

**UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO SANTA MARIA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA Y MEDIO AMBIENTE
CONCEPCIÓN – CHILE**



“Producción de anilinas derivadas de 4-(4-nitrofenil)-morfolina mediante hidrogenación catalítica”

MATÍAS FIERRO QUIROGA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
TÉCNICO UNIVERSITARIO EN QUIMICA, MENCIÓN QUIMICA
INDUSTRIAL**

**PROFESOR GUÍA: RAFAEL SOLAR
PROFESOR CORREFERENTE: DR. CRISTIAN CAMPOS FIGUEROA**

2019

“La duda es la madre de la invención.”

-Galileo Galilei

Agradecimientos.

Agradezco a todo aquel que confió en mí y a las personas que estuvieron a mi lado durante el proceso, ¡Gracias!

Al equipo de trabajo por el financiamiento brindado en el desarrollo de este trabajo de título programa CONICYT proyecto FONDECYT regular 1191465 y CONICYT, PAI/Concurso Nacional inserción de Capital Humano Avanzado en la Academia Convocatoria año 2017 PAI79170027

Resumen.

Este proyecto comenzó con el estudio de las condiciones aptas para la reacción principal, para así asegurar la mayor eficiencia del proceso, midiendo las variables de temperatura, presión y naturaleza del solvente, para así analizar la capacidad del catalizador de Au/ANT sobre nitro-compuestos.

Esto fue llevado a cabo bajo el alcance del proyecto FONDECYT N ° 1191465 con el nombre de “Metallic-aluminum oxide nanocomposites as novel materials for photodynamic and catalytic applications”, con el fin específico de analizar la producción de anilina a partir de NFM, NFM-F y NFM-ona, los cuales son usados como precursores farmacéuticos.

La investigación demuestra a través de un método cromatográfico la hidrogenación del radical nitro en las anteriores moléculas, comparando la misma reacción con distintas condiciones de operación como método de análisis para finalmente aplicarlo a las tres moléculas de interés

Siglas

NFM: 4- (4-nitofenil) morfolina

NFM-F: 4-(2-Fluoro-4-nitrofenil) morfolina

NFM-ona: 4- (4-nitofenil) morfolina-3-ona

AU/TNT: oro soportado en nanotubos de titanio

MAn: Morfolinaanilina

NO₂: Dióxido de nitrógeno

TiO₂: Dióxido de titanio

FeO₃: Trióxido de hierro

N₂: Nitrógeno molecular

H₂: Hidrogeno molecular

O₂/N₂: Aire sintético

C₁₀H₁₂O₃: ácido carbónico

Simbología

°C: grados Celsius

μL: microlitro

μm: micrómetro

Bar: unidad de presión

°C/min: grados Celsius por minuto

mg: miligramos

mm: milímetro

g/mol: masa molar

g/ml: gramo por mililitro

rpm: revoluciones por minuto

Índice temático

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos	3
CAPITULO I: MARCO TEÓRICO	4
1. Química orgánica	5
1.1 Hidrocarburos	5
1.2 Hidrocarburos aromáticos.....	6
1.2.1 Nitroarenos.....	6
1.2.2 Moléculas de interés	8
1.3 Grupos funcionales.....	9
1.3.1 Aminas	9
1.3.2 Anilinas	10
2. Condiciones controlables	10
2.1 Temperatura.....	10
2.2 Solvente	11
3.1 Propiedades de interés.....	13
3.1.1 Actividad catalítica.....	13
3.1.2 Selectividad	13
3.1.3 Estabilidad.....	13
3.2 Hidrogenación catalítica	14
3.2.1 Mecanismo	15
CAPITULO II: METODOLOGÍA Y MATERIALES	16
1.1 Análisis cromatográfico.....	17
1.1.1 Cromatografía de columna.....	17
1.1.2 Cromatografía planar	17
1.2 Cromatografía de gases	17
1.2.1 Gas portador	18
1.2.2 Muestra	19
1.2.3 Temperatura	19
1.2.4 Analito	20
1.3 Programa cromatográfico	20
1.4 Evaluación de la actividad catalítica	21
2.1 Materiales y reactivos.....	22
2.1.1 Material volumétrico	22
2.1.2 Reactivos.....	22
2.1.3 Instrumentos y equipos	23
2.2 Preparación de la muestra.....	23

CAPITULO III: RESULTADOS	24
1. Evaluación de las condiciones de reacción.	25
1.1 Temperatura.....	25
1.2 Solvente	27
2. Producción de anilinas	29
2.1 4- (4-nitofenil) morfolina.....	29
2.2 4-(2-Fluoro-4-nitrofenil) morfolina.....	30
2.3 4- (4-nitofenil) morfolina-3-ona.....	30
CONCLUSIÓN	31
BIBLIOGRAFÍA	32

Índice de figuras

Figura 1: Estructura química del benceno.....	6
Figura 2: Estructura química de nitrocompuestos.....	7
Figura 3: Mecanismo de reacción, moléculas de interés.....	8
Figura 4: Clasificación amidas.....	9
Figura 5: Grafico, efecto de temperatura.....	10
Figura 6: Velocidad de reacción catalizada.....	12
Figura 7: Mecanismo de hidrogenación.....	15
Figura 8: Cromatografía planar	17
Figura 9: Cromatografía de gases.....	18
Figura 10: Cromatógrafo Hewlett Packard (HP) 4890.....	18
Figura 11: Método cromatográfico.....	20
Figura 12: Reactor batch modelo Parr® 5513.....	21
Figura 13: Tiempos de retención.....	21
Figura 14: Formulas empleadas.....	22
Figura 15: Evaluación de temperatura.....	25
Figura 16: Efecto temperatura 100°C.....	26
Figura 17: Efecto temperatura 50°C.....	26
Figura 18: Efecto temperatura 120°C.....	26
Figura 19: Evaluación del solvente.....	27
Figura 20: Efecto de 40ml agua.....	27
Figura 21: Efecto de 28ml agua/ 12ml etanol.....	28
Figura 22: Efecto de 20ml agua/ 20ml etanol.....	28
Figura 23: Efecto de 12ml agua/ 28ml etanol.....	28

Figura 24: Efecto de 40ml etanol.....	29
Figura 25: Conversión NFM.....	29
Figura 26: Conversión NFM-F.....	30
Figura 27: Conversión NFM-ona.....	30

INTRODUCCIÓN

La química verde es sinónimo de salud y de sostenibilidad ambiental, está orientada a buscar nuevas formas de sintetizar sustancias químicas para lograr procesos más amigables con la salud del operador y el entorno en que está inmerso. Su objetivo principal es encontrar alternativas de propuestas conforme a la química tradicional, teniendo en consideración el posible impacto que puede implicar el manejo de sustancias, ya sea a nivel ambiental o humano, por lo que supone una diferencia clave con respecto a la química convencional.

Al ofrecer alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, la química verde promueve la prevención de la contaminación a nivel molecular.

El concepto de química verde o también conocida como química sostenible, nos descubre un lado mucho más amable de esta ciencia, sobre todo, gracias a su enfoque, que ayuda a ahorrar recursos y también a preservarlos, obtener beneficios de la misma que nos permitan llevar una vida más amena en un entorno menos contaminante. Propuestas de un menor uso del agua y de energía, hacen posible la reducción del impacto ambiental; en torno a los químicos una vez usados, es posible recuperarlos con el fin de hacer más sostenibles los procesos productivos, maximizando las capacidades de dichas sustancias. Así como también, en el diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso o la generación de sustancias peligrosas. La química verde se aplica en todo el ciclo de vida de un producto químico, incluyendo su diseño, fabricación y utilización.

Las soluciones que ofrece la química verde incluyen la sustitución de las sustancias químicas peligrosas por alternativas seguras. En enero de 2010, la BlueGreen Alliance y el Sindicato Internacional de Empleados de Servicios (SEIU, Service Employees International Union) publicaron un informe sobre cómo la limpieza de las oficinas con productos químicos más seguros se puede combinar con un cambio al turno de día en el sistema de limpieza.

[4] Por otro lado la compañía química líder a nivel internacional BASF, en conjunto con la Universidad de las Américas Puebla, desde hace 4 años motiva y reconoce la creación de este tipo de proyectos por parte jóvenes científicos, por medio del **Premio BASF – UDLAP en Química Sustentable**. El concurso tiene como objetivo apoyar el trabajo de

jóvenes químicos que realizan aportaciones científicas en el ámbito de la química sustentable, e impulsar actividades dirigidas al mejoramiento e innovación del área.

