

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



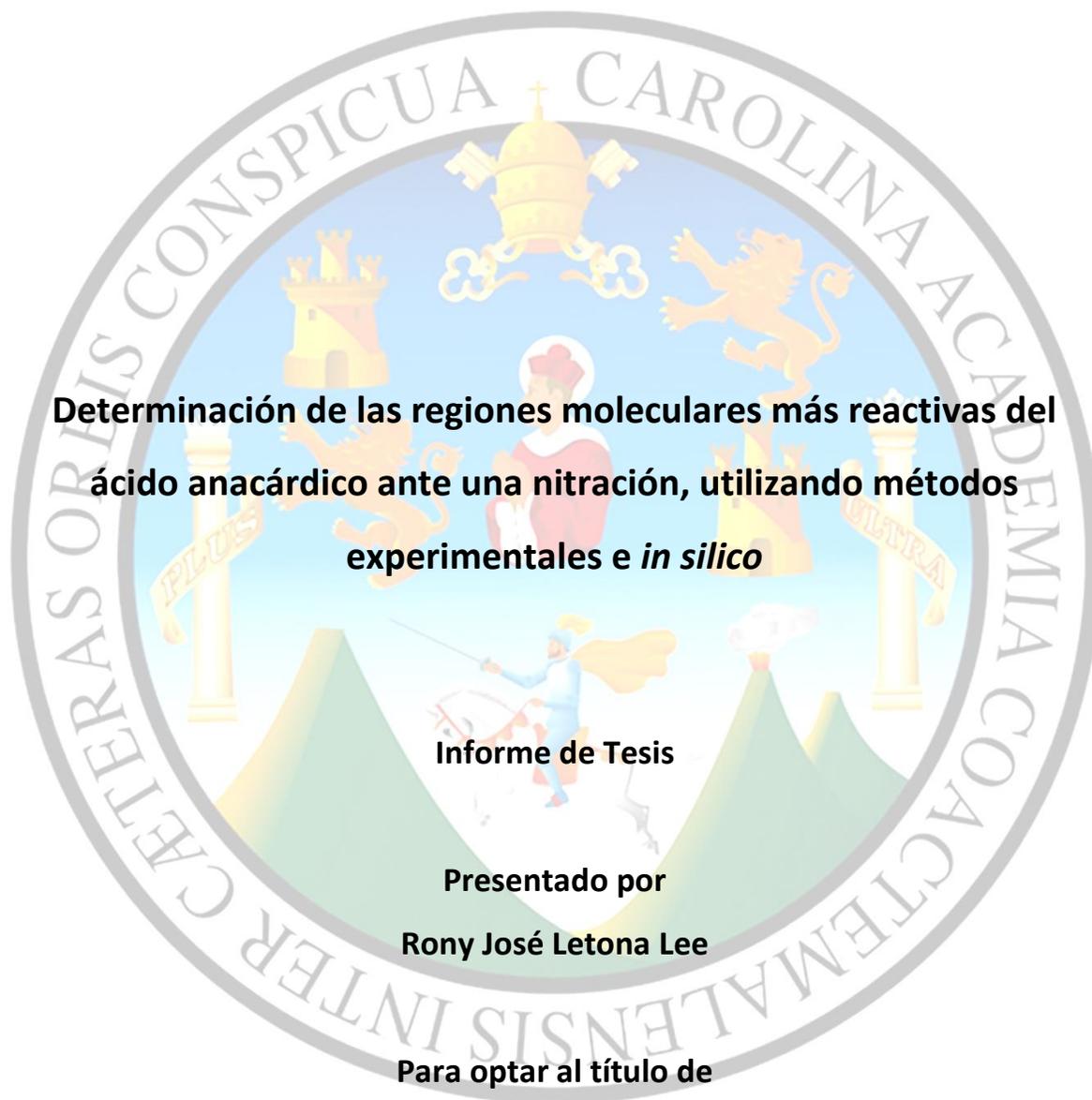
**Determinación de las regiones moleculares más reactivas del  
ácido anacárdico ante una nitración, utilizando métodos  
experimentales e *in silico***

**Rony José Letona Lee**

**Químico**

**Guatemala, marzo de 2020**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**Determinación de las regiones moleculares más reactivas del  
ácido anacárdico ante una nitración, utilizando métodos  
experimentales e *in silico***

**Informe de Tesis**

**Presentado por**

**Rony José Letona Lee**

**Para optar al título de**

**Químico**

**Guatemala, marzo de 2020**

## **JUNTA DIRECTIVA**

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Giovani Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merarí Caceros Castañeda	Vocal V

## DEDICATORIA

A mi familia

*Porque cerrar este ciclo será un logro para todos, no solo para mí. Estudiar la naturaleza y lo que nos rodea no es cosa de algunos pocos, sino de todos los seres humanos desde que nacemos y contamos con curiosidad. Espero no ser el único en estudiar una ciencia pura en la familia.*

A todos los estudiantes de la carrera de química

*Crean en sus sueños y en la pasión que los hizo comenzar este camino; no dejen que las personas o circunstancias les quiten esa motivación por la que decidieron dedicar su vida a esta bella disciplina. Recuerden que no hay ideas inútiles, siempre se puede hacer más, y jamás dejen de maravillarse por las cosas pequeñas. El mundo nos necesita.*

## AGRADECIMIENTOS

A Dios

*Por permitir que este momento finalmente llegara y por todas las personas y oportunidades que me presentó durante todo este tiempo.*

A mi papá, mi mamá y mi hermana

*Por nunca perder la fe en mí, y apoyarme en toda esta travesía. Luchar cada día por mejorar y por mantenerse unidos no es algo fácil de aprender; gracias por inculcármelo.*

A André, Gianfranco, Guayo, María y Cristina

*Por su amistad, cariño y paciencia. Algunos caminos son más largos para algunas personas que para otras. Gracias por decidir acompañarme en el mío.*

A Juan Diego y Giovanni

*Por siempre buscar motivarme a seguir adelante, y mostrar el camino para aprender y desarrollar otras ideas o formas de pensamiento. Aún queda mucho por hacer.*

A Byron, Cecilio, Mario, Jose León y Diana Pinagel

*Por su guía, su apoyo y por permitirme salir de esta etapa que de otra forma me habría tomado mucho más tiempo.*

A todos los estudiantes de la Facultad que me brindaron su amistad

*Porque los proyectos más grandes en la vida no se miden con instrumentos, aparatos o equipos, sino con historias y momentos que recordamos en nuestros corazones.*

A todos los catedráticos que he tenido en esta facultad y en otras

*Por sus enseñanzas, consejos y por mostrarme que hay más de un camino. No se trata de pensar igual, pues la ciencia en su búsqueda por la verdad requiere ideas diferentes y nos une en un común objetivo.*

## INDICE

I. RESUMEN .....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	3
III. ANTECEDENTES .....	5
A. Marco Teórico .....	6
A.1. Líquido de la cáscara de la semilla de marañón .....	6
A.1.1 Extracción .....	6
A.1.2 Composición .....	7
A.1.3 Aislamiento.....	9
A.1.4 Ácido Anacárdico .....	10
A.2. Reacción de nitración .....	11
A.2.1 Mecanismo.....	12
A.2.2 Metodologías.....	17
A.3. Cálculos mecánico-cuánticos.....	20
A.3.1 Sets de bases y método de Hartree-Fock.....	21
A.3.2 Teoría de funcionales de densidad.....	23
A.3.3 Cálculo de frecuencias para termoquímica y espectro infrarrojo....	25
A.3.4 Teoría de estados de transición y coordenada intrínseca de reacción	28
A.3.5 Energía promedio de ionización local .....	29
IV. JUSTIFICACIÓN .....	30
V. OBJETIVOS .....	32
A. General: .....	32
B. Específicos:.....	32
VI. HIPÓTESIS .....	32
VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
A. Universo .....	32
B. Población y muestra .....	32
C. Materiales.....	33

D. Métodos .....	35
D.1. Etapa experimental .....	35
D.1.1 Extracción de ácido anacárdico .....	36
D.1.2 Nitración del ácido anacárdico .....	36
D.1.3 Análisis de reactivos y productos de nitración por espectroscopía IR y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas .....	37
D.2. Etapa teórica/computacional .....	37
D.2.1 Dibujado y optimización geométrica de las coordenadas de reactivos, estados de transición, intermediarios y productos .....	37
D.2.2 Preparación de archivos de entrada y cálculos mecánico-cuánticos	38
D.2.3 Análisis de termoquímica, frecuencias y energía promedio de ionización local .....	38
VIII. RESULTADOS .....	40
A. Descripción del ácido anacárdico extraído .....	40
B. Espectros infrarrojos .....	40
C. Cromatografía de gases .....	41
D. Espectrometría de masas .....	41
E. Termodinámica .....	43
F. Orbitales de frontera .....	44
G. Energía promedio de ionización local (ALIE) .....	45
H. Momento dipolar .....	45
IX. DISCUSIÓN .....	46
X. CONCLUSIONES .....	52
XI. RECOMENDACIONES .....	52
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54
XIII. ANEXOS .....	61
A. Datos termodinámicos obtenidos computacionalmente .....	61
B. Datos de energía promedio de ionización local obtenidos de Multiwfn .....	61
C. Espectros IR obtenidos de bases de datos de referencia .....	62

## A. Índice de tablas

Tabla 1. Composición porcentual del CNSL y el CNSL técnico. ....	8
Tabla 2. Compuestos presentes en el CNSL y sus variaciones según su grado de insaturación.....	9
Tabla 3. Grupos sustituyentes de un anillo aromático, según su capacidad de activar/desactivar el anillo y su capacidad de orientar una posterior SEA. ....	17
Tabla 4. Condiciones de reacción para 0.1 mol de sustrato en una nitración. ....	18
Tabla 5. Reactivos a utilizarse. ....	33
Tabla 6. Cristalería a utilizarse. ....	33
Tabla 7. Equipo de laboratorio a utilizarse. ....	34
Tabla 8. Equipo de cómputo a utilizarse.....	34
Tabla 9. Software a utilizarse. ....	35
Tabla 10. Características básicas del ácido anacárdico obtenido.....	40
Tabla 11. Cromatograma del producto de nitración del ácido anacárdico. ....	41
Tabla 12. Espectros de masas de los compuestos del producto de nitración del ácido anacárdico después de separados mediante cromatografía de gases. ....	41
Tabla 13. Valores de entalpía, entropía y energía libre de Gibbs calculados para la reacción de nitración en el vacío, sobre las 3 posibles posiciones. Nivel de teoría DFT, utilizando funcional B3LYP, base 6-31G(d,p) y frecuencias numéricas calculadas a 298.15K.....	43
Tabla 14. Valores de entalpía, entropía y energía libre de Gibbs calculados para la reacción de nitración en agua, sobre las 3 posibles posiciones. Nivel de teoría DFT, utilizando funcional B3LYP, base 6-31G(d,p), solvente CPCM y frecuencias numéricas calculadas a 298.15K.....	43
Tabla 15. Energía promedio de ionización local para los sitios cercanos al anillo aromático con energía mínima. ....	45
Tabla 16. Momento dipolar de los productos de nitración del ácido anacárdico. ..	45
Tabla 17. Entalpías calculadas en Hartrees utilizando el funcional B3LYP y la base 6-311G(d,p) para las 3 posibles reacciones de nitración en el vacío.....	61

Tabla 18. Entalpías calculadas en Hartrees utilizando el funcional B3LYP y la base 6-311G(d,p) para las 3 posibles reacciones de nitración en agua (modelo de solvente CPCM(water)).	61
Tabla 19. Mínimos de energía promedio de ionización local para el ácido anacárdico optimizado y habiendo calculado su energía utilizando un funcional B3LYP y una base 6-311G(d,p).	61

## B. Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo para la separación del cardanol, cardol y ácido anacárdico a partir del CNSL.	10
Figura 2. Representación Kekulé del ácido anacárdico (donde R <sub>1</sub> es la cadena lateral lineal de 15 átomos de carbono) con numeración IUPAC en el anillo aromático para referencia.	11
Figura 3. Ecuación química general de la nitración del benceno con ion nitronio.	11
Figura 4. Mecanismo de reacción clásico para la nitración.	14
Figura 5. Diagrama de energía de la reacción de nitración del benceno.	15
Figura 6. Mecanismo de nitración con formación del complejo $\pi$ .	16
Figura 7. Mecanismo de reacción para la formación del nitronio.	18
Figura 8. Comparación de funciones STO con las funciones STO-2G, STO-3G y STO-6G.	21
Figura 9. Diagrama de flujo del método de Hartree-Fock – Campo Autoconsistente.	23
Figura 10. Espectro infrarrojo del ácido anacárdico.	40
Figura 11. Espectro infrarrojo del producto de nitración del ácido anacárdico.	40
Figura 12. Orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) del ácido anacárdico.	44
Figura 13. Orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO) del ácido anacárdico.	44
Figura 14. Espectro infrarrojo del ácido anacárdico.	62
Figura 15. Espectro infrarrojo del ácido salicílico.	63

Figura 16. Espectro infrarrojo del ácido 3-nitrosalicílico. ....	63
Figura 17. Espectro infrarrojo del ácido 5-nitrosalicílico. ....	64

## I. RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se realizó un estudio sobre la sustitución electrofílica aromática del ácido anacárdico de manera teórica/computacional y experimental para determinar qué posiciones sobre el anillo aromático son las más susceptibles a la reacción de nitración. Para ello se extrajo, se aisló y se purificó el ácido anacárdico a partir de las cáscaras de las nueces de marañón. Posteriormente se nitró el mismo y se caracterizaron los productos mediante espectroscopía infrarroja, y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Al mismo tiempo se modeló el ácido anacárdico, los iones hidronio y nitronio, los 3 posibles productos de mono-nitración y el agua utilizando métodos *in silico*. A estas moléculas se les realizaron optimizaciones de geometría utilizando 4 niveles de teoría de manera gradual, y luego se procedió realizar un cálculo de frecuencias para determinar la termodinámica de la reacción. Para todo esto se utilizó principalmente los programas Avogadro, ORCA y Multiwfn. No se tomó en cuenta el efecto estérico de la cadena alifática lateral en los cálculos, ni se determinó el mecanismo de la reacción.

Los resultados experimentales mostraron que el producto obtenido de la cáscara de la nuez de marañón fue ácido anacárdico. También mostraron que la reacción de nitración del ácido anacárdico sí se llevó a cabo, pero no de la manera esperada. Se obtuvo un único producto de mono-nitración con una posterior descarboxilación (2-nitro-5-pentadecilfenol), y un producto de doble nitración (ácido dinitroanacárdico). Además de eso se encontró cardanol como producto de descarboxilación y ácido anacárdico que no reaccionó.

Con los resultados computacionales se determinó termodinámicamente que la posición más favorecida para que el ácido anacárdico cuente con un grupo nitro es la 4, seguido de las posiciones 5 y 3 en el vacío, o 3 y 5 en un medio acuoso. Sin embargo, el análisis de orbitales de frontera y de energía promedio de ionización local descartan completamente la posición 4 y muestran que la posición favorecida es la 3, seguida de la posición 5. Esto último corroborando los datos experimentales.

Se determinó así, entonces, que la posición más susceptible a una reacción de nitración para el ácido anacárdico es la posición 3 y que la activación del anillo aromático es suficiente para permitir una segunda nitración en la posición 5.

## II. INTRODUCCIÓN

Los componentes fenólicos del líquido de la cáscara de la nuez de marañón se han estudiado desde la antigüedad por sus propiedades antimicóticas y bactericidas. Con la reciente tendencia a realizar reacciones de síntesis sobre productos naturales en vez de productos derivados de petróleo, se ha retomado el interés por el líquido antes mencionado. Tal ha sido el caso, que en esta facultad se han desarrollado proyectos de investigación tomando como base esta sustancia (Pinagel et al., 2018).

Entre los componentes principales que se encuentran en el líquido está el ácido anacárdico, el cardol, el cardanol y el metilcardol; cada uno con diferentes isómeros de olefinas. El cardanol es el componente mayoritario en el líquido técnico de la cáscara de nuez de marañón, mientras que en el caso del líquido crudo es el ácido anacárdico. Dichos componentes se han estado estudiando hasta la actualidad por sus propiedades, pero de estos dos, es el ácido anacárdico el de mayor interés dado que se presenta naturalmente en la cáscara de la nuez de marañón. Este último tiene como estructura base un ácido salicílico sustituido por una cadena alquílica de 15 carbonos en posición orto con respecto al ácido carboxílico. Su valor comercial en el mercado es bastante elevado y sus aplicaciones han sido numerosas (Anand & Nair, 2017).

La nitración es una de las sustituciones electrofílicas aromáticas más importantes en química orgánica. Esta no solo permite intercambiar un hidrógeno por un grupo nitro en un anillo aromático, sino que ese grupo puede ser modificado posteriormente para obtener una amina, una sal de diazonio, un azocompuesto o un fenol. Todos estos grupos funcionales son de gran interés en la industria farmacéutica, agrícola y de materiales, pues permiten la síntesis de medicamentos, agroquímicos, colorantes, sustancias para limpieza, etc. Sin embargo, al momento de realizar la reacción de nitración sobre anillos ya sustituidos, como lo es este caso, esta resulta no ser específica bajo las condiciones propuestas (Andreozzi, Canterino, Caprio, Di Somma, & Sanchirico, 2006; Yadav, Mande, & Ghalsasi, 2012).

El interés por predecir la especificidad de la reacción de nitración ha llevado al estudio de su mecanismo de reacción. En las últimas décadas, este se ha determinado principalmente mediante métodos computacionales. La posibilidad de calcular la entalpía, entropía y energía libre de Gibbs, así como propiedades espectroscópicas de cada especie involucrada en el mecanismo de reacción ha permitido la predicción de muchos resultados experimentales. Para este tipo de cálculos, la teoría de funcionales de densidad y la teoría de perturbaciones son dos técnicas recurrentes, pues logran resultados acordes a los datos experimentales (Brinck & Liljenberg, 2015; Chen, Xiao, & Xiao, 2005; de Queiroz et al., 2006; Esteves et al., 2003).

El presente trabajo buscó evaluar el mecanismo de una reacción de nitración sobre el ácido anacárdico por medios computacionales y experimentales para así determinar las posiciones más reactivas del mismo ante esta reacción. Dado que el ácido anacárdico es actualmente un objeto de estudio en investigaciones en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, el conocer la reactividad de dicha molécula abre la posibilidad al estudio de sus derivados. Se espera que estos resultados den paso a otras investigaciones, las cuales a su vez lleven al descubrimiento de nuevos medicamentos o materiales.

### III. ANTECEDENTES

Actualmente no existen publicaciones científicas guatemaltecas sobre el ácido anacárdico. Sin embargo, a nivel internacional sí han existido numerosas investigaciones sobre la familia de moléculas que se encuentran en el líquido de la cáscara de nuez de marañón. Para este caso vale la pena mencionar dos estudios que trataron sobre reacciones de nitración sobre cardanol hidrogenado y uno resaltando la importancia del ácido anacárdico y sus derivados desde un punto de vista farmacológico. En ambos casos se presenta la reacción de nitración sobre estos compuestos y la importancia de los derivados (Attanasi et al., 2006; Hemshekhar, Santhosh, Kemparaju, & Girish, 2011).

Varios estudios computacionales han sido realizados en Guatemala previamente. Estos han tratado varios temas, aunque la mayoría tienen un enfoque farmacéutico. Para el estudio planteado aquí destaca un trabajo sobre la determinación de constantes de acidez de ácidos orgánicos y otro sobre el cálculo de propiedades ópticas de moléculas con ciclos aromáticos fusionados. Sin embargo, en ningún momento se ha realizado el estudio de un mecanismo de reacción o la determinación de la reactividad de diferentes regiones en una molécula (Carrascoza, 2008; González, 2015; Muñoz, 2017; Pacheco, 2017; Racancoj, 2017; Toledo, 2016; Torres, 2014; Velásquez, 2008).

