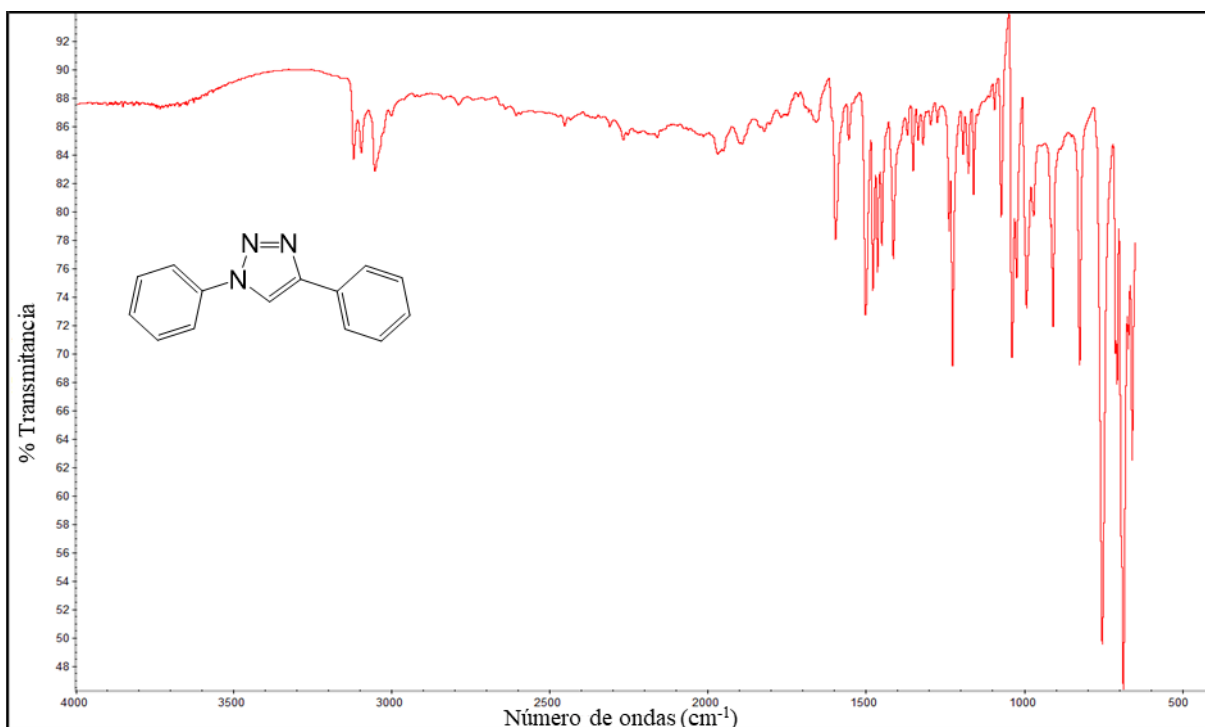


Figura 12.17. Espectro de IR de la 3,4-difluorofenilazida

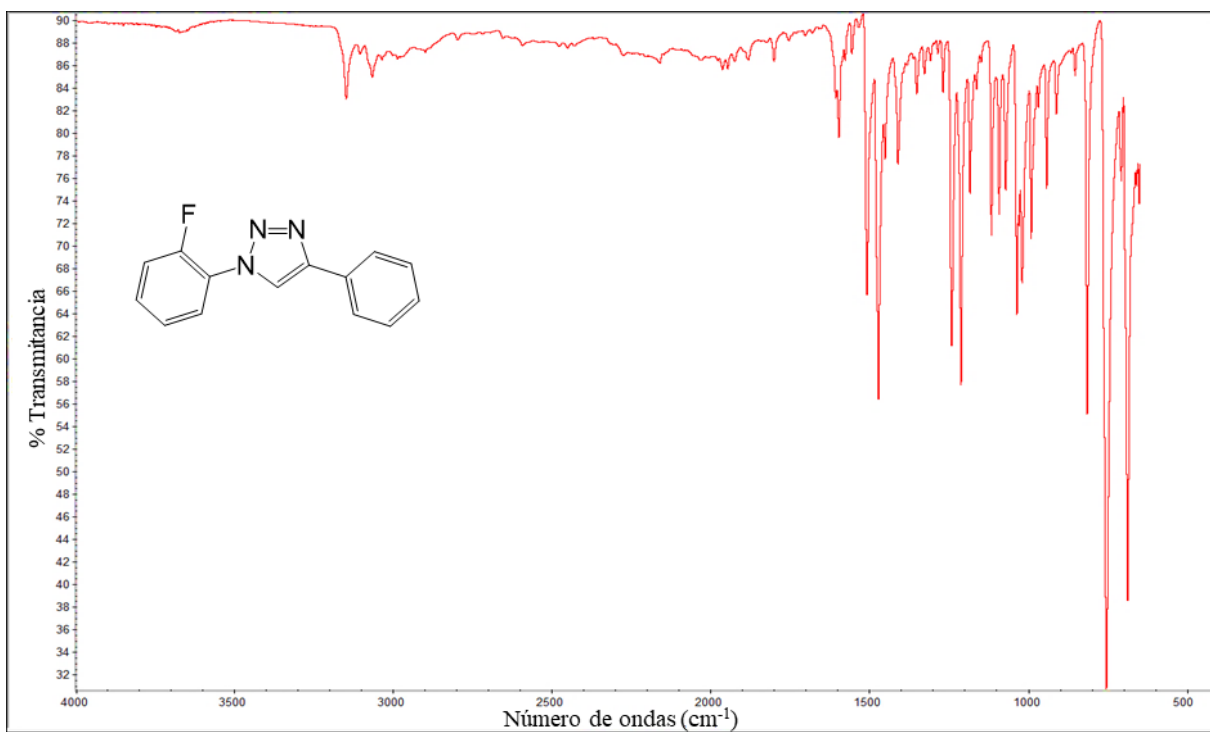


**Figura 12.18.** Espectro de IR de la 2,4,6-trifluorofenilazida

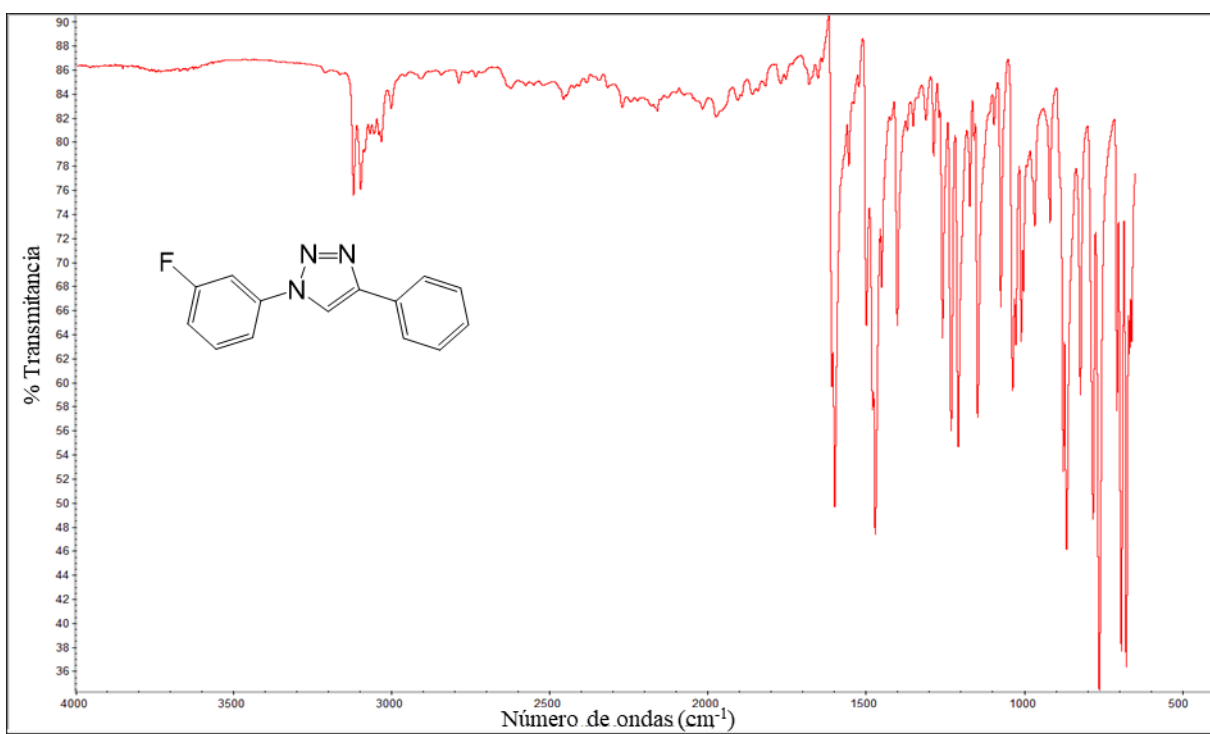
#### 12.4. ESPECTROS DE IR DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS



**Figura 12.19.** Espectro de IR del 1,4-difenil-1,2,3-triazol

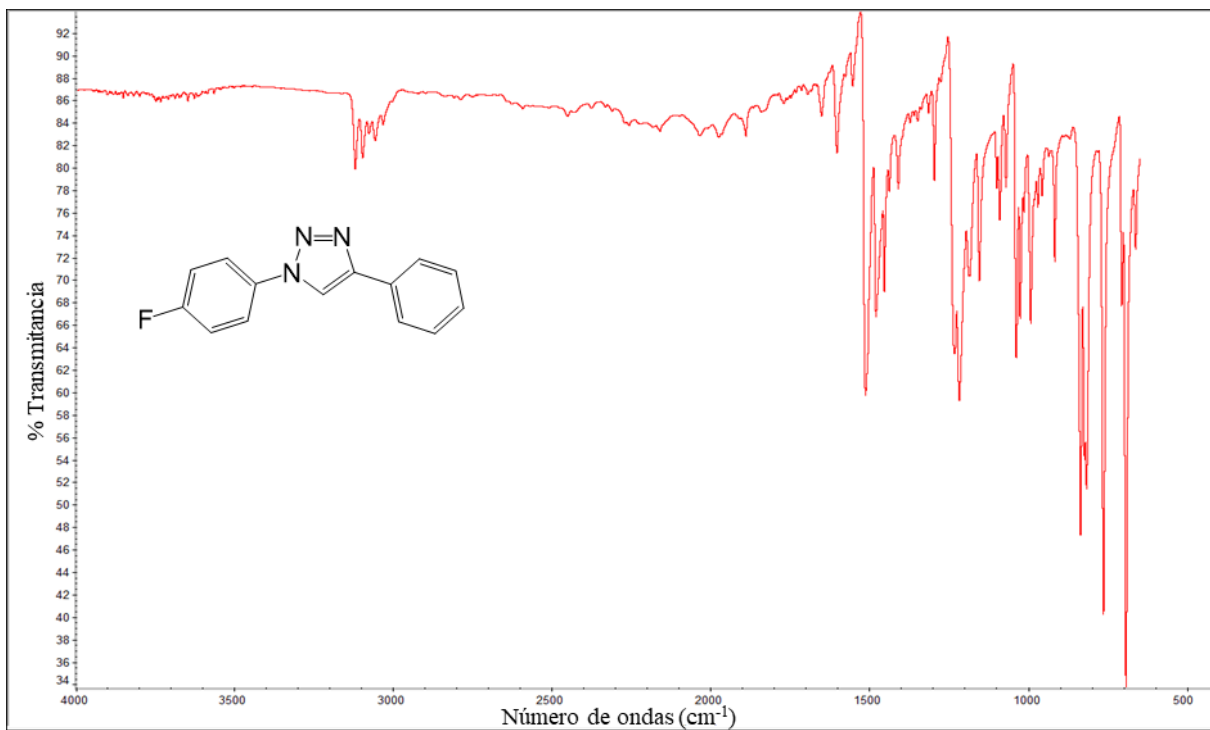


**Figura 12.20.** Espectro de IR del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

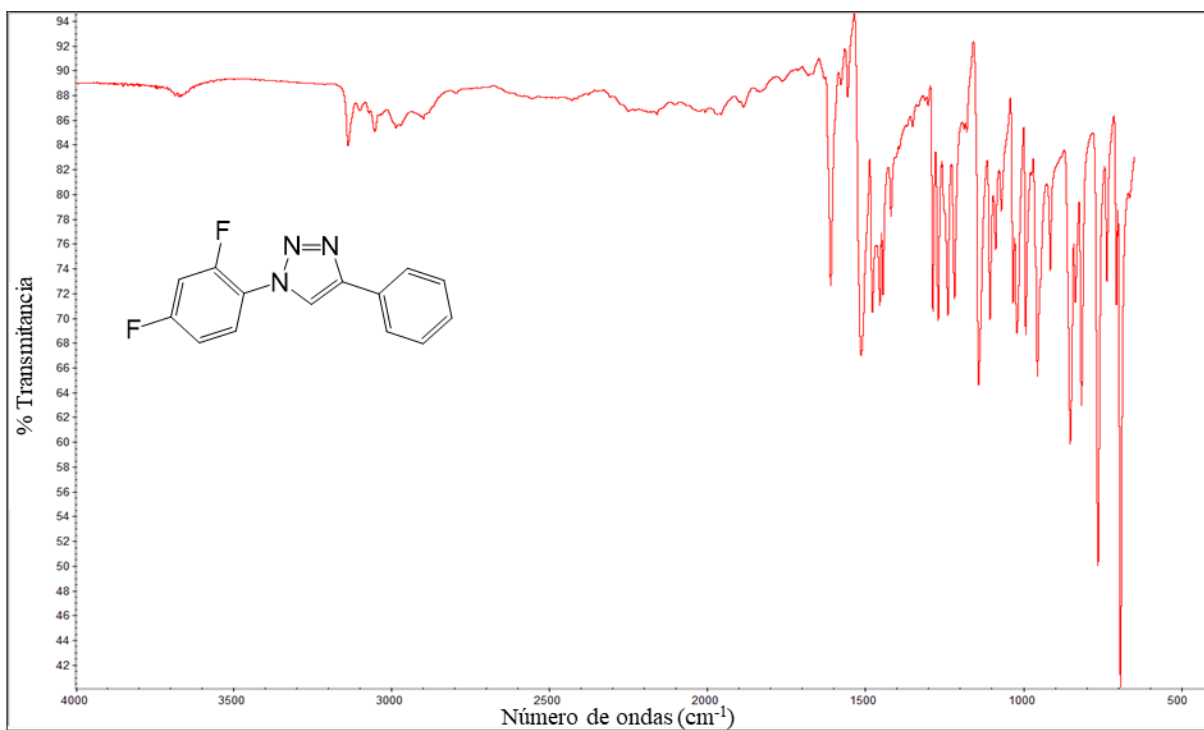


**Figura 12.21.** Espectro de IR del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

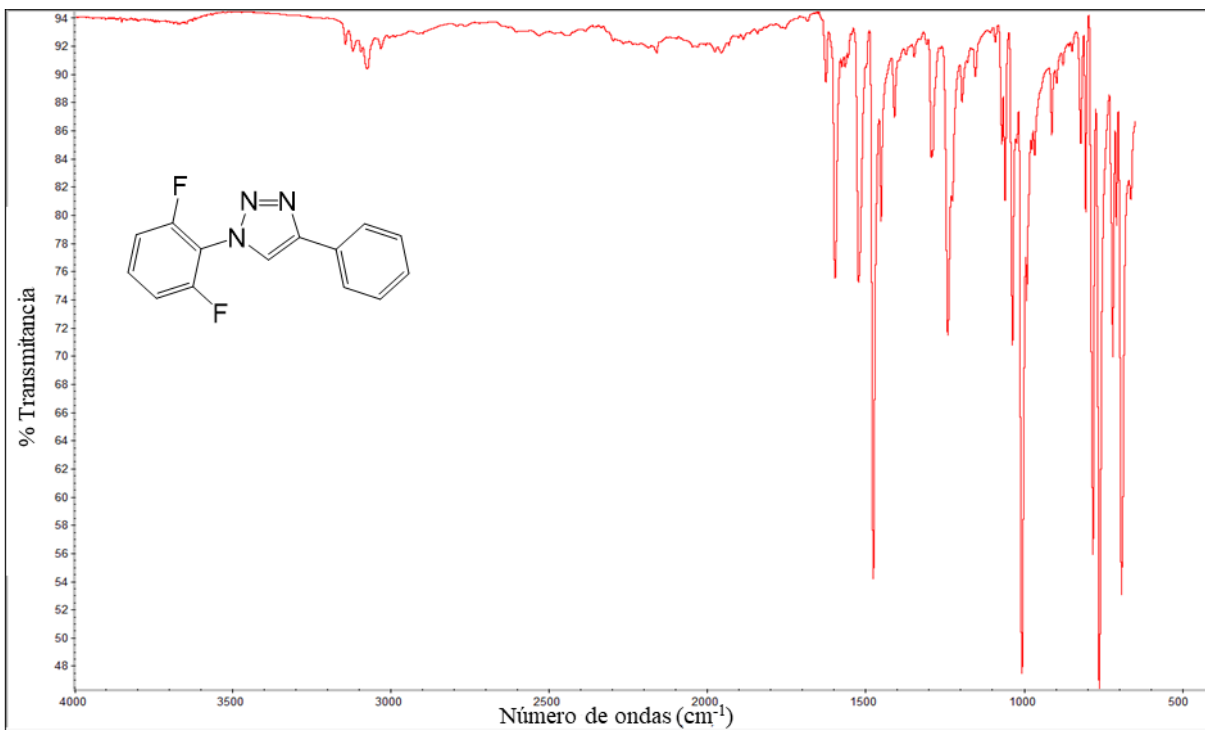




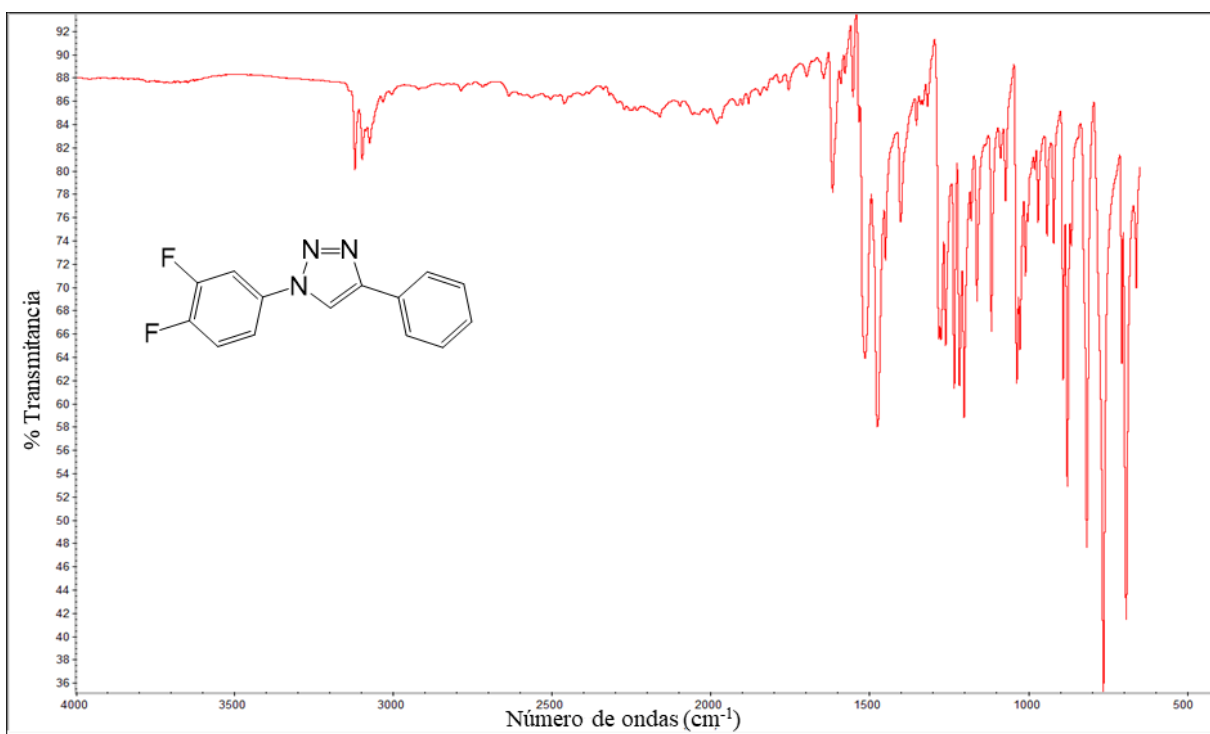
**Figura 12.22.** Espectro de IR del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol



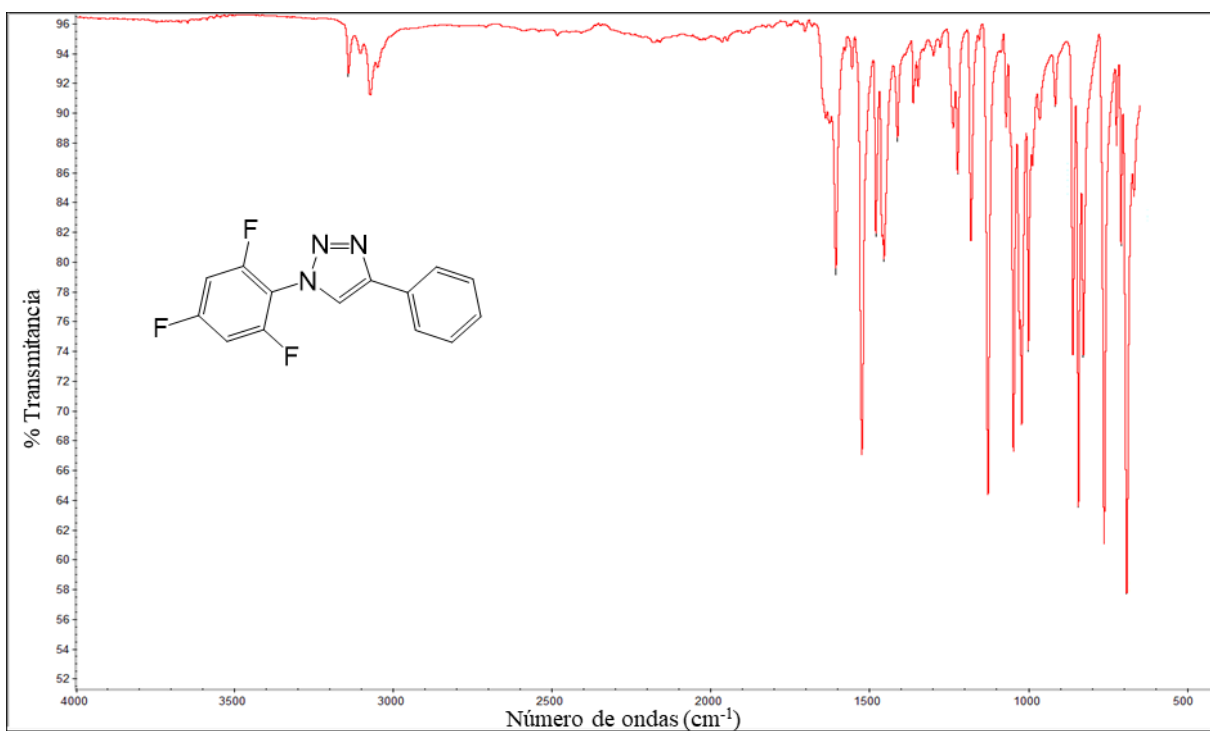
**Figura 12.23.** Espectro de IR del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol



**Figura 12.24.** Espectro de IR del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol



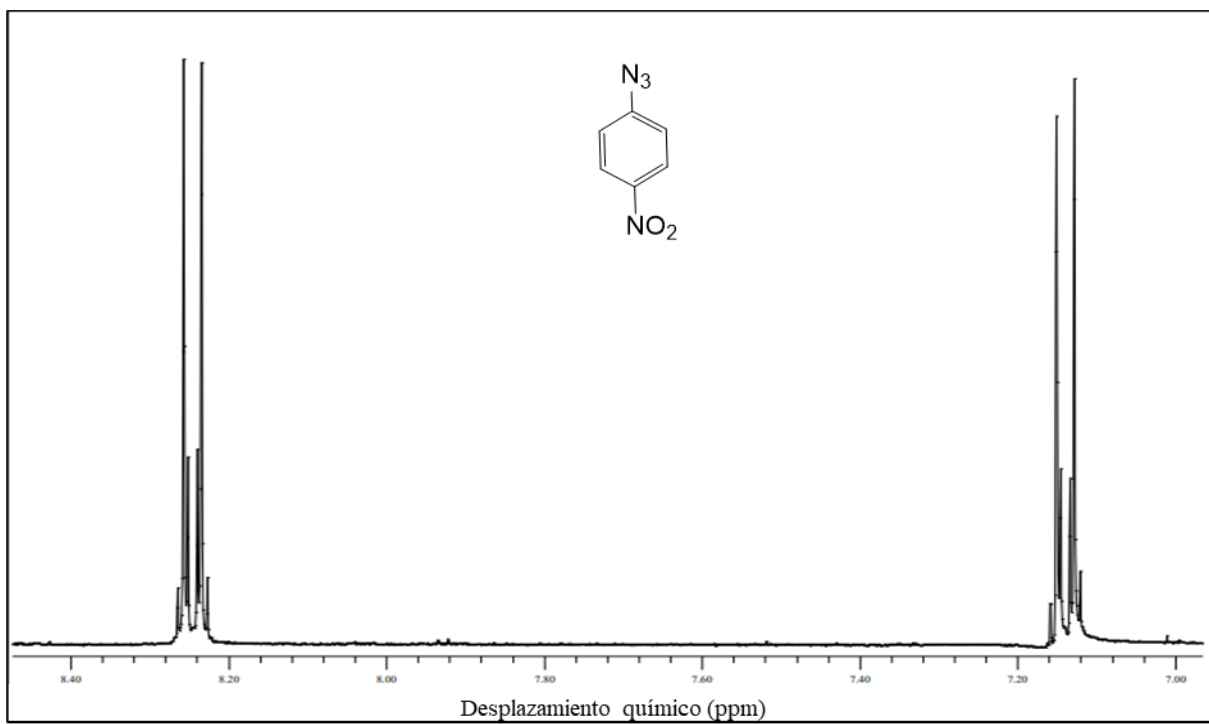
**Figura 12.25.** Espectro de IR del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol



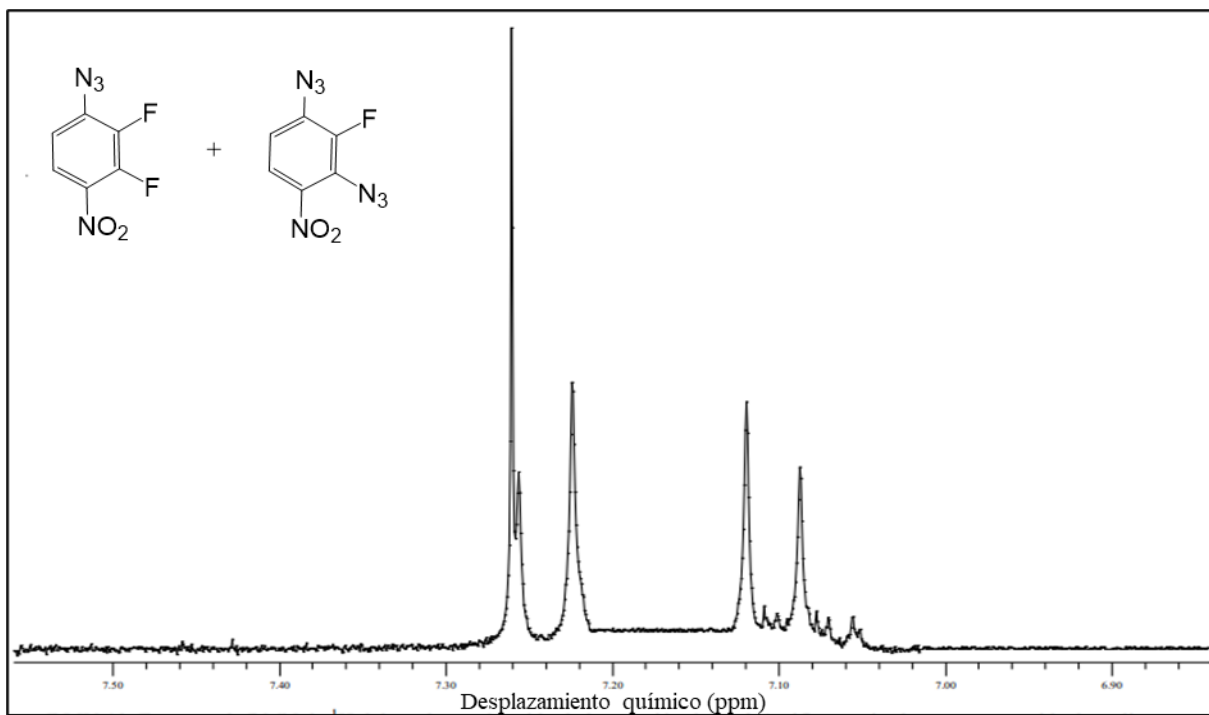
**Figura 12.26.** Espectro de IR del 1-(2,4,6-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol

### 13. ANEXO 3. ESPECTROS DE RMN.

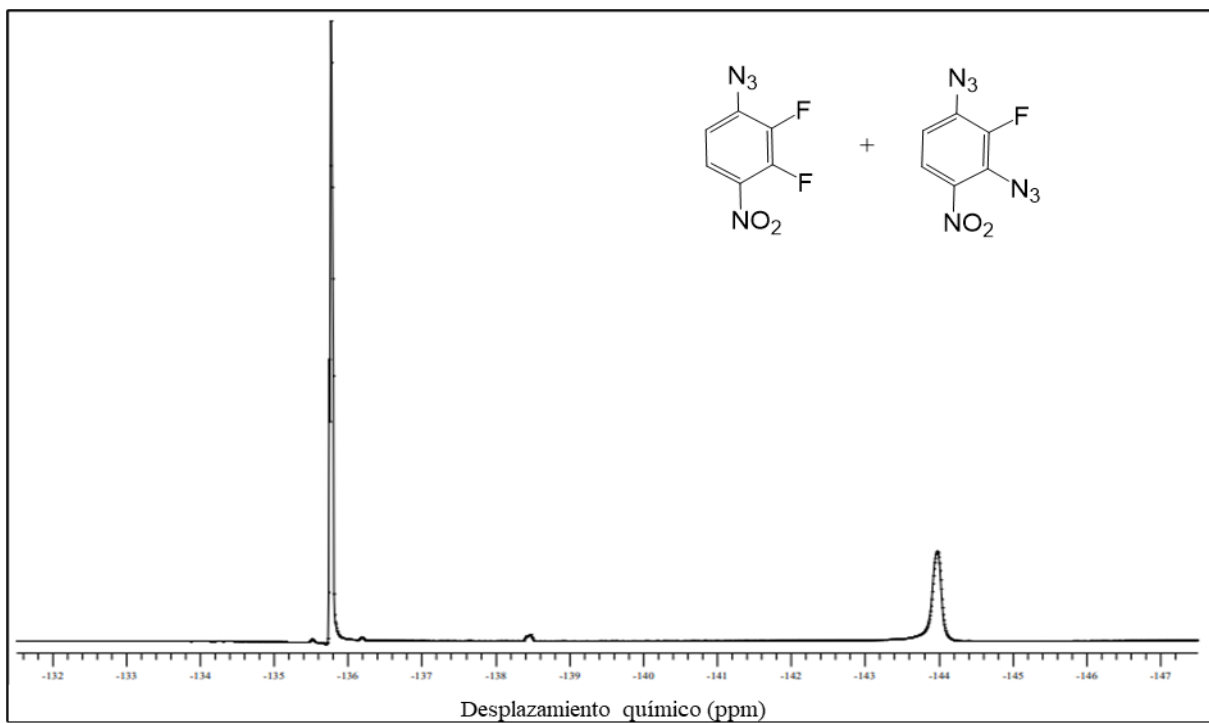
#### 13.1. ESPECTROS DE RMN DE LAS AZIDAS NITRADAS.



**Figura 13.1.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la 4-nitrofenil azida.

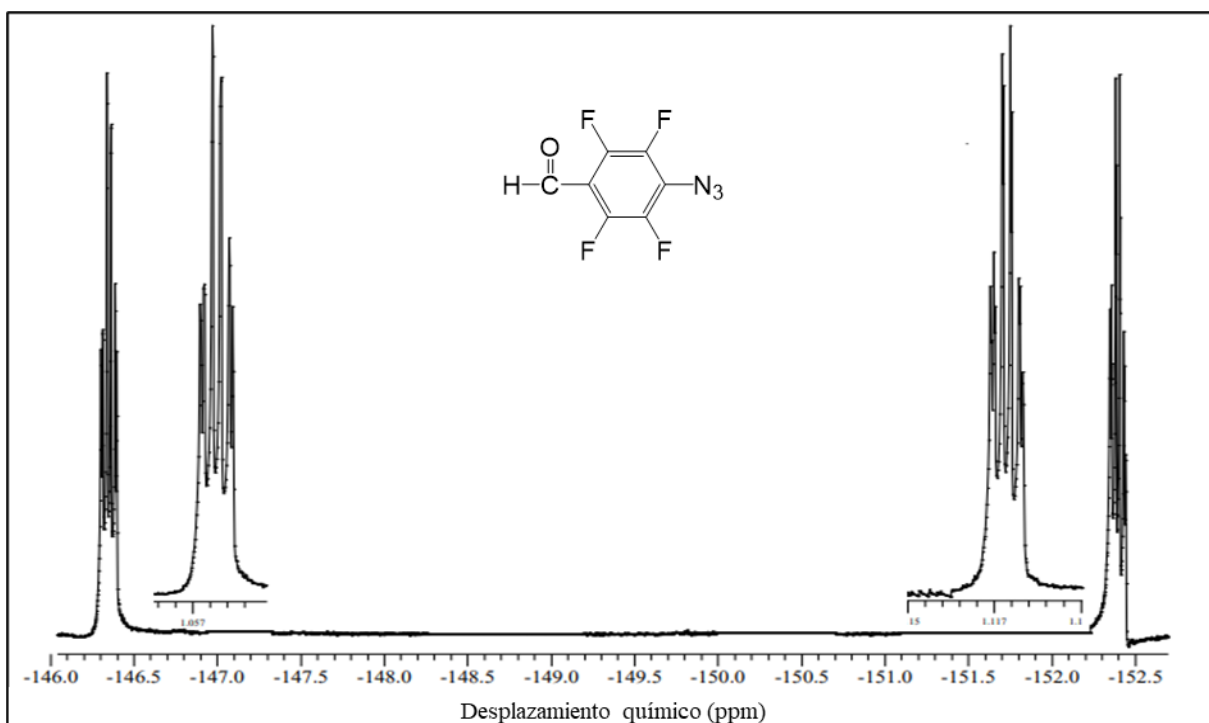


**Figura 13.2.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de los productos obtenidos de la reacción del 2,3,4-trifluoronitrobenzono con NaN<sub>3</sub> en exceso.