Diseño de procesos limpios y sostenibles en la química verde a partir de catalizadores y nanocatalizadores de nueva generación: el ganador del primer lugar, a cargo de la Doctora Araceli Martínez Ponce. Se trata de la elaboración de procesos para degradar hule natural, hule industrial y de desecho, para la obtención de productos con alto valor comercial. El proyecto también consiste en la elaboración de materiales biodegradables a partir de materias primas naturales y renovables, pudiendo sustituir de esta forma aquellos materiales que no sufren una degradación biológica y desarrollando así procesos limpios y sostenibles.

La biorrefinación de biogás producido en digestores anaerobios empleando microalgas alcalófilas: el ganador del segundo lugar, a cargo del Doctor Armando González Sánchez. El proyecto consiste en el desarrollo y evaluación de un proceso de captura de CO₂ y nutrientes procedentes de la digestión anaerobia de residuos orgánicos basados en la utilización de microalgas alcalófilas.

Captura de CO₂ utilizando materiales absorbentes preparados con residuos de nejayote y de caolín: el ganador del tercer lugar, a cargo del Doctor Fabricio Espejel Ayala. El proyecto logró recuperar calcio del nejayote y silicio de los residuos del procesamiento de caolín en México. Con estos elementos se preparó silicato de calcio, el cual se utilizó para la captura de CO₂.

Esta iniciativa, destaca el uso de la química verde para incentivar la aplicación de esta, para así lograr un mejoramiento continuo dentro de los procesos utilizados día a día en el desarrollo humano.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar condiciones de operación en el proceso de la producción de anilina con respecto a nitroarenos

Objetivos específicos

- Determinar la temperatura ideal de la hidrogenación catalítica de nitroarenos.
- Evaluar la condición del solvente dentro de la reacción.

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

1. Química orgánica

[6] Existen más de 50 millones de compuestos orgánicos conocidos, donde su estructura molecular está conformada principalmente de carbono, donde se producen enlaces tipo C-C o C-H, cada una de estas moléculas tiene propiedades físicas únicas, como sus puntos de fusión y ebullición, cada uno con una reactividad química distintiva.

La complejidad y la variabilidad de estas moléculas radica en el átomo de carbono y su posición consecuente en la tabla periódica; como elemento del grupo 4A el carbono puede compartir cuatro electrones de valencia y formar cuatro enlaces covalente con gran fuerza, además estos átomos pueden unirse entre ellos y formar largas cadenas y anillos

Gran parte de los compuestos orgánicos tienen los puntos de fusión y ebullición por debajo de los 300 °C, aunque existen excepciones. Por lo general, los compuestos orgánicos se disuelven en disolventes no polares (líquidos sin carga eléctrica localizada) como el octano o el tetracloruro de carbono, o en disolventes de baja polaridad, como los alcoholes, el ácido etanoico (ácido acético) y la propanona (acetona). Los compuestos orgánicos suelen ser insolubles en agua, un disolvente fuertemente polar.

1.1 Hidrocarburos

Este tipo de moléculas orgánicas son muy simples y pueden ser considerados como las sustancias principales de las que se derivan todos los demás compuestos orgánicos. Los hidrocarburos se clasifican en dos grupos principales, de cadena, abierta y cíclicos. En los compuestos de cadena abierta que contienen más de un átomo de carbono, los átomos de carbono están unidos entre sí formando una cadena lineal que puede tener una o más ramificaciones. En los compuestos cíclicos, los átomos de carbono forman uno o más anillos cerrados. Estos se suelen clasificar en compuestos saturados e insaturados, aquellos que solo tienen enlaces sencillos C-C y C-H y, por tanto, contienen al máximo número posible de hidrogeno por carbono caben en la definición de saturados, por el contrario, aquellos compuestos insaturados poseen doble o triple enlaces su cadena carbonada. [7]

1.2 Hidrocarburos aromáticos

Son hidrocarburos de cadena cerrada que contienen dobles enlaces alternados o conjugados. La existencia de estos dobles enlaces conjugados en su molécula les confiere una gran estabilidad y hace que sus propiedades químicas sean muy particulares. Además existe una teoría ideada por el físico alemán Erich Huckel en 1931 para definir las moléculas aromáticas, la regla $4n + 2$ de Huckel dice que una sustancia aromática debe poseer un sistema de conjugación monocíclico plano y si este posee $4n + 2$ electrones, donde n es un número entero ($n = 0, 1, 2, 3, \dots$), es decir aquellas que moléculas con 2, 6, 10, 14 (...) electrones entran en la definición de aromáticos.

El más importante de todo ellos es el benceno, es muy versátil y de mucha importancia en la química ya que de él surgen algunos compuestos usados en principalmente como material de partida en la fabricación de plásticos, lubricantes, cauchos, colorantes, fármacos y pesticidas derivados del mismo, este posee una fórmula molecular de C_6H_6 , esta consiste en un anillo cerrado de seis átomos de carbono unidos por enlaces químicos que resuenan entre uniones simples y dobles. Cada átomo de carbono está a su vez unido a un átomo de hidrógeno.

La figura (1) muestra todos los átomos de carbono e hidrógeno y cómo se unen entre sí.

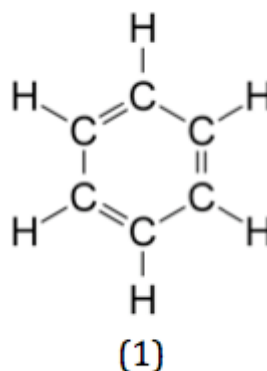


Figura 1: estructura química del benceno.

1.2.1 Nitroarenos

Los nitroarenos son compuestos orgánicos que se considera derivado de los hidrocarburos, en su estructura contienen el grupo nitro ($R-NO_2$). La palabra areno

se ocupa para hacer alusión a la familia de los aromáticos, por lo que nitroareno es otra forma de nombrar a los nitrocompuestos.

Con respecto a su nomenclatura, estos se nombran como sustituyentes del hidrocarburo que proceden, indicando con el prefijo nitro y un número localizador, su posición en la cadena carbonatada. Las instauraciones tienen preferencia sobre el grupo nitro. Algunos ejemplos de este tipo de compuestos son:

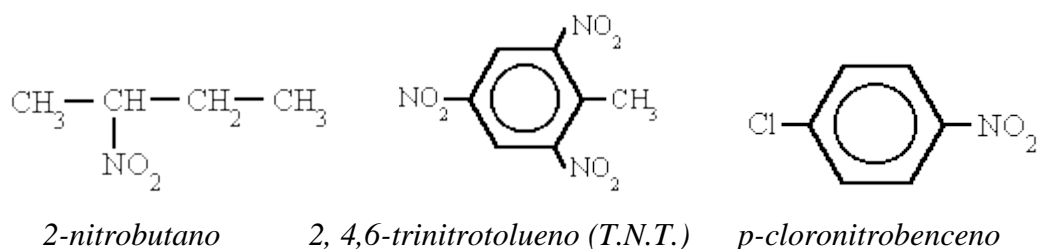


Figura 2: Estructura de nitrocompuestos.

Para la formación de un nitrocompuesto los anillos aromáticos pueden nitrarse por la reacción con una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico concentrados, el electrófilo es el ion nitronio (NO_2^+) el cual se genera a partir de HNO_3 por protonación y pérdida de agua. El ion nitronio reacciona con el benceno para producir un carbocatión intermediario y la pérdida del ion H^+ que genera un producto de sustitución neutra, conocido como, nitrobenzeno.

A menudo son altamente explosivos, por lo que la presencia de impurezas o una manipulación inapropiada pueden fácilmente desencadenar una descomposición exotérmica violenta.

Las propiedades más características de los nitrocompuestos derivan de la polaridad que presenta el grupo nitro $-\text{NO}_2$. Esto origina que, si la cadena carbonada (hidrófoba) no es muy grande, sean solubles en agua. Por otro lado, tendrán puntos de fusión y de ebullición más elevados que los correspondientes hidrocarburos de análoga masa molecular. Muchos de los explosivos utilizados en demoliciones de edificios y en otras explosiones controladas (obras de ingeniería civil, minería, etc.) son nitrocompuestos.