En el caso del estudio del mecanismo de la nitración, los estudios computacionales presentan varias alternativas. Los estudios realizados han ido desde simples cálculos de energía utilizando teoría de funcionales de densidad en mecánica cuántica, hasta el uso de descriptores cuánticos y análisis de la energía promedio de ionización local. Los aportes de estos estudios han llevado una mejor comprensión del mecanismo de nitración en moléculas pequeñas como el benceno, tolueno y fenol entre otras (Brinck & Liljenberg, 2015; Liljenberg, Stenlid, & Brinck, 2018; Parker, Kar, & Bethell, 2013; Politzer, Murray, & Bulat, 2010).

## A. Marco Teórico

### A.1. Líquido de la cáscara de la semilla de marañón

El fruto del marañón (*Anacardium occidentale*) consta de dos partes: el pseudofruto y la nuez. El pseudofruto es la parte grande carnosa con cáscara de color verde, amarilla o roja dependiendo de su grado de maduración. Esta se usa para la elaboración de alimentos como dulces, refrescos, vinagre, etc. La nuez es la parte pequeña con cáscara de color gris. Esta es generalmente tostada para después abrirla y extraer la nuez de marañón. En la cáscara de la nuez es que se encuentra el líquido de la cáscara de la nuez de marañón, también conocido internacionalmente como *Cashew Nut Shell Liquid -CNSL-* (Balachandran, Jadhav, Vemula, & John, 2013).

El *CNSL* es un líquido turbio, de color amarillo y aroma característico. Al entrar en contacto con la piel, este puede causar irritación debido a su alto contenido de fenoles. Sin embargo, el *CNSL* no se extrae de forma natural normalmente. Como se había mencionado antes, las nueces se tuestan para extraer la semilla de marañón. Sin embargo, al tostar la nuez, el líquido que se extrae es color oscuro y con otro aroma característico. Este es conocido como líquido técnico de la cáscara de la nuez de marañón (o *technical CNSL*). De aquí se entiende que dependiendo del método que se use para extraer el *CNSL* será la composición química del mismo (Balachandran et al., 2013).

#### A.1.1 Extracción

El *CNSL* se ha logrado extraer de diferentes maneras, cada una llevando a que su composición sea distinta. El método de tostar la nuez para extraer el líquido lleva al líquido técnico. La ventaja del método de tostado es su facilidad y bajo costo. La desventaja de dicho método es que ocurren otras reacciones que modifican químicamente muchos de los compuestos presentes en el *CNSL*. Por otra parte, si se desea analizar todos los compuestos presentes en la cáscara de la nuez sin haber sido sometidos a alguna reacción (en frío), se utiliza métodos mecánicos como el prensado, o la extracción por disolución en solventes (Gandhi, Patel, & Kumar Dholakia, 2012).

Los primeros estudios realizados para la extracción del *CNSL* en frío compararon una maceración en frío con una extracción utilizando un aparato Soxhlet. En ambos casos se obtuvo un rendimiento muy similar (34.3% y 34.4% respectivamente), pero la facilidad del aparato de Soxhlet de mantener separado el material vegetal, la velocidad de extracción, y la economía en solventes lo convierten en el método preferido. De entre los solventes utilizados, se extrajo *CNSL* con tetracloruro de carbono, éter dietílico y éter de petróleo en un primer estudio. Todos tuvieron un rendimiento aproximado a 35%. En otros estudios más recientes se encontró que solventes más polares como la acetona son mejores para extraer el *CNSL* utilizando un aparato de Soxhlet (Gandhi, Kumar, & Patel, 2013; Tyman, Johnson, Muir, & Rokhgar, 1989).

Un método poco utilizado, pero de reciente estudio ha sido la extracción del *CNSL* por fluidos supercríticos. Un primer intento con dicha técnica utilizando  $\text{CO}_2$  logró obtener un rendimiento de 18.7% de un líquido incoloro. Sin embargo, al tratar el resto del material vegetal con pentano, se logró extraer otro 10% de *CNSL* coloreado. Otro estudio más reciente evaluó la presión, temperatura y flujo óptimos para obtener el mayor rendimiento de *CNSL* a partir de la cáscara de nuez de marañón. Según el modelo planteado, se puede obtener hasta un 29% utilizando las condiciones propuestas ( $190 \text{ bar} < P < 300 \text{ bar}$ ;  $310 \text{ K} < T < 333 \text{ K}$ ;  $0.8 \text{ kg/h} < F < 1.3 \text{ kg/h}$ ). Por el bajo rendimiento en comparación a otras técnicas, es evidente por qué el método de extracción por fluidos supercríticos no es el preferido para la obtención de *CNSL* (Patel, Bandyopadhyay, & Ganesh, 2006; Shobha & Ravindranath, 1991).

#### *A.1.2 Composición*

El *CNSL* es un líquido que consta de 4 componentes principales: cardanol, cardol, metilcardol y ácido anacárdico. De extraerse el *CNSL* a través del método de tostado (logrando así el *CNSL* técnico), el ácido anacárdico sufre una reacción de descarboxilación convirtiéndolo en cardanol. Es por esta razón que el *CNSL* técnico contiene más cardanol que el *CNSL* natural, y este último tiene más ácido anacárdico en comparación el *CNSL* técnico. La cantidad de cada uno de estos

compuestos varía según el método de extracción. Sin embargo, de una forma muy general, se estima que los porcentajes son los expuestos en la Tabla 1 (Abbina & Anilkumar, 2017).

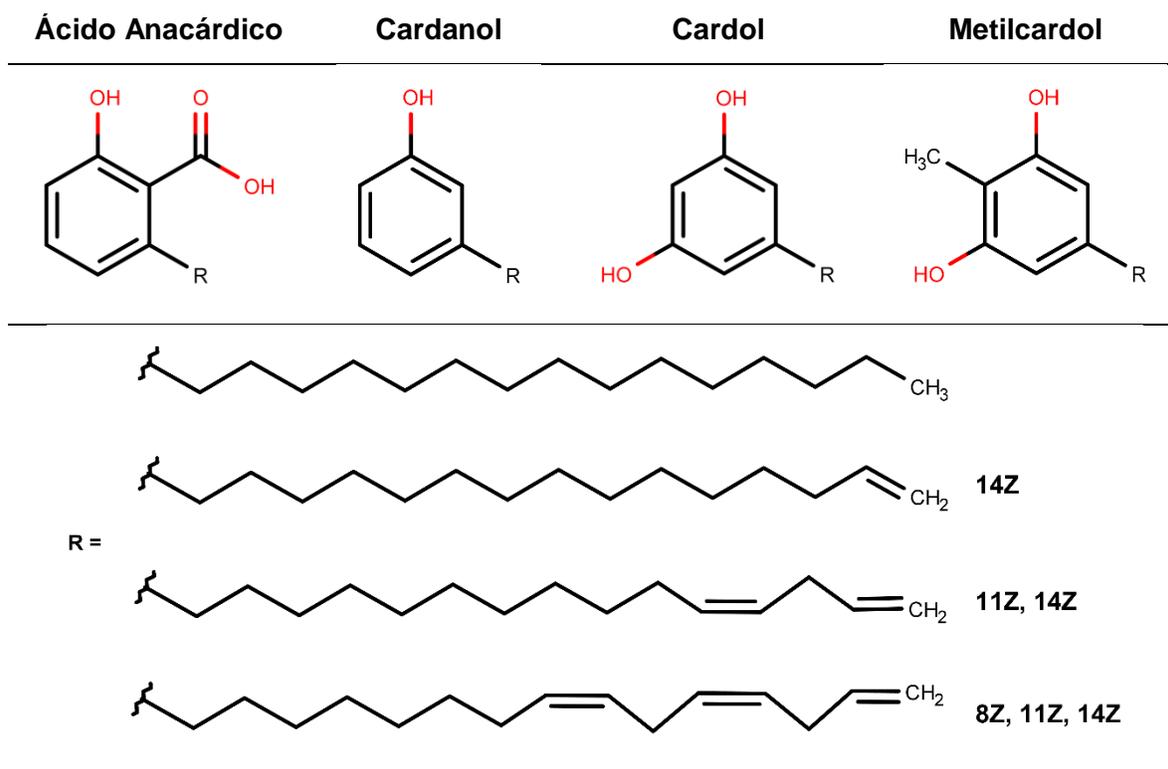
Tabla 1. Composición porcentual del CNSL y el CNSL técnico.

Compuesto	CNSL crudo (%)	CNSL técnico (%)
<i>cardanol</i>	10	60-65
<i>cardol</i>	11	15-20
<i>metilcardol</i>	2.04	2
<i>ácido anacárdico</i>	60-65	trazas
<i>material polimérico</i>		10

Fuente: (Abbina & Anilkumar, 2017)

Un estudio más detallado de la estructura de cada uno de los compuestos expuestos previamente revela que todos comparten la misma estructura base (ver Tabla 1): un fenol sustituido en posición *meta*- por una cadena lineal de 15 carbonos. Esta estructura corresponde, en esencia, al cardanol. Las variaciones a esta estructura, como se puede ver en la Tabla 2, vienen dadas al sustituir las posiciones 2, 5 y 6 del anillo aromático o al contar con dobles enlaces en las posiciones 8Z, 11Z o 14Z de la cadena lateral R<sub>1</sub> (Lomonaco, Mele, & Mazzetto, 2017).

Tabla 2. Compuestos presentes en el CNSL y sus variaciones según su grado de insaturación.



Fuente: (Lomonaco et al., 2017)

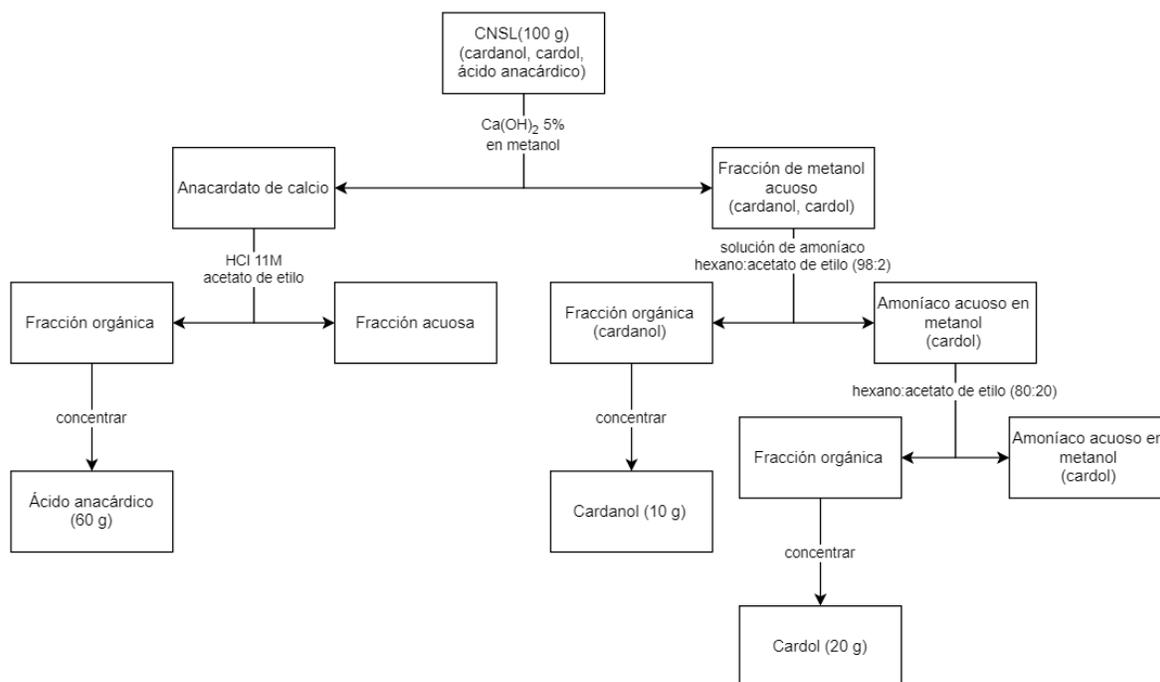
Tomando en cuenta los grupos funcionales en las moléculas, se puede distinguir dos regiones dentro de ellas: la cadena y el anillo. En muchos casos se ha aprovechado la química de los dobles enlaces de la cadena en la cadena para llevar a cabo reacciones de polimerización. Sin embargo, en otros casos se han eliminado estos dobles enlaces por medio de una reacción de hidrogenación para aprovechar la química del anillo aromático dejando la cadena alquílica como una región apolar (Abbina & Anilkumar, 2017; Phani Kumar, Paramashivappa, Vithayathil, Subba Rao, & Srinivasa Rao, 2002).

### A.1.3 Aislamiento

Finalmente, para lograr aislar cada uno de los compuestos presentes en el CNSL, se han planteado varias secuencias ordenadas de extracciones y reacciones químicas. La secuencia más utilizada se presenta en la Figura 1. Sin embargo, dado que algunas veces solo se desea uno de los compuestos presentes, es posible utilizar solo algunas partes de dicha secuencia o utilizar cromatografía líquida

(Paramashivappa, Phani Kumar, Vithayathil, & Srinivasa Rao, 2001; Phani Kumar et al., 2002; Yuliana et al., 2014).

Figura 1. Diagrama de flujo para la separación del cardanol, cardol y ácido anacárdico a partir del CNSL.



Fuente: (Paramashivappa et al., 2001)

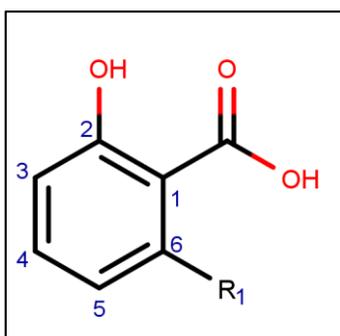
#### A.1.4 Ácido Anacárdico

De los compuestos presentes en el CNSL, el ácido anacárdico (AA) ha sido el que más atención ha recibido en la industria farmacéutica en los últimos años. Esto se debe principalmente a que posee propiedades anticancerígenas, antitumorales, bactericidas, fungicidas, insecticidas, etc. Además, se ha identificado que el AA tiene actividad inhibidora de algunas enzimas de interés, como por ejemplo la acetiltransferasa de la histona (HAT) o la lipooxigenasa (LOX-1). Es por esta razón que se prevé que el AA y sus derivados puedan ser una opción viable para la elaboración de nuevos medicamentos y tratamientos (Anand & Nair, 2017; Hemshekhar et al., 2011).

Por la parte de ciencias de materiales, el AA ha sido utilizado en el campo de las nanopartículas para diferentes fines. Desde nanopartículas para el encapsulamiento de medicamentos, hasta nanopartículas para semiconductores. El papel que

cumple el AA en esto es el de estabilizar las nanopartículas, además de conferirles cierta lipofilidad debido a su cadena alifática. Cabe resaltar que la mayor parte de investigación está relacionada a la síntesis de calcogenuros (Mlowe, Pullabhotla, Mubofu, Ngassapa, & Revaprasadu, 2014; Paul, Shelma, & Sharma, 2013; Ribeiro et al., 2013).

*Figura 2. Representación Kekulé del ácido anacárdico (donde  $R_1$  es la cadena lateral lineal de 15 átomos de carbono) con numeración IUPAC en el anillo aromático para referencia.*

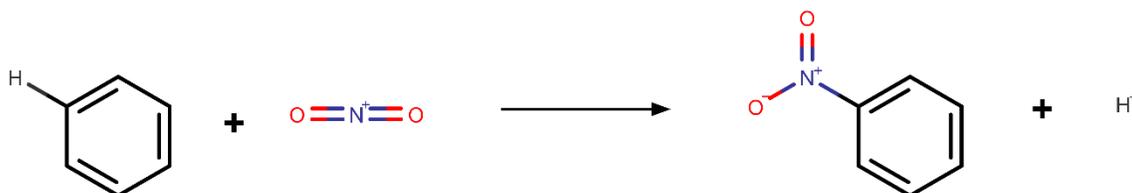


Fuente: Elaboración propia.

## A.2. Reacción de nitración

La nitración es una reacción fundamental en la química orgánica. Desde el descubrimiento de la reacción, los compuestos nitrados han sido utilizados principalmente como explosivos. Sin embargo, posteriormente se comenzó a reducir el grupo nitro a una amina, abriendo así la posibilidad a la química de las anilinas y compuestos aromáticos con nitrógeno. Hoy en día los compuestos nitrados suelen servir como plataforma para la síntesis de medicamentos, materiales, pigmentos y colorantes, agroquímicos, etc. Es importante notar, sin embargo, que la reacción sigue siendo estudiada (Schwetlick et al., 2001).

*Figura 3. Ecuación química general de la nitración del benceno con ion nitronio.*



Fuente: (Breitmaier & Jung, 2009)

De manera clásica, la nitración se define como una sustitución electrofílica aromática de segundo orden ( $S_{E2A}$ ); por su cinética de reacción. Esta implica la sustitución de un hidrógeno perteneciente a una molécula aromática (e.g. benceno, naftaleno) y reemplazándolo con un grupo nitro (ver Figura 3). Este tipo de reacciones se caracteriza por no ser similar a las reacciones de dobles enlaces, pues las condiciones de dichas reacciones son insuficientes frente a la estabilidad de la molécula aromática. Más bien, esta reacción necesita de un electrófilo fuerte para ser atacado por los electrones  $\pi$  de la molécula aromática; en el caso de la nitración, este es el ion nitronio ( $\text{NO}_2^+$ ). Este último suele formarse solo en condiciones muy ácidas ( $\text{pH}=0$ ). Otra consideración que se debe tener, dada la naturaleza oxidante del grupo nitro, es la posibilidad de autooxidación de los productos, llevando así a reacciones muy exotérmicas que pueden liberar calor y gases (e.g. explosiones). Por la misma razón estas reacciones se llevan a cabo en condiciones controladas (Clayden, Greeves, & Warren, 2012; Schwetlick et al., 2001).

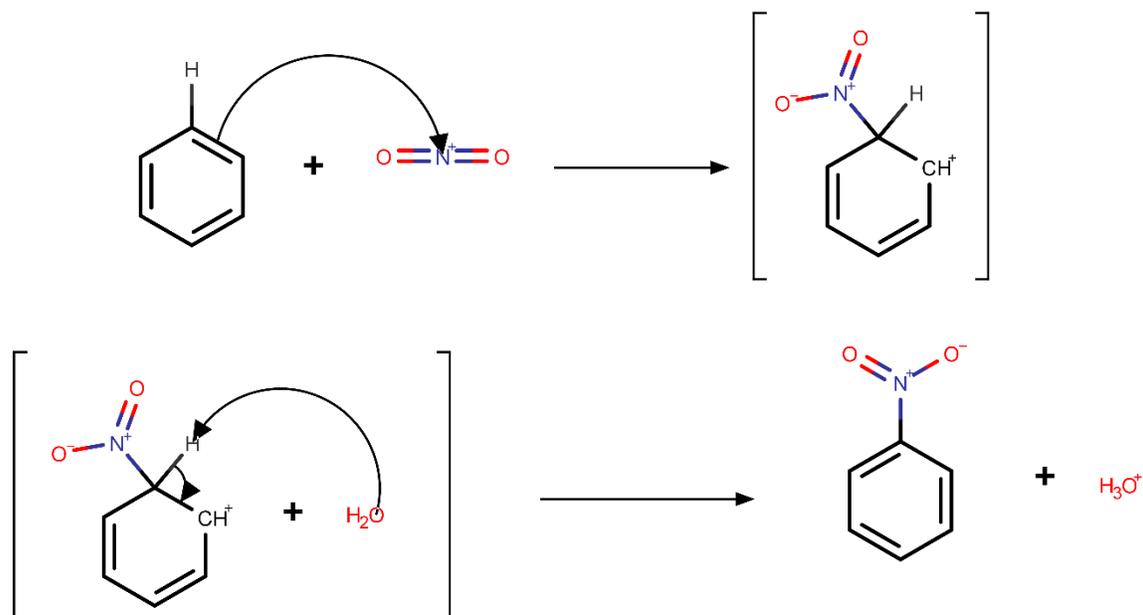
#### *A.2.1 Mecanismo*

Si bien la nitración es una reacción simple en el caso de una molécula como el benceno, esta puede complicarse en otras moléculas aromáticas al estar estas sustituidas. La presencia de diferentes grupos funcionales sobre una molécula de benceno cambia la distribución de los electrones  $\pi$ . Este cambio no solo lleva a una diferencia en la reactividad del benceno, sino también hace que algunos de los hidrógenos sean más o menos susceptibles a una reacción de SEA. Es entonces que resulta importante conocer cómo es que la reacción se lleva a cabo, paso a paso. De esta manera se puede predecir en qué posiciones se nitrará (McMurry, 2008; Schwetlick et al., 2001).