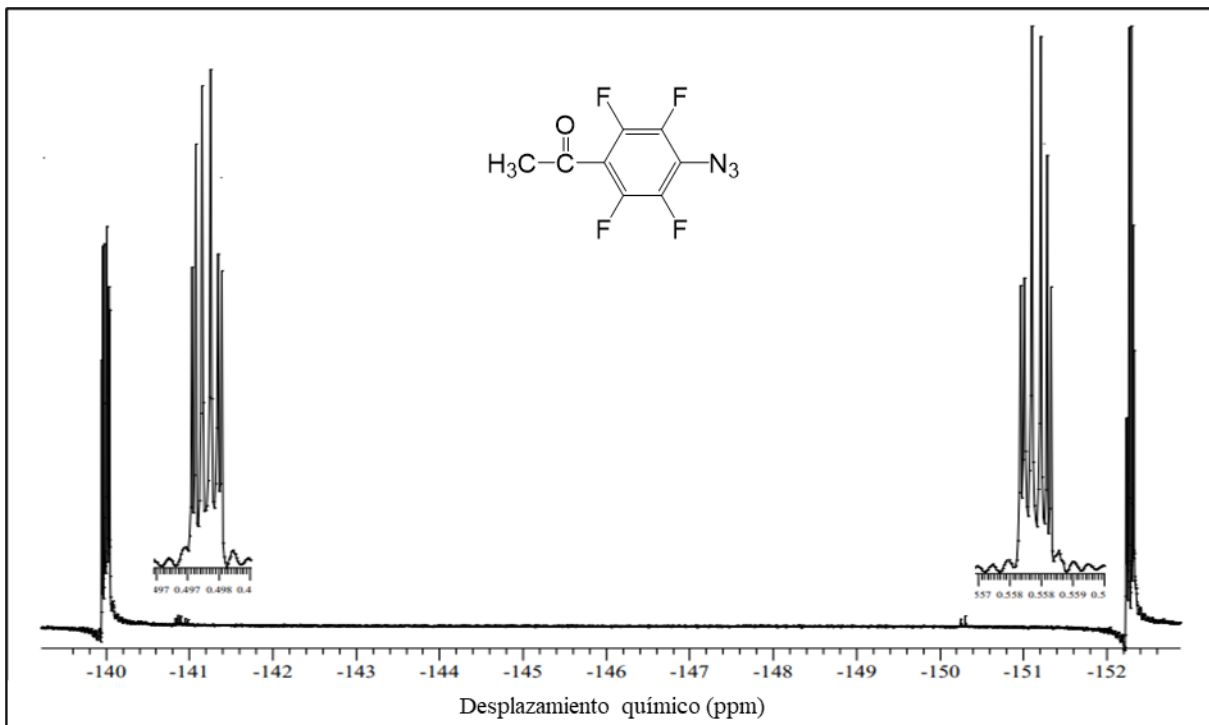


**Figura 13.3.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  de los productos obtenidos de la reacción del 2,3,4-trifluoronitrobenzono con  $\text{NaN}_3$  en exceso.

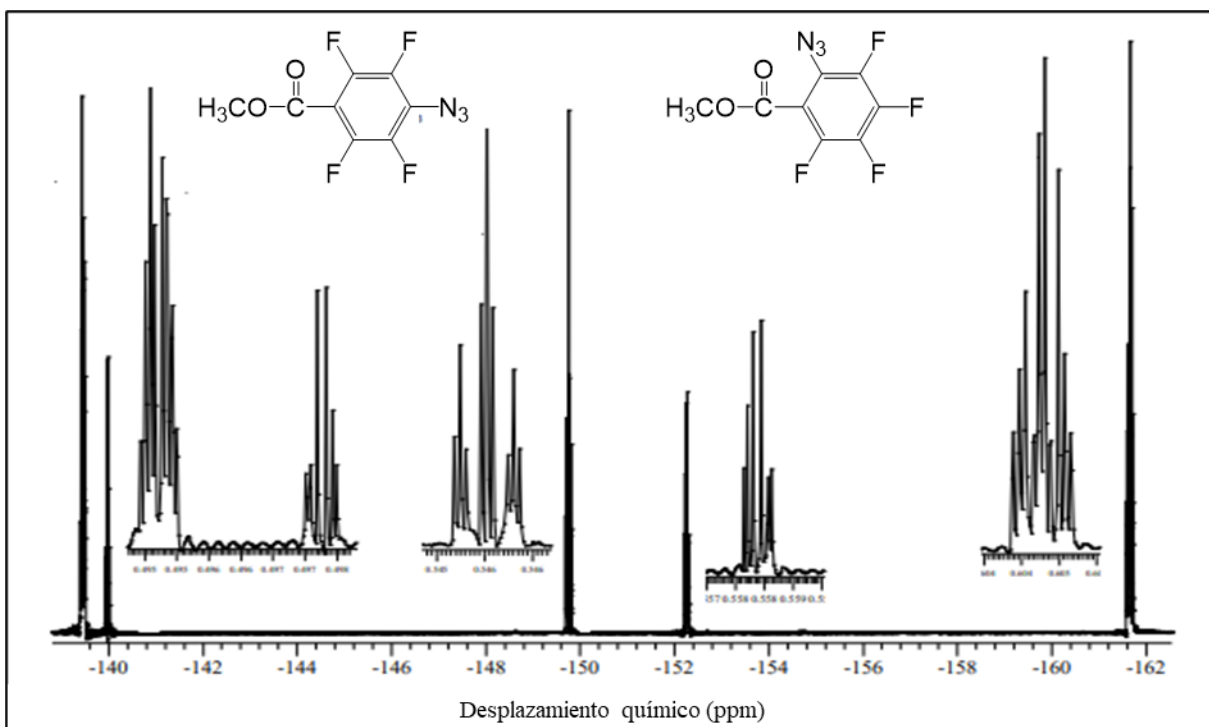
### 13.2. ESPECTROS DE RMN DE LAS AZIDAS AROMÁTICAS TRI Y TETRAFLUORADAS



**Figura 13.4.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  del 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzaldehído.

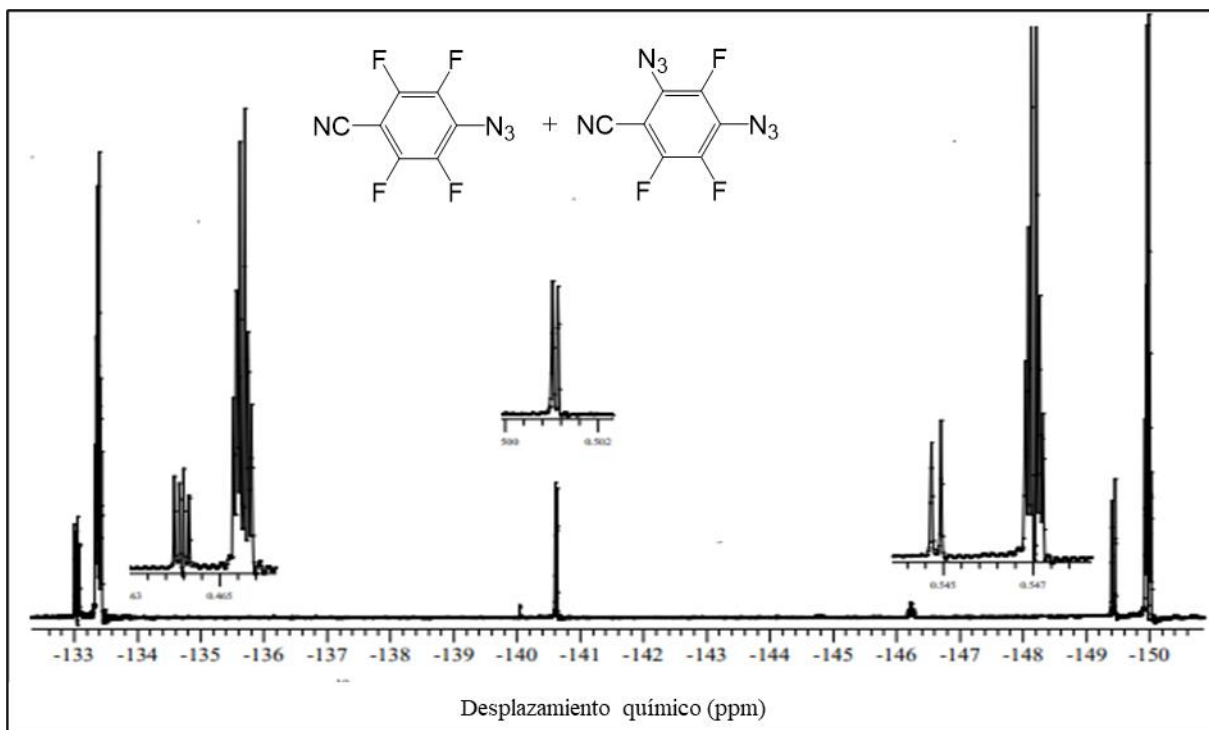


**Figura 13.5.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  de la 4-azido-2,3,5,6-tetrafluoroacetofenona.

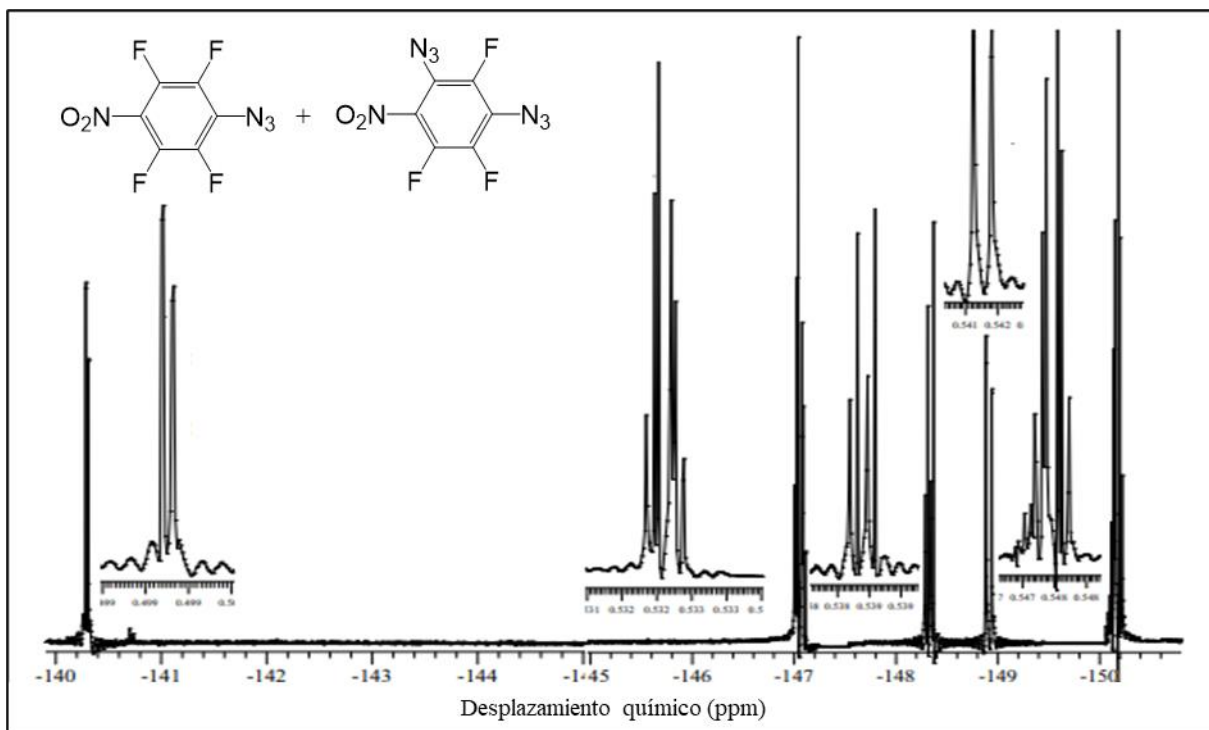


**Figura 13.6.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzoato de metilo con  $\text{NaN}_3$  en exceso.





**Figura 13.7.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  de los productos obtenidos de la reacción del pentafluorobenzonitrilo con  $\text{NaN}_3$  en exceso.



**Figura 13.8.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  de los productos obtenidos de la reacción del pentafluoronitrobenzono con  $\text{NaN}_3$  en exceso.

### 13.3. ESPECTROS DE RMN DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS.

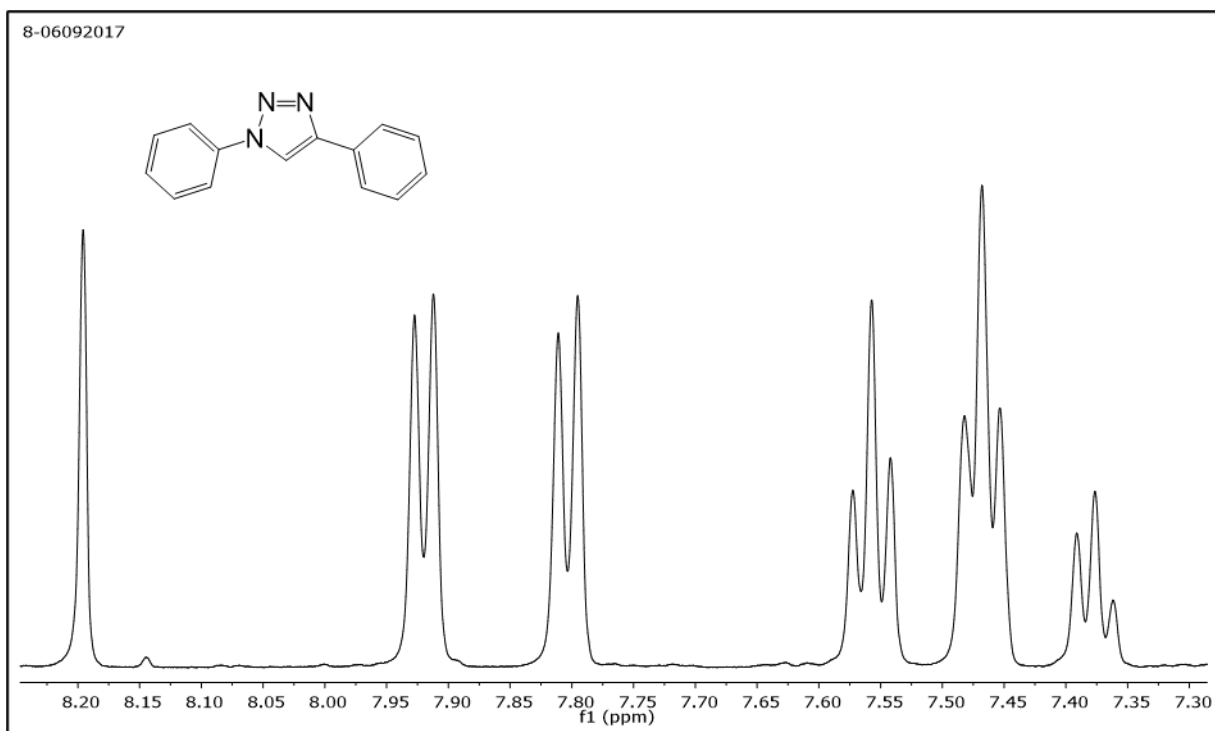


Figura 13.9. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del 1,4-difenil-1,2,3-triazol.