1.2.2 Moléculas de interés

Para la producción de anilina a través de hidrogenación catalítica, esta debe contar con sustrato que cumpla con las condiciones suficientes para que esto se lleve a cabo, la morfolina que contiene tanto el grupo funcional amino como el éter, entra en composición para formar lo que conocemos como nitrofenilmorfolina, cuya distinción se aplica con respecto al radical que se encuentra en el anillo aromático del benceno, que constituye entonces la molécula. En la siguiente imagen se detallan los mecanismos de reacción, en el que participan diferentes sustratos con una estructura mayoritariamente igual, pero con un mismo objetivo, ser precursores farmacéuticos para la producción de medicamentos especializados. Las moléculas empleadas son 4-(4-nitrofenil) morfolina (NFM); 4-(2-Fluoro-4-nitrofenil) morfolina (NFM-F); 4-(4-nitrofenil) morfolina-3-ona (NFM-ona) respectivamente

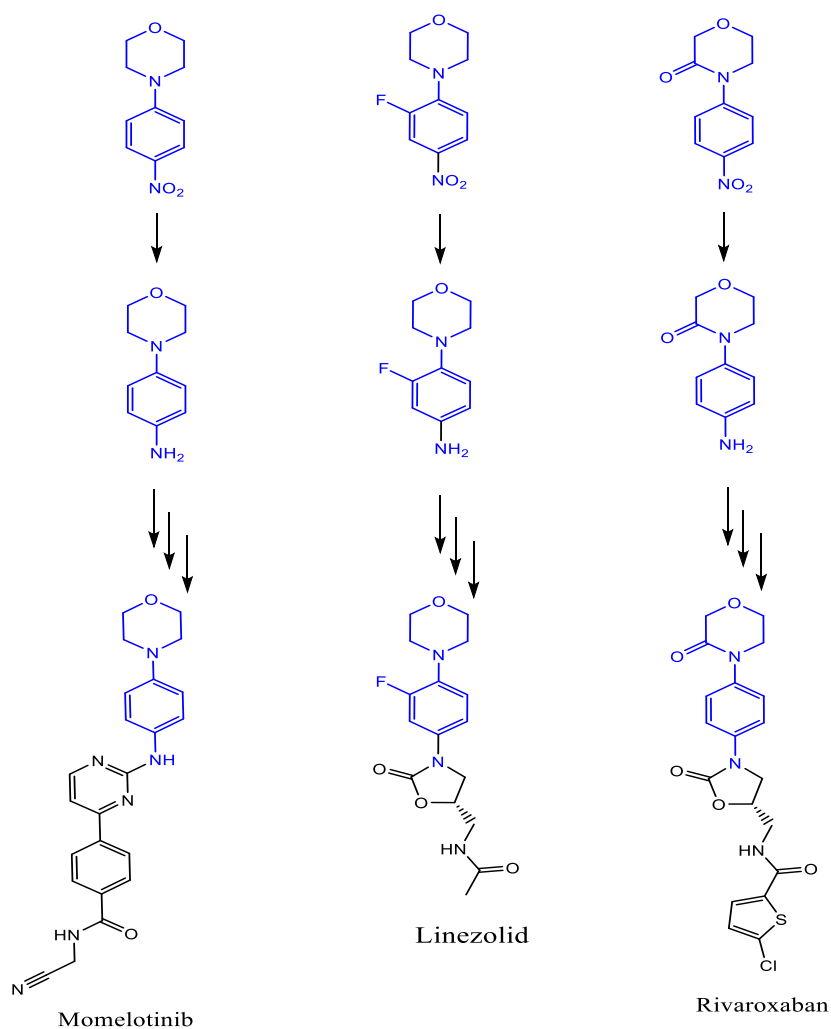


Figura 3: Mecanismo de reacción, moléculas de interés

1.3 Grupos funcionales

Se entiende como grupos funcionales, a las características estructurales que hacen posible la clasificación de los compuestos en familias. Un grupo funcional se trata de los átomos que conceden las propiedades químicas y la reactividad a los compuestos orgánicos. Estos átomos están unidos a una cadena carbonada, asociándose al resto de la molécula mediante enlaces covalentes.

Existen 8 grupos funcionales orgánicos, que en ellos destacan la presencia del grupo hidroxilo (OH) además de la estructura orgánica de carbono e hidrogeno, como por ejemplo, alcoholes, cetonas, aldehídos. Por otro lado, con la existencia del átomo de nitrógeno, destacan grupos como las aminas y amidas; el siguiente estudio enfoca la atención especialmente en una molécula con nitrógeno en su estructura.

1.3.1 Aminas

Las aminas son derivados orgánicos del amoniaco de la misma manera en la que los alcoholes y los ester eson derivados orgánicos del agua. Al igual que el amoniaco, las aminas contienen un átomo de nitrógeno con un par de electores no enlazados, lo que hace a las aminas básicas y nucleofílicas. Según el número de hidrógenos que se sustituyan se denominan aminas primarias, secundarias o terciarias.

Estas se encuentran distribuidas ampliamente en todos los organismos vivos, una de las más características (trimetilamina) es la que encontramos en los tejidos animales, que en parte son responsable parcialmente del olor distintivo e inconfundible del pescado. Según el número de hidrógenos que se sustituyan se denominan aminas primarias, secundarias o terciarias.

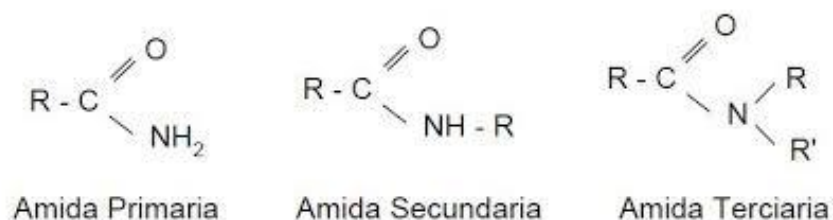


Figura 4: Clasificación de amidas

1.3.2 Anilinas

La anilina, fenilamina o aminobenceno es un compuesto orgánico, líquido entre incoloro y ligeramente amarillo de olor característico. No se evapora fácilmente a temperatura ambiente. La anilina es levemente soluble en agua y se disuelve fácilmente en la mayoría de los solventes orgánicos. [3]

Su estructura atómica está compuesta por un anillo de benceno con un radical amino, y su fórmula química corresponde a $C_6H_5NH_2$.

2. Condiciones controlables

En el mundo de las reacciones químicas existen múltiples factores que inciden directamente en la factibilidad, rendimiento y el tipo de reacción que se quiera llevar a cabo, estos serán en función a la temperatura, presión y concentraciones de las distintas sustancias que se ocupan.

2.1 Temperatura

Esta es la variable encargada de medir la cantidad de energía que se entrega al medio, por consecuencia, es la que se encarga de determinar la cinética de la reacción. Dentro del medio de reacción, las moléculas de reactivo absorben la energía térmica de su entorno. Esta energía térmica acelera el movimiento de las moléculas de reactivo, incrementa la frecuencia y la fuerza de sus colisiones, y también agita los átomos y enlaces dentro de las moléculas individuales, por lo que aumenta la probabilidad de que los enlaces se rompan.

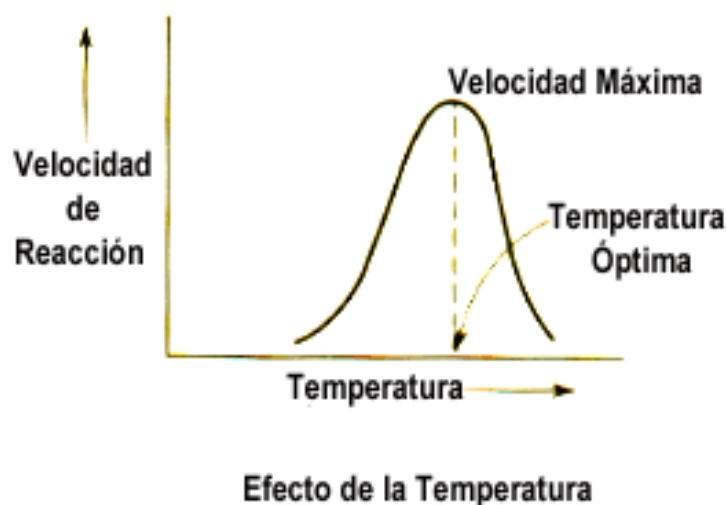


Figura 5: Efecto de temperatura.