El mecanismo de reacción en una nitración comienza al tener un electrófilo “fuerte” en presencia de un anillo aromático. El término “fuerte” se refiere, en este caso, a una especie con suficiente carga positiva para que los electrones  $\pi$  del anillo se vean atraídos a esta, logrando un nuevo enlace tipo  $\sigma$  entre un átomo de carbono del anillo y el electrófilo (ver Figura 4). Esta especie deslocaliza la carga positiva

sobre el anillo aromático hasta que una base extraiga el protón sobre el sitio en el que se encuentra el nuevo enlace. De esta manera, los electrones del enlace hidrógeno-carbono pasan a formar parte de los electrones  $\pi$  del anillo, lo cual restablece la aromaticidad al mismo (Clayden et al., 2012; McMurry, 2008).

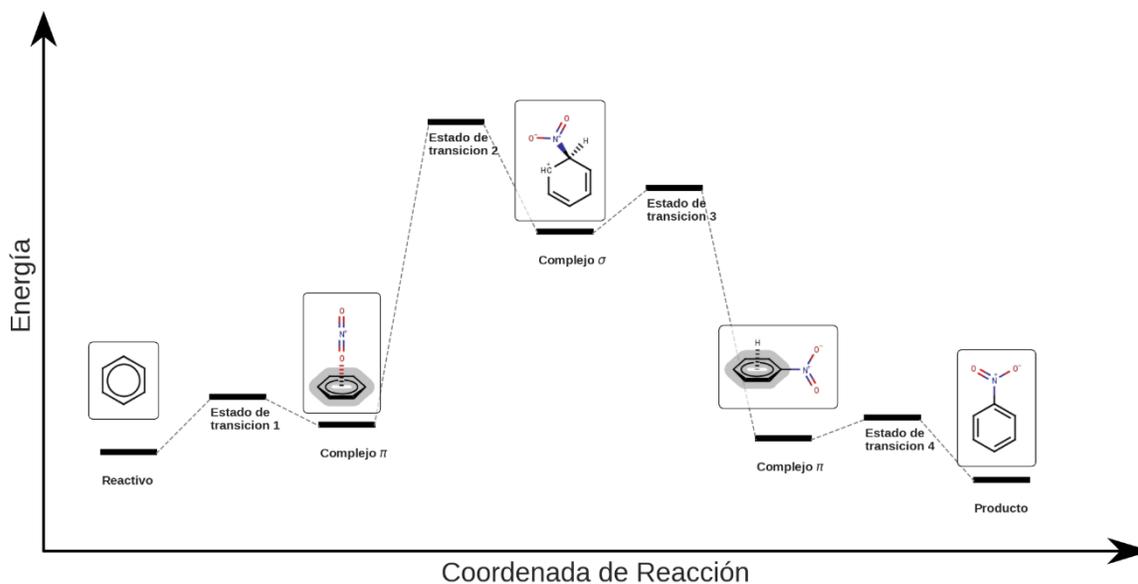
Figura 4. Mecanismo de reacción clásico para la nitración.



Fuente: elaboración propia

A pesar de que este mecanismo es suficiente para describir la reacción de nitración, este seguía siendo insuficiente para explicar algunos detalles termodinámicos. Ha sido gracias a la venida de instrumentos más avanzados para la elucidación estructural y a cálculos teórico-computacionales que se ha podido afinar más el mecanismo. Debe tomarse en cuenta que el estudio sobre el mecanismo de reacción para cualquier SEA sigue siendo un tema de investigación, pues aún no se cuenta con la capacidad de predecir la reacción en su totalidad sin errores (Esteves et al., 2003).

Figura 5. Diagrama de energía de la reacción de nitración del benceno.



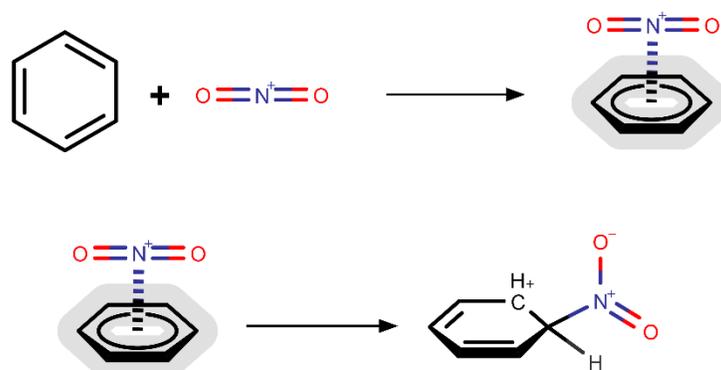
Fuente: (Breitmaier & Jung, 2009)

El mecanismo de reacción descrito en la Figura 4 se conoce como la aproximación de Ingold-Hughes<sup>1</sup>. Es pertinente resaltar que este mecanismo propone la formación de un catión arenio<sup>2</sup>. Este es el que se muestra en la primera línea del mecanismo antes descrito. Sin embargo, los estudios más recientes se han enfocado en describir un intermediario previo a la formación del ion arenio. Evidentemente, el contar con un intermediario previo haría necesario otro estado de transición en la reacción (ver Figura 5). Los cálculos teórico-computacionales confirmaron que, termodinámicamente, el intermediario que se forma primero en la nitración es un complejo π (ver Figura 6). Este corresponde a un mecanismo cuyo primer paso es la formación de una nueva especie del anillo aromático con el nitronio (Breitmaier & Jung, 2009; Esteves et al., 2003).

<sup>1</sup> Llamada así por quienes sugirieron el mecanismo (Ingold, Hughes, & Reed, 1950).

<sup>2</sup> El catión arenio se conocía antes como un complejo σ, o un intermediario de Wheland.

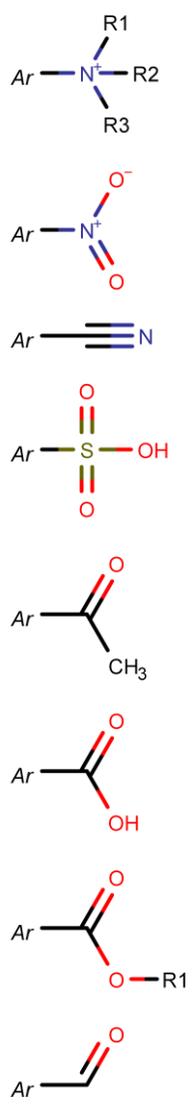
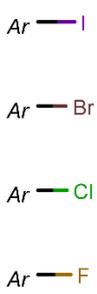
Figura 6. Mecanismo de nitración con formación del complejo  $\pi$ .



Fuente: (Breitmaier & Jung, 2009)

El caso del benceno es simple, pues la molécula es simétrica y no importa en qué carbono ocurra la nitración, el producto seguirá siendo el mismo. Sin embargo, esto no se puede decir de anillos aromáticos sustituidos. Existe una convención con la que se clasifica a los grupos sustituyentes según su capacidad de activar o desactivar el anillo, además de la capacidad de orientar en qué posición puede suceder una SEA (ver Tabla 3). Debe recordarse que esta convención generaliza muchas ideas; no se toma en cuenta que las reacciones de SEA no son específicas, por lo que siempre habrá subproductos. Por otra parte, de contarse con más de un sustituyente sobre el anillo, predecir en qué proporción se lograrán los productos de una reacción se convierte en una tarea tediosa. Es por esta razón que se recurre a los métodos computacionales o a realizar la síntesis (de Queiroz et al., 2006; McMurry, 2008).

Tabla 3. Grupos sustituyentes de un anillo aromático, según su capacidad de activar/desactivar el anillo y su capacidad de orientar una posterior SEA.

Desactivantes		Activantes
meta-orientadores	orto,para-orientadores	
		

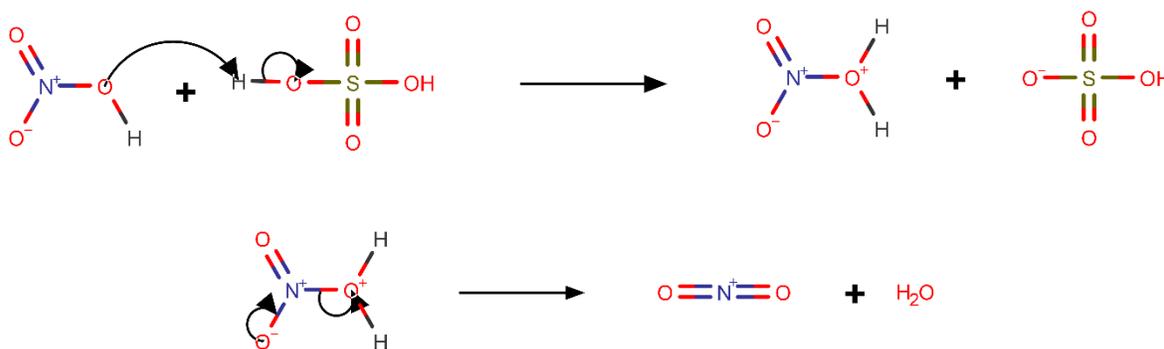
Fuente: (McMurry, 2008)

### A.2.2 Metodologías

A pesar de que en principio la nitración parece ser una reacción sencilla, existen varios métodos para llevarla a cabo. En muchos casos lo que cambia son algunos

de los reactivos. En otros, el cambio es la manera en que se le provee de energía a la reacción. Lo importante a tomar en cuenta es la reactividad del anillo que se desea nitrar, pues las condiciones de reacción van a depender mucho de ello.

Figura 7. Mecanismo de reacción para la formación del nitronio.



Fuente: (Breitmaier & Jung, 2009; McMurry, 2008)

El método clásico para realizar una nitración es aquel en el que se sintetiza un ion nitronio a partir de ácido nítrico y ácido sulfúrico (ver Figura 7). La concentración de nitronio en la solución ha de depender del anillo aromático a nitrar, por lo que existe una guía sobre cómo preparar esa solución (ver Tabla 4). Luego, la mezcla nitrante es agregada al anillo aromático por goteo, con agitación y a baja temperatura (5 - 10°C). Depende de qué tan activado esté el anillo, esta reacción se deja más o menos tiempo (ver Tabla 4). Los productos son luego separados por filtración o extracción líquido/líquido utilizando éter para la fase orgánica (Schwetlick et al., 2001).

Tabla 4. Condiciones de reacción para 0.1 mol de sustrato en una nitración.

Reactividad del anillo	Ácido Nítrico (HNO <sub>3</sub> )	Ácido Sulfúrico (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Tiempo de reacción
<b>Desactivado</b>	10 mL al 100%	14 mL al 98%	2-3 horas
<b>Medianamente Activado</b>	10 mL al 68%	12 mL al 98%	2-3 horas
<b>Activado</b>	33 mL al 40%	0 mL	30 mins

Fuente: (Schwetlick et al., 2001)

Dado que la concentración del ion nitronio es el factor determinante, se han realizado modificaciones al procedimiento anterior para que las reacciones sucedan más rápido o más lento según es deseado. Un caso en particular fue descrito para la nitración del cardanol. En ese caso se utilizó 20 mL de metanol como solvente, 0.1 mL de ácido nítrico como fuente del ion nitronio y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. El resultado fue una mezcla de 3 productos por los 3 posibles sitios de nitración. Las posiciones nitradas fueron las 6, 4 y 2 en una proporción de 38%, 40% y 15% respectivamente (Attanasi et al., 2006).

Otro caso en el que se ha llegado a modificar el procedimiento de nitración es suplantando al ácido nítrico, por nitratos como fuente del ion nitronio. Los rendimientos de esta reacción, al tratarse de la nitración de un fenol o un cresol, han sido elevados cuando se trata de nitratos de níquel y cobre. Para mantener el pH ácido en la mezcla de reacción, se ha utilizado ácido acético glacial como solvente o ácido *p*-toluensulfónico en acetona (Anuradha, Srinivas, Aparna, & Rao, 2006; Yadav et al., 2012).

Limitar la disponibilidad del ion nitronio con base en el reactivo que lo está generando o utilizando una gran cantidad de solvente son dos opciones que requieren que la mezcla nitrante se tenga que remover al final de la reacción. Una alternativa que busca evitar eso es si la reacción se lleva a cabo entre dos fases. La nitración se ha llevado a cabo entre fases líquidas o entre una fase líquida y una sólida. Esta última es muy conveniente, pues la separación del producto de reacción se simplifica mucho: solo se requiere una filtración. Los rendimientos de la nitración en condiciones heterogéneas se ubican entre el 75% y el 95% utilizando diclorometano como solvente y fases sólidas para soportar el nitronio (Kalbasi, Massah, Zamani, & Hamid, 2010; Zolfigol, Ghaemi, & Madrakian, 2001).

Finalmente, otras variaciones que se han realizado a la nitración involucran el uso de complejos de coordinación como catalizadores, el uso de otras sales como fuente de nitronio o la administración de otras formas de energía a la reacción. Entre estas últimas se encuentra la nitración realizada con microondas, con ultrasonido o con radiación infrarroja. De estas, se tiene preferencia por la de microondas por su

velocidad y simplicidad; se puede realizar en 1 minuto utilizando un horno microondas casero (Abdulla, Amina, Kumar, Arifuddin, & Rajanna, 2011; Kamal, Kumar, Arifuddin, & Patrick, 2004; Yadav et al., 2012).

### A.3. Cálculos mecánico-cuánticos

El uso de cálculos mecánico-cuánticos en química ha permitido modelar geometrías moleculares, calcular propiedades de sustancias, y simular reacciones. El fundamento de estos cálculos es la resolución de la ecuación de Schrödinger para cada uno de los electrones en una molécula dada (ver Ecuación 1). Con esto debe entenderse que el objeto de estudio de la mecánica cuántica, en el contexto de la química, son los electrones como ondas y no como partículas como propone en la mecánica clásica. Considerando que resolver esta ecuación no es posible de manera analítica para moléculas más complejas<sup>3</sup> que el ion hidrógeno ( $H_2^+$ ), se procede a utilizar métodos numéricos que aproximan los resultados hasta lograr la exactitud requerida (Jensen, 2010).

*Ecuación 1. Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para 1 electrón en 1 dimensión.*

$$\hat{H}\Psi(x) = \left[ -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V(x) \right] \Psi(x) = E\Psi(x)$$

Fuente: (Jensen, 2010)

Para utilizar métodos numéricos, primero se propone que el sistema no puede ser modelado por una sola función de onda. Se plantea entonces que cada electrón en un átomo se modele por una función de onda independiente, centrada en el núcleo de dicho átomo. Esta última se conoce como orbital. Siendo este el caso, se requiere de un operador que hamiltoniano ( $\hat{H}$ ) por cada función de onda ( $\Psi$ ) que, al accionar sobre esta, permita la obtención de la energía de la misma. El hecho de que cada electrón se pueda modelar por separado, pero que cada uno de ellos aporte un valor

---

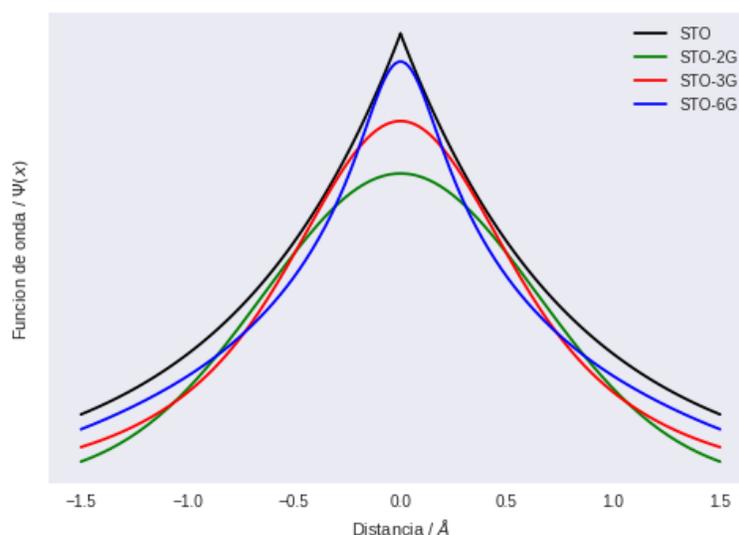
<sup>3</sup> La complejidad del cálculo depende del número de electrones en la ecuación. Cualquier caso en el que el número de electrones sea mayor o igual a 2, ya no se puede resolver de manera analítica y se considera más complejo que los casos de un electrón.

distinto de energía al sistema<sup>4</sup> tiene como consecuencia que estos deben de sumarse utilizando diferentes coeficientes. Esta técnica se denomina combinación lineal de orbitales atómicos (o *Linear Combination of Atomic Orbitals -LCAO-* en inglés). Dicha técnica se utiliza para construir orbitales moleculares en conjunto con el método de Hartree-Fock, que ajusta los coeficientes de la LCAO hasta lograr la energía mínima. Lo único que queda es encontrar las funciones de onda adecuadas para cada orbital atómico (Cramer, 2004; Jensen, 2010).

### A.3.1 Sets de bases y método de Hartree-Fock

Originalmente se plantearon funciones de onda tipo Slater (o *Slater Type Orbital -STO-* por sus siglas en inglés) para modelar cada electrón. El problema de estas funciones es que su resolución numérica utilizando el método variacional toma mucho tiempo. Por esta razón, se optó por utilizar una combinación lineal de funciones gaussianas que se ajustaran al orbital tipo Slater. De aquí surgen las funciones STO-NG donde N es el número de gaussianas utilizadas (Cramer, 2004; Jensen, 2010).

Figura 8. Comparación de funciones STO con las funciones STO-2G, STO-3G y STO-6G.



Fuente: (Jensen, 2010)

<sup>4</sup> Dada la posición de cada electrón, al átomo al que pertenece cada uno y el nivel de energía con el que contaba en dicho átomo, la energía que cada uno aporta a una molécula o ion es distinta.

Las colecciones de estas funciones para cada átomo, listas para utilizarse en una LCAO, se conocen como conjuntos de funciones de base o sets de bases. Generalmente al utilizar una base con 6 funciones gaussianas ya se cuenta con la precisión suficiente para modelar moléculas pequeñas. No obstante, otra técnica que ofrece una mejor aproximación de la energía y la forma de los orbitales (especialmente en el caso de los enlaces) son las bases que dedican una serie de coeficientes diferentes a los orbitales de valencia (Cramer, 2004; Jensen, 2010).

El separar a los orbitales de valencia de los demás en un átomo resulta en un nuevo tipo de base. Las primeras fueron llamadas bases “doble-zeta”, pues utilizan dos coeficientes exponenciales (“zeta”  $\zeta$ ) distintos para modelar mejor los orbitales enlazantes. La manera de representar estas bases es la siguiente:  $X$ - $YZG$ . Donde  $X$  es el número de funciones gaussianas para los orbitales internos.  $Y$  y  $Z$  denotan que el orbital de valencia constará de dos funciones de base: la primera será una combinación lineal de  $Y$  funciones y la segunda una combinación lineal de  $Z$  funciones de base (Cramer, 2004).