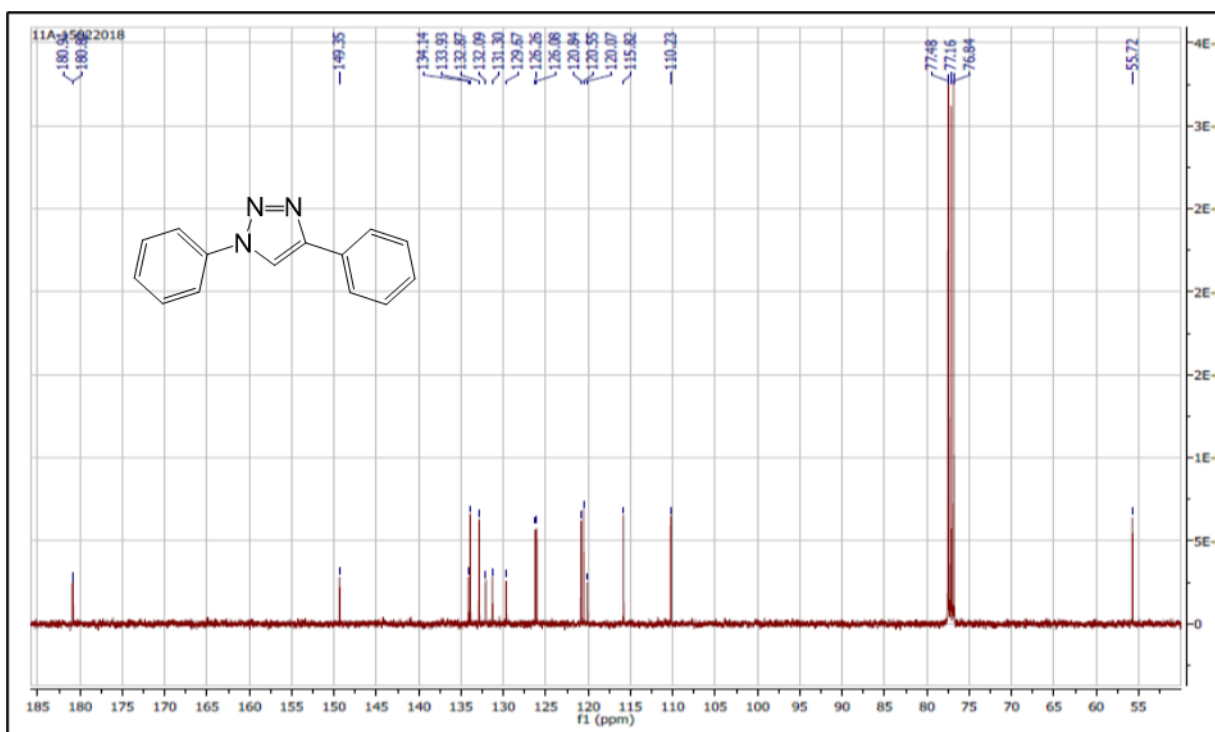
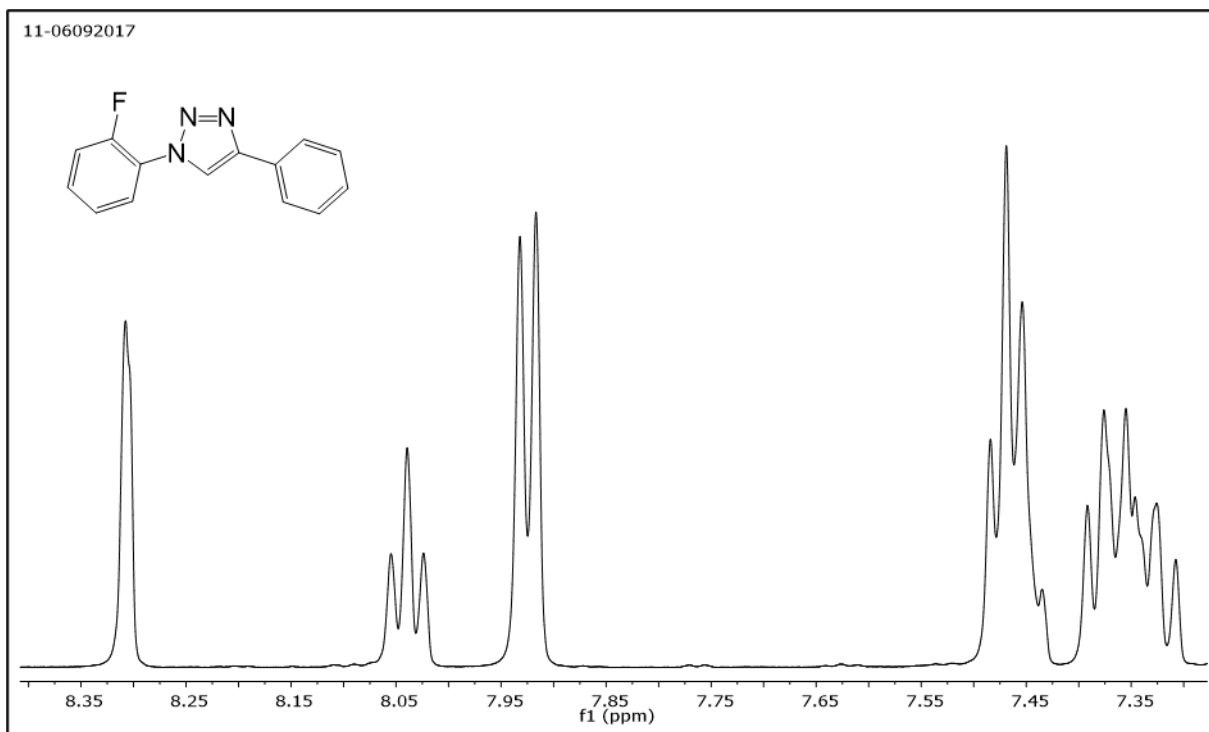
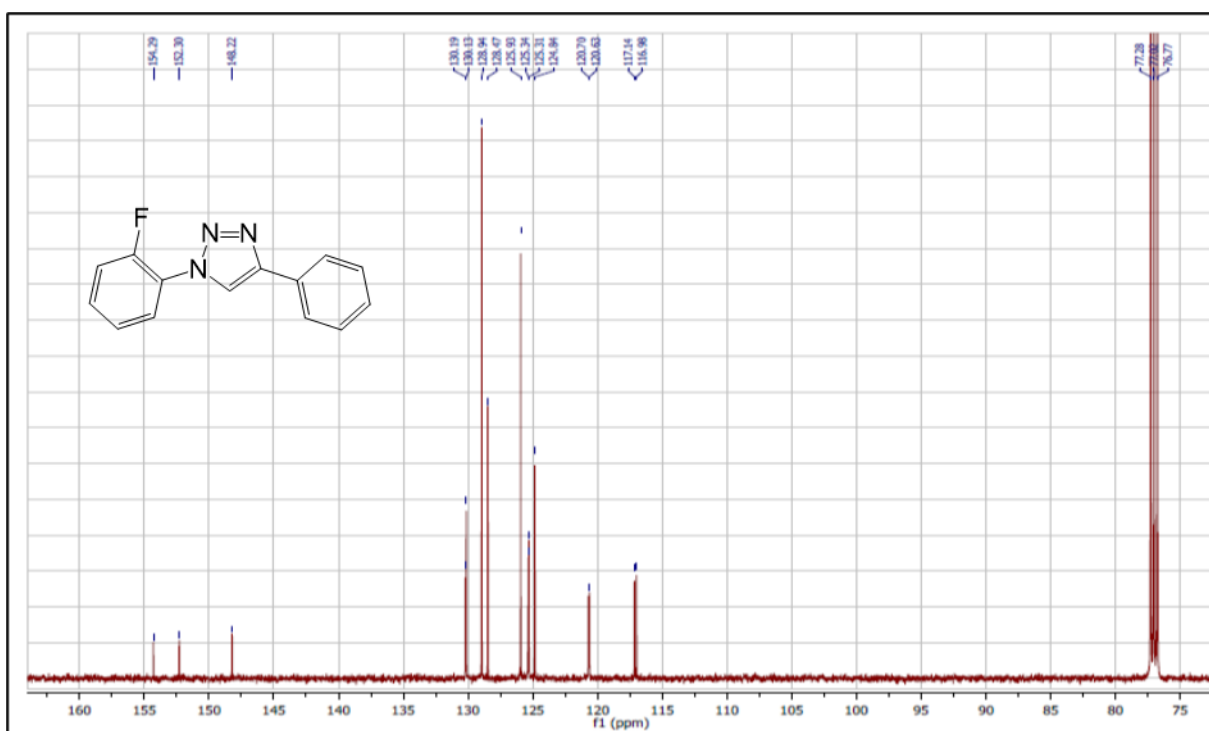


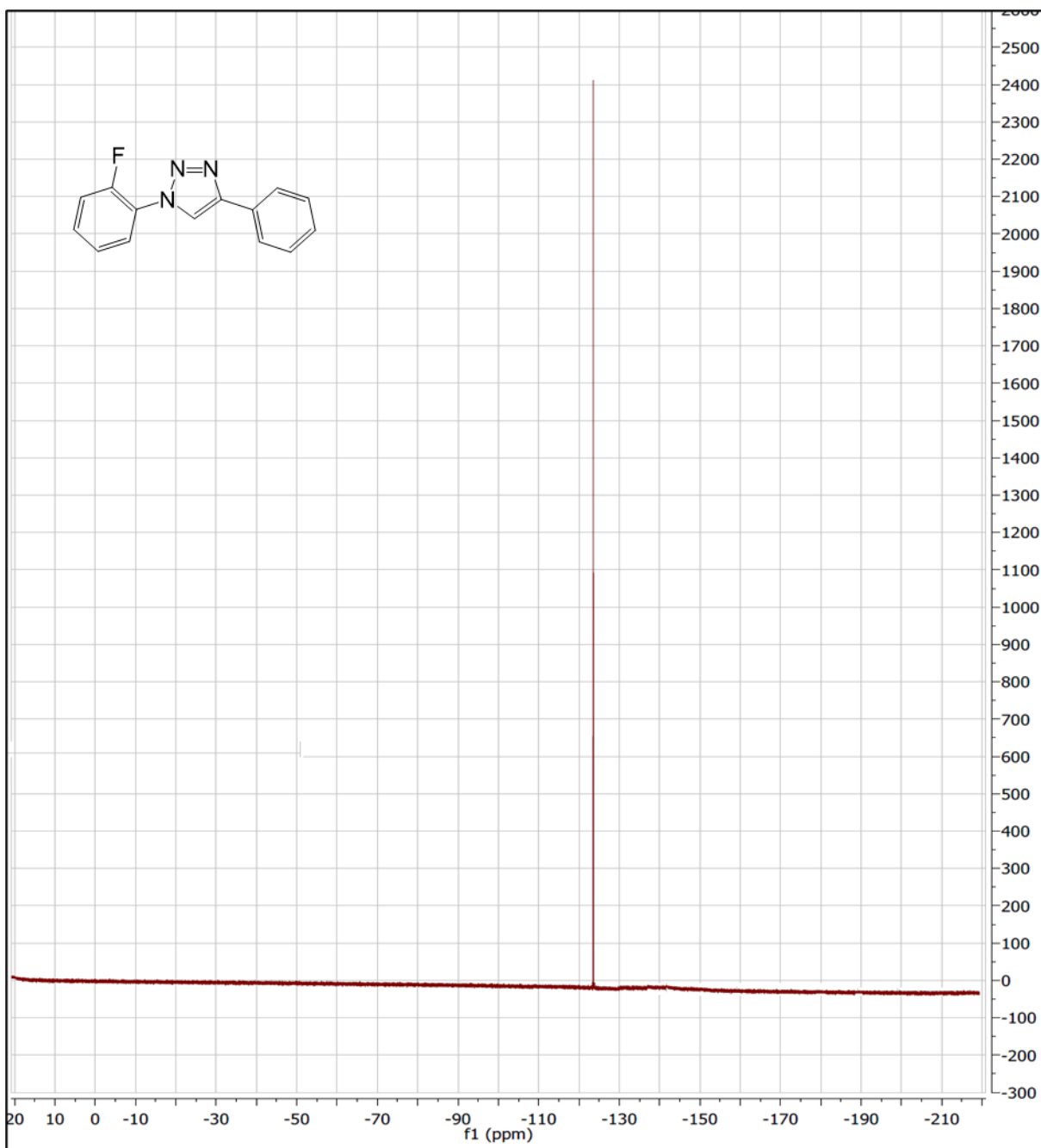
Figura 13.10. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 1,4-difenil-1,2,3-triazol.



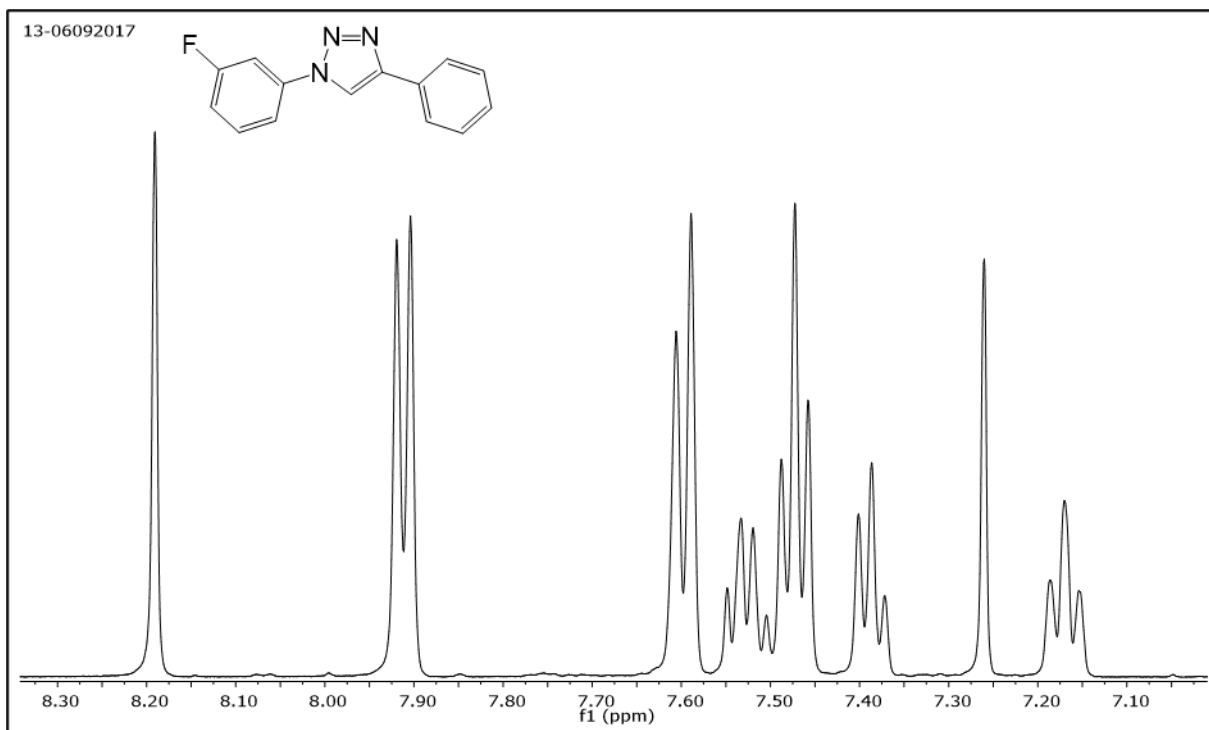
**Figura 13.11.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



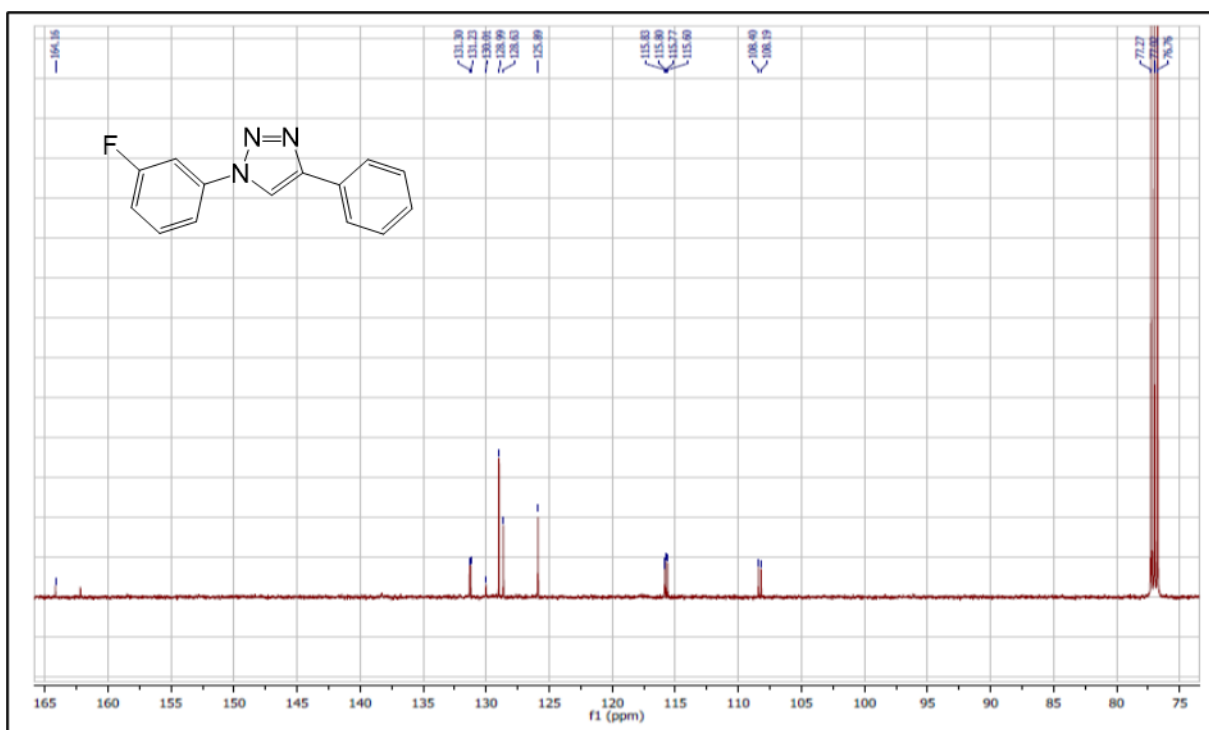
**Figura 13.12.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



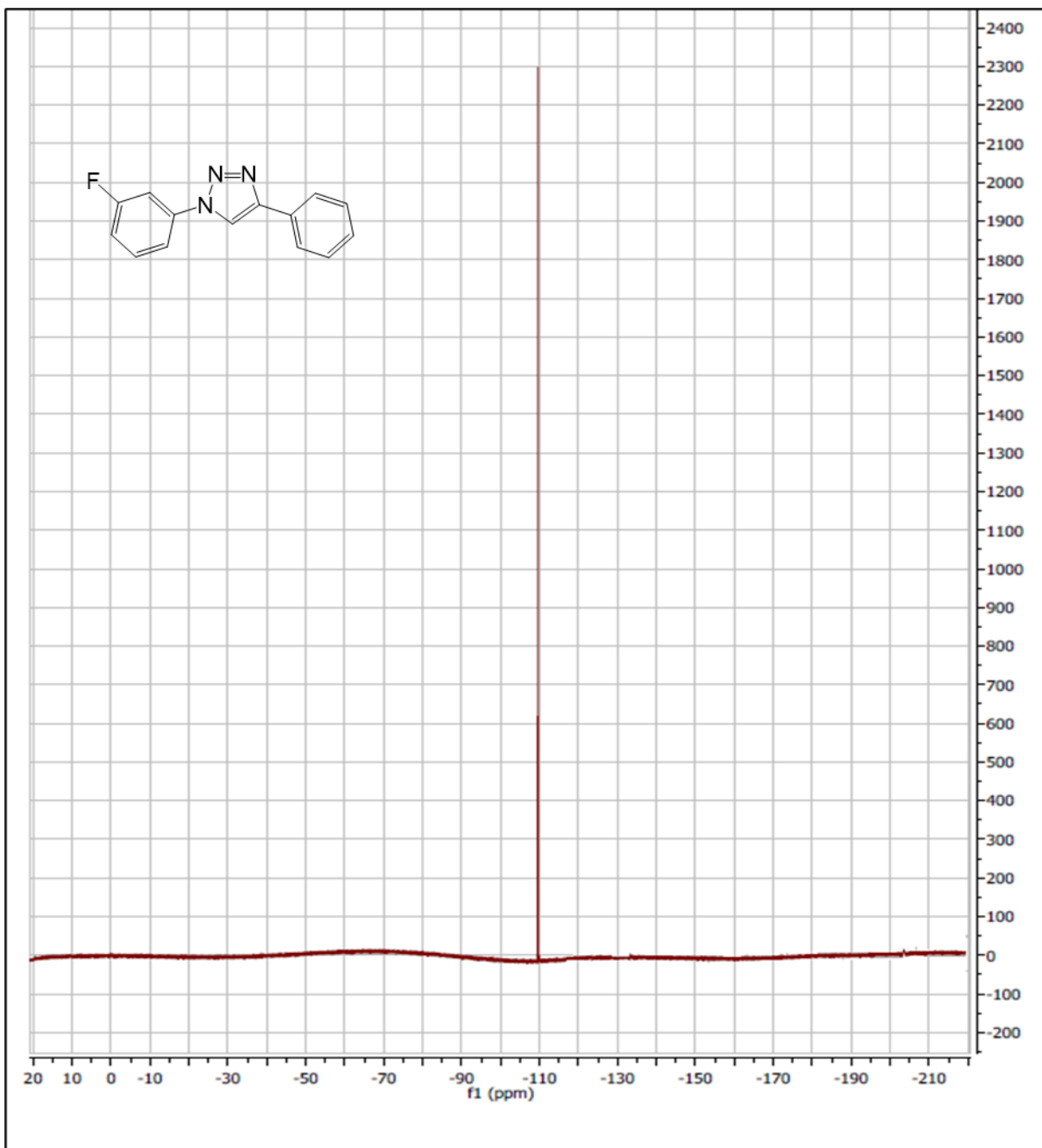
**Figura 13.13.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