2.2 Solvente

Una solución es una mezcla homogénea de especies químicas dispersas a escala molecular. Según esta definición, una solución es una fase simple, Una solución puede ser gaseosa, solida o liquida. Las soluciones binarias están compuestas por dos constituyentes, las soluciones terciarias por tres, las cuaternarias por cuatro.

Durante la reacción los iones que lo conforman se separan y rodean las moléculas del soluto, con el fin de obtener un medio óptimo para el proceso, esto es conocido como solvatación. A través de este mecanismo los iones buscan un equilibrio, que repercute en la naturaleza eléctrica del solvente haciendo alusión los tipos de polaridades que poseen, los solventes polares son sustancia que posee una asimetría en la distribución de su nube electrónica y que contiene moléculas con polo tanto positivo como negativo, estos poseen una alta constante dieléctrica que facilitan la solvatación de moléculas , puesto que, tienen la característica de poder orientar la parte cargada de las moléculas hacia el ion y así entregar una mayor estabilidad en al sistema; dentro del grupo polar se desprende dos sub clasificaciones, los póricos que tienen en su estructura un enlace OH o NH como por ejemplo el agua; apórticos intercambian electrones, puesto que no posee ninguno de los grupos anterior mencionados.

3. Catálisis

La catálisis es el proceso por el cual se aumenta o disminuye la velocidad de una reacción química, debido a la participación de una sustancia llamada catalizador.

[8] Un catalizador se define como una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción y que puede recuperarse al final, sin sufrir un cambio químico. Si una sustancia disminuye la velocidad de una reacción, se denomina inhibidor o catalizador negativo. Los catalizadores funcionan proporcionando un mecanismo (alternativo) que involucra un estado de transición diferente y una menor energía de activación. Por lo tanto, más colisiones moleculares tienen la energía necesaria para alcanzar el estado de transición. En consecuencia, los catalizadores permiten reacciones que de otro modo estarían bloqueadas o ralentizadas por una barrera cinética. El catalizador puede aumentar la velocidad de reacción o de la selectividad, o permitir que la reacción ocurra a menores temperaturas.

La velocidad de una reacción está determinada por las velocidades de las diversas reacciones que componen el mecanismo, donde estas dependen de las constantes cinéticas en las etapas elementales que componen. La función general de un catalizador consiste simplemente en suministrar un mecanismo adicional por medio del cual los reactivos puedan transformarse en productos, de manera que la reacción catalizada es más rápida, ya que tiene una energía de activación menor que el correspondiente mecanismo no catalizado.

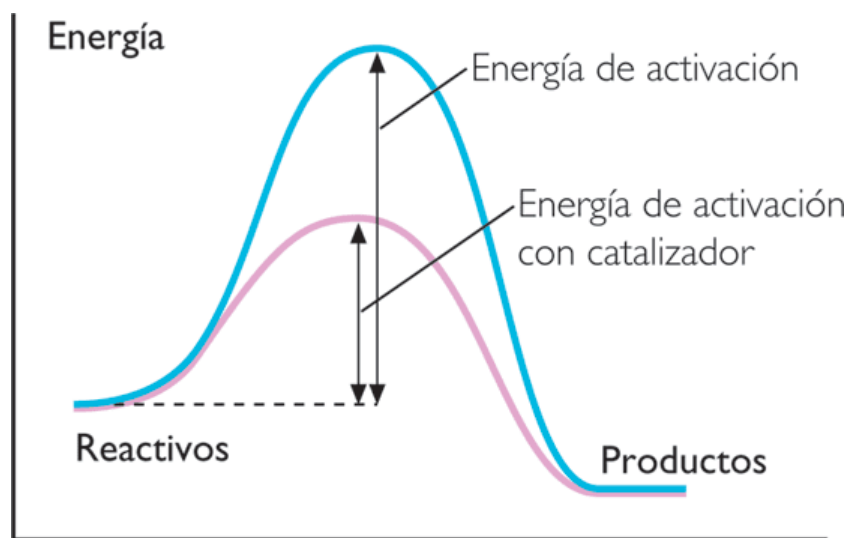


Figura 6: Velocidad de reacción catalizada

Para que un catalizador funcione de esta manera debe entrar en combinación química con uno o más de los reactivos. Lo que involucra procesos cíclicos en los cuales sobre un sitio activo del catalizador se forma un complejo con los reactantes y productos intermedios, a partir del cual se desprenden los productos y así se restaura el sitio activo original y continua el ciclo, dicho de otra forma, después de una serie de reacciones, tiene como fin regenerarse, para que así el catalizador pueda actuar indefinidamente. Como resultado, una pequeña porción del catalizador produce un gran aumento de reacción.

Es de vital importancia aclarar que un catalizador no puede cambiar la conversión al equilibrio, determinada por la termodinámica química, y su papel está regido a la aceleración de la velocidad de una determinada reacción, o a la inhibición de reacciones no deseadas.

[5] Un buen catalizador debería tener valores moderados de la entalpía de adsorción con respecto a los reactivos, siendo el caso, cuando ΔH es muy pequeño, se producirá poca adsorción, lo que implica una reacción más lenta. Por el contrario, si

ΔH es muy grande, los reactivos se mantendrán firmemente unidos a los centros de adsorción del catalizador y tendrán poca tendencia a reaccionar entre sí. Para aumentar la superficie del catalizador, a menudo éste se extiende sobre un soporte poroso o propagador, el que puede ser inerte o bien contribuir a la actividad catalítica.

3.1 Propiedades de interés

3.1.1 Actividad catalítica

[2] Se refiere a la velocidad con la cual se induce a la reacción a seguir hacia el equilibrio químico y puede definirse como la propiedad de aumentar la velocidad de la reacción con respecto a una dada en ausencia de catalizador, en las mismas condiciones de temperatura, presión, concentración, entre otras. Esta actividad puede incrementarse usualmente elevando la temperatura, sin embargo, esto puede acortar la vida del catalizador o generar reacciones indeseables.

3.1.2 Selectividad

Se define como el porcentaje de reactante consumido que forma los productos deseados, donde esta se conoce como una medida de extensión a la cual el catalizador acelera una reacción específica para formar uno o más de los productos esperados, la cual puede variar con la presión, temperatura, composición de los reactantes, extensión de la conversión y naturaleza del catalizador; es por esto que se debe hablar de la selectividad de una reacción catalizada bajo condiciones específicas.

El rendimiento es un término usado industrialmente, que se refiere a la cantidad de producto que se forma por dosis de reactante que se consume en la operación global del reactor.

3.1.3 Estabilidad

La estabilidad es la capacidad de un catalizador de mantener sus propiedades, principalmente la actividad y la selectividad durante un tiempo de uso suficiente para aplicarlo de manera industrial. Usualmente, el catalizador pierde eficacia con el tiempo debido a cambios ocurridos durante la reacción que pueden ser tanto físicos como químicos.

Esta estabilidad puede expresarse también como el tiempo de vida útil del catalizador, donde un buen catalizador debe mantenerse inalterable por un rango de tiempo en funcionamiento, según corresponda la duración de la reacción.

Para obtener sistemas catalíticos activos, selectivos y estables, el diseño de materiales es primordial, por lo que el equipo de investigación de la universidad de Concepción se ha especializado en la síntesis, caracterización y evaluación catalítica de materiales que sean capaces de incorporar a la fase activa en su estructura de forma controlada.

3.2 Hidrogenación catalítica

La hidrogenación es un tipo de reacción química cuyo resultado final visible es la adición de hidrógeno (H_2) a otro compuesto. Los objetivos habituales de esta reacción son compuestos orgánicos insaturados, como alquenos, alquinos, cetonas, nitrilos, y aminas. La mayoría de las hidrogenaciones se producen mediante la adición directa de hidrógeno diatómico bajo presión y en presencia de un catalizador.

La reacción de hidrogenación catalítica es la reacción por medio de la cual se introducen átomos de hidrógeno a un sustrato orgánico. Dependiendo del tipo de sustrato, las condiciones de reacción pueden ser más o menos vigorosas. Como el H_2 no es capaz de adicionarse al sustrato orgánico con una rapidez adecuada, se requiere de la presencia de un catalizador para promover la ruptura de los enlaces (H-H).

Actualmente la hidrogenación de nitrocompuestos aromáticos simples plantea algunos problemas y se realiza catalíticamente a nivel industrial en escalas muy grandes en fase líquida o gaseosa con H_2 como agente reductor, a temperaturas y presiones moderadas (entre 85-150°C y 1-25 bar) y utilizando catalizadores basados en metales nobles y sus respectivos soportes.