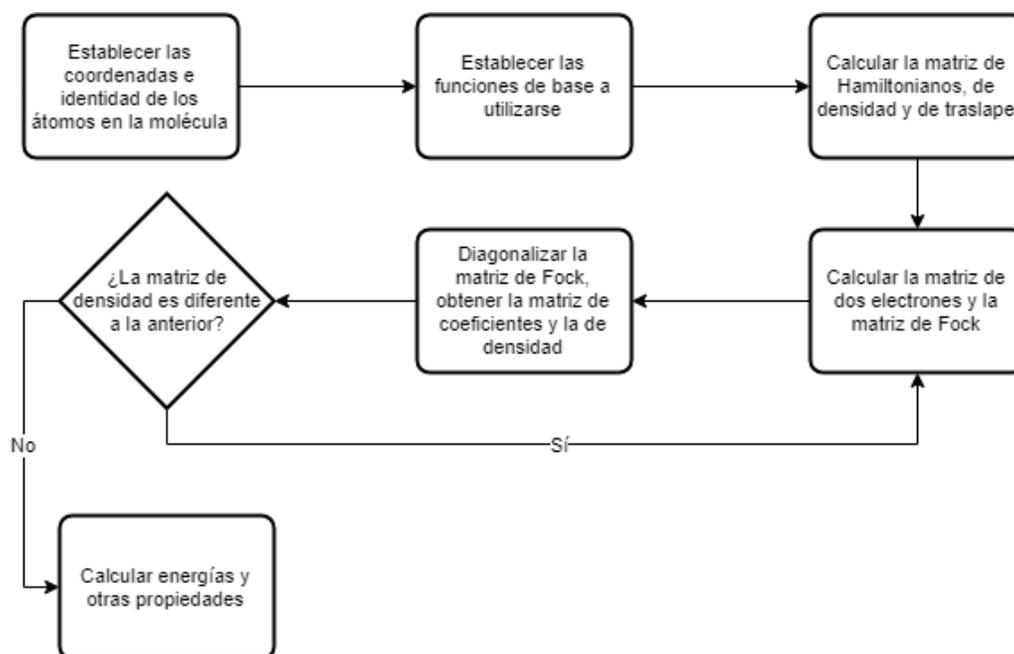
A partir de la idea de bases doble-zeta aparecen las bases de Pople (e.g. 3-21G, 6-31G). Y para lograr una mayor precisión aún, se crearon las funciones “triple-zeta”, “cuádruple-zeta”, etc. Hasta este punto fue posible modelar moléculas con una gran precisión en los resultados energéticos. Sin embargo, se tuvo problemas con átomos muy electronegativos, aniones y la forma de los orbitales. Es por esta razón que a las funciones de base se le comenzaron a incluir funciones de polarización y de difusión. Un ejemplo es la base 6-31+G\* en donde el signo “+” representa que se incluyó una función de difusión (necesaria para aniones y átomos muy electronegativos), y el signo “\*” representa que se incluyó una función de polarización (necesaria para tener una forma correcta del orbital) (Cramer, 2004; Jensen, 2010).

Dado que son casi las mismas funciones las que modelan cada orbital, conviene notar que lo que varía en ellas son los coeficientes de las mismas a modo que estas se ajusten a la forma y energía necesarias. Aquí es donde se utiliza el método variacional en un algoritmo que, iterativamente, va encontrando los valores de los

coeficientes hasta llegar a la energía mínima. Este algoritmo se conoce como el método de Hartree-Fock (Cramer, 2004; Jensen, 2010).

El método de Hartree-Fock (también conocido como método del campo autoconsistente) busca transformar el problema que presenta la ecuación de Schrödinger (una ecuación diferencial) para varios electrones, en un problema matricial donde solo se está aproximando coeficientes de manera iterativa (ver Figura 9). Entonces, no solo permite este llegar a una solución del problema, sino que ofrece que esto se puede haciendo uso de un ordenador. Históricamente, así fue que se calculó la energía electrónica de las primeras moléculas (Szabo & Ostlund, 2012).

Figura 9. Diagrama de flujo del método de Hartree-Fock – Campo Autoconsistente.



Fuente: (Szabo & Ostlund, 2012)

### A.3.2 Teoría de funcionales de densidad

Otra forma de abordar el problema electrónico viene de un cambio de premisa: en vez de tomar una función de onda como objeto de estudio, se utilizará la densidad del electrón. El trabajo de Hohenberg y Kohn sobre densidad electrónica dio como resultado una serie de teoremas sobre los que se fundamenta la teoría de

funcionales de densidad (o Density Functional Theory -DFT- por sus siglas en inglés). Estos son los siguientes:

1. Dos densidades electrónicas diferentes no pueden tener la misma energía; las densidades electrónicas son únicas.
2. La energía calculada a partir de la densidad electrónica obedece el principio variacional.
3. La energía se puede obtener en función de densidades de un electrón.

Entonces, dado que se está planteando el cálculo de la energía en función de la densidad, se comienza a hablar de *funcionales* (un funcional es una función de otra función) (Jensen, 2010).

*Ecuación 2. Funcional de la energía, descrito como una combinación de 3 diferentes funcionales.*

$$E[\rho] = T[\rho] + V[\rho] + E_{nc}[\rho]$$

Fuente: (Koch & Holthausen, 2001)

Dado que no se conoce bien la forma que tiene la energía electrónica en función de densidades, el problema se descompone en partes (ver Ecuación 2). La energía se propone que consta de energía cinética ( $T[\rho]$ ), energía a partir de las interacciones de Coulomb ( $V[\rho]$ ), energía por efectos no-clásicos<sup>5</sup> ( $E_{nc}[\rho]$ ). De estas, solo las últimas 2 se conocen; son análogas a la energía basada en funciones de onda. Lo que queda es la energía cinética de una densidad electrónica. El aporte de Kohn y Sham es lo que resuelve este problema: se considera que los electrones no interactúan entre sí para el funcional de energía cinética. La energía que resulta de la interacción se relega al funcional de efectos no-clásicos que, de ahora en adelante, se referirá como funcional de intercambio y correlación ( $E_{xc}[\rho]$ ). Este funcional, que puede descomponerse en funcional de intercambio y uno de correlación, será el problema a resolver en la teoría de funcionales de densidad. De conocerse el resultado de este funcional, el método del campo autoconsistente

---

<sup>5</sup> Entre los efectos no-clásicos se encuentran la energía de correlación electrónica y la energía de intercambio electrónico. Ambas son resultado de correcciones por la aproximación de la interacción electrónica y simetría de los electrones respectivamente.

aplicado a DFT (utilizando las mismas bases que para funciones de onda) daría como resultado las densidades exactas y, por ende, las energías exactas de un sistema (Koch & Holthausen, 2001).

Una primera idea para el funcional de intercambio y correlación fue la aproximación de densidad local (o Local Density Approximation -LDA- por sus siglas en inglés). Esta asume que la densidad electrónica es la misma en cualquier parte de un sistema. El problema con esta idea es que los funcionales de correlación son muy complicados hasta para sistemas muy sencillos. Posteriormente se desarrolló la aproximación del gradiente generalizado (o Generalized Gradient Approximation -GGA- por sus siglas en inglés). Esta propone que la densidad no es igual en todas partes en donde la distancia electrón-núcleo sea igual, sino que existen variaciones en la densidad dadas por el gradiente de la densidad de carga (Koch & Holthausen, 2001).

Las contribuciones en GGA de Becke, Perdew, Lacks y Gordon han sido los funcionales que se utilizan hoy en día (e.g. B86, P86, LG). Por otra parte, uno de los trabajos importantes en funcionales de correlación fue realizado por Lee, Yang y Parr. Ellos sugirieron, en el marco de la GGA, un funcional de correlación (LYP) basándose en el cálculo del átomo de helio. El uso conjunto de la corrección de Becke (B) y el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr (LYP) llevó al nacimiento del funcional BLYP, el cual fue de los primeros funcionales en lograr mejoras sobre los métodos basados en Hartree-Fock. Más aún, al integrar efectos exactos de intercambio (basados en cálculos Hartree-Fock) y parametrizar el funcional BLYP se llega al funcional B3LYP. Este último es un funcional híbrido, debido a la inclusión de efectos exactos de intercambio. B3LYP ha sido el funcional más utilizado para cálculos de química cuántica en las últimas 3 décadas (Jensen, 2010; Koch & Holthausen, 2001).

### *A.3.3 Cálculo de frecuencias para termoquímica y espectro infrarrojo*

Habiendo obtenido la energía, es posible calcular algunas propiedades de una molécula. Una de las propiedades de interés es la energía vibracional de la molécula. Esta última se puede traducir en las frecuencias de absorción en el

espectro infrarrojo de una molécula o en los corrimientos químicos observados en resonancia magnética nuclear. Al combinar también la energía vibracional con la traslacional, rotacional y electrónica, se obtiene una expresión a partir de la cual es posible calcular la entalpía, entropía y energía libre de Gibbs de la molécula. Es entonces de especial interés la obtención de las energías vibracionales a partir de la energía obtenida de la ecuación de Schrödinger (Cramer, 2004).

Para modelar vibraciones, generalmente se parte de la ley de Hooke. Sin embargo, en caso de osciladores se utiliza la expansión de Taylor de la energía potencial, pues esta se asemeja a la ley de Hooke en su tercer término (ver Ecuación 3). Por la misma razón la serie se trunca en el tercer término.

*Ecuación 3. Primeros términos de la expansión de Taylor para una energía potencial arbitraria.*

$$V(x - x_0) = V(x_0) + (x - x_0) \left[ \frac{dV(x)}{dx} \right]_{x_0} + \frac{1}{2} (x - x_0)^2 \left[ \frac{d^2V(x)}{dx^2} \right]_{x_0} + \dots$$

Fuente: (Jensen, 2010)

Es importante notar que, de todos los términos obtenidos previamente, se escogerá que  $x_0$  sea la coordenada para la que la energía es mínima. Eso haría que la primera derivada de la energía con respecto a  $x$  sea cero, lo que convierte en cero todo el segundo término de la serie. Además,  $V(x_0)$  es solo el valor de energía evaluado en un punto arbitrario de origen: en este caso ese podría escogerse que fuera cero. Eso reduce la expresión al tercer término de la serie exclusivamente. De ese, la segunda derivada es la que será de interés, pues es el análogo a la constante de Hooke  $k$  para un resorte o muelle (Jensen, 2010).

*Ecuación 4. Ley de Hooke y energía del oscilador armónico.*

$$V(x - x_0) = \frac{1}{2} k (x - x_0)^2 = \frac{1}{2} \left[ \frac{d^2V(x)}{dx^2} \right] (x - x_0)^2$$

Fuente: (Jensen, 2010)

Dado que la energía de una molécula depende de 3 dimensiones, plantear el problema anterior para 3 dimensiones resulta en una matriz de  $3N \times 3N$  donde  $N$  es

el número de átomos y cada entrada estará dividida entre la masa reducida  $\mu$  de cada caso que consideren. Al diagonalizar esta matriz<sup>6</sup> se obtienen las constantes con las que es posible calcular los modos normales de la molécula (ver Ecuación 5). De tratarse de una molécula no-lineal, los primeros 6 deben ser muy cercanos a cero, pues pertenecen a las traslaciones y rotaciones en 3 dimensiones. Los siguientes  $3N-6$  modos son vibraciones propias de la molécula<sup>7</sup>, a partir de las cuales es que se construye el espectro IR teórico de la misma (Jensen, 2010).

*Ecuación 5. Hessiano y su diagonalización para obtener la matriz de modos normales.*

$$H = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 V}{m_1 \partial x_1^2} & \frac{\partial^2 V}{\partial x_1 \partial y_1} & \cdots & \frac{\partial^2 V}{\sqrt{m_1 m_N} \partial x_1 \partial z_N} \\ \frac{\partial^2 V}{m_1 \partial y_1 \partial x_1} & \frac{\partial^2 V}{m_1 \partial y_1^2} & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 V}{\sqrt{m_1 m_N} \partial z_N \partial x_1} & \cdots & \cdots & \frac{\partial^2 V}{m_N \partial z_N^2} \end{pmatrix} \xrightarrow{f=L^T H L} \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 V}{\partial l_1^2} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 V}{\partial l_2^2} & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \cdots & \frac{\partial^2 V}{\partial l_{3N}^2} \end{pmatrix}$$

Fuente: (Jensen, 2010)

Para el caso de calcular cantidades termodinámicas, se parte de que la frecuencia angular que se define como  $\omega = \sqrt{\frac{k}{\mu}}$ . Esta se utilizará para calcular la energía interna vibracional  $U_{vib}$  y la entropía  $S_{vib}$  de la molécula como se muestra en la Ecuación 6.

*Ecuación 6. Energía interna vibracional y entropía vibracional de una molécula a partir de su frecuencia angular.*

$$U_{vib} = R \sum_{i=1}^{3N-6} \frac{h\omega_i}{k_B (e^{h\omega_i/k_B T} - 1)}$$

$$S_{vib} = R \sum_{i=1}^{3N-6} \left[ \frac{h\omega_i}{k_B (e^{h\omega_i/k_B T} - 1)} - \ln (1 - e^{-h\omega_i/k_B T}) \right]$$

Fuente: (Cramer, 2004)

Aquí  $R$  es la constante para gases ideales,  $h$  es la constante de Planck,  $k_B$  es la constante de Boltzman y  $T$  es la temperatura en escala absoluta. A partir de  $U_{vib}$ ,  $S_{vib}$

<sup>6</sup> Una matriz de segundas derivadas es conocida como un Hessiano.

<sup>7</sup> Una molécula lineal contaría con un modo normal más, pues posee simetría axial a lo largo de la misma. Esto implica que los modos normales son  $3N-5$ .

y sus análogos para energías y entropías electrónicas, traslacionales y rotacionales es posible calcular la entalpía y la energía libre de Gibbs de una molécula utilizando conceptos básicos de termodinámica (Cramer, 2004).

#### A.3.4 Teoría de estados de transición y coordenada intrínseca de reacción

Dado que muchas veces es de interés la secuencia o los pasos que llevan a una reacción y no solo el estudio de su estado energético en el equilibrio, conviene encontrar una descripción cinética de la misma. Primero se ha de definir que una o varias moléculas se encontrarán en un estado de transición si estas se hallan en el proceso de transformarse. Por la misma razón, debe de entenderse que en un estado de transición se están formando y/o rompiendo enlaces (Cramer, 2004).

Es posible determinar la constante de velocidad de una reacción dado que se conozca la función de partición canónica de cada reactivo ( $Q_A$  y  $Q_B$ ) y la del estado de transición ( $Q^\ddagger$ ) (ver Ecuación 7). Esto se debe de hacer en contexto de que la energía vibracional de la molécula en el estado de transición tiene un grado de libertad menos, por lo que sus modos normales son  $3N-7$ . El grado de libertad “faltante” se debe a la coordenada de reacción (i.e. el enlace formándose o rompiéndose). Nótese, de paso, que al conocer la función de partición canónica es posible calcular la energía interna y, por ende, la energía libre de Gibbs del estado de transición (Cramer, 2004).

*Ecuación 7. Constante cinética para un estado de transición.*

$$k_1 = \frac{k_B T}{h} \frac{Q^\ddagger}{Q_A Q_B} e^{-(U_{\ddagger,0} - U_{A,0} - U_{B,0})/k_B T}$$

Fuente: (Cramer, 2004)

Al transcurrir una reacción, muchas veces sucede que una o varias moléculas pasan por un estado de transición y llegan a una estructura o estructuras que no son el producto final. Estas son otras moléculas que volverán a reaccionar pasando por otro estado de transición que sí llevará al producto final. A estas moléculas que no son reactivos ni productos, y son parcialmente estables, se les llama intermediarios. Finalmente, a la secuencia de pasos que describen energéticamente el paso de una

reacción incluyendo a sus estados de transición y sus intermediarios, se le llama ruta de menor energía, o coordenada intrínseca de reacción (Cramer, 2004).

### A.3.5 Energía promedio de ionización local

Para determinar qué tan reactiva es una determinada región en una molécula, se propone que existe una relación entre la reactividad y la energía necesaria para quitar un electrón de un punto  $r$  en el espacio cercano de la molécula. Esta energía, cuyos valores más bajos revelarían las regiones donde se encuentran los electrones menos atraídos, se conoce como energía promedio de ionización local (o Average Local Ionization Energy -ALIE- por sus siglas en inglés). Esta se basa en la premisa de que quitar un electrón de un orbital  $\phi$  no debe de alterar la estructura electrónica de la molécula (Poltzer et al., 2010).

*Ecuación 8. Energía promedio de ionización local como diferencia energética de una molécula y su forma ionizada.*

$$I_i = E(X_i^+) + E(e^-) - E(X)$$

Fuente: (Poltzer et al., 2010)

En el contexto del método de Hartree-Fock, la ALIE puede calcularse como la diferencia entre productos y reactivos de una molécula X al ionizarse; quitando un electrón de su estructura (ver Ecuación 8). Lo único necesario es calcular la molécula en su forma ionizada y un electrón libre. Sin embargo, esto resulta poco práctico considerando el número de cálculos a realizar. Dado que la DFT propone que, de conocerse las densidades exactas de una molécula, se podrían conocer las energías exactas, el problema de determinar la ALIE cambia a simplemente determinar los cambios en la densidad electrónica. Entonces dado que  $\rho_i$  es la densidad del orbital  $\phi_i$ ,  $\epsilon_i$  es la energía de dicho orbital, y  $\rho$  es la densidad electrónica total de la molécula, la ALIE se define de la siguiente manera (Poltzer et al., 2010).

*Ecuación 9. Energía promedio de ionización local definida a partir de densidades electrónicas.*

$$I_i = \frac{\sum_i \rho_i(\mathbf{r}) |\epsilon_i|}{\rho(\mathbf{r})}$$

Fuente: (Poltzer et al., 2010)

## IV. JUSTIFICACIÓN

El ácido anacárdico es un compuesto que no se ha podido estudiar tanto como al cardanol por ejemplo, debido a su alto costo, como se puede apreciar en PubChem y Chemspider.com. Sin embargo, Hemshekhar et al. (2011) ha confirmado que este puede utilizarse en la industria farmacéutica para la elaboración de nuevos medicamentos. Mlowe et al. (2014) y Ribeiro et al. (2013) reportan su uso en la industria de materiales como agente estabilizante de nanopartículas. Anand & Nair (2017) reportan su uso también en la industria de nuevos polímeros. Entonces, dada su versatilidad, una reacción de interés sobre él es la nitración, pues de esta se pueden derivar muchos grupos funcionales (Anand & Nair, 2017; National Center for Biotechnology Information, 2019; Royal Society of Chemistry, 2019; Schwetlick et al., 2001).

A pesar de que ya se ha estudiado el mecanismo de reacción de una nitración en general, no se conoce exactamente cómo es que esta sucede en el caso del ácido anacárdico. Lo más cercano con lo que se cuenta es el estudio experimental de la nitración sobre cardanol, y sin embargo no se conoce bien la reactividad en las diferentes posiciones del anillo aromático. En el caso del ácido anacárdico se tiene 3 posibles sitios donde se puede dar la reacción. Esto puede ser un inconveniente, pues al diseñar moléculas derivadas de este, se desea una alta especificidad en la reacción (Attanasi et al., 2006; Brinck & Liljenberg, 2015; Liljenberg et al., 2018).

Para la elucidación de mecanismos y la termodinámica de reacción se ha recurrido a métodos computacionales. Entre estos se pueden encontrar muchas teorías, condiciones de las cuales partir, parámetros para los cálculos y optimización, etc. Según los estudios realizados para la nitración del benceno y sus derivados, la teoría más conveniente para realizar cálculos es la Teoría de Funcionales de Densidad (o *DFT* por sus siglas en inglés). Esta teoría ofrece resultados acertados en solo horas de cálculo (Brinck & Liljenberg, 2015; Chen et al., 2005).