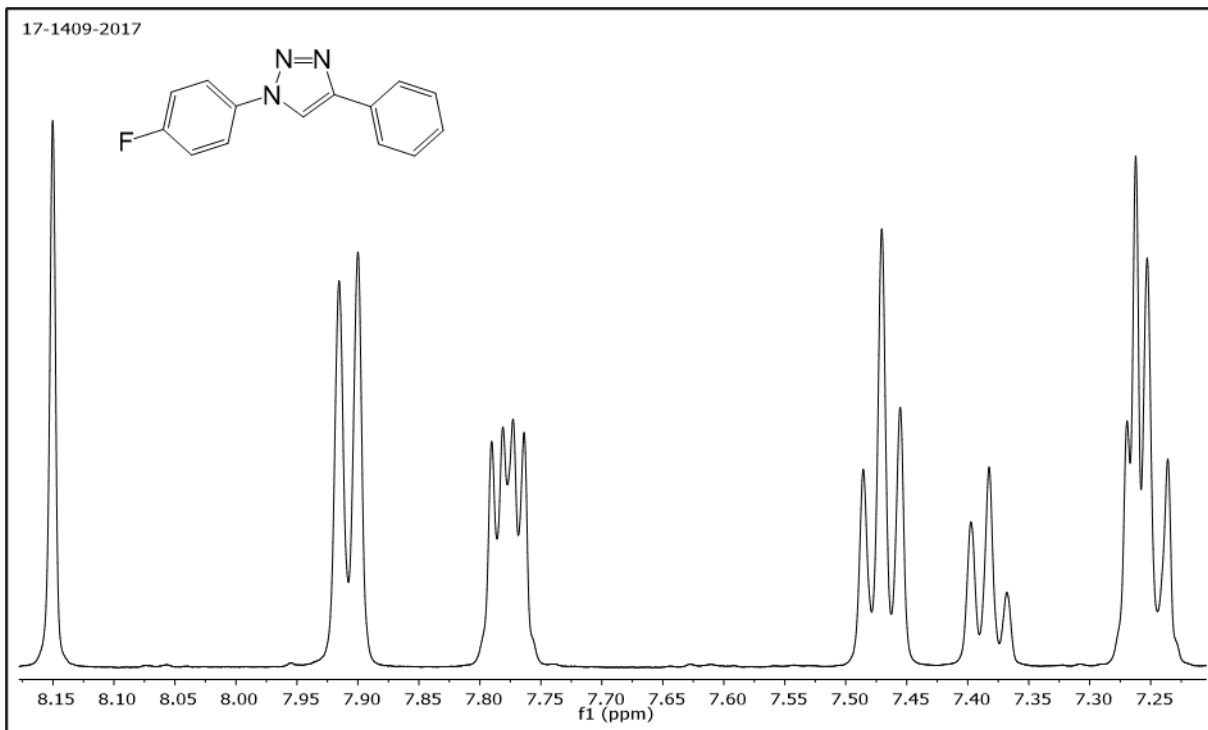
**Figura 13.14.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



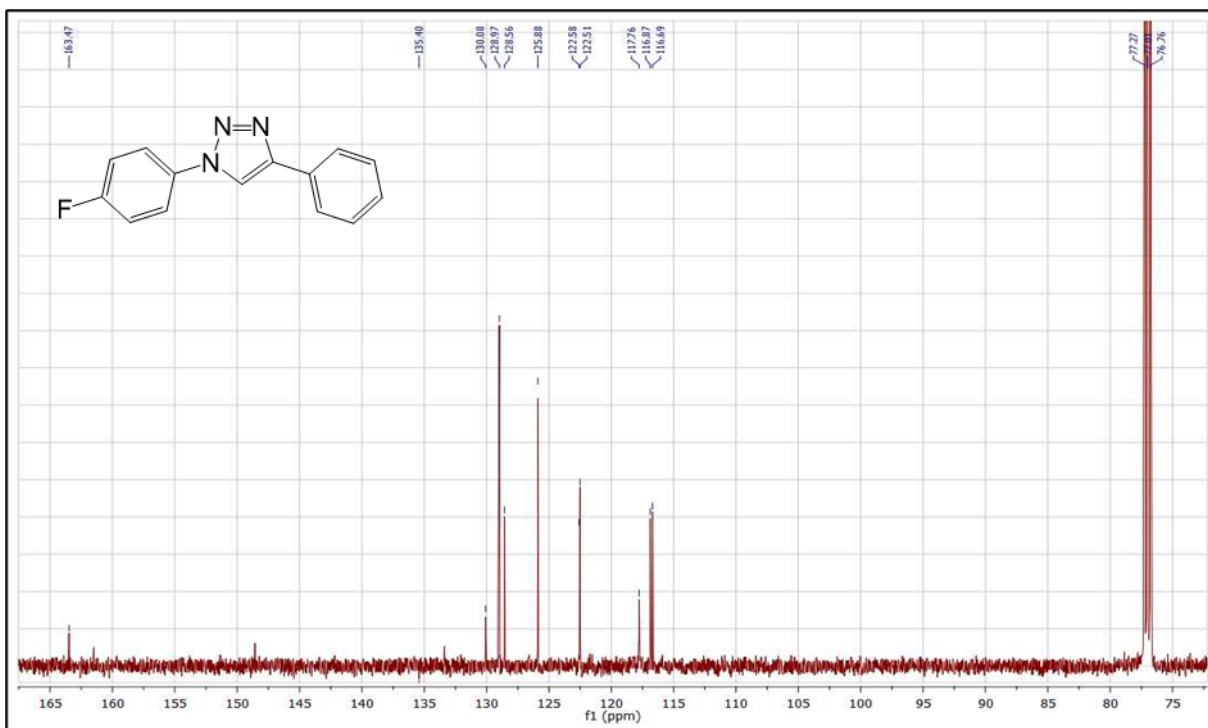
**Figura 13.15.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



**Figura 13.16.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

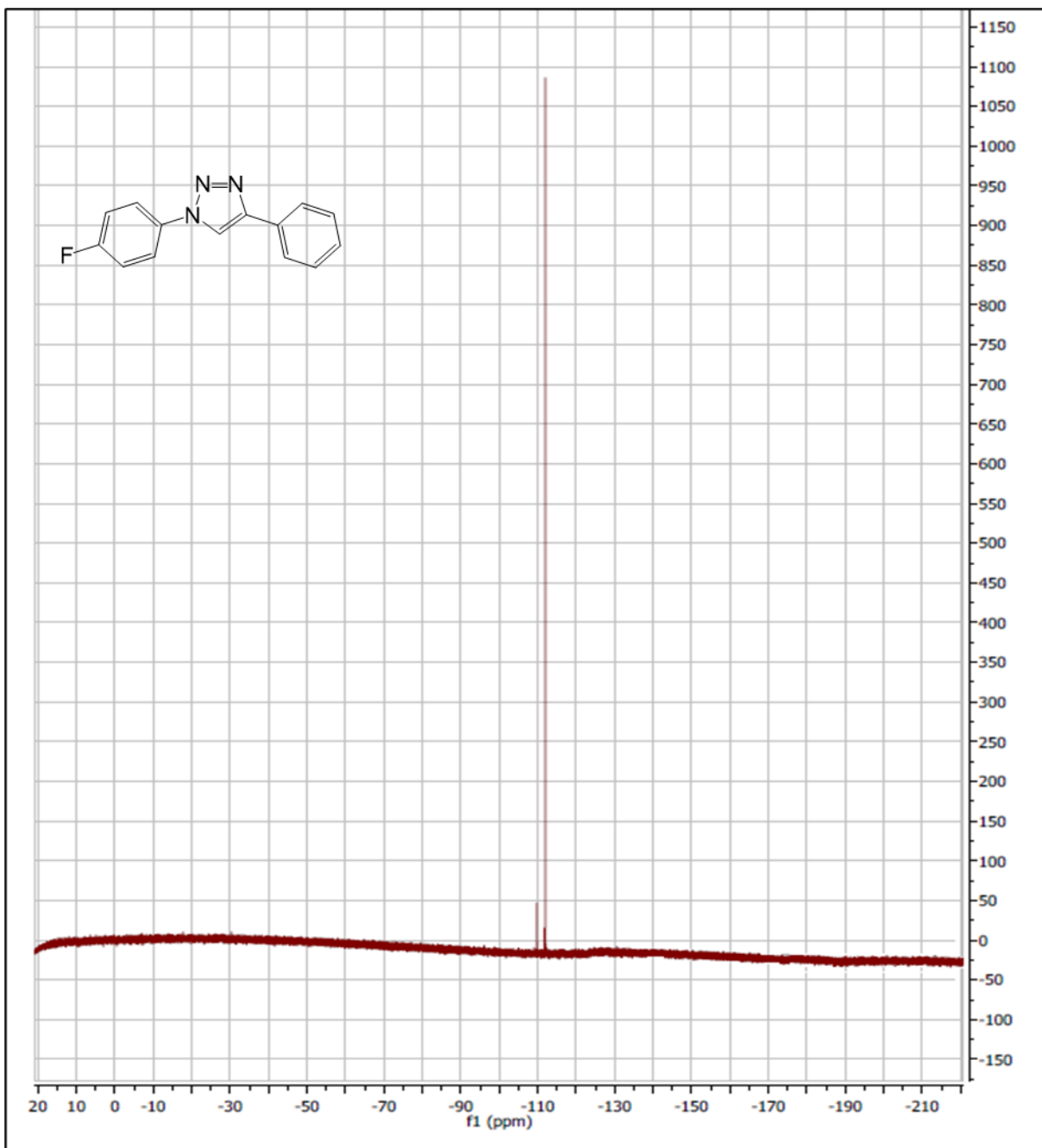


**Figura 13.17.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



**Figura 13.18.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.





**Figura 13.19.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

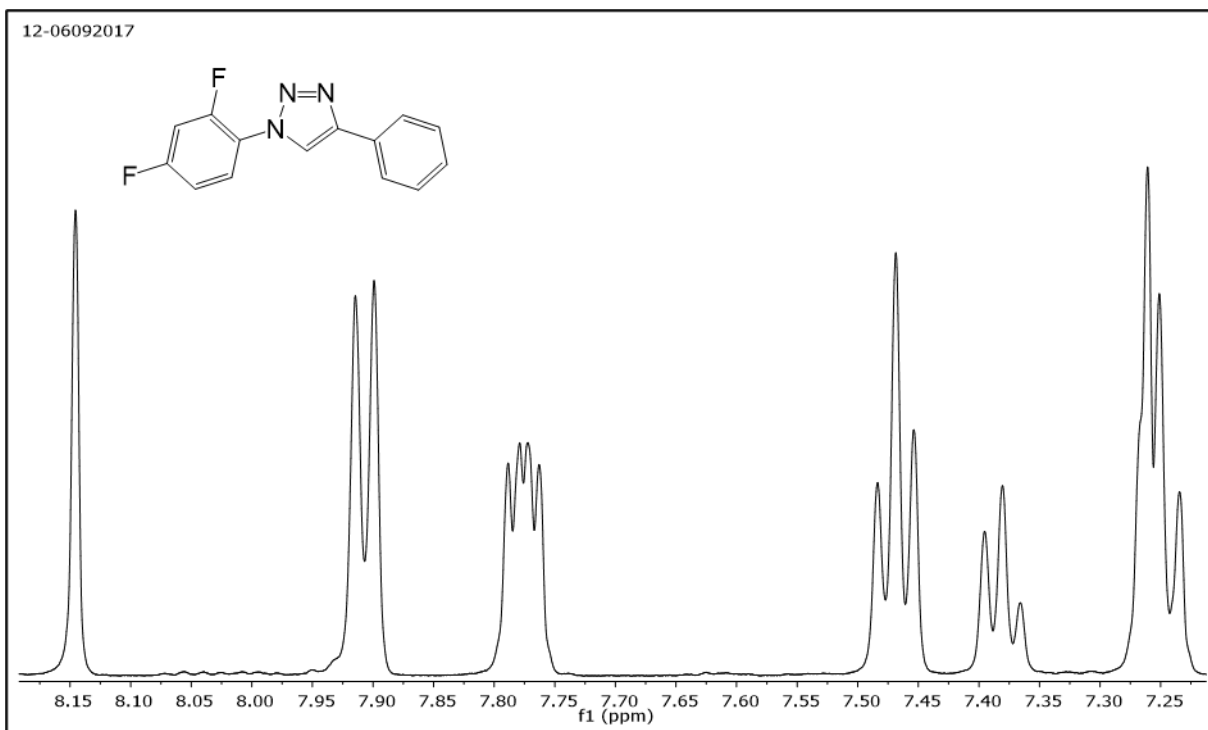


Figura 13.20. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

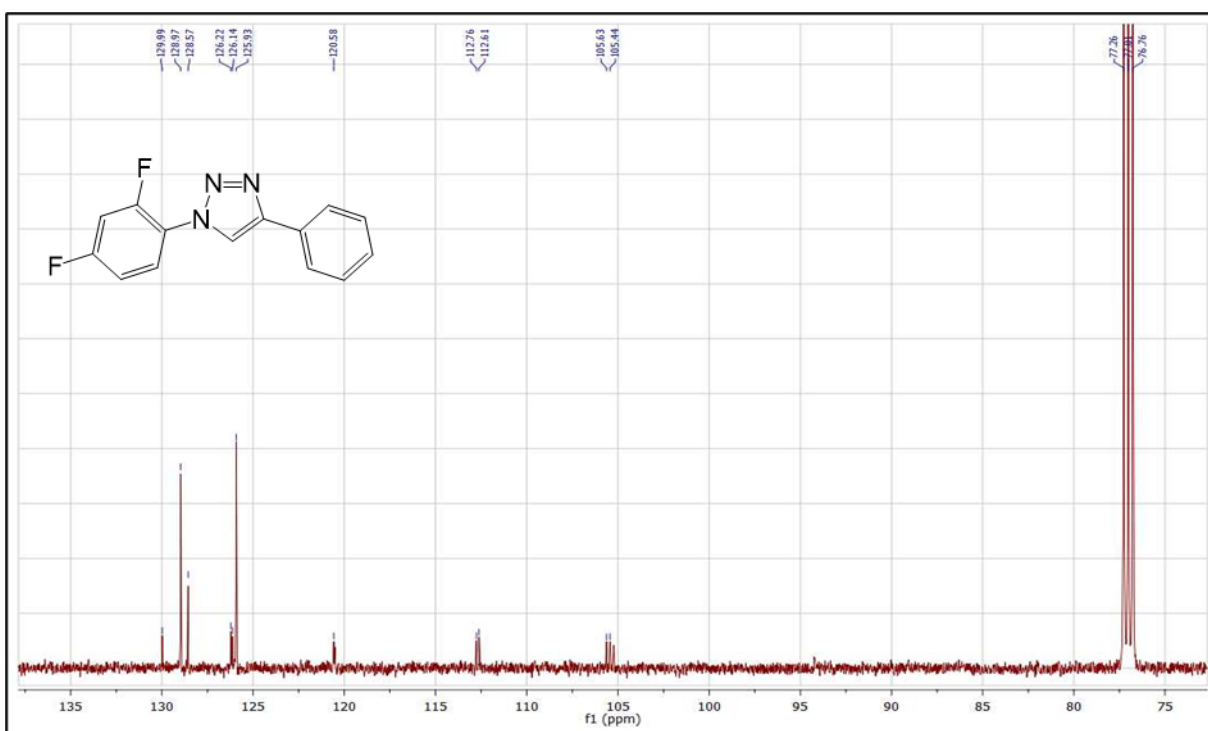
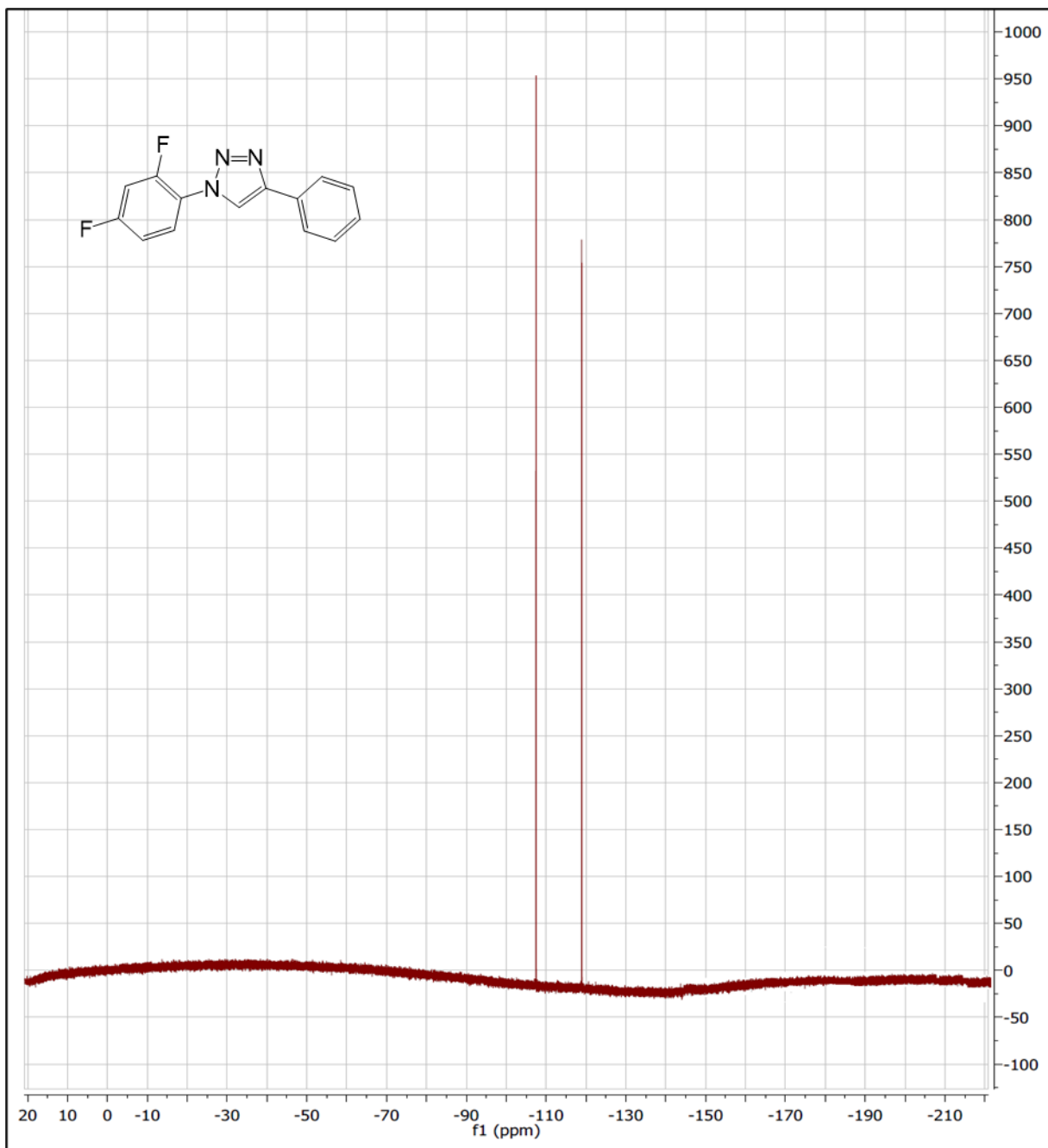