El interés que existe en lograr la hidrogenación selectiva de nitroaromáticos sustituidos radica en el alto valor industrial de las aminas que se obtienen, pues éstas son importantes intermediarios para química fina como polímeros, herbicidas, productos farmacéuticos entre otras sustancias

3.2.1 Mecanismo

En un catalizador metálico, que opera en fase heterogénea, la hidrogenación ocurre mediante un ataque nucleofílico al grupo $-\text{NO}_2$ por parte del hidrogeno quimisorbido en el centro metálico. La reacción puede seguir dos posibles rutas [1]

a) Ruta directa: ocurre mediada por la formación consecutiva de los intermedios nitro-areno e hidroxilamina-areno para dar como producto final el amino-areno

b) Ruta de disproporción o condensación: corresponde a la recombinación de los intermedios nitroso-areno e hidroxilamina-areno para formar subproductos del tipo azo, azoxi, hidrazo, entre otros.

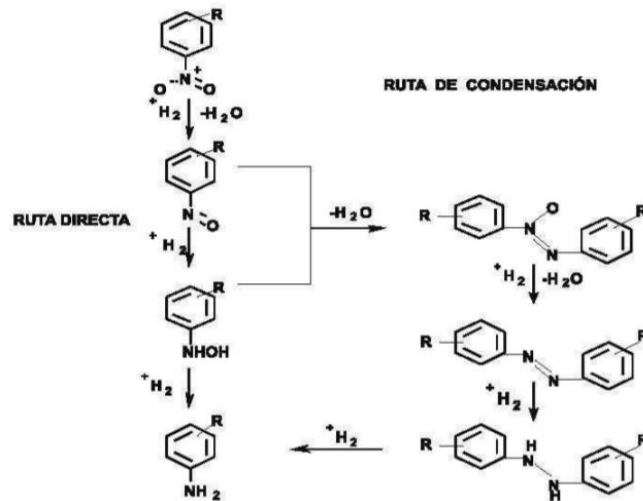


Figura 7: Mecanismo de hidrogenación

CAPITULO II: METODOLOGÍA Y MATERIALES

1.1 Análisis cromatográfico

La cromatografía es una técnica analítica de separación, ampliamente utilizada en la cuantificación e identificación simultánea de mezclas complejas, mediante el uso de dos fases, una estacionaria y otra móvil, donde esta última puede estar en estado líquido o gas. Según la distribución de la fase estacionaria, esta técnica se puede clasificar en cromatografía de columna o planar.

1.1.1 Cromatografía de columna

En la cromatografía de columna la fase estacionaria se distribuye al interior de un tubo estrecho y se efluye la fase móvil por presión o por gravedad, donde la separación se diferencia por la afinidad de la fase estacionaria y las sustancias disueltas en la fase móvil

1.1.2 Cromatografía planar

Para la cromatografía planar, la fase estacionaria se fija sobre una placa plana o en un papel y la fase móvil se desplaza a través de la estacionaria por capilaridad o gravedad, como se muestra en la figura.

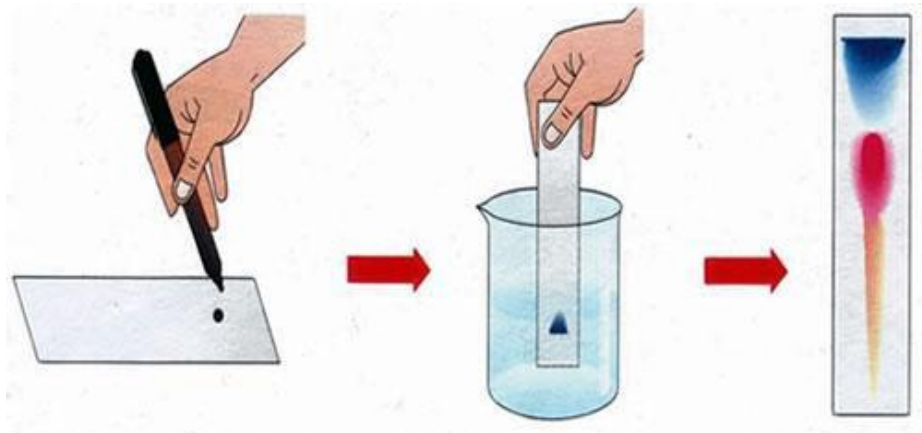


Figura 8: cromatografía planar.

1.2 Cromatografía de gases

El equipamiento empleado para este tipo de análisis se denomina cromatógrafo de gases y consiste básicamente en una entrada que permite la conexión con los gases que requiere para su operación, regulador de flujo, sistema de inyección de muestra, sistema de control

de temperatura del horno, columna, detector, procesador/amplificador y registro de datos, como se muestra a continuación.

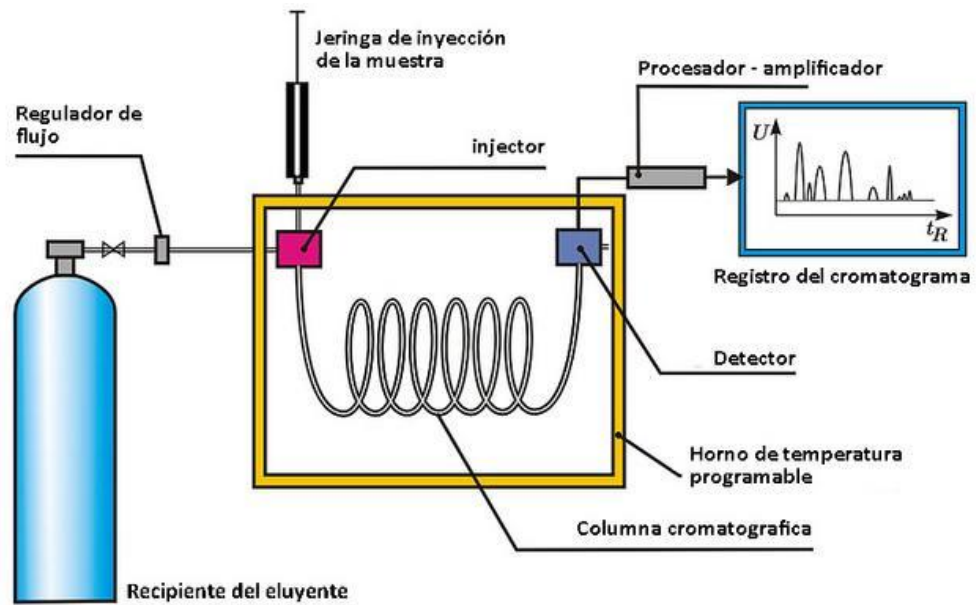


Figura 9: Cromatografía de gases



Figura 10: Cromatógrafo Hewlett Packard (HP) 4890

1.2.1 Gas portador

Debe ser inerte, tanto con la muestra como con la fase estacionaria y además poseer una elevada pureza, puesto que existen interferentes de tipo contaminante que pueden dañar la fase estacionaria, afectando el tiempo de análisis o un daño en el detector.

Este gas tiene como función principal, transportar los componentes volátiles de la muestra a través de todo el sistema cromatográfico, así como también aportar al detector una matriz

adecuada para la medición. El caudal del gas portador debe ser controlado debido a que influye directamente en la separación y tiempo de análisis, al igual que en la eficiencia de la columna. Un gas más pesado aumenta la eficiencia de la columna, mientras que uno más liviano, consigue un tiempo de análisis más corto.

1.2.2 Muestra

Debe ser introducida al cromatógrafo en un tamaño adecuado para las dimensiones y capacidad de la columna. Generalmente, la muestra se introduce mediante una micro jeringa, a través de un diafragma de goma de silicona autosellante, ubicada por sobre la entrada de una cámara de vaporización instantánea. La temperatura de la cámara de inyección debe ser unos 50°C mayor que el punto de ebullición del compuesto menos volátil de la muestra para conseguir que la totalidad de sus componentes ingresen en fase gas.

- **Afinidad:** Debido a su estructura y propiedades fisicoquímicas, cada compuesto tiene, distinta afinidad hacia la fase estacionaria, los compuestos con mayor afinidad a esta fase serán más fuertemente retenidos en la columna, aumentando su tiempo de retención. Por el contrario, los compuestos con menor afinidad son arrastrados más fácilmente por la fase móvil, y efluyen antes a través de la columna.