Los parámetros a utilizarse son el siguiente paso; en este caso los funcionales y las funciones de base que se utilizarán para modelar los electrones dentro de las especies involucradas. Para esto, Brinck y Liljenberg (2015) sugieren el uso de los

funcionales B3LYP y M06-2X, pues es con estos que se han logrado los mejores resultados en nitraciones. Las bases sugeridas son las de tipo Dunning, o la base 6-311++G\*\*, la cual incluye efectos de polarización y de difusión. Finalmente, entre el software que puede realizar todos estos cálculos con los parámetros requeridos se encuentran Firefly, GAMESS, ORCA o Gaussian. Se mencionan los 4 anteriores, pues con esos es que se ha trabajado en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala. El último es el único con una licencia comercial; los otros 3 son gratuitos para fines académicos (de Queiroz et al., 2006; Esteves et al., 2003; Liljenberg et al., 2018).

Tomando lo anterior en cuenta, este trabajo estudió la reacción de nitración sobre el ácido anacárdico por su potencial en las industrias farmacéutica e industrial. Para esto, se extrajo y aisló el ácido anacárdico de la cáscara de la nuez de marañón sin tostar, pues allí es donde se encuentra en abundancia. Posteriormente se nitró el mismo, pues el grupo nitro permite posteriores reacciones de interés sobre la molécula. La nitración y las posiciones en las que se nitró, además de la abundancia relativa en cada una, se determinaron por espectroscopía infrarroja y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Finalmente, se modeló la reacción de forma computacional, determinando también las propiedades termodinámicas y el mecanismo de la misma. Estos resultados fueron corroborados con los obtenidos de manera experimental.

## V. OBJETIVOS

### A. General:

- Determinar las posiciones reactivas del ácido anacárdico ante una nitración, por métodos experimentales e *in silico*.

### B. Específicos:

- Evaluar la reacción de nitración del ácido anacárdico por medios experimentales y computacionales.
- Caracterizar los productos formados experimentalmente por espectroscopía IR y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.
- Calcular las propiedades electrónicas y termodinámicas del ácido anacárdico y sus derivados nitrados.
- Comparar los resultados experimentales con los resultados obtenidos *in silico*.

## VI. HIPÓTESIS

Los cálculos computacionales determinarán, con base en propiedades electrónicas y termodinámicas, las posiciones donde más frecuentemente ocurrirá la reacción de nitración en el ácido anacárdico, siendo estas verificables con datos experimentales.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### A. Universo

El universo está compuesto de las moléculas de ácido anacárdico provenientes de la cáscara de nuez de marañón y sus derivados nitrados

### B. Población y muestra

En la parte experimental se trabajó con el ácido anacárdico extraído de la cáscara de la nuez de marañón del oriente de Guatemala (GTM: 14° 55'59'' N 89°35'01''E 260 m.s.n.m), y sus productos mono-nitrados.

En la parte computacional se trabajó con una molécula de ácido anacárdico y los productos de nitración en las posiciones 3, 4 y 5 de la misma.

### C. Materiales

Tabla 5. Reactivos a utilizarse.

Sustancia	Cantidad	Grado/Presentación	Procedencia
<b>Fenol</b>	0.188 g	Reactivo	Depto. de Química Orgánica
<b>Ácido benzoico</b>	0.244 g	Reactivo	Depto. de Química Orgánica
<b>Ácido salicílico</b>	0.276 g	Reactivo	Depto. de Química Orgánica
<b>Ácido anacárdico</b>	1.394 g	Aislado del CNSL	Depto. de Química Orgánica
<b>Nitrato de sodio</b>	0.800 g	Reactivo	Depto. de Química Orgánica
<b>Sulfato ácido de sodio</b>	1.200 g	Reactivo	Depto. de Fisicoquímica
<b>Diclorometano</b>	200 mL	Reactivo	Depto. de Química Orgánica
<b>Sílica gel</b>	10 g	Para cromatografía en columna	Depto. de Química Orgánica
<b>Agua desmineralizada</b>	---		Depto. de Química Orgánica

Fuente: Elaboración propia

Tabla 6. Cristalería a utilizarse.

Cristalería	Cantidad	Capacidad	Procedencia
<b>Matraz Erlenmeyer</b>	4	50 mL	Depto. de Química Orgánica
<b>Vaso de precipitados</b>	8	100 mL	Depto. de Química Orgánica
<b>Probeta</b>	2	50 mL	Depto. de Química Orgánica

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7. Equipo de laboratorio a utilizarse.

Equipo	Cantidad	Especificaciones	Procedencia
<b>Balanza</b>	1	Analítica	Depto. de Química Orgánica
<b>Estufa</b>	4	Con agitación magnética	Depto. de Química Orgánica
<b>Espectrofotómetro IR</b>	1	De reflectancia total atenuada: Perkin Elmer Spectrum Frontier	Universidad del Valle de Guatemala
<b>Cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas</b>	1	Espectrómetro de masas con impacto electrónico: Agilent 5977A Series GC/MSD System	Laboratorio nacional de Ciencias para la Investigación y la Conservación del Patrimonio Cultural, UNAM

Fuente: Elaboración propia

Tabla 8. Equipo de cómputo a utilizarse.

Equipo	Cantidad	Características / Especificaciones	Procedencia
<b>Ordenador Samsung</b>	1	Modelo NP305V5A-A09US	Personal
<b>Ordenador genérico</b>	2	AMD FX – Black Edition X8, 8 GB de RAM, motherboard ASUS, Nvidia GTX770, Linux Mint 13 (Mate) x86_64	Unidad de Química Computacional, USAC

Fuente: Elaboración propia

Tabla 9. Software a utilizarse.

Software	Uso principal	Licencia / Procedencia
<b>MarvinSketch</b>	Dibujar estructuras moleculares en 2D	Gratuito para fines académicos
<b>Avogadro</b>	Dibujar estructuras moleculares en 3D, optimización de geometrías por mecánica molecular, preparación de documentos de entrada para programas de mecánica cuántica y visualización de resultados	Gratuito
<b>Gaussian</b>	Cálculos DFT para obtención de TS, IRC y parámetros termodinámicos	Licencia comercial en posesión de la Unidad de Química Computacional
<b>ORCA</b>	Cálculos DFT para obtención de TS, IRC y parámetros termodinámicos	Gratuito para fines académicos
<b>VMD</b>	Visualización de moléculas y orbitales moleculares	Gratuito para fines académicos
<b>Multiwfn</b>	Análisis de energía promedio de ionización local	Gratuito
<b>Colaboratory</b>	Procesamiento de resultados y elaboración de gráficas	Gratuito

Fuente: Elaboración propia

## D. Métodos

### D.1. Etapa experimental

Los frutos de marañón fueron recolectados como parte de un proceso comercial. Estos fueron separados del pseudo-fruto y se dejaron guardados en un recipiente plástico hasta su uso en el laboratorio. Antes de comenzar el proceso de extracción, el fruto fue lavado para evitar la presencia de interferentes en la superficie de la cáscara. Luego el fruto se abrió y, dejando por un lado la semilla, se procedió a cortar la cáscara en trozos.

### *D.1.1 Extracción de ácido anacárdico*

Para esta etapa se procedió a extraer al menos 10 g de ácido anacárdico a partir de la cáscara de la nuez de marañón utilizando una metodología descrita por Gandhi et al. (2012). Para ello se utilizó 30 g de cáscara de la nuez de marañón cortada en trozos. Esto se colocó en un dedal de celulosa y este, a su vez, se colocó en un aparato de Soxhlet. El CNSL se extrajo con acetato de etilo durante 30 ciclos. Posteriormente se removió el acetato de etilo por destilación al vacío, el líquido se redisolvió en diclorometano y se filtró en celulosa para eliminar polifenoles. Este extracto se filtró nuevamente en carbón activado para remover posibles subproductos oxidados y el filtrado obtenido se volvió a destilar al vacío para eliminar el cloruro de metilo. De esta manera se obtuvo CNSL con un porcentaje de ácido anacárdico de más del 90%.

El ácido anacárdico fue hidrogenado para eliminar las insaturaciones en su cadena lateral utilizando la metodología descrita por Kumar et al. (2002). Se tomó 10 g de ácido anacárdico y se disolvió en 40 mL de metanol. A esto se le agregó 0.25 g de catalizador Pd/C y se colocó en una botella para hidrogenación. La mezcla se hidrogenó por 4 h a 40 psi en un hidrogenador Parr. Finalmente, el producto hidrogenado se filtró en celulosa para remover el catalizador y se destiló al vacío para remover el metanol.

### *D.1.2 Nitración del ácido anacárdico*

Siguiendo el método propuesto por Zolfigol et al. (2001), el ácido anacárdico se nitró utilizando condiciones heterogéneas. Primero se agregó 10 mmol de nitrato de sodio y 10 mmol de sulfato ácido de sodio a 2 g de sílica gel mojada (50% p/p). Posteriormente se agregó 10 mmol de ácido anacárdico disueltos en 10 mL diclorometano a la misma mezcla. Se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiente por 90 minutos. Finalmente, se filtró el producto en celulosa haciendo 2 lavados de 10 mL de diclorometano. Al filtrado combinado se agregó 5 g de sulfato de sodio anhidro y se dejó reposar por 10 min para remover el agua. Finalmente se decantó el sobrenadante.

### *D.1.3 Análisis de reactivos y productos de nitración por espectroscopía IR y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas*

Utilizando un espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer Spectrum Frontier con accesorio universal para reflectancia total atenuada (ATR) se obtuvo el espectro IR del ácido anacárdico y del producto nitrado. Esto se llevó a cabo con el fin de observar la diferencia entre los espectros y, más específicamente, la aparición de unas bandas en el espectro que pertenece al grupo nitro. Dichas bandas se esperaban ver como valles entre los  $1550 - 1475 \text{ cm}^{-1}$  y entre los  $1360 - 1290 \text{ cm}^{-1}$ . La aparición de estas bandas confirmaría la nitración del ácido anacárdico. Por ser un producto novedoso, la comparación de los espectros con bases de datos no es posible.

El análisis realizado utilizando la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se realizó para determinar la identidad y proporción de los productos. Para ello, se realizó la cromatografía de gases y la espectrometría de masas tanto del ácido anacárdico como del producto de nitración. Se identificó el ácido anacárdico en el cromatograma del reactivo como la especie más abundante. El espectro de masas confirmó la identidad del mismo. En el caso del producto, el cromatograma habría de revelar tiempos de retención distintos al reactivo confirmando así la nitración. Sin embargo, de aparecer varios productos con abundancia relativa, habría sido con el espectro de masas que se determine la identidad de cada uno. Y de tratarse de isómeros, los tiempos de retención habrían revelado la diferencia. Adicionalmente, se calculó los momentos dipolares exactos de todos los productos para determinar cualitativamente la secuencia de elución de los mismos.

## **D.2. Etapa teórica/computacional**

### *D.2.1 Dibujado y optimización geométrica de las coordenadas de reactivos, estados de transición, intermediarios y productos*

Haciendo uso del software MarvinSketch se dibujó la molécula del ácido anacárdico, el complejo  $\pi$ , el ácido nitroanacárdico en posiciones orto-, meta- y para-, y el catión arenio para las mismas posiciones. Las moléculas se exportaron en formato mol2 para su posterior edición en el software Avogadro.

Con Avogadro se optimizó la geometría de cada una de las moléculas en 3 dimensiones utilizando mecánica molecular. El campo de fuerzas utilizado fue MMFF94 con el método del descenso más pronunciado (steepest descent) hasta lograr convergencia a una diferencia de energía menor a las  $10^{-9}$  kcal. Las geometrías buscadas fueron lo más parecido a lo descrito por Liljenberg et al. (2018). Una vez logradas las geometrías, las moléculas se exportaron en formato XYZ para su posterior uso en cálculos mecánico-cuánticos.

Con dichas geometrías se procedió a generar archivos de entrada para un cálculo más fino de optimización estructural haciendo uso del software ORCA. En este caso, se le solicitó al programa una optimización geométrica utilizando métodos semiempíricos: el método PM3. Finalmente, se ejecutó ORCA con la geometría inicial para obtenerse una geometría que ya considera a los electrones en las moléculas. Estas últimas se importaron utilizando Avogadro y se volvieron a exportar en formato XYZ.

#### *D.2.2 Preparación de archivos de entrada y cálculos mecánico-cuánticos*

Para realizar los cálculos mecánico-cuánticos fue necesario preparar los archivos de entrada de cada molécula. Se prepararon los archivos de entrada de los reactivos, intermediarios y productos solicitándole al programa que realizara una optimización geométrica primero, y luego un cálculo de frecuencias. Como menciona Liljenberg et al. (2018), el cálculo se puede hacer utilizando el funcional B3LYP o el M06-2X según lo permita el software. En este caso se trabajó con B3LYP, la base a utilizarse fue la 6-311G(d,p) para región aromática en la molécula, y una base 6-31G para la cadena lateral. La elección de una diferente base para la cadena se hizo con el fin de que los cálculos no tomaran tanto tiempo y garantizando resultados con la misma precisión. Los cálculos se realizaron con ORCA.

#### *D.2.3 Análisis de termoquímica, frecuencias y energía promedio de ionización local*

Al concluir los cálculos y obtener los resultados, se analizó los archivos de salida en búsqueda de la entalpía, entropía y energía libre de Gibbs calculadas con el programa. De estas se realizó un análisis termodinámico para determinar cuál de

los productos sería el de menor energía (el más estable) y así construir el diagrama de energía de la reacción. También se buscó los momentos dipolares moleculares, pues estos proveerían información sobre los tiempos de retención de cada molécula en el cromatograma.

El último análisis que se realizó fue el de la energía promedio de ionización local. Para ello se utilizó el software Multiwfn que trabajó a partir de los archivos de salida de los productos. Al realizar el cálculo de la energía de ionización para el funcional calculado se obtuvo un resultado cuantitativo que indica las regiones más nucleofílicas de la molécula. Estos resultados se compararon con los resultados experimentales y los termodinámicos obtenidos computacionalmente.

## VIII. RESULTADOS

### A. Descripción del ácido anacárdico extraído

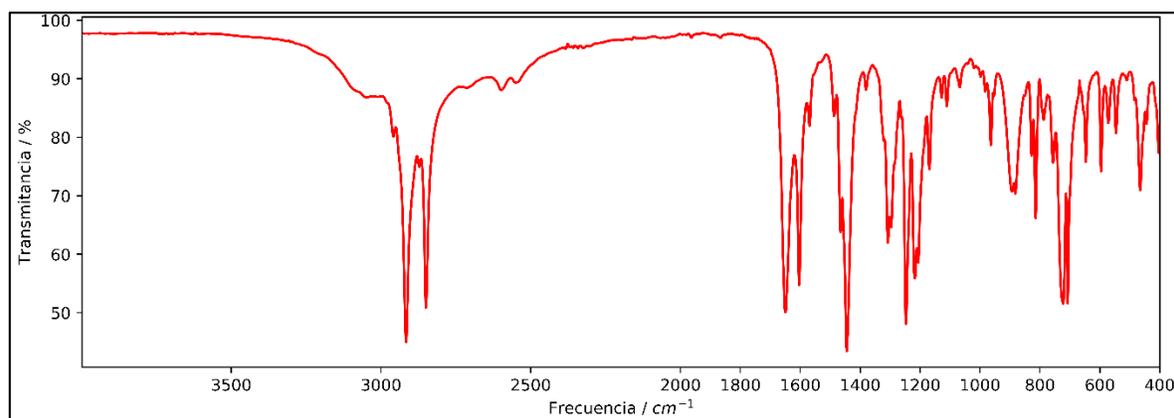
Tabla 10. Características básicas del ácido anacárdico obtenido.

<b>Peso del producto obtenido</b>	1.62g
<b>Apariencia</b>	Sólido blando de color blanco crema y aroma característico
<b>Rendimiento de Extracción</b>	36.15%
<b>Rendimiento de Hidrogenación</b>	62.80%

Fuente: Obtenido en el Laboratorio 107, edificio T-12, Ciudad Universitaria, USAC.

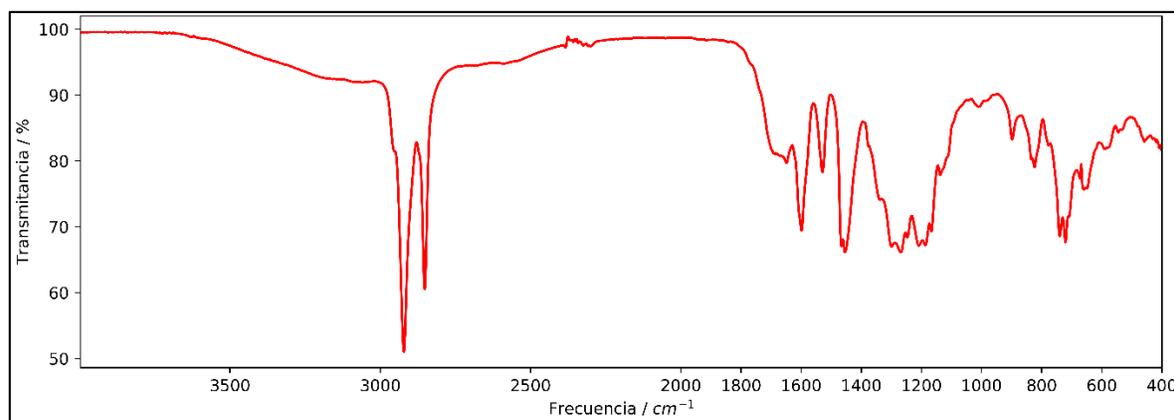
### B. Espectros infrarrojos

Figura 10. Espectro infrarrojo del ácido anacárdico.



Fuente: Obtenido en el Centro de Ingeniería Bioquímica, UVG.

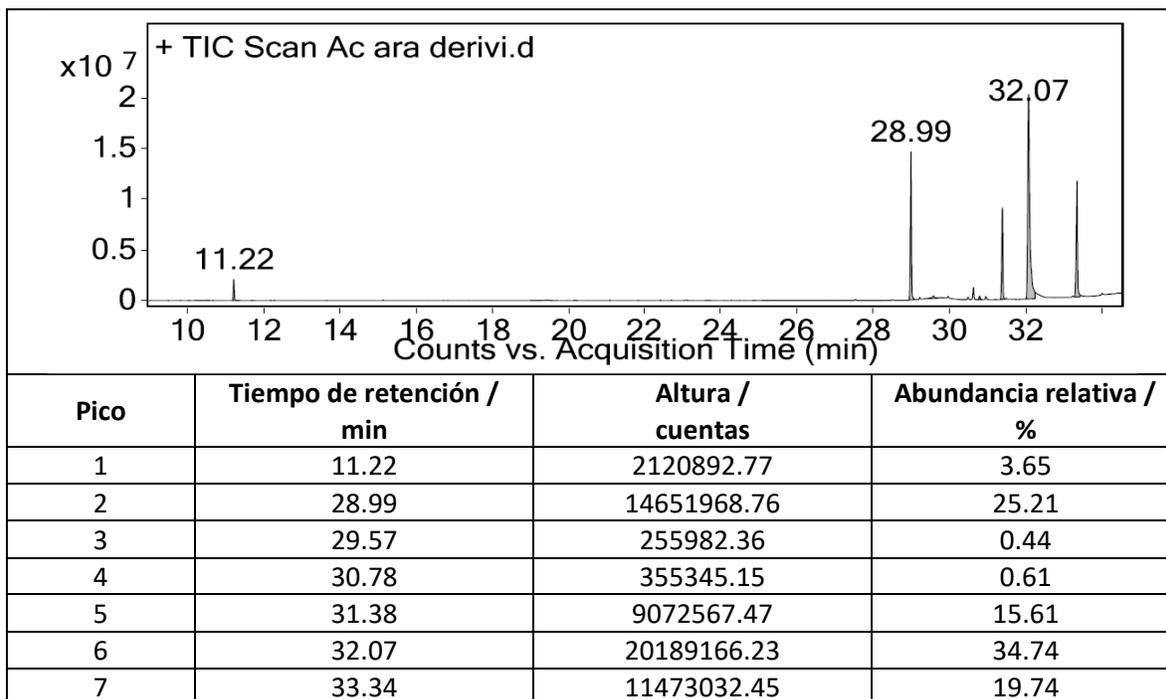
Figura 11. Espectro infrarrojo del producto de nitración del ácido anacárdico.