Figura 13.21. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



**Figura 13.22.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

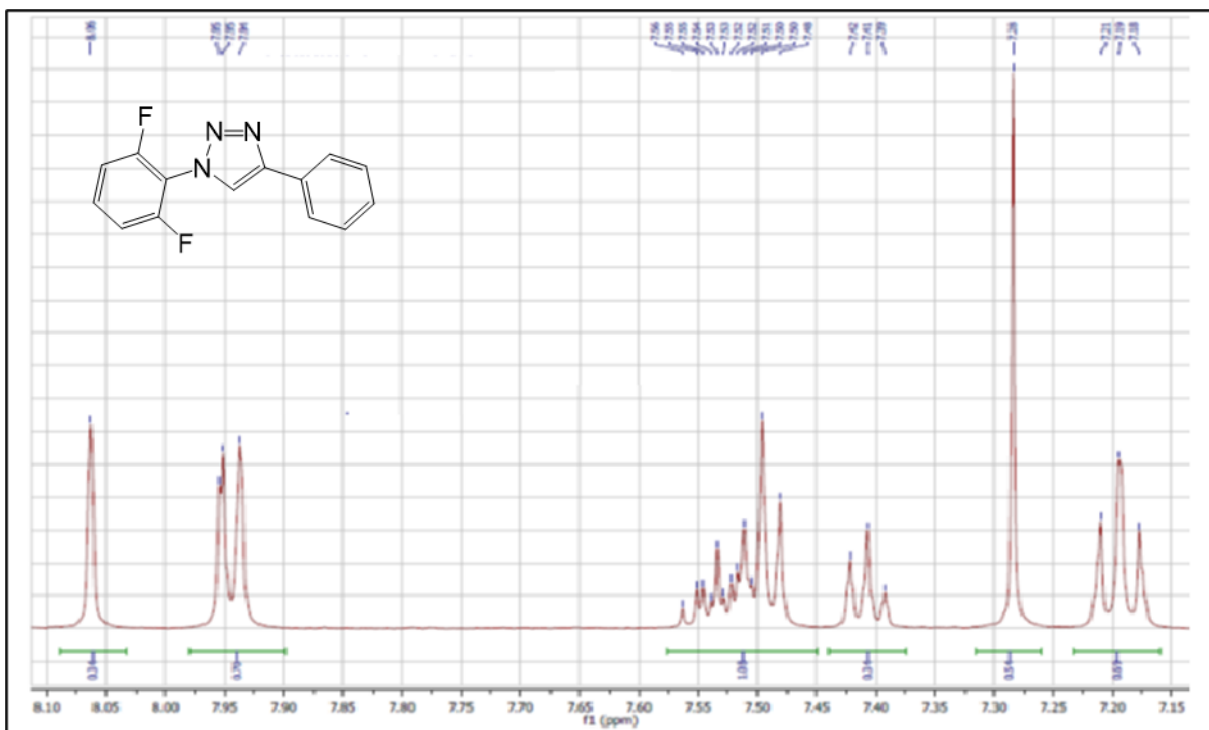


Figura 13.23. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

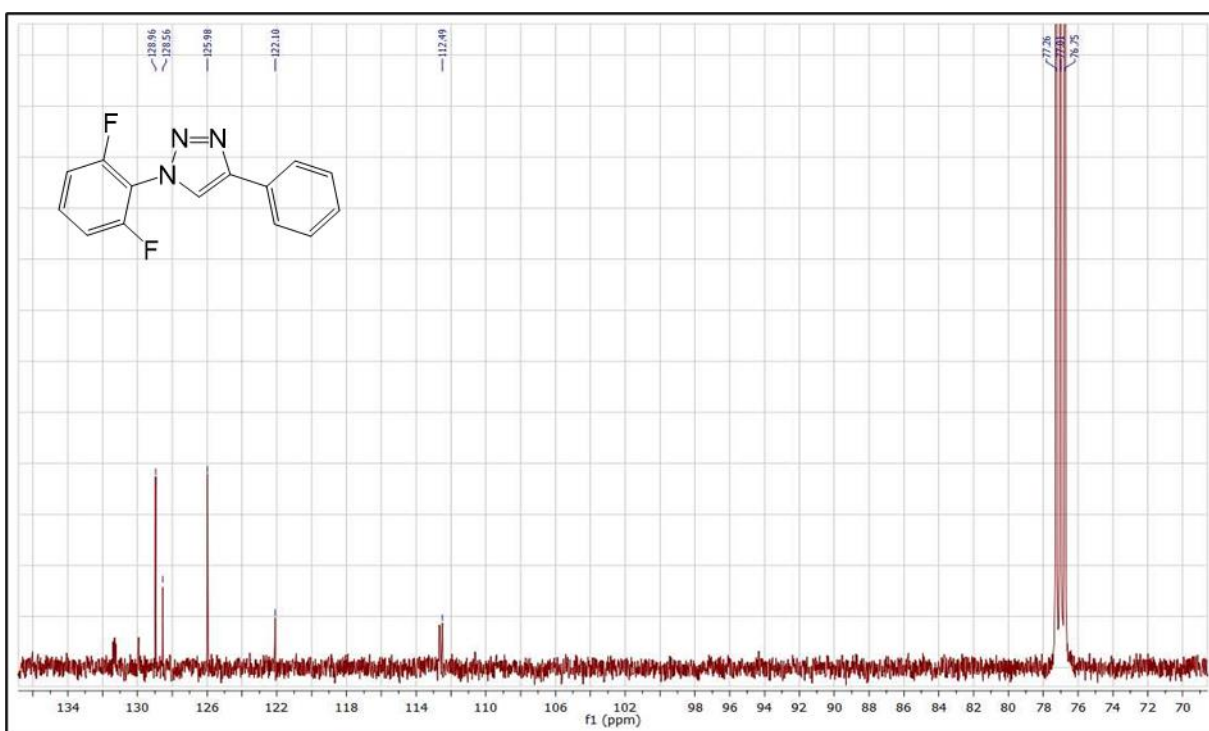
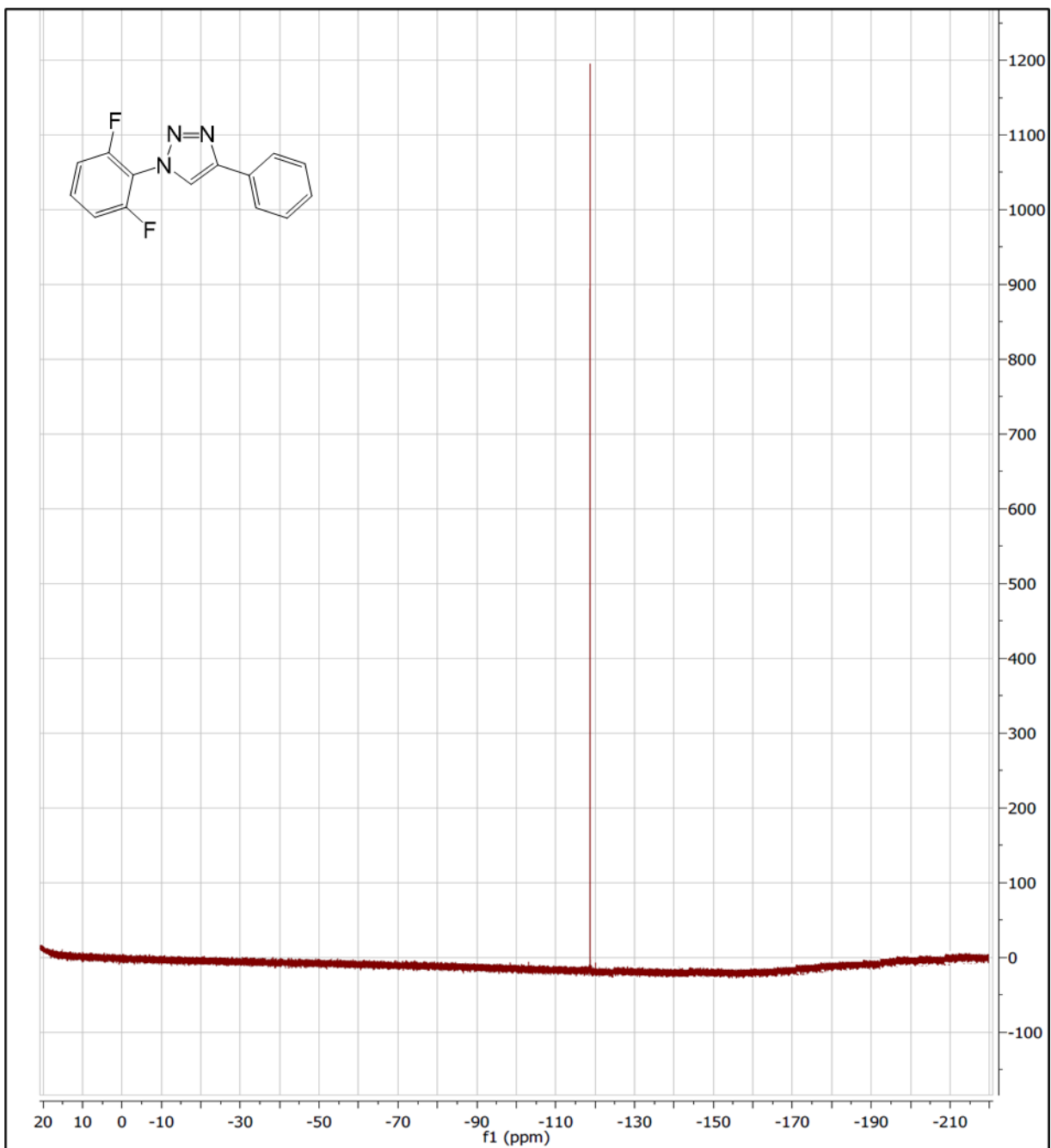


Figura 13.24. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



**Figura 13.25.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

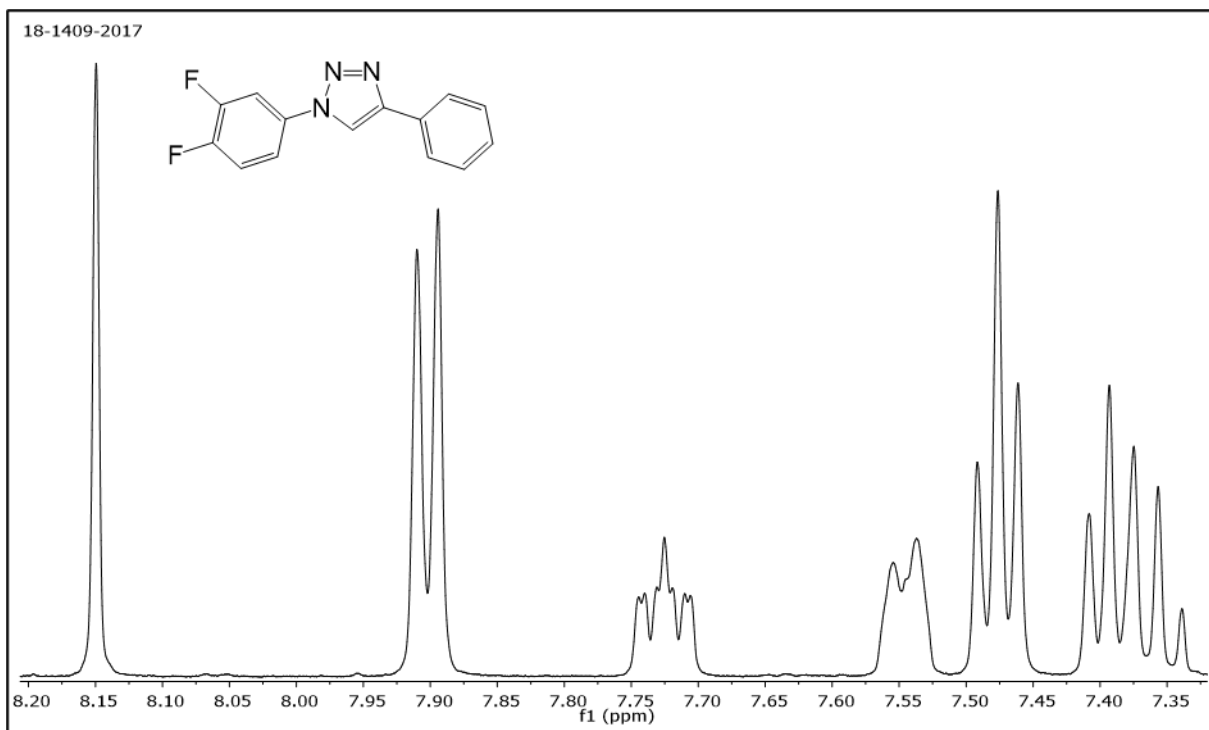


Figura 13.26. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

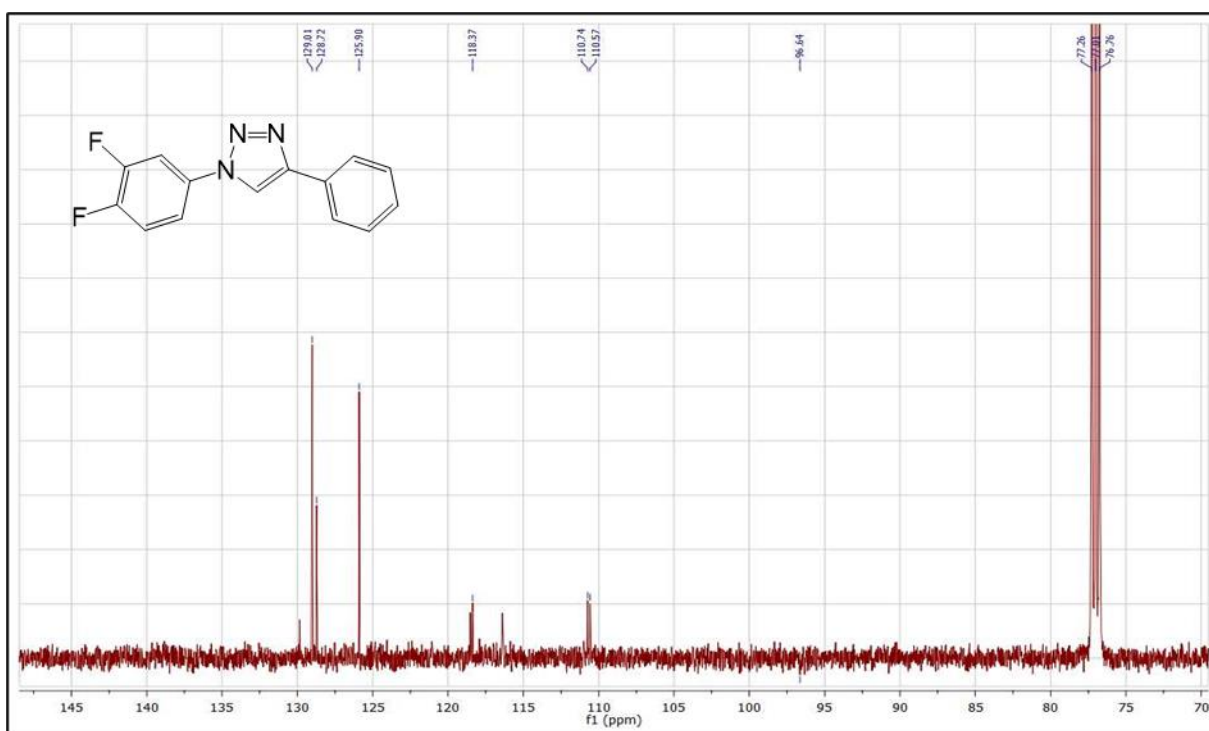
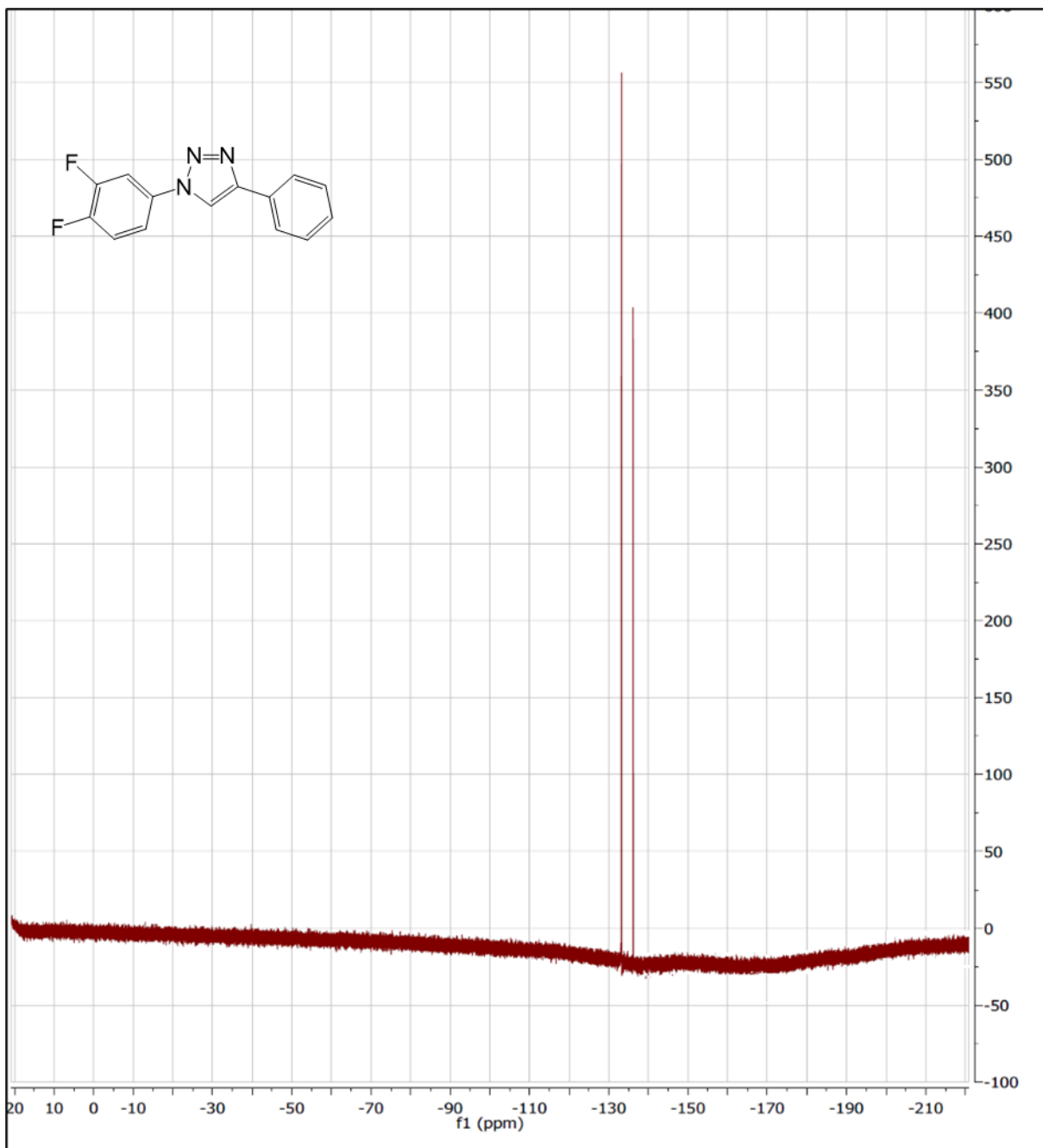