1.2.3 Temperatura

La separación, que se produce al interior de la columna cromatografía, tiene como variable fundamental la temperatura de operación, que se controla para conseguir la adecuada separación e identificación de los componentes en una muestra. Debido a esto se hace necesario mantener la columna dentro de un horno termostatzado, el cual asegura un control máximo de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ por sobre la temperatura de ebullición promedio de la muestra. Cuando las muestras contienen analitos con un amplio intervalo de temperaturas de ebullición, se prefiere recurrir a un gradiente de temperatura, que se va incrementando de manera gradual conforme al transcurso del análisis, logrando una mejor separación de todos los componentes, debido a que en general, a menor temperatura mejor resolución.

1.2.4 Analito

Para confirmar la identidad del analito en una muestra, se debe comparar un cromatograma patrón de dicho analito con el de la muestra, con las mismas condiciones de operación e igual tiempo de retención. La cantidad de analito se obtiene a través de comparar la señal entregada por la muestra con la de un patrón de calibración construida con concentraciones crecientes del analito a cuantificar.

De los productos de las reacciones de hidrogenación, se inyectaron volúmenes de 0,5 μL al cromatógrafo de gases, con flujo de aire sintético e hidrógeno a presión de 5 y 1,4 bar, respectivamente.

1.3 Programa cromatográfico

Parámetro	Condiciones
Temperatura inyector	240°C \pm 1°C
Temperatura detector	260°C \pm 1°C
Temperatura horno	De 160°C hasta 210°C a una temperatura de calentamiento de 2.0 °C/min.
Gas portador	Nitrógeno, a una presión de 1,2 bar

Figura 11: Método cromatográfico.

1.4 Evaluación de la actividad catalítica

La actividad catalítica fue evaluada en la reacción de hidrogenación de NFM y se lleva a cabo en un micro-reactor batch modelo Parr® 5513 equipado con controlador de temperatura y agitador mecánico, como el que se muestra en la Figura 11.

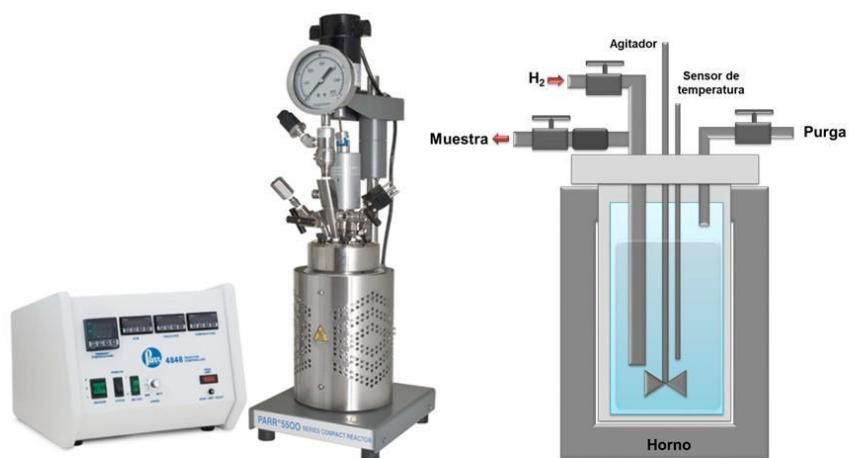


Figura 12: Micro-reactor Parr® 5513.

Para el test catalítico se utilizan 40 mg de catalizador en 50 mL de solvente (agua desionizada) como medio de la reacción a 100°C y 20 bar de H₂, en una relación molar catalizador: sustrato de 1:100.

	NFM	Man	NFM-ona	Man-ona	NFM-F	Man-F
tiempo de retención (min)	1,7	3,7	5,6	3,8	2,8	1,4

Figura 13: Tiempos de retención.

La conversión y variación en la concentración de los productos durante la reacción es evaluada por medio de curvas de calibración, obtenidas a partir de los patrones de los

compuestos involucrados en la reacción. La conversión y selectividad de la reacción se obtiene a partir de las siguientes ecuaciones:

CONVERSIÓN $X_{NFM}(\%) = \frac{[NFM]_i - [NFM]_t}{[NFM]_i} * 100$	SELECTIVIDAD $S_{producto}(\%) = \frac{[Anilina]_t}{[NFM]_i - [NFM]_t} * 100$
--	---

Figura 14: Fórmulas empleadas

2.1 Materiales y reactivos

2.1.1 Material volumétrico

- Viales de inyección 1,5 ml
- Microtubos Eppendorf® de 1,5 ml
- Micro jeringa Hamilton, punta biselada, 10 ± 0,1µL
- Probeta de 100 ml

2.1.2 Reactivos

- Helio (He), Linde® gas, masa molar 4,00 g/mol, densidad 0,183 g/mL (pureza 99%)
- Nitrógeno (N₂), Linde® gas, masa molar 28,01 g/mol.
- Hidrógeno (H₂), Linde® gas, masa molar 2,02 g/mol.
- Aire sintético (O₂/N₂ 20:80), Linde® gas.
- 4-(4-nitrofenil) morfolina (NFM) para síntesis (C₁₀H₁₂N₂O₃), Aldrich®, masa molar 127,57 g/mol, densidad 1,17 g/mL, punto de ebullición 232°C, 99,0% de pureza.
- Agua desionizada
- Catalizador Au/ANT

2.1.3 Instrumentos y equipos

- Cromatógrafo Hewlett Packard (HP) 4890, detector FID, software de adquisición y manejo de datos HP3398 A, con columna HP-5 crosslinked 5% fenil-metilpolisiloxano (15m x 0,53mm d.i. x 1,5 μ m film).
- Balanza analítica Radwag AS 60/220/C2 \pm 0,1mg.
- Sonicador

2.2 Preparación de la muestra

Todas las reacciones de hidrogenación se realizaron en un reactor batch tipo Parr[®].

Para todas ellas se aseguró en trabajar en un régimen cinético evitando control difusional.

Las muestras se obtuvieron directamente desde el reactor en microtubos de 1000 μ L Eppendorf[®] a diferentes tiempos de reacción evitando extraer un volumen superior al 5% del volumen de la reacción al finalizar el muestreo.

Como el medio de la reacción es acuoso, se realizó una extracción con acetato de etilo. Para ello, en un vial de 1 mL, se tomaron 200 μ L de muestra, se añadió 100 μ L de acetato de etilo. Luego se agitó y centrifugó por 5 min a 1000 rpm y se extrajo el volumen necesario para la inyección, directamente desde la fase orgánica del sistema bifásico resultante.

Para realizar el análisis cromatográfico para las reacciones evaluadas en etanol y etanol-agua se prepararon disoluciones del medio de reacción siguiendo el siguiente protocolo: del volumen de reacción recolectado se midió una alícuota de 200 μ L a la que se agregó una alícuota de 100 μ L de tolueno y se enrasó con el solvente de reacción a un volumen de 1 mL.

CAPITULO III: RESULTADOS

1. Evaluación de las condiciones de reacción.

A continuación, se expondrán los resultados experimentales de la primera parte de la investigación que se obtuvieron a partir de la evaluación de temperatura y solvente óptimo para esta hidrogenación de catalítica de nitroarenos.

1.1 Temperatura

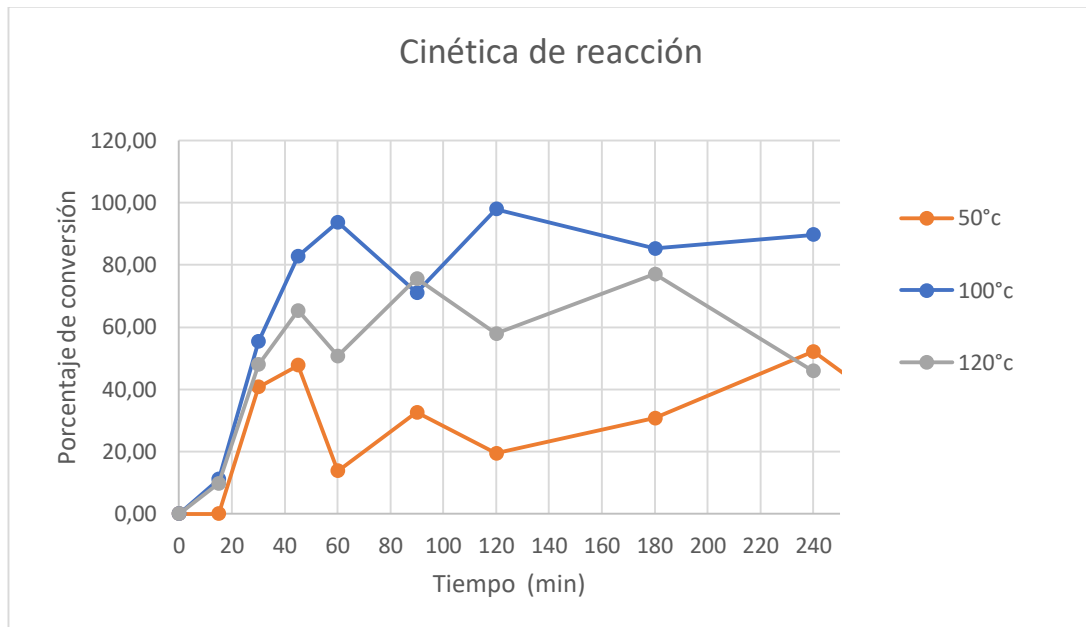


Figura 15: evaluación de temperatura.