Fuente: Obtenido en el Centro de Ingeniería Bioquímica, UVG.

### C. Cromatografía de gases

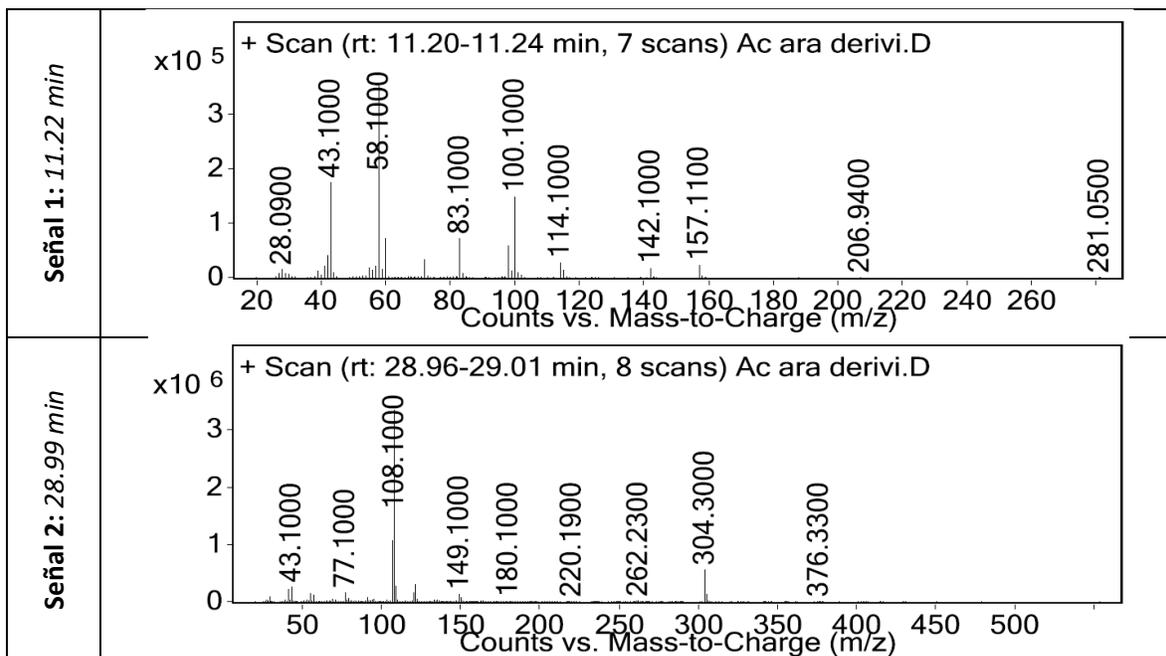
Tabla 11. Cromatograma del producto de nitración del ácido anacárdico.

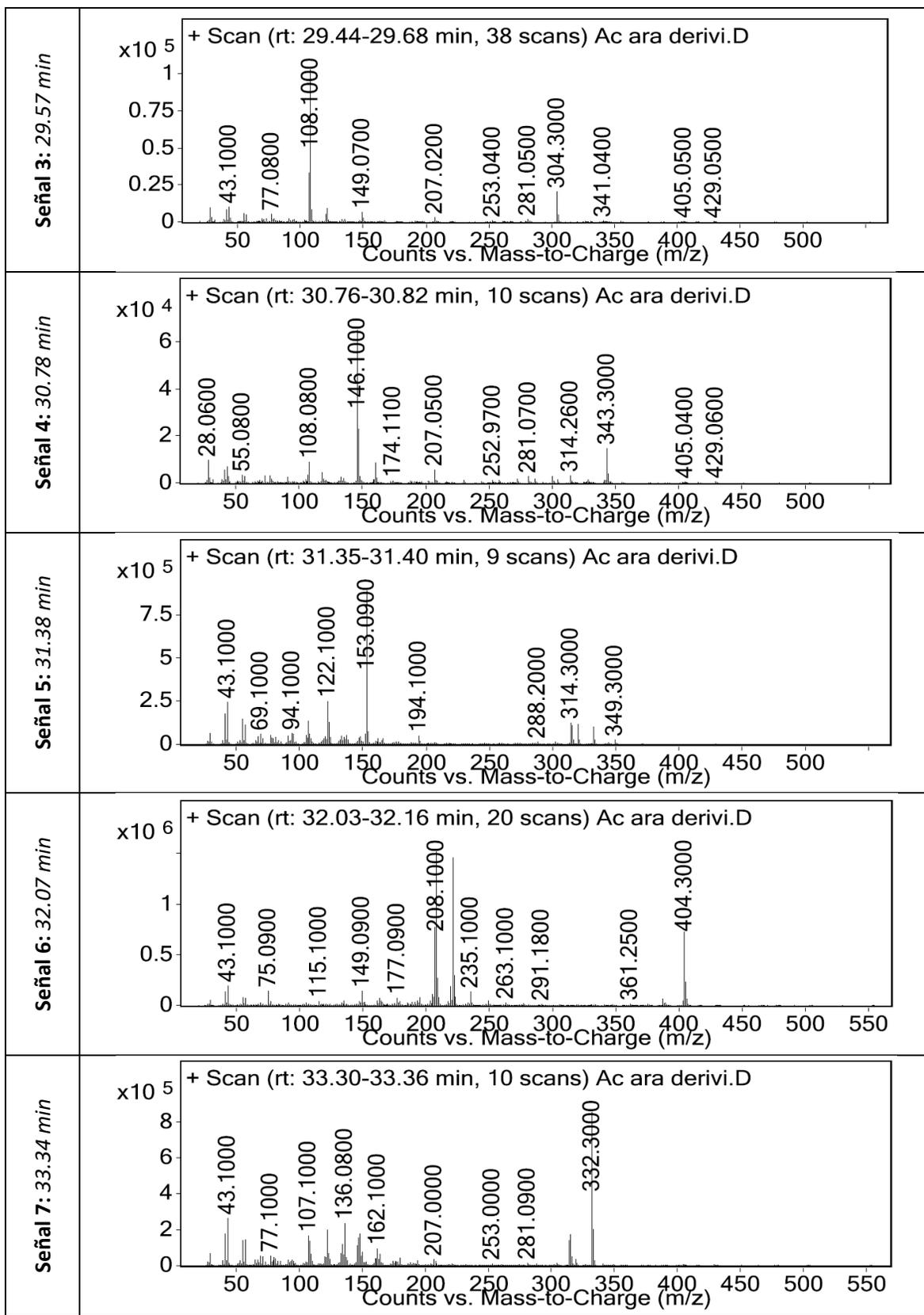


Fuente: Obtenido en el LANCIC, Instituto de Química, UNAM, México.

### D. Espectrometría de masas

Tabla 12. Espectros de masas de los compuestos del producto de nitración del ácido anacárdico después de separados mediante cromatografía de gases.





Fuente: Obtenido en el LANCIC, Instituto de Química, UNAM, México.

## E. Termodinámica

Tabla 13. Valores de entalpía, entropía y energía libre de Gibbs calculados para la reacción de nitración en el vacío, sobre las 3 posibles posiciones. Nivel de teoría DFT, utilizando funcional B3LYP, base 6-31G(d,p) y frecuencias numéricas calculadas a 298.15K.

	Ácido anacárdico	Ión nitronio	Agua	Posición	Ácido nitroanacárdico	Ión hidronio	Diferencia
H/ kcal mol <sup>-1</sup>	-680504.86	-128396.02	-47906.94	3	-808766.57	-48074.54	-33.30
				4	-808772.19		-38.91
				5	-808766.37		-33.09
T*S/ kcal mol <sup>-1</sup>	48.72	15.55	13.45	3	52.65	13.82	-11.25
				4	52.42		-11.48
				5	54.34		-9.56
G/ kcal mol <sup>-1</sup>	-680553.58	-128411.57	-47920.39	3	-808819.22	-48088.34	-22.05
				4	-808824.61		-27.43
				5	-808820.71		-23.53

Fuente: Obtenido en la Unidad de Química computacional, edificio T-10, zona 12, USAC.

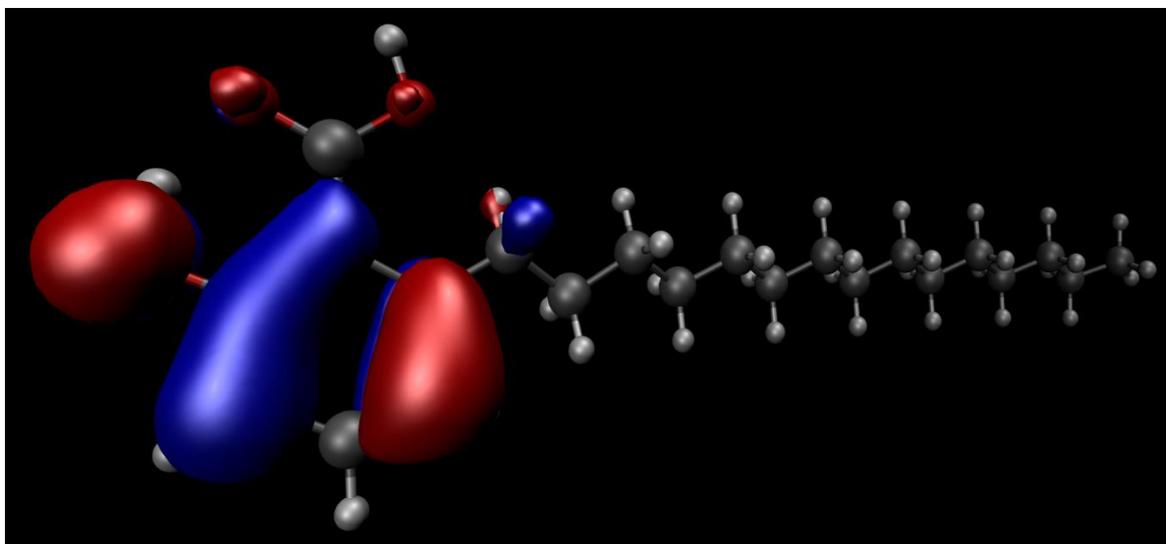
Tabla 14. Valores de entalpía, entropía y energía libre de Gibbs calculados para la reacción de nitración en agua, sobre las 3 posibles posiciones. Nivel de teoría DFT, utilizando funcional B3LYP, base 6-31G(d,p), solvente CPCM y frecuencias numéricas calculadas a 298.15K.

	Ácido anacárdico	Ión nitronio	Agua	Posición	Ácido nitroanacárdico	Ión hidronio	Diferencia
H/ kcal mol <sup>-1</sup>	-680514.01	-128475.94	-47914.27	3	-808779.92	-48164.89	-40.59
				4	-808784.24		-44.91
				5	-808778.98		-39.65
T*S/ kcal mol <sup>-1</sup>	49.11	15.55	13.45	3	52.53	13.84	-11.74
				4	52.64		-11.63
				5	53.20		-11.07
G/ kcal mol <sup>-1</sup>	-680563.12	-128491.49	-47927.72	3	-808832.45	-48178.73	-28.85
				4	-808836.88		-33.28
				5	-808832.18		-28.58

Fuente: Obtenido en la Unidad de Química computacional, edificio T-10, zona 12, USAC.

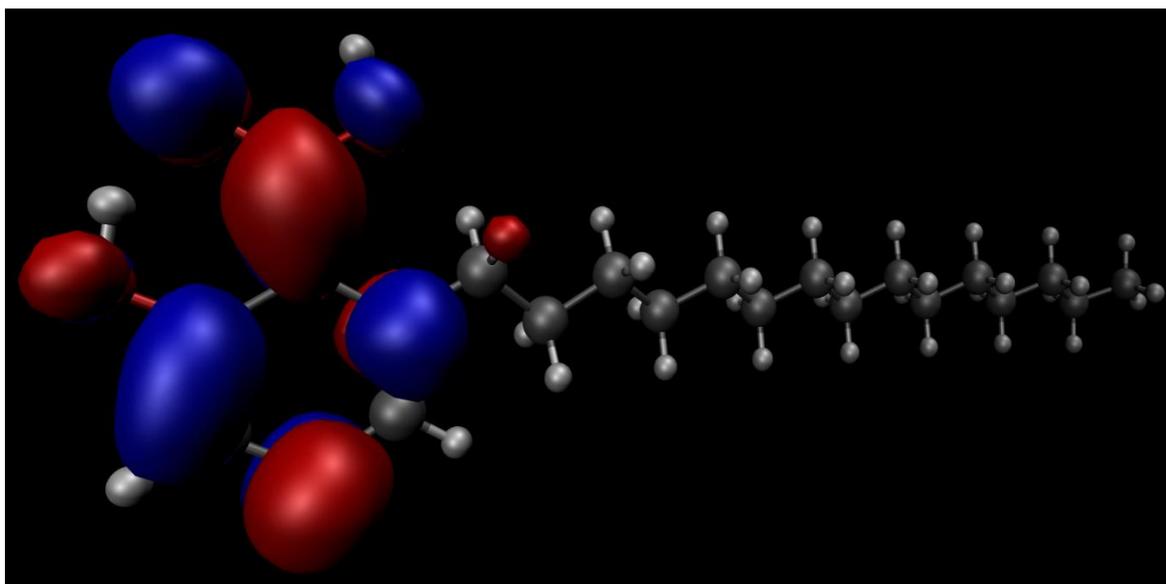
## F. Orbitales de frontera

Figura 12. Orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) del ácido anacárdico.



Fuente: Obtenido en la Unidad de Química computacional, edificio T-10, zona 12, USAC.

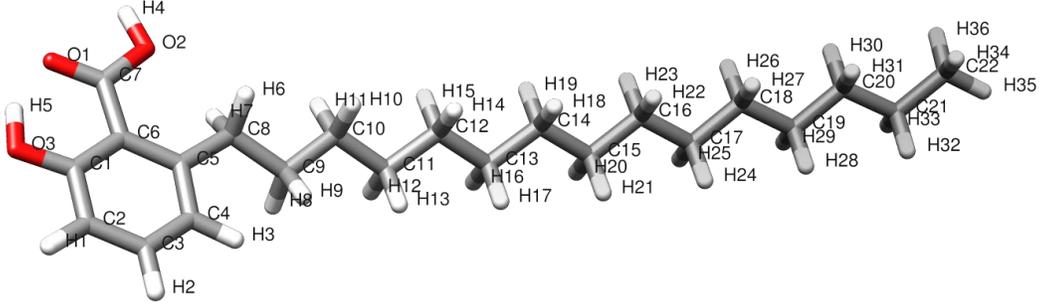
Figura 13. Orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO) del ácido anacárdico.



Fuente: Obtenido en la Unidad de Química computacional, edificio T-10, zona 12, USAC.

## G. Energía promedio de ionización local (ALIE)

Tabla 15. Energía promedio de ionización local para los sitios cercanos al anillo aromático con energía mínima.



Átomo	Sitio	Energía / kcal mol <sup>-1</sup>
O1	8	233.961579
O2	13	250.313534
O3(a)	1	243.033450
O3(b)	3	242.977941
C2(a)	2	202.594379
C2(b)	6	202.243808
C4(a)	7	200.253578
C4(b)	11	201.886410
C6(a)	4	212.304246
C6(b)	9	213.950554

Fuente: Obtenido en la Unidad de Química computacional, edificio T-10, zona 12, USAC.

## H. Momento dipolar

Tabla 16. Momento dipolar de los productos de nitración del ácido anacárdico.

Medio	Momento dipolar / Debye		
	ácido 3-nitroanacárdico	ácido 4-nitroanacárdico	ácido 5-nitroanacárdico
<i>In vacuo</i>	7.41512	5.64944	3.66439
<i>En agua</i>	9.38713	7.14243	4.95075

Fuente: Obtenido en la Unidad de Química computacional, edificio T-10, zona 12, USAC.

## IX. DISCUSIÓN

En la Figura 10 y la Figura 14 se puede observar que el compuesto que se extrajo de las cáscaras de la nuez de marañón, se aisló, se hidrogenó, se purificó, y se usó de material de partida, fue ácido anacárdico. Este se encontró como un sólido homogéneo color crema de olor característico. Se determinó que dicho ácido se encontraba en un alto grado de pureza, pues los espectros coinciden casi en su totalidad. Sin embargo, para su caracterización, vale la pena detallar algunas de las señales (Gandhi et al., 2012).

En los espectros infrarrojos antes mencionados, las señales en la región de 2900 y 2850  $\text{cm}^{-1}$  corresponden a los grupos metilo y metileno de la cadena lateral alifática del ácido anacárdico. Esto, en contraste con la Figura 15, muestra la diferencia entre el ácido anacárdico y el ácido salicílico; dado que el resto del espectro es muy similar. También es característica la señal amplia en la región de 2900 a 3300  $\text{cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo carboxilo y al grupo fenol. Sin embargo, dada la proximidad de ambos grupos, un puente de hidrógeno intramolecular disminuiría la vibración de esos enlaces. Adicionalmente esto desplazaría las señales a frecuencias menos energéticas, resultando en un efecto batocrómico. La confirmación del fenol se puede observar en las señales cercanas a los 1310 y 1300  $\text{cm}^{-1}$ . La señal clara y definida en la región de 1650  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al grupo carbonilo dentro del grupo carboxilo. Posteriormente, la señal cercana a los 1250  $\text{cm}^{-1}$  confirma la presencia de un fenol. Para finalizar, conviene distinguir las señales cercanas a los 1600, 1170, 1130, 1110, 1070, 970, 760 y 720  $\text{cm}^{-1}$ , las cuales corresponden a un anillo aromático vecinal trisustituido. Ya establecidas las señales del ácido anacárdico, se procede a examinar el espectro del producto de nitración (Risfaheri, Irawadi, Nur, & Salilah, 2009).

Al proceder a nitrar el ácido, se pudo observar cómo la mezcla de reacción sufrió un cambio de color: esta se tornó más oscura y de color café rojizo. Este fue el primer indicio de la reacción se había llevado a cabo, aunque no se conocía la identidad del producto. Este último resultó siendo un líquido viscoso con olor ahumado. El

hecho de que el producto fuera líquido y no un sólido ya proporcionó la evidencia de que este no se encontraba puro (Attanasi et al., 2006; Zolfigol et al., 2001).

En la Figura 11 se puede observar el espectro infrarrojo del producto de nitración. Este es oportuno analizarlo en contraste con los espectros discutidos previamente. Partiendo de esto, es evidente que las señales para las regiones de 2900 y 2850  $\text{cm}^{-1}$  se conservan después de la nitración y con la misma intensidad. La primera diferencia que se observa de manera más clara es la falta de intensidad en la señal en la región de 2900 a 3300 $\text{cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo carboxilo y al grupo fenol. Aún de más interés es la reducción en tamaño de la señal a 1650  $\text{cm}^{-1}$ , correspondiente al carbonilo. Esto último proporciona evidencia para asumir que se llevó a cabo la descarboxilación del ácido anacárdico debido a la adición del grupo nitro al anillo aromático. Evidencia para el último, de hecho, se puede encontrar en las señales en 1620 y 1530  $\text{cm}^{-1}$ ; clara evidencia de un grupo nitro en un anillo aromático (Attanasi et al., 2006).