Figura 13.27. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



**Figura 13.28.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

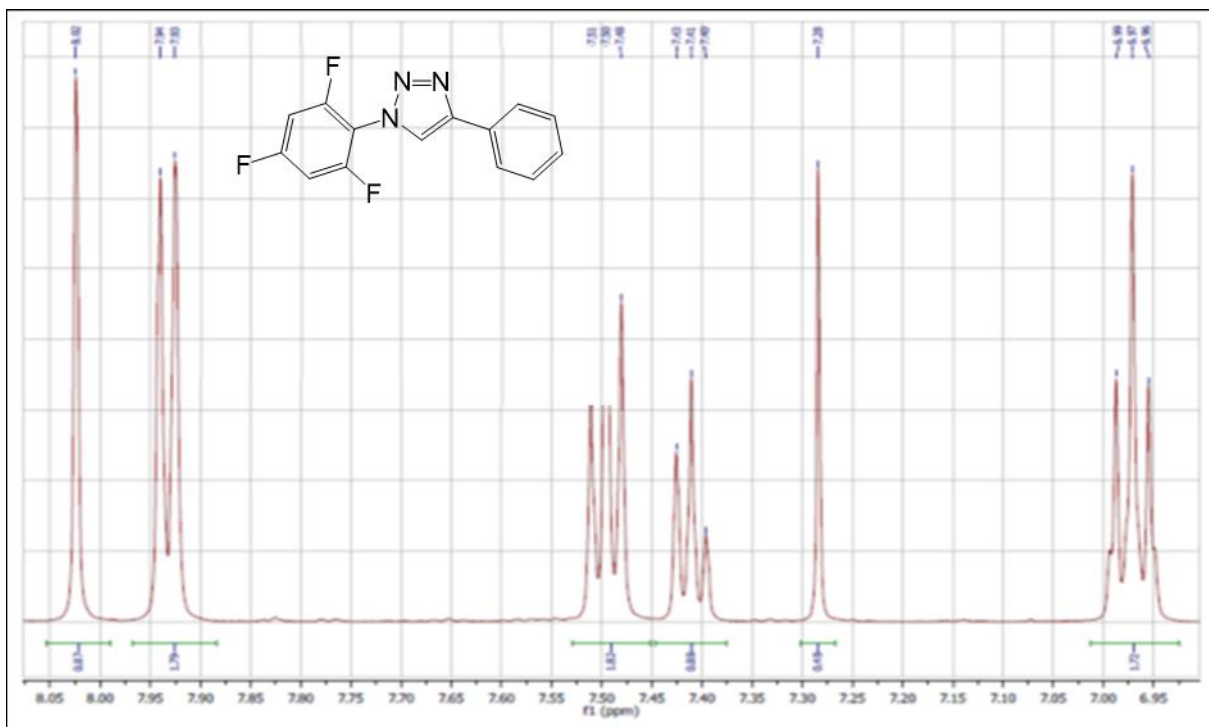


Figura 13.29. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del 1-(2,3,4-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

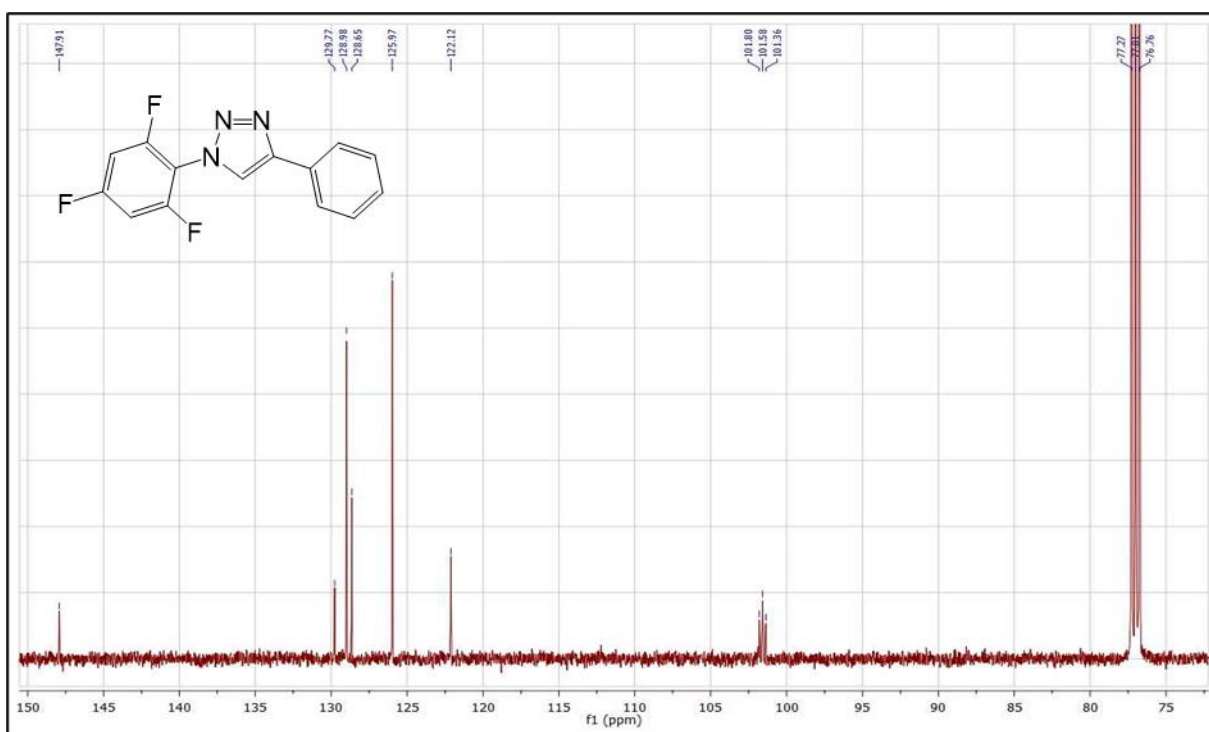
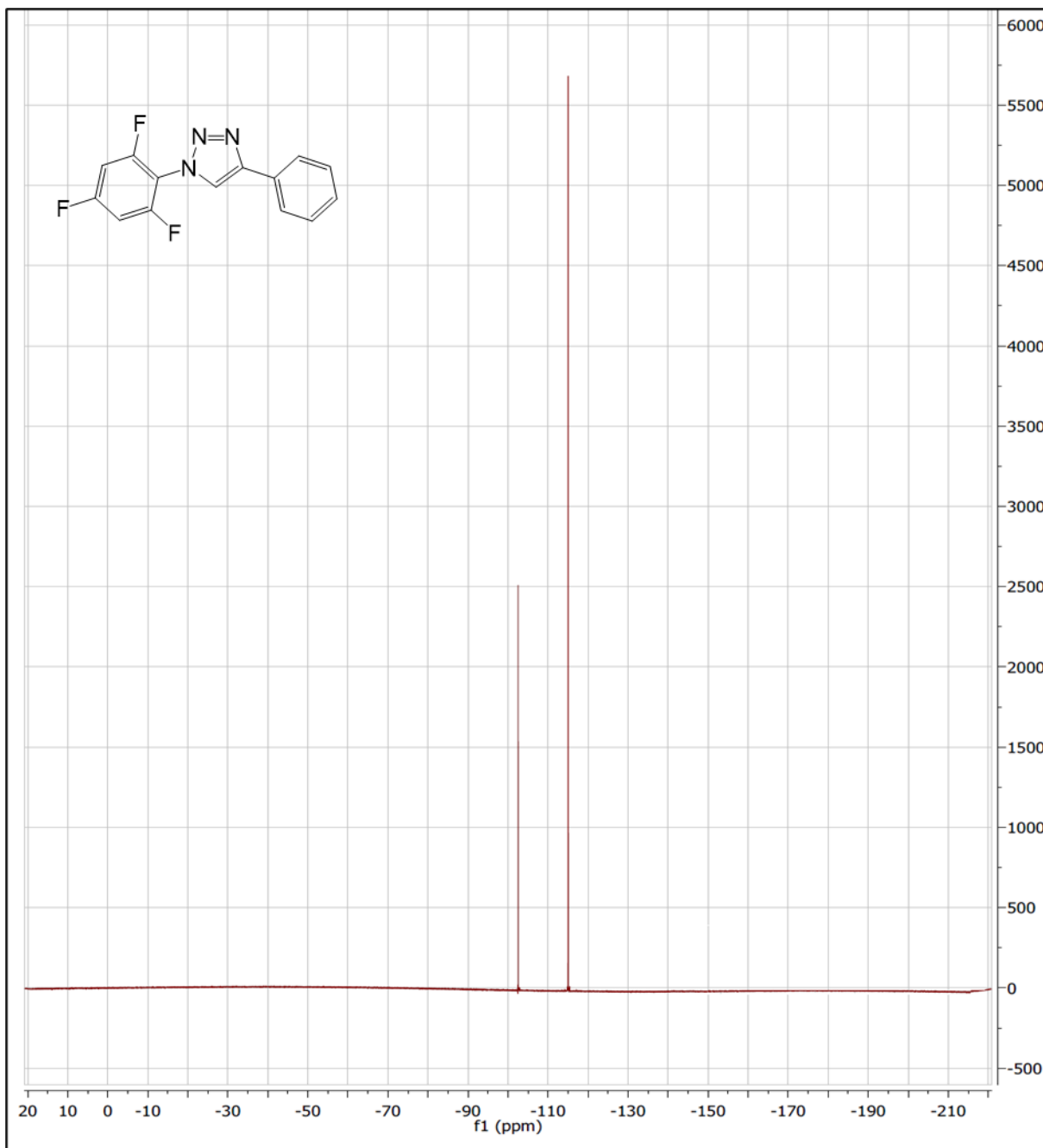


Figura 13.30. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del 1-(2,3,4-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

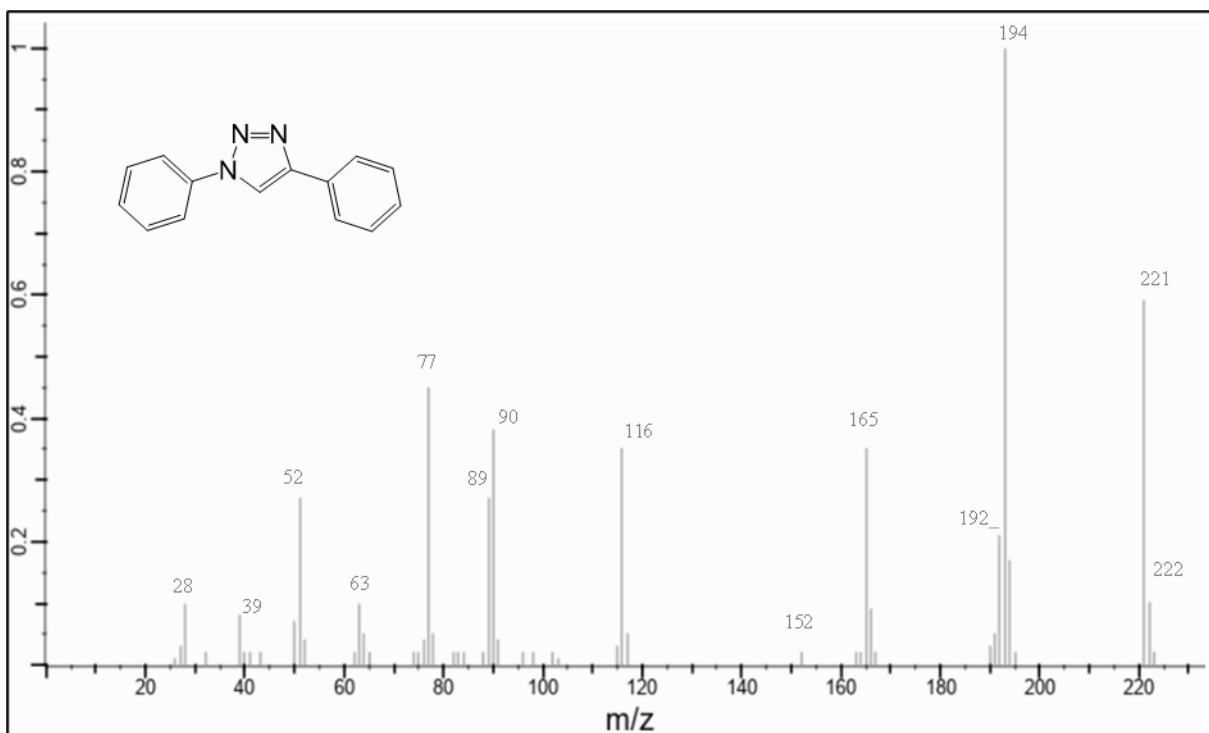




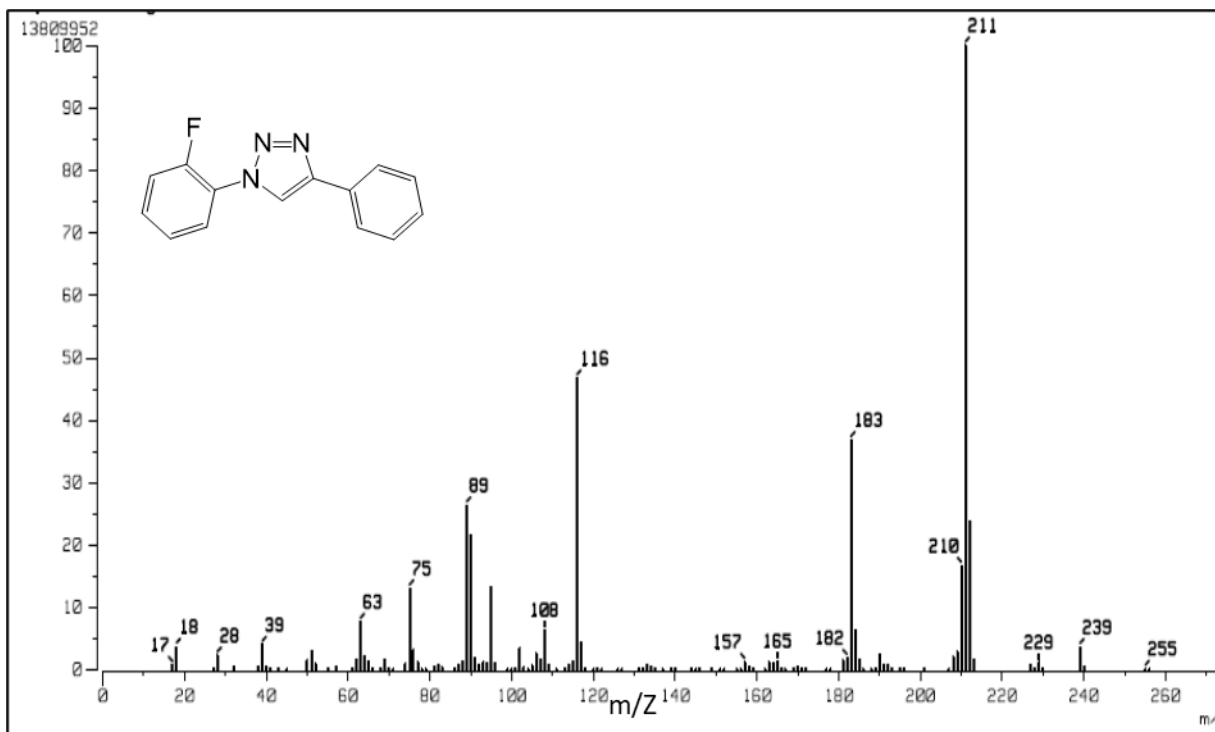
**Figura 13.31.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  del 1-(2,3,4-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

## 14. ANEXO 4. ESPECTROS DE MASAS

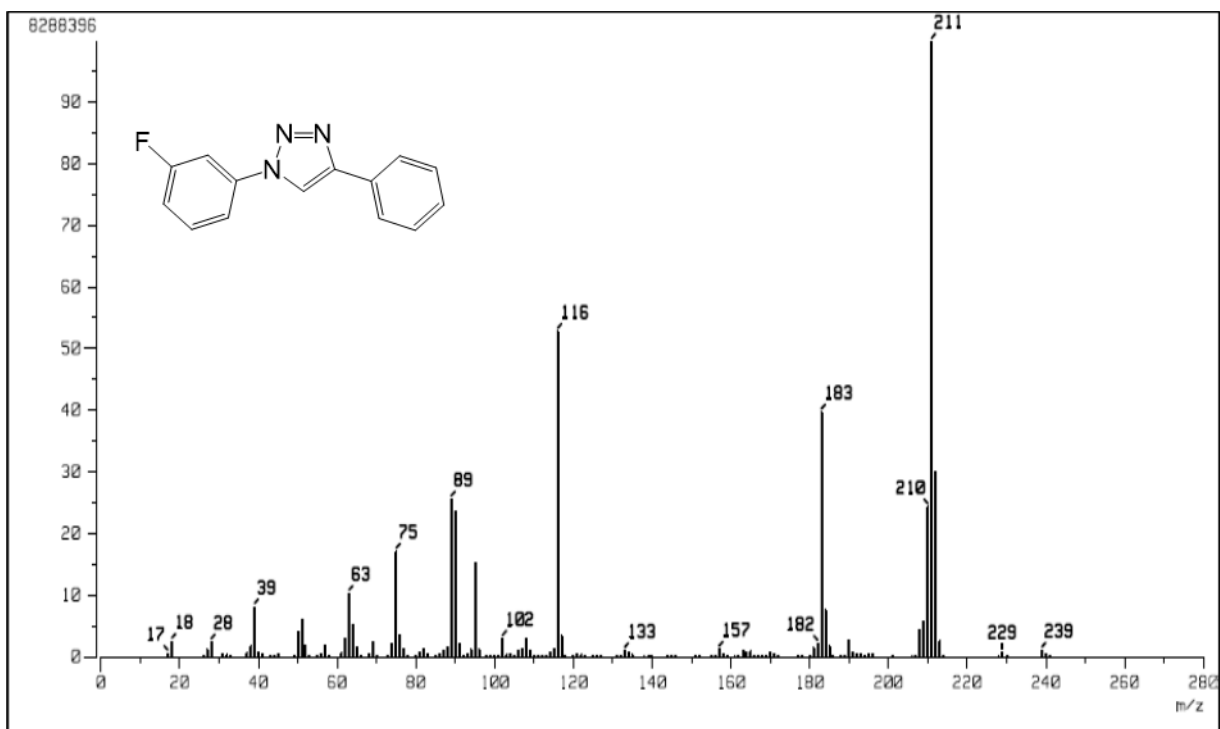
### 14.1. ESPECTROS DE MASAS DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES FLUORADOS.



**Figura 14.1.** Espectro de masas del 1,4-difenil-1,2,3-triazol.



**Figura 14.2.** Espectro de masas del 1-(2-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



**Figura 14.3.** Espectro de masas del 1-(3-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

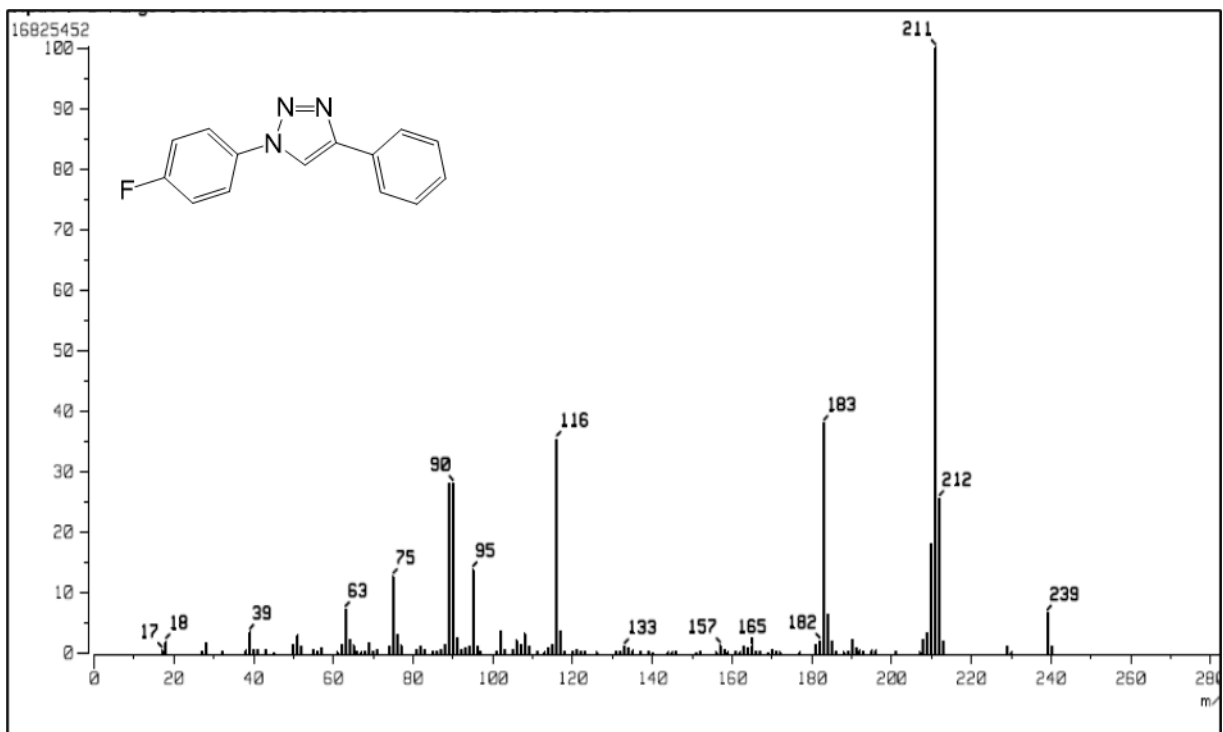


Figura 14.4. Espectro de masas del 1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

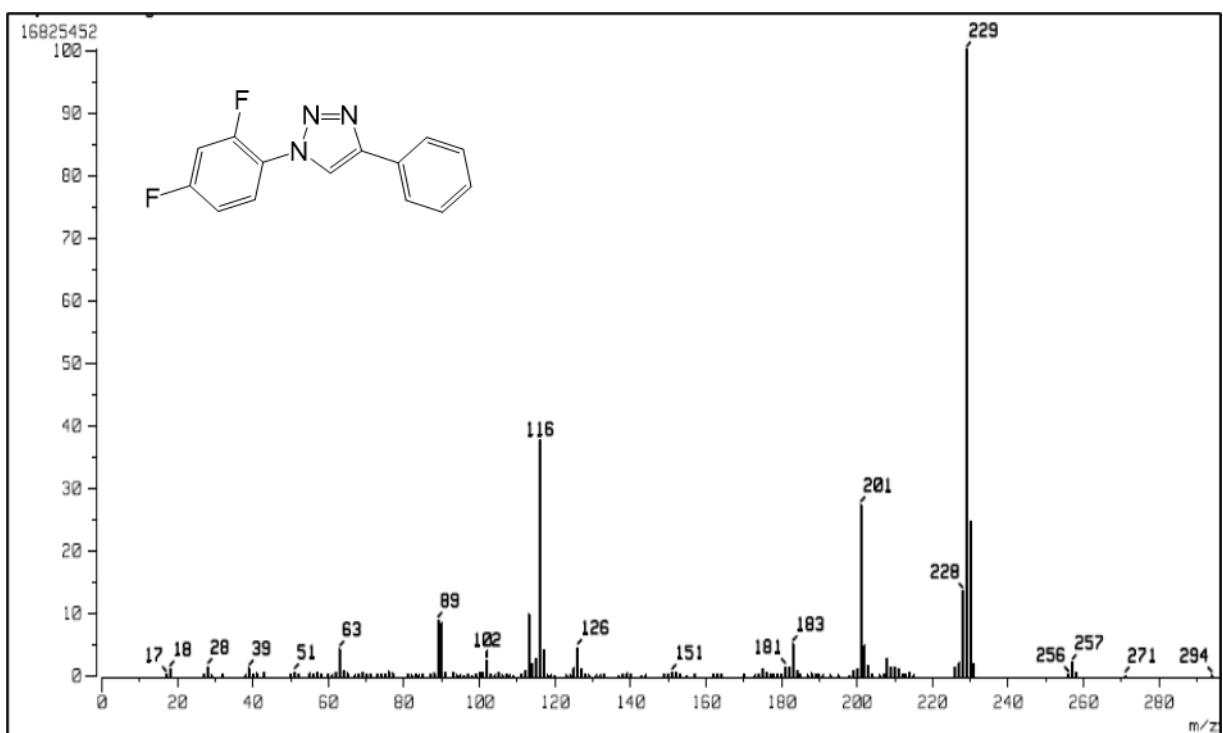


Figura 14.5. Espectro de masas del 1-(2,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

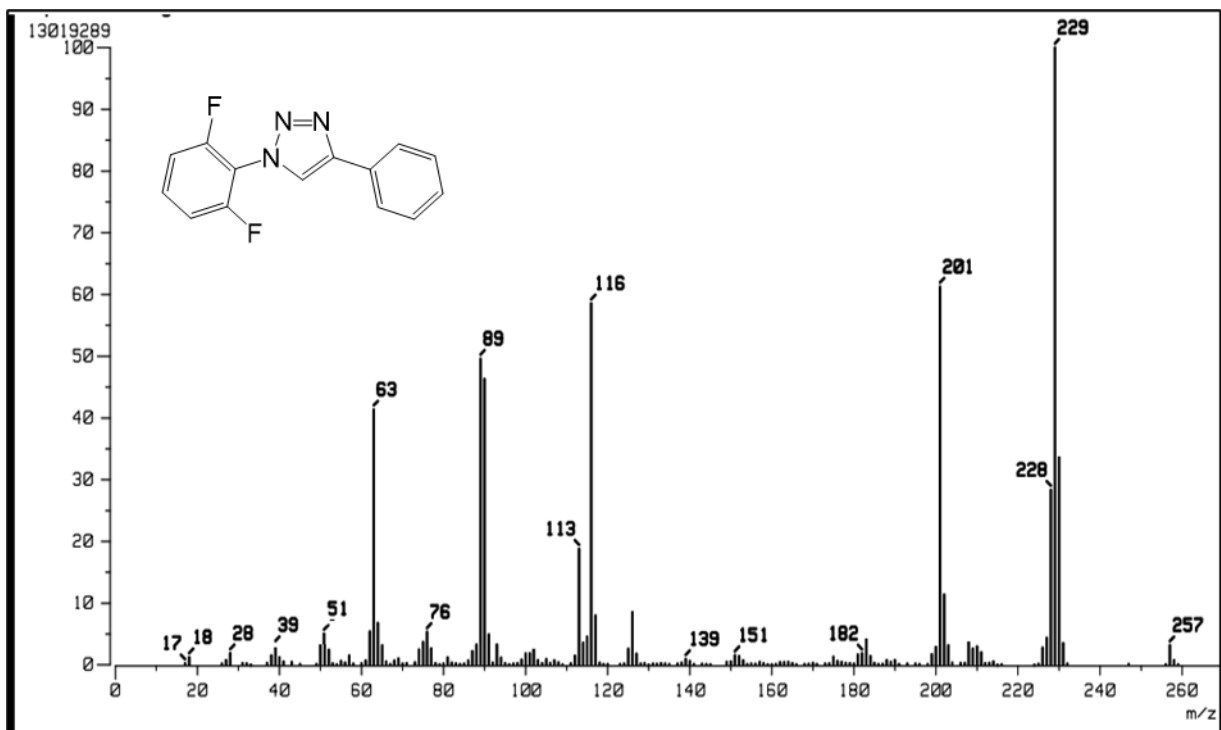


Figura 14.6. Espectro de masas del 1-(2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.

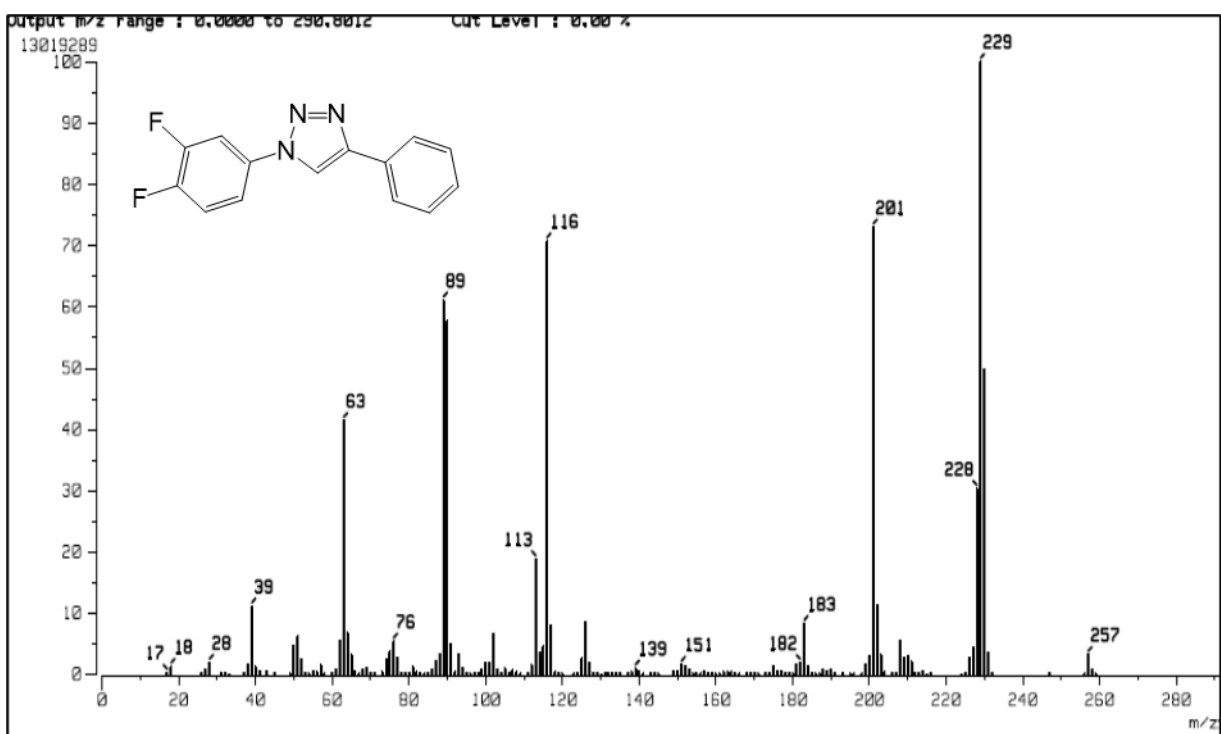
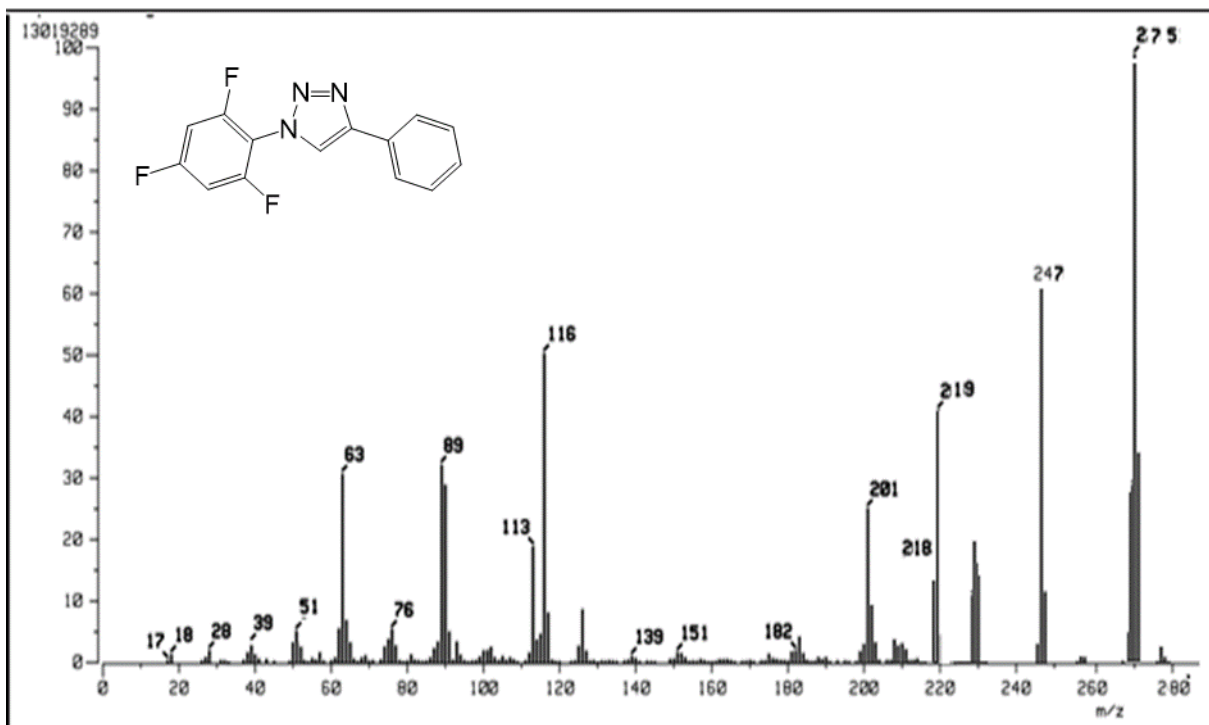


Figura 14.7. Espectro de masas del 1-(3,4-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.



**Figura 14.8.** Espectro de masas del 1-(2,4,6-trifluorofenil)-4-fenil-1,2,3-triazol.