En el anterior gráfico se especifican las distintas temperaturas que fueron empleadas para determinar la energía de reacción, realizando la misma reacción a distintas temperaturas y así comparando el rendimiento entre cada una de ellas.

En las siguientes tablas se expone los resultados cromatográficos, mostrando el tiempo de retención de cada molécula y su área bajo la curva correspondiente.

100°C		MAn	NFM			
20 bar	Tiempo.R	1,1	3,4	área total	Tiempo	% Conversión
Agua	0		996382	996382	0	-
	15	177077	1404749	1581826	15	11,19
	30	895617	750266	1678310	30	55,30
	45	9390130	1968551	11436595	45	82,79
	60	7626911	512989	534186	60	93,73
	90	1274887	528662	1825444	90	71,04
	120	9443301	214264	10338113	120	97,93
	180	1733699	313664	2124323	180	85,23
	240	938299	117255	1132698	240	89,65

Figura 16: Efecto de temperatura 100°C

50°C		MAn	NFM			
20 bar	Tiempo.R	1,2	3,6	Área total	Tiempo	Conversión
Agua	0		216883	216883	0	0,00
	15		2375466	2375466	15	0,00
	30	131126	190625	321751	30	40,75
	45	123449	134935	258384	45	47,78
	60	52169	324412	324412	60	13,85
	90	132521	273451	405972	90	32,64
	120	72996	302352	375348	120	19,45
	180	217300	489599	706899	180	30,74
	240	241620	221392	463012	240	52,18
	300	130630	731734	862364	300	15,15

Figura 17: Efecto temperatura 50°C

120°C		MAn	NFM			
20 bar	Tiempo.R	1,2	3,7	área total	Tiempo	Conversión
Agua	0		4070118	4070118	0	0,00
	15	606607	5604105	6210712	15	9,77
	30	1811608	1968980	3780588	30	47,92
	45	1061484	563812	1625296	45	65,31
	60	2670407	2590287	2590287	60	50,76
	90	1598868	517470	2116338	90	75,55
	120	3006320	2188045	5194365	120	57,88
	180	2182949	652873	2835822	180	76,98
	240	2610628	3072977	5683605	240	45,93

Figura 18: Efecto temperatura 120°C

1.2 Solvente

En la segunda parte experimental se evalúan las distintas proporciones de etanol y agua utilizadas para la formación del solvente.

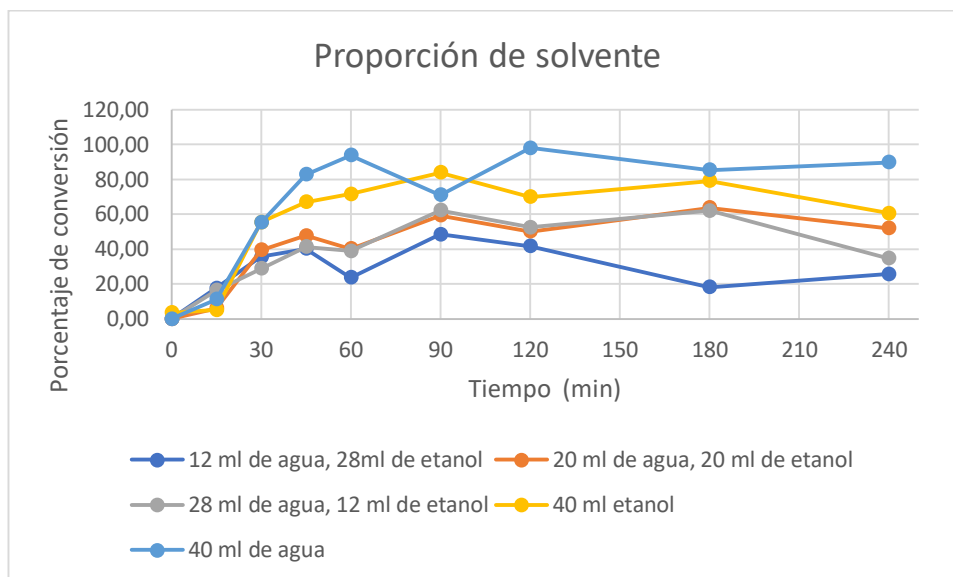


Figura 19: proporción del solvente

100°C		MAn	NFM			
20 bar	Tiempo.R	1,1	3,4	área total	Tiempo	% Conversión
Agua	0		996382	996382	0	-
	15	177077	1404749	1581826	15	11,19
	30	895617	750266	1678310	30	55,30
	45	9390130	1968551	11436595	45	82,79
	60	7626911	512989	534186	60	93,73
	90	1274887	528662	1825444	90	71,04
	120	9443301	214264	10338113	120	97,93
	180	1733699	313664	2124323	180	85,23
	240	938299	117255	1132698	240	89,65

Figura 20: Efecto de 40ml agua

100°C		MAn	NFM			
20 bar	tr	1,3	3,9	Área total	Tiempo	Conversión
12/28ml	0		1208575	1208575	0	0,00
	15	303737	1427982	1731719	15	17,54
	30	663960	1199199	1863159	30	35,64
	45	887753	1322742	2210495	45	40,16
	60	457198	1468271	1468271	60	23,74
	90	1044204	1110289	2154493	90	48,47
	120	966746	1358749	2325495	120	41,57
	180	297698	1337473	1635171	180	18,21
	240	462324	1331247	1793571	240	25,78

Figura 21: Efecto de 28ml agua/ 12ml etanol

100°C		MAn	NFM			
20 bar	tr	1,2	3,7	área total	Tiempo	Conversión
28/12ml	0			0	0	0
Rx 5	15	86322	441006	527328	15	16,37
	30	370667	916776	1287443	30	28,79
	45	1056430	1499209	2555639	45	41,34
	60	955929	1497587	1497587	60	38,96
	90	934615	570171	1504786	90	62,11
	120	317062	287919	604981	120	52,41
	180	192388	117775	310163	180	62,03
	240	619473	1165949	1785422	240	34,70

Figura 22: Efecto de 12ml agua/ 28ml etanol

100°C		MAn	NFM			
20 bar	tr	1,2	3,7	área total	Tiempo	Conversión
20/20ml	0		815579	815579	0	0,00
Rx 4	15	116569	1787035	1903604	15	6,12
17-ene	30	803187	1230189	2033376	30	39,50
	45	1013597	1115383	2128980	45	47,61
	60	718687	1071994	1071994	60	40,13
	90	1073785	736541	1810326	90	59,31
	120	1108267	1108857	2217124	120	49,99
	180	1187616	676276	1863892	180	63,72
	240	933038	861469	1794507	240	51,99

Figura 23: Efecto de 20ml agua/ 20ml etanol

100°C		MAn	NFM			
20 bar	tr	1,2	3,7	área total	Tiempo	Conversión
40ml etanol	0	33247	921285	954532	0	3,48
	15	60394	1102598	1162992	15	5,19
	30	1395576	1126692	2522268	30	55,33
	45	2478487	1222225	3700712	45	66,97
	60	2339893	929471	929471	60	71,57
	90	3441216	662804	4104020	90	83,85
	120	1294195	556448	1850643	120	69,93
	180	2913419	769038	3682457	180	79,12
	240	1488933	968723	2457656	240	60,58

Figura 24: Efecto de 40ml etanol

2. Producción de anilinas

2.1 4- (4-nitofenil) morfolina

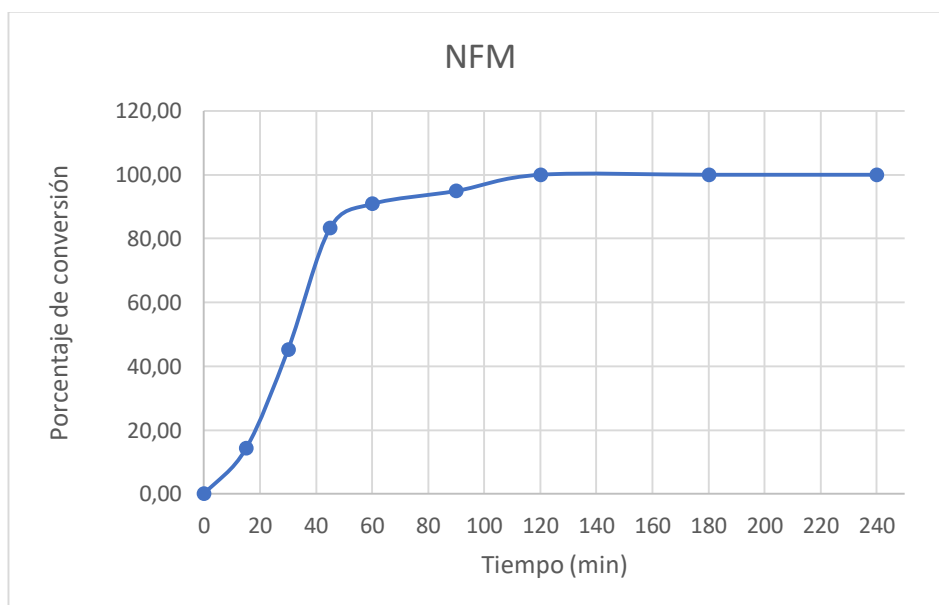


Figura 25: Conversión NFM

2.2 4-(2-Fluoro-4-nitrofenil) morfolina

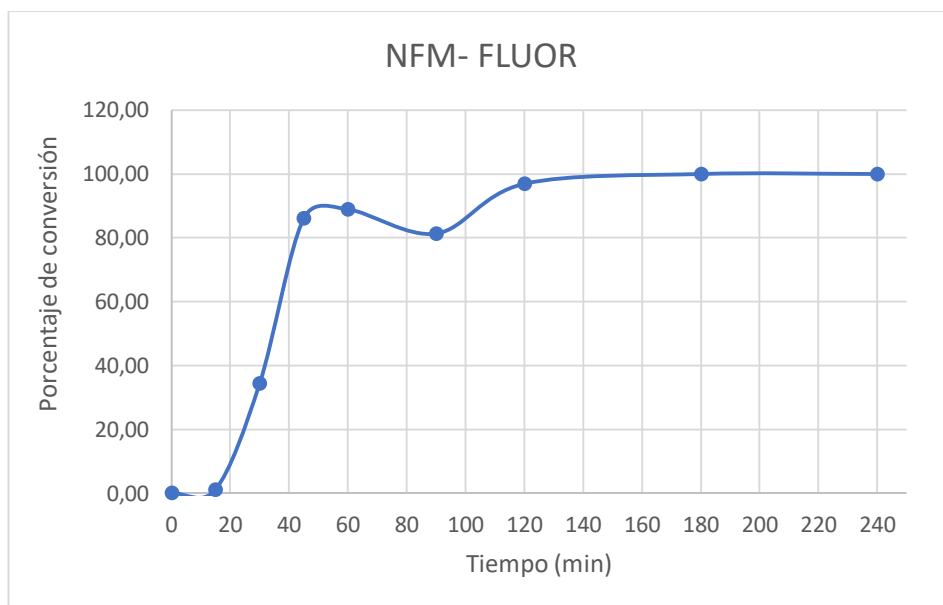


Figura 26: Conversión NFM-F

2.3 4- (4-nitofenil) morfolina-3-ona

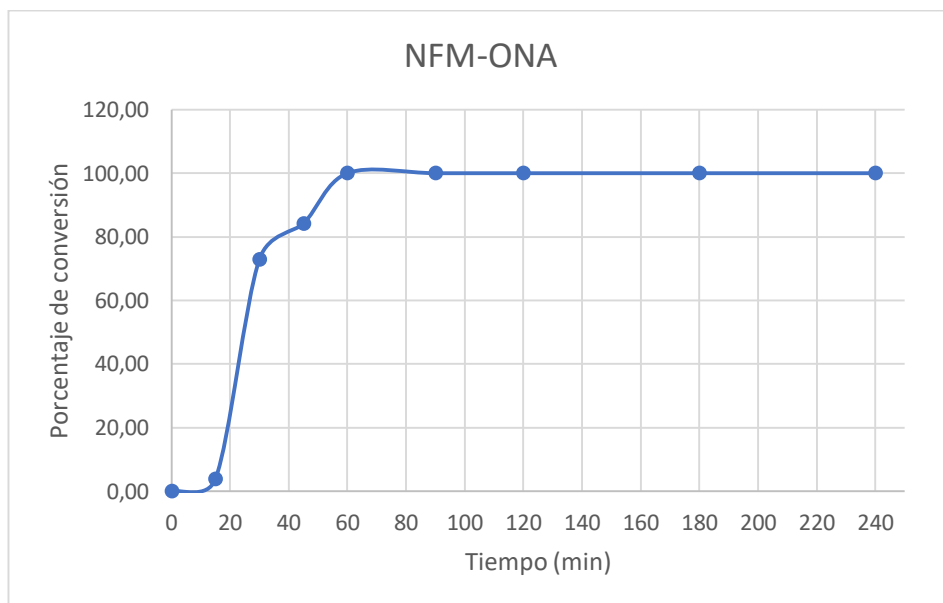


Figura 27: Conversión NFM-ona

CONCLUSIÓN

A partir de los datos obtenidos del gráfico se desprende la confirmación de la eficiencia de la catálisis, siendo así un método de reacción limpio, puesto que es capaz de ser efectiva usando menos energía que reacciones si catalizar, además la incorporación de un catalizador a un medio de reacción ayuda a la selectividad de los procesos.

De los resultados de las figuras 25, 26 y 27 concluye que la obtención de anilinas adyacentes a la morfolina hidrogenando el radical nitro en un principio vía catalítica es selectiva y llega a una conversión completa.

Al ser un éxito la conversión de estos nitroarenos, se comprueba que una vía catalítica es una buena alternativa para la industria farmacéutica que busca constantemente perfeccionarse en sus procesos. Los precursores que obtuvo este estudio, va enfocado a la producción de un único fármaco para cada nitrocompuesto usado, siendo así, el Momelotinib (NFM), Linezolid (NFM-F) y Riboxaban (NFM-ona).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Campos, C. H., Jofré, M., Torres, C. C., Pawelec, B., Fierro, J. L., & Reyes, P. (2014). *Chemoselective hydrogenation of o-p-and m-chloronitrobenzene at ambient temperature on Au/Fe₂O₃ catalysts*. Universidad de Concepción, Grupo de Energía y Química Sostenible , Grupo de Catálisis por Metales, Instituto de Catálisis y Petroleoquímica , Concepción, Madrid . Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1016/j.apcata.2014.06.001>
- [2]Carballo Suárez, L. M. (2002). *Introducción a la catálisis heterogénea*. Universidad Nacional de Colombia, Departamento de ingeniería química , Bogotá.
- [3]E.Kirk , R., & F.Othmer, D. (1961). *Enciclopedia de tecnología química* (Vol. tomo II). New York, EE.UU: UTEHA.
- [4]Garcidueñas, P. (28 de Noviembre de 2015). *Expok*. Obtenido de <https://www.expoknews.com/3-ejemplos-de-quimica-sustentable/>
- [5]Levine, I. N. (1996). *Fisicoquímica* (Cuarta ed., Vol. 2). New York: McGraw-Hill.
- [6]McMurry, J. (2014). *Química orgánica*. D.F: Cengage learning.
- [7]Morrison, R. T., & Boyd, R. N. (1987). *Química Orgánica* (Quinta ed.). Massachusetts, E.U.A: Pearson .
- [8]W.Castellan, G. (1974,1987). *Fisicoquímica* (segunda ed.). Massachusetts, E.U.A: Pearson.