Al comparar la Figura 16 con la Figura 17, surge una última característica de interés en este espectro infrarrojo. La diferencia entre estas dos moléculas es la definición en las señales. En el primer caso (ácido 3-nitrosalicílico), el grupo hidroxilo tiene un momento dipolar mayor dado que el grupo nitro se encuentra a la par del grupo hidroxilo, llevando a un espectro con señales menos definidas. En el segundo caso (ácido 5-nitrosalicílico), el grupo hidroxilo y el grupo nitro se encuentran opuestos sobre el anillo, llevando a una molécula más simétrica y, por consiguiente, a señales más claras y definidas. Al hacer una analogía de este caso con el del producto de nitración, y analizarse el momento dipolar descrito en la Tabla 16, se plantea como posibilidad que el producto mayoritario de la nitración es aquel en donde el grupo nitro se encuentra en posición vecinal al grupo hidroxilo. De ser así, la molécula tendría menos simetría, un momento dipolar mayor por más del doble y, por consiguiente, un espectro infrarrojo menos definido. Se propone que el producto sea el 2-nitro-5-pentadecilfenol (Mohrig, Alberg, Hofmeister, Schatz, & Noring Hammond, 2014).

Como se puede ver en la Tabla 11, el cromatograma del producto de nitración muestra 5 señales mayoritarias. Utilizando los espectros de masas (ver Tabla 12) como método para caracterizar cada fracción, se observó evidencia de muchos productos de reacción cuando solo se esperaban 2. El segundo compuesto en el cromatograma presenta un ion molecular en  $m/z$  304 ( $M^+$ ), lo que corresponde al peso molecular del cardanol. Posteriormente, el patrón de fragmentación es equivalente al descrito en la literatura para cardanol saturado; las señales en  $m/z$  262, 149, 121, 108 y 43 coinciden con el espectro reportado. Esto solo proporciona más evidencia apoyando que el ácido anacárdico se descarboxiló durante la reacción de nitración. Continuando con el quinto compuesto, este muestra un ion molecular en  $m/z$  349 ( $M^+$ ), lo cual es muy elevado por una unidad para ser ácido anacárdico, pero es exactamente el peso del X-nitro-5-pentadecilfenol (X-nitrocardanol), donde  $X = 2$  o  $4$ . Esto corroboraría lo observado en el espectro infrarrojo: una nitración acompañada de una descarboxilación resultando en 2-nitro-5-pentadecilfenol. Antes de continuar, es conveniente notar que no existe otra fracción en el cromatograma que exhiba un patrón de fragmentación similar. De esto se infiere que solo se obtuvo un producto mono-nitrado (Attanasi et al., 2006; Phani Kumar et al., 2002).

Posteriormente, el sexto compuesto exhibe un ion molecular en  $m/z$  404 ( $M^+$ ), lo cual corresponde a un ácido dinitroanacárdico después de haber perdido 1 molécula de agua y 1 átomo de oxígeno; el ion molecular original debió haber dado una señal en  $m/z$  438 ( $M^+$ ). Dado que esta fracción es el producto mayoritario, es posible afirmar que se cuenta con evidencia de que la reacción sí se llevó a cabo, aunque con productos mono- y dinitrados. Esto también revela que el anillo aromático en el ácido anacárdico está muy activado al punto que permite hasta dos reacciones de nitración en las condiciones utilizadas (Attanasi et al., 2006; Zolfigol et al., 2001).

Finalmente, el último compuesto en la cromatografía despliega una señal de ion molecular en  $m/z$  332 ( $M^+$ ), lo cual podría corresponder a ácido anacárdico después de haber perdido un átomo de oxígeno. El patrón de fragmentación de esta fracción exhibe señales similares a los compuestos anteriores, sin embargo, no es similar con el del nitrocardanol observado en el quinto compuesto. Por el contrario, el patrón

de fragmentación se asemeja al descrito en la literatura para el ácido anacárdico metilado. La fracción 7 correspondería entonces, al ácido anacárdico que no reaccionó (Attanasi et al., 2006; Silva et al., 2008).

En la Tabla 13, se cuenta con el análisis termodinámico teórico. Este proporciona la información sobre la reacción de manera cuantitativa. La entalpía para la reacción en el vacío revela que la reacción sería más favorable energéticamente en la posición 4 liberando  $38.91 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Posteriormente la reactividad iría en descenso hacia la posición 3 y finalmente la posición 5 liberando  $33.30$  y  $33.09 \text{ kcal mol}^{-1}$  respectivamente. Sin embargo, el cambio en entropía (la cual se presenta multiplicada por la temperatura absoluta) favorece más a la posición 5 reduciéndose en  $11.48 \text{ kcal mol}^{-1}$ , luego la posición 3 reduciéndose en  $11.25 \text{ kcal mol}^{-1}$  y finalmente la posición 4 reduciéndose en  $9.56 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Esto lleva a que en el vacío, la energía libre de Gibbs muestre como más estable el ácido 4-nitroanacárdico, luego el ácido 5-nitroanacárdico y finalmente el ácido 3-nitroanacárdico. De aquí es conveniente notar que se trata de una reacción exotérmica y exergónica. Sin embargo, dado que la reacción se tiene que llevar a cabo en un ambiente acuoso para estabilizar el ion nitronio, el hidronio y los intermediarios, los cálculos teóricos se repitieron tomando en cuenta ese ambiente (Brinck & Liljenberg, 2015; Liljenberg et al., 2018).

En la Tabla 14 se puede notar que los valores de entalpía para la reacción en agua, aunque de una mayor magnitud (la reacción es más exotérmica), mantienen la tendencia observada en el caso de los valores obtenidos al vacío. La diferencia se observa en la entropía: en este caso las posiciones 3 y 4 se encuentran invertidas en su tendencia con valores de  $11.74$  y  $11.63 \text{ kcal mol}^{-1}$  respectivamente. Esto se puede explicar fácilmente si se considera que una molécula aislada, en el vacío, es más estable si esta cuenta con un momento dipolar menor. Pero de encontrarse rodeada por un solvente polar (e.g. agua, diclorometano), su estabilidad sería mayor de tener esta un momento dipolar mayor. Esto finalmente lleva a un cambio en las energías libres de Gibbs. Lo principal es que el ordenamiento cambia para las posiciones 3 y 5. En el caso de la reacción en un medio acuoso, la posición más favorecida termodinámicamente seguirá siendo la 4, no obstante, la siguiente

posición favorecida será la 3 y finalmente la posición 5. La reacción en general es más exergónica en agua (Brinck & Liljenberg, 2015; Liljenberg et al., 2018).

Pasando a un análisis electrónico de la molécula, conviene mencionar que los orbitales de frontera juegan un papel importante en la reactividad de determinadas regiones de la molécula. La interacción principal entre las especies en la reacción involucra al orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) del ácido anacárdico y el orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO) del ión nitronio. Dado que el ion nitronio permanece igual para cualquiera de las posibles posiciones de nitración, lo que determina en qué átomo del anillo se llevará a cabo la reacción es el HOMO del ácido anacárdico.

En la Figura 12 se puede observar que los orbitales muestran una región de mayor densidad electrónica para las posiciones 3 y 5, mas no la posición 4. Esto es consistente con la intuición química resumida en la Tabla 3; la SEA se dará en las posiciones *orto*- y *para*- con respecto al grupo hidroxilo y alquilo, pero en la posición *meta*- con respecto al grupo carboxilo. La posición 4, según este análisis, no debe nitrarse. Conviene señalar que el LUMO del ácido anacárdico, como puede observarse en la Figura 13, aún presenta densidad electrónica en la posición 3, mas no en la posición 5. Esto podría sugerir que aún excitada la molécula, esta es más propensa a sufrir la reacción en la posición 3 (Brinck & Liljenberg, 2015; de Queiroz et al., 2006).

En la Tabla 15 se puede observar que el análisis de energía promedio de ionización local (ALIE) ni siquiera toma en cuenta la posición 4 para nitración. La energía requerida para quitar un electrón de la molécula es menor para los átomos C4 y C2 según la figura en la tabla. Estos corresponden a las posiciones 3 y 5 respectivamente. De estos dos, la energía para C4 en ambos lados del anillo es de 200.25 y 201.88 kcal mol<sup>-1</sup>, mientras que que para C2 es de 202.59 y 202.24 kcal mol<sup>-1</sup>. Esto sugiere que los electrones en C4 son entre 1 y 2 kcal mol<sup>-1</sup> más propensos a realizar un ataque nucleofílico, que los de C2. Se incluyó los valores de ALIE de los átomos de oxígeno O1, O2 y O3 para proporcionar una referencia de la energía necesaria para un ataque nucleofílico. Dado que la diferencia con el

carbono es de más de 30 kcal mol<sup>-1</sup>, se cuenta con evidencia sobre la alta reactividad de los átomos C4 y C2 (Politzer et al., 2010).

No se llevaron a cabo los cálculos de estados de transición o de intermediarios. Cada cálculo de optimización de geometría y de frecuencias para termoquímica tomó 1 semana para el ácido anacárdico y para cada uno de los posibles productos. Los cálculos de intermediarios y estados de transición habrían tomado más tiempo dado que se estaría agregando átomos a las moléculas (y de esta manera se estaría agregando electrones) y, en el caso de los estados de transición, se tendría que calcular frecuencias nuevamente para cada uno. Esto habría prolongado la fase experimental para obtener un resultado que ya está reportado, si se conoce a los reactivos y los productos: el mecanismo (Brinck & Liljenberg, 2015; Liljenberg et al., 2018).

Al tomar en cuenta todos los resultados, puede afirmarse que la reacción de nitración sobre el ácido anacárdico sí se dio en las condiciones propuestas, pero probablemente también sucedió una descarboxilación. No se encontró evidencia del ácido mono-nitroanacárdico por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas ni por espectroscopía infrarroja. Sin embargo, sí se encontró evidencia de que el nitrocardanol se obtuvo como subproducto. Se esperaba encontrar 2 productos de mono-nitración (sobre las posiciones 3 y 5), pero solo se encontró evidencia de que, previo a la descarboxilación, solo se obtuvo uno: 2-nitro-5-pentadecilfenol. Esto último se confirma con la cromatografía de gases, ya que solo se encontró una señal para un producto mononitrado. Los cálculos computacionales muestran que la posición 3 del ácido anacárdico está favorecida termodinámicamente y electrónicamente para una sustitución electrofílica aromática, lo cual no descarta la posición 5. Esto corroboraría los resultados obtenidos por espectroscopía infrarroja con los que se propuso que la falta de definición en el espectro se debía a la posición de la nitración. Según los resultados computacionales, y lo observado en la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, el ácido anacárdico dinitrado sería el ácido 3,5-dinitroanacárdico, lo cual es consistente con la intuición química. Es importante mencionar, antes de terminar este análisis, que no se tomó en cuenta el efecto estérico de la cadena lateral. Este propiciaría la nitración en la

posición 3, dado el volumen que tiene la cadena alifática de 15 carbonos a la par de la posición 5.

## X. CONCLUSIONES

- Se extrajo, se aisló, purificó y caracterizó el ácido anacárdico a partir de cáscaras de semillas de marañón.
- Se llevó a cabo la reacción de nitración del ácido anacárdico en las condiciones propuestas, aunque solo se detectaron el producto de una posterior descarboxilación y el producto de una doble nitración.
- Se identificó por espectroscopía IR y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas que los productos de la reacción fueron 2-nitro-5-pentadecilfenol y ácido dinitroanacárdico.
- Los resultados computacionales revelan que la posición 3 es la más reactiva del ácido anacárdico, y posteriormente la posición 5 convirtiendo la reacción en selectiva, mas no específica.
- Los resultados experimentales corroboran los resultados obtenidos *in silico*, en que la posición favorecida para una SEA en el ácido anacárdico es la posición 3, seguida de la posición 5.

## XI. RECOMENDACIONES

- Realizar un análisis de cromatografía de gases y espectrometría de masas del ácido anacárdico extraído de la cáscara de la nuez de marañón.
- Realizar nuevamente la reacción de nitración con un mayor volumen de solvente y una temperatura más baja para evitar la segunda nitración del ácido anacárdico.
- Aislar y purificar los productos de nitración por medio de cromatografía en columna o cromatografía líquida de alta eficiencia para posteriormente analizarlos por medio de espectroscopía infrarroja espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear.

- Realizar una simulación de dinámica molecular con mecánica cuántica del ácido anacárdico para determinar el efecto estérico de la cadena lateral en la reacción de nitración.
- Calcular los estados de transición y los intermediarios de la reacción de nitración del ácido anacárdico, además de incluir un análisis termodinámico para la descarboxilación del ácido 3-nitroanacárdico.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (AIST), N. I. of A. I. S. and T. (s/f). Spectral Database for Organic Compounds, SDBS. Recuperado el 13 de octubre de 2019, de <https://sdb.sdb.aist.go.jp>
- Abbina, S., & Anilkumar, P. (2017). Emergence of Sustainable Approaches for Functional Materials: Cashew Nut Shell Liquid and Other Relevant Crop-Based Renewable Resources. En P. Anilkumar (Ed.), *Cashew Nut Shell Liquid: A Goldfield for Functional Materials* (pp. 1–17). Cham: Springer International Publishing AG.
- Abdulla, Amina, S., Kumar, Y. A., Arifuddin, M., & Rajanna, K. C. (2011). Mild and Efficient Nitration of Aromatic Compounds Mediated by Transition-Metal Complexes. *Synthetic Communications*, 41(19), 2946–2951. doi:10.1080/00397911.2010.515432
- Anand, R., & Nair, B. (2017). Anacardic Acid and Cardanol: Prospective Applications for Cancer Therapy, Drug Delivery, and Imaging. En P. Anilkumar (Ed.), *Cashew Nut Shell Liquid: A Goldfield for Functional Materials* (pp. 145–162). Cham: Springer International Publishing AG.
- Andreozzi, R., Canterino, M., Caprio, V., Di Somma, I., & Sanchirico, R. (2006). Salicylic Acid Nitration by Means of Nitric Acid/Acetic Acid System: Chemical and Kinetic Characterization. *Organic Process, Research & Development*, 10(6), 1199–1204. doi:10.1021/OP060148O
- Anuradha, V., Srinivas, P. V., Aparna, P., & Rao, J. M. (2006). p-Toluenesulfonic acid catalyzed regiospecific nitration of phenols with metal nitrates. *Tetrahedron Letters*, 47(28), 4933–4935. doi:10.1016/J.TETLET.2006.05.017
- Attanasi, O. A., Berretta, S., Fiani, C., Filippone, P., Mele, G., & Saladino, R. (2006). Synthesis and reactions of nitro derivatives of hydrogenated cardanol. *Tetrahedron*, 62(25), 6113–6120. doi:10.1016/J.TET.2006.03.105
- Balachandran, V. S., Jadhav, S. R., Vemula, P. K., & John, G. (2013). Recent advances in cardanol chemistry in a nutshell: from a nut to nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 42(2), 427–438. doi:10.1039/C2CS35344J

- Breitmaier, E., & Jung, G. (2009). *Organische Chemie: Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur, Naturstoffe* (6a ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Brinck, T., & Liljenberg, M. (2015). The Use of Quantum Chemistry for Mechanistic Analyses of  $S_E Ar$  Reactions. En *Arene Chemistry* (pp. 83–105). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9781118754887.ch4
- Carrascoza, J. F. (2008). *Interacción de linfocitos T CD4 con el segmento V3 de la glicoproteína 120 presente en el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2732.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2732.pdf)
- Chen, L., Xiao, H., & Xiao, J. (2005). DFT study of the mechanism of nitration of toluene with nitronium. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 18(1), 62–68. doi:10.1002/poc.771
- Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S. (2012). *Organic Chemistry* (2a ed.). Oxford: Oxford University Press Inc.
- Cramer, C. J. (2004). *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models* (2a ed.). West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.
- de Queiroz, J. F., Carneiro, J. W., Sabino, A. A., Sparrapan, R., Eberlin, M. N., & Esteves, P. M. (2006). Electrophilic Aromatic Nitration: Understanding Its Mechanism and Substituent Effects†. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(16), 6192–6203. doi:10.1021/JO0609475
- Esteves, P. M., Carneiro, J. W. de M., Cardoso, S. P., Barbosa, A. G. H., Laali, K. K., Rasul, G., ... Olah, G. A. (2003). Unified Mechanistic Concept of Electrophilic Aromatic Nitration: Convergence of Computational Results and Experimental Data. *The Journal of The American Chemical Society*, 125(16), 4836–4849. doi:10.1021/JA021307W
- Gandhi, T., Kumar, D., & Patel, M. (2013). Extraction protocol for isolation of CNSL by using protic and aprotic solvents from cashew nut and study of their physico-chemical parameter. *Polish Journal of Chemical Technology*, 15(4),

14–27. doi:10.2478/pjct-2013-0062

Gandhi, T., Patel, M., & Kumar Dholakia, B. (2012). Studies on effect of various solvents on extraction of cashew nut shell liquid (CNSL) and isolation of major phenolic constituents from extracted CNSL. *Journal of Natural Products and Plant Resources*, 2(1), 135–142.

González, M. E. (2015). *Diseño in silico de una nueva molécula antagonista de la VIH proteasa basada en calixaminas y calixolanos*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3849.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3849.pdf)

Hemshkhar, M., Santhosh, M., Kemparaju, K., & Girish, K. (2011). Emerging Roles of Anacardic Acid and Its Derivatives: A Pharmacological Overview. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 110(2), 122–132. doi:10.1111/j.1742-7843.2011.00833.x

Ingold, C. K., Hughes, E. D., & Reed, R. I. (1950). Kinetics and mechanism of aromatic nitration. Part II. Nitration by the nitronium ion, NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, derived from nitric acid. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, (0), 2400–2440. doi:10.1039/JR9500002400

Jensen, J. H. (2010). *Molecular Modeling Basics*. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group.

Kalbasi, R. J., Massah, A. R., Zamani, F., & Hamid, J. (2010). Fast and Efficient Nitration of Salicylic Acid and Some Other Aromatic Compounds over H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/TiO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub> Using Nitric Acid. *Chinese Journal of Chemistry*, 28, 397–403. doi:10.1002/cjoc.201090086

Kamal, A., Kumar, B. A., Arifuddin, M., & Patrick, M. (2004). An efficient and facile nitration of phenols with nitric acid/zinc chloride under ultrasonic conditions. *Ultrasonics Sonochemistry*, 11(6), 455–457. doi:10.1016/J.ULTSONCH.2003.08.001

Koch, W., & Holthausen, M. (2001). *A Chemist's Guide to Density Functional Theory* (2a ed.). WILEY-VCH Verlag GmbH.

- Liljenberg, M., Stenlid, J. H., & Brinck, T. (2018). Mechanism and regioselectivity of electrophilic aromatic nitration in solution: the validity of the transition state approach. *Journal of Molecular Modeling*, *24*(1), 15. doi:10.1007/s00894-017-3561-z
- Lomonaco, D., Mele, G., & Mazzetto, S. (2017). Cashew Nutshell Liquid (CNSL): From an Agro-industrial Waste to a Sustainable Alternative to Petrochemical Resources. En P. Anilkumar (Ed.), *Cashew Nut Shell Liquid: A Goldfield for Functional Materials* (pp. 19–38). Cham: Springer International Publishing AG.
- McMurry, J. E. (2008). *Organic Chemistry* (7a ed.). Belmont: Thomson Brooks/Cole.
- Mlowe, S. S., Pullabhotla, R. R., Mubofu, E. E., Ngassapa, F. F., & Revaprasadu, N. N. (2014). Low temperature synthesis of anacardic-acid-capped cadmium chalcogenide nanoparticles. *International Nano Letters*, *4*(2), 106. doi:10.1007/s40089-014-0106-7
- Mohrig, J., Alberg, D., Hofmeister, G., Schatz, P., & Noring Hammond, C. (2014). *Laboratory Techniques in Organic Chemistry* (4a ed.). New York: W. H. Freeman and Company.
- Muñoz, B. I. (2017). *Identificación de posibles fármacos para el tratamiento multi-diana de cáncer de próstata a través de los receptores nucleares huérfanos, mediante el uso de máquina de soporte vectorial*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_4090.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_4090.pdf)
- National Center for Biotechnology Information. (2019). Anacardic Acid. Recuperado el 20 de abril de 2019, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/167551>
- Pacheco, E. (2017). *Diseño in silico de una molécula con propiedades germicidas inhibidora de la ADN GIRASA de Pseudomonas aeruginosa*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_4097.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_4097.pdf)

- Paramashivappa, R., Phani Kumar, P., Vithayathil, P. J., & Srinivasa Rao, A. (2001). Novel Method for Isolation of Major Phenolic Constituents from Cashew (*Anacardium occidentale* L.) Nut Shell Liquid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *49*, 2548–2551. doi:10.1021/jf001222j
- Parker, V. D., Kar, T., & Bethell, D. (2013). The Polar Mechanism for the Nitration of Benzene with Nitronium Ion: Ab Initio Structures of Intermediates and Transition States. *The Journal of Organic Chemistry*, *78*(18), 9522–9525. doi:10.1021/jo401775u
- Patel, R. N., Bandyopadhyay, S., & Ganesh, A. (2006). Extraction of cashew (*Anacardium occidentale*) nut shell liquid using supercritical carbon dioxide. *Bioresource Technology*, *97*, 847–853. doi:doi:10.1016/j.biortech.2005.04.009
- Paul, W., Shelma, R., & Sharma, C. P. (2013). Alginate Encapsulated Anacardic Acid-Chitosan Self Aggregated Nanoparticles for Intestinal Delivery of Protein Drugs. *Journal of Nanopharmaceutics and Drug Delivery*, *1*(1), 82–91. doi:10.1166/jnd.2013.1012
- Phani Kumar, P., Paramashivappa, R., Vithayathil, P. J., Subba Rao, P. V., & Srinivasa Rao, A. (2002). Process for Isolation of Cardanol from Technical Cashew (*Anacardium occidentale* L.) Nut Shell Liquid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *50*(16), 4705–4708. doi:10.1021/jf020224w
- Pinagel, D., Fuentes, B., López, B., Rodas, M., Letona, R., & Pelayes, C. (2018). *Síntesis y evaluación de actividad biológica de nanopartículas de plata funcionalizadas con componentes del aceite de nuez de marañón (Anacardium occidentale)*. Guatemala. Recuperado de <https://digi.usac.edu.gt/bvirtual/informes/prunian/INF-2018-07.pdf>
- Politzer, P., Murray, J. S., & Bulat, F. A. (2010). Average local ionization energy: A review. *Journal of Molecular Modeling*, *16*(11), 1731–1742. doi:10.1007/s00894-010-0709-5
- Racancoj, J. J. (2017). *Estudio comparativo de dos métodos mecánico cuánticos - CIS y TD-DFT - para interpretación molecular de desplazamientos de Stokes*

en compuestos derivados de 4H Quinolizin-4-ona. Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_4082.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_4082.pdf)

- Ribeiro, V. G. P., Barreto, A. C. H., Denardin, J. C., Mele, G., Carbone, L., Mazzetto, S., ... Fechine, P. B. A. (2013). Magnetic nanoparticles coated with anacardic acid derived from cashew nut shell liquid. *Journal of Material Science*, 48(22), 7875–7882. doi:10.1007/s10853-013-7477-4
- Risfaheri, Irawadi, T. T., Nur, M. A., & Salilah, I. (2009). Isolation of Cardanol from Cashew Nut Shell Liquid using the Vacuum Distillation Method. *Indonesian Journal of Agriculture*, 2(1), 11–20.
- Royal Society of Chemistry. (2019). Anacardic Acid. Recuperado el 20 de abril de 2019, de <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.146579.html>
- Schwetlick, K., Becker, H., Berger, W., Domschke, G., Fanghänel, E., Faust, J., ... Zeppenfeld, G. (2001). *Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum* (21a ed.). Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH.
- Shobha, S. V., & Ravindranath, B. (1991). Supercritical Carbon Dioxide and Solvent Extraction of the Phenolic Lipids of Cashew Nut (*Anacardium occidentale*) Shells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39(12), 2214–2217. doi:10.1021/jf00012a022
- Silva, M. S. S., De Lima, S. G., Oliveira, E. H., Lopes, J. A. D., Chaves, M. H., Reis, F. A. M., & Citó, A. M. G. L. (2008). Anacardic acid derivatives from Brazilian propolis and their antibacterial activity. *Eclética Química*, 33(3), 53–58. doi:<https://dx.doi.org/10.1590/S0100-46702008000300008>
- Szabo, A., & Ostlund, N. (2012). *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Courier Corporation.
- Toledo, A. E. S. (2016). *Evaluación de ciclodextrinas como fijadores de metabolitos secundarios aromáticos (eugenol, timol y carvacrol), como alternativa en la industria de fragancias*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_4000.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_4000.pdf)

- Torres, S. A. (2014). *Evaluación para la separación enantiomérica del acetato de 5-fenil-3-metilpentilo, un fármaco prototipo para el tratamiento del alzheimer, por medio de la simulación de la mecánica molecular de los complejos que se forman con ciclodextrinas disponibles comercialmente*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3636.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3636.pdf)
- Tyman, J. H. P., Johnson, R. A., Muir, M., & Rokhgar, R. (1989). The Extraction of Natural Cashew Nut-Shell Liquid From the Cashew Nut (*Anacardium occidentale*). *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 66(4), 553–557. doi:10.1007/BF02885447
- Velásquez, O. E. (2008). *Correlación de constantes de acidez de ácidos benzoicos para y meta sustituidos a través de cálculos teóricos Ab Initio*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2697.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2697.pdf)
- Yadav, U., Mande, H., & Ghalsasi, P. (2012). Nitration of Phenols Using  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ : Green Chemistry Laboratory Experiment. *Journal of Chemical Education*, 89(2), 268–270. doi:10.1021/ed100957v
- Yuliana, M., Nguyen-Thi, B. T., Faika, S., Huynh, L. H., Soetaredjo, F. E., & Ju, Y.-H. (2014). Separation and purification of cardol, cardanol and anacardic acid from cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut-shell liquid using a simple two-step column chromatography. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 45(5), 2187–2193. doi:10.1016/j.jtice.2014.07.012
- Zolfigol, M. A., Ghaemi, E., & Madrakian, E. (2001). Nitration Of Phenols Under Mild And Heterogeneous Conditions. *Molecules*, 6(7), 614–620. doi:10.3390/60700614

### XIII. ANEXOS

#### A. Datos termodinámicos obtenidos computacionalmente

Tabla 17. Entalpías calculadas en Hartrees utilizando el funcional B3LYP y la base 6-311G(d,p) para las 3 posibles reacciones de nitración en el vacío.

Ácido anacárdico	Ión nitronio	Agua	Posición del grupo nitro	Ácido nitroanacárdico	Ión hidronio
-1084.4535188 h	-204.6120754 h	-76.34457325 h	3	-1288.85157412 h	-76.61165318 h
			4	-1288.86052268 h	
			5	-1288.85124891 h	

Fuente: Obtenido en la Unidad de Química computacional, edificio T-10, zona 12, USAC.

Tabla 18. Entalpías calculadas en Hartrees utilizando el funcional B3LYP y la base 6-311G(d,p) para las 3 posibles reacciones de nitración en agua (modelo de solvente CPCM(water)).

Ácido anacárdico	Ión nitronio	Agua	Posición del grupo nitro	Ácido nitroanacárdico	Ión hidronio
-1084.4681011 h	-204.7394421 h	-76.35625484 h	3	-1288.87284276 h	-76.75564346 h
			4	-1288.87972057 h	
			5	-1288.87134125 h	

Fuente: Obtenido en la Unidad de Química computacional, edificio T-10, zona 12, USAC.

#### B. Datos de energía promedio de ionización local obtenidos de Multiwfn

Tabla 19. Mínimos de energía promedio de ionización local para el ácido anacárdico optimizado y habiendo calculado su energía utilizando un funcional B3LYP y una base 6-311G(d,p).

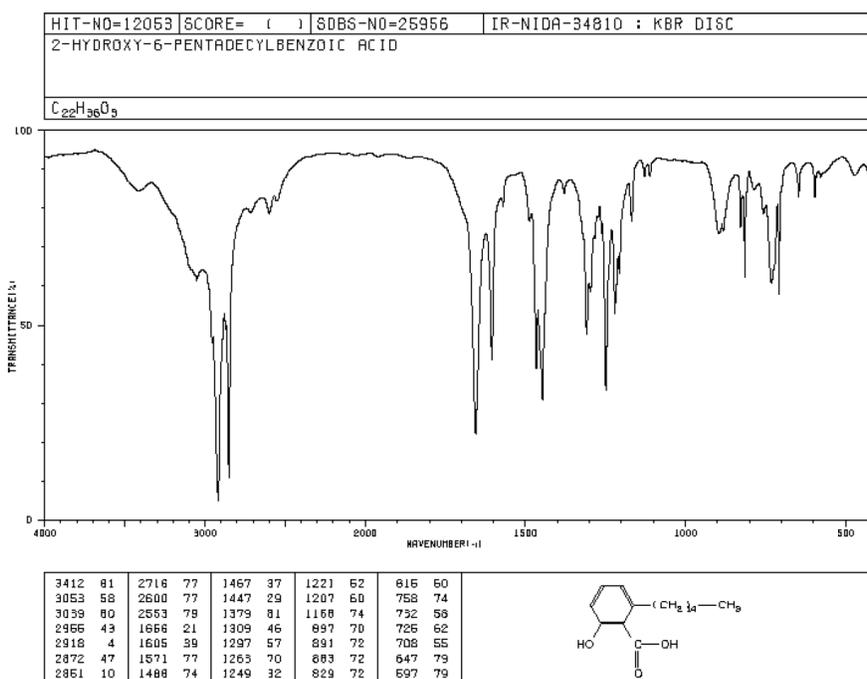
Number of surface minima: 42						
#	a.u.	eV	kcal/mol	X/Y/Z coordinate (Angstrom)		
1	0.38729813	10.538918	243.033450	-8.980559	-2.035992	0.168086
2	0.32285442	8.785316	202.594379	-8.021939	0.060204	-1.227768
3	0.38720967	10.536511	242.977941	-7.336853	-4.413903	-1.307443
4	0.33832807	9.206375	212.304246	-6.519885	-0.206687	0.965495
5	0.43636092	11.873985	273.820844	-6.452893	0.622024	-4.662753
6	0.32229575	8.770113	202.243808	-5.847487	-2.833162	-3.089758
* 7	0.31912412	8.683809	200.253578	-5.812976	1.468598	-0.758018
8	0.37284120	10.145525	233.961579	-5.418334	-3.981818	3.200964
9	0.34095162	9.277766	213.950554	-4.376717	-3.071728	-1.129098
10	0.38712783	10.534284	242.926588	-3.979834	3.117661	0.241637
11	0.32172620	8.754615	201.886410	-3.582951	-1.336904	-2.704773
12	0.39889967	10.854612	250.313534	-3.510627	0.222852	2.576953
13	0.42359929	11.526723	265.812792	-2.678898	-2.919012	1.000440
14	0.39281524	10.689046	246.495489	-2.035313	1.480543	-2.650883
15	0.38420248	10.454681	241.090899	-1.836666	4.461116	1.267586
16	0.38983174	10.607861	244.623317	-1.489020	-1.918027	0.063147
17	0.38467681	10.467588	241.388548	-1.297428	0.701400	2.793625
18	0.38313221	10.425558	240.419296	-0.818960	3.313122	-2.278191
19	0.38399931	10.449153	240.963410	0.384857	-0.490549	-0.428271
20	0.38195514	10.393528	239.680670	0.465199	5.776452	1.714119
21	0.38190871	10.392265	239.651536	1.212479	1.845507	2.858936
22	0.38131872	10.376210	239.281309	1.208044	4.908359	-1.987471
23	0.38116093	10.371916	239.182297	2.145636	0.881510	-0.724489
24	0.38082812	10.362860	238.973451	2.859122	7.072680	1.894735
25	0.38022042	10.346324	238.592114	3.412292	6.257761	-1.834727
26	0.38024928	10.347109	238.610225	3.495721	3.082698	2.936447

27	0.37958695	10.329086	238.194610	4.195955	2.166762	-0.709262
28	0.38034756	10.349783	238.671896	5.379838	8.309719	1.916748
29	0.37937797	10.323399	238.063467	5.774492	4.193970	2.965062
30	0.37937686	10.323369	238.062773	5.765140	7.369034	-1.817824
31	0.37855418	10.300983	237.546534	6.259746	3.284640	-0.702656
32	0.37888430	10.309966	237.753689	8.010217	8.403692	-1.851636
33	0.38007977	10.342496	238.503856	7.966706	9.314123	1.913634
34	0.37914398	10.317032	237.916638	8.121847	5.262306	2.941918
35	0.37799410	10.285743	237.195078	8.437034	4.273347	-0.745845
36	0.38045021	10.352577	238.736311	10.211901	9.194695	-2.055832
37	0.38123073	10.373816	239.226097	10.466705	10.183706	1.671945
38	0.37784873	10.281787	237.103859	10.631642	5.152244	-0.980766
39	0.37905153	10.314517	237.858626	10.668159	6.141709	2.710049
40	0.39383742	10.716861	247.136922	12.776569	5.949086	-1.374818
41	0.39381851	10.716347	247.125055	13.162067	6.984367	2.343279
42	0.39749267	10.816326	249.430626	14.027066	9.748468	-0.437037

Fuente: Obtenido en la Unidad de Química computacional, edificio T-10, zona 12, USAC.

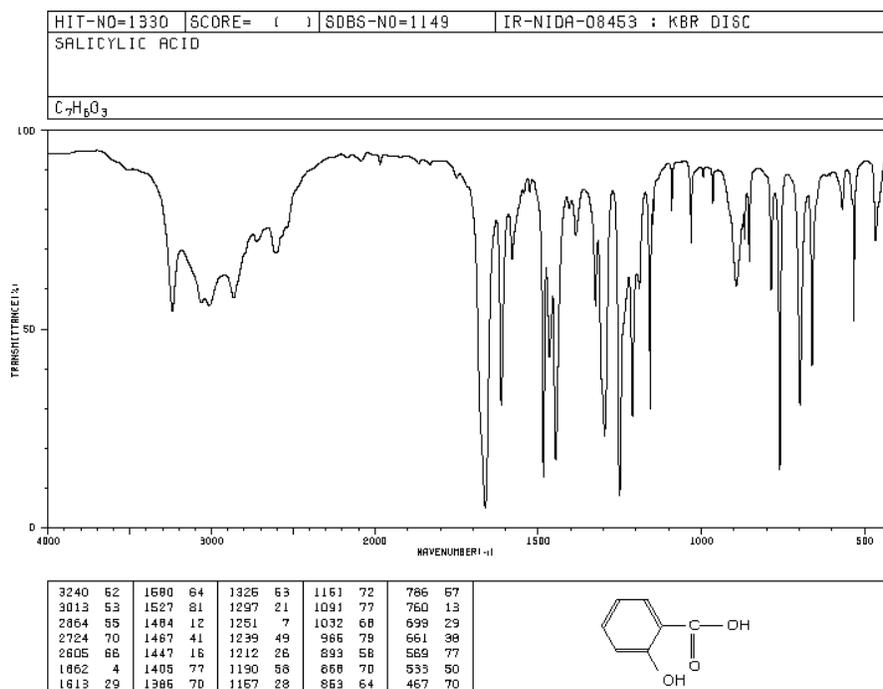
### C. Espectros IR obtenidos de bases de datos de referencia

Figura 14. Espectro infrarrojo del ácido anacárdico.



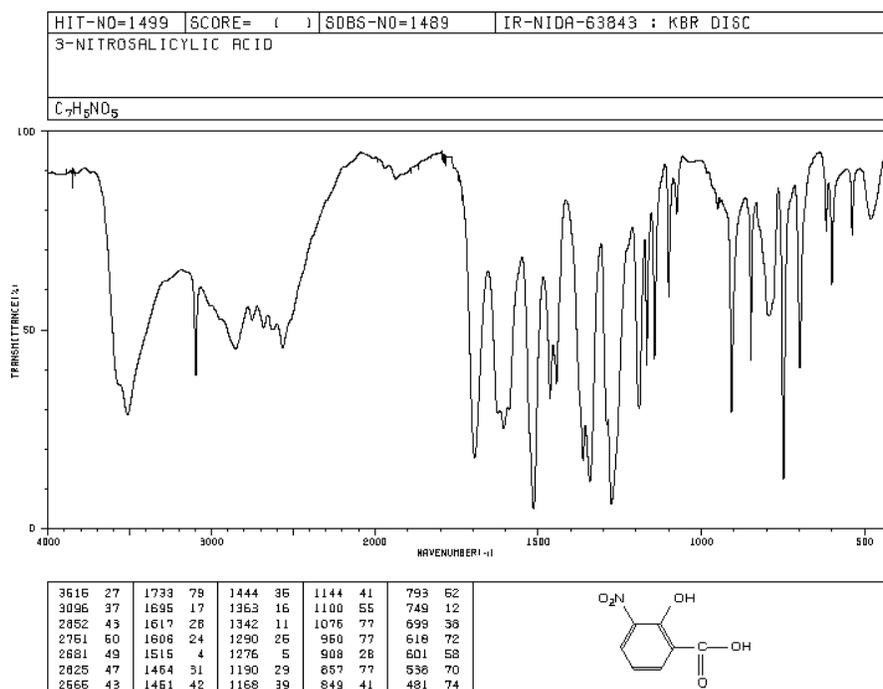
Fuente: ((AIST), s/f)

Figura 15. Espectro infrarrojo del ácido salicílico.



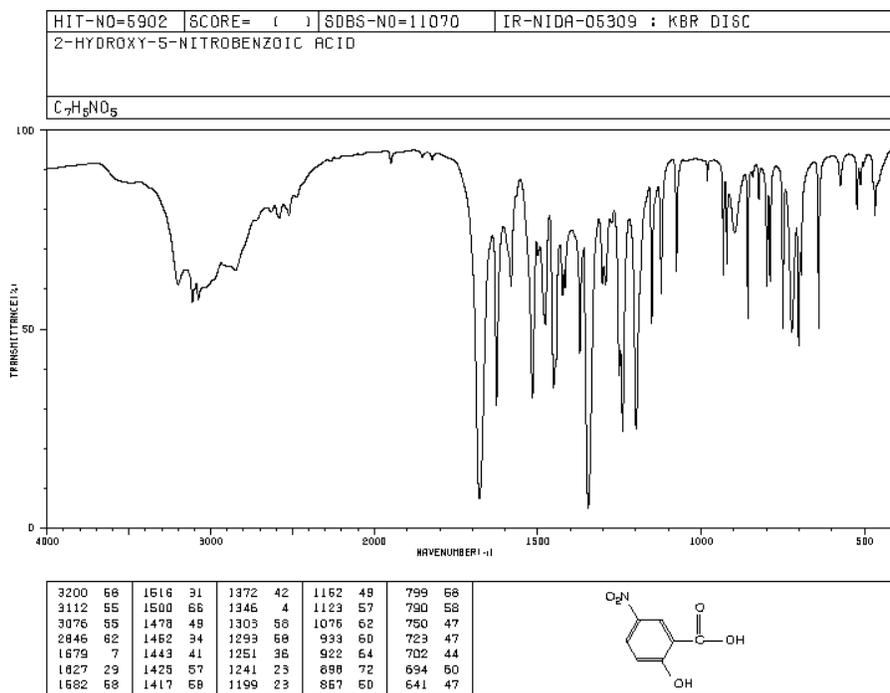
Fuente: ((AIST), s/f)

Figura 16. Espectro infrarrojo del ácido 3-nitrosalicílico.



Fuente: ((AIST), s/f)

Figura 17. Espectro infrarrojo del ácido 5-nitrosalicílico.



Fuente: ((AIST), s/f)

---

Rony José Letona Lee  
Autor

---

PhD. Byron José López Mayorga  
Asesor



---

M. Sc. Bessie Evelyn Oliva Hernández de Sandoval  
Directora de Escuela de Química

---

M. A. Pablo Ernesto Oliva Soto  
Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia