

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 904**

51 Int. Cl.:

**C07D 295/084** (2006.01)

**A01N 43/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2011** **E 11845048 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 2680696**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de enaminas**

30 Prioridad:

**03.12.2010 US 419300 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**29.05.2015**

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)**  
**9330 Zionsville Road**  
**Indianapolis, IN 46268, US**

72 Inventor/es:

**BLAND, DOUGLAS C. y**  
**TOYZAN, TODD WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 536 904 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la preparación de enaminas

**Campo de la invención**

5 La invención descrita en este documento se refiere al campo de los procedimientos para la preparación de enaminas.

**Fundamento de la invención**

Las enaminas son moléculas muy útiles. Se han usado en una amplia variedad de reacciones tales como, por ejemplo, la sustitución electrofílica y la adición, la oxidación y la reducción, y la cicloadición (J. Kang, Cho Y.R., y J. H. Lee, *Bull. Korean Chem Soc. Vol. 13, N° 2, 1992*).

10 Un método anterior para preparar enaminas implicaba la condensación de aldehídos y cetonas con aminas secundarias (C. Mannich y H. Davidsen, *Ber.*, 69, 2106 (1936). Mannich y Davidsen descubrieron que la reacción de condensación de un aldehído con una amina secundaria podría llevarse a cabo a temperaturas próximas a 0 °C en presencia de carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), y sin embargo la reacción de condensación de una cetona con una amina secundaria requería óxido de calcio (CaO) y temperaturas elevadas. Más tarde, Herr y Heyl descubrieron que este tipo de reacción de condensación podría mejorarse eliminando de agua (H<sub>2</sub>O) durante una destilación azeotrópica con benceno (M. E. Herr y F. W. Heyl, *J. Am Chem Soc*, 74, 3627 (1952); F. W. Heyl y M. E. Herr, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1918 (1953); M. E. Herr y F. W. Heyl, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5927 (1953); F. W. Heyl y M. E. Herr, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 488 (1955)). Desde estas publicaciones se han descrito varias modificaciones. Habitualmente estas modificaciones se basan en el uso de reactivos de deshidratación tales como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CaO, ácido p-toluenosulfónico (TsOH), trifluoruro de boro dietil eterato (BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub>), ácido acético (AcOH), sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>), hidruro de calcio (CaH<sub>2</sub>), tetracloruro de titanio (TiCl<sub>4</sub>), y tamices moleculares (véase J. Kang más arriba). Otras modificaciones se ocupan de la conversión química del agua en cualquier otro producto durante la reacción de condensación (véase J. Kang, arriba). Un amplio resumen de una gran cantidad de métodos para preparar enaminas se discute en "ENAMINES, Synthesis, Structure and Reactions", 2ª edición, editado por A. G. Cook, Cap. 2, (1988). Ejemplos específicos de los procesos para preparar enaminas se pueden encontrar en las referencias siguientes:

Patente de Estados Unidos n° 3.074.940 que describe que ciertos aldehídos forman azeótropos con agua que se pueden usar para eliminar el agua de reacción formada durante ciertas reacciones de condensación de enamina;

Patente de Estados Unidos n° 3.530.120 que describe la realización de ciertas reacciones de condensación de enamina en una atmósfera inerte con ciertas moléculas de arsina;

30 Patente de Estados Unidos n° 5.247.091 que describe la realización de ciertas reacciones de condensación de enamina en un medio acuoso;

S. Kaiser, S. P. Smidt, y A. Pfaltz, *Angew. Int. Ed.* 2006, 45, 5194 a 5.197. Véanse páginas de información de apoyo 10-11; y

Documento WO 2009/007460 A2, véase la página 13, ejemplo 1.a.

35 El documento US 2010/0004457 describe un procedimiento mejorado para la preparación de 2-trifluorometil-5-(1-sustituidas) alquilpiridinas mediante ciclización, que evita el uso de las 4-alcoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-onas.

El documento US 3.865.791 describe compuestos de enamina, métodos para prepararlos y productos de reacción de tales compuestos de enamina con poliisocianatos. Dichos compuestos de enamina se preparan mediante la reacción de ciertas aminas secundarias y ciertos aldehídos y cetonas.

40 Las enaminas tales como la 1-(3-tiobut-1-enil) pirrolidina son productos intermedios útiles para la preparación de ciertos insecticidas nuevos (véanse, por ejemplo, las publicaciones de patente de EE. UU. 2005/0228027 y 2007/0203191). Los procedimientos actuales conocidos para preparar tales tioenaminas no son eficientes para la producción de tales enaminas por diversas razones -hay problemas en la prevención de la degradación térmica de la tioenamina, y aunque el carbonato potásico es un desecante efectivo, es problemático filtrar tal desecante durante más de la producción a escala de laboratorio. Así pues, se necesita un procedimiento para eliminar el agua en este tipo de reacciones de condensación sin usar desecantes sólidos, o el uso de condiciones de temperatura que promueven la degradación térmica de dichas enaminas.

**Descripción detallada de la invención**

En general, los procedimientos descritos en este documento pueden ilustrarse como en el Esquema 1.

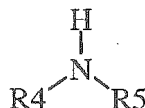


**Esquema 1**

En general, la invención es un procedimiento que comprende:

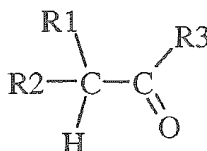
- 5 (A) hacer reaccionar, en una zona de reacción que comprende un disolvente, una amina y un carbonilo para producir una enamina y H<sub>2</sub>O

(1) en donde dicha amina tiene la fórmula siguiente



- 10 en donde R4 y R5 se eligen independientemente cada uno de ellos entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, y heteroarilo, o R4 y R5 tomados junto con N representan un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado; y

(2) en donde dicho carbonilo (es decir, un aldehído o una cetona) tiene la fórmula siguiente



- 15 (a) en donde R1 y R2 se eligen independientemente cada uno de ellos entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido independientemente con uno o más grupos S-R6 en donde cada R6 se elige independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo y heteroarilo, y

- 20 (b) en donde R3 se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo y heteroarilo;

(3) en donde dicha reacción, en dicha zona de reacción, se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden

(a) una presión de aproximadamente 100 pascales (Pa) a aproximadamente 120.000 Pa, y

- 25 (b) una temperatura aproximadamente por debajo de, pero preferiblemente por debajo de la temperatura de descomposición térmica de dicha enamina durante dicha reacción; y

(4) en donde dicho disolvente comprende inicialmente un líquido no polar de alto punto de ebullición, un líquido polar de alto punto de ebullición y, después comprende además H<sub>2</sub>O producida por la condensación de dicha amina y dicho carbonilo para producir dicha enamina; y

(B) eliminar una fase vapor de dicha zona de reacción en donde dicha fase de vapor comprende H<sub>2</sub>O.

- 30 Se pueden usar en el proceso cantidades aproximadamente equimolares de dicha amina y dicho carbonilo, aunque pueden emplearse excesos de una u otra. La relación molar de amina a carbonilo puede ser de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,2, si bien se prefiere un ligero exceso molar de amina respecto de carbonilo, tal como, por ejemplo, una relación molar mayor que 1 pero menor que aproximadamente 1,1.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que inicialmente comprende:

(1) un líquido no polar de alto punto de ebullición tal como hidrocarburos líquidos, lo más preferiblemente líquidos de hidrocarburo aromático tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, o xileno. Actualmente, un líquido preferido es el tolueno;

5 (2) un líquido polar de alto punto de ebullición tal como acetonitrilo, etanol; y luego

(3) comprende además H<sub>2</sub>O producida por la condensación de dicha amina y dicho carbonilo para producir dicha enamina.

10 En otra realización de esta invención, dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una presión de aproximadamente 1.000 Pa a aproximadamente 60.000 Pa y una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 80 °C.

En otra realización de esta invención, dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una presión de aproximadamente 2.500 Pa a aproximadamente 30.000 Pa y una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C.

15 En otra realización de esta invención, dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una presión de aproximadamente 5.000 Pa a aproximadamente 15.000 Pa y una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 65 °C. En otra realización de esta invención, cuando se produce 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil) pirrolidina se prefiere una temperatura por debajo de aproximadamente la temperatura de descomposición térmica de la 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil) pirrolidina durante dicha reacción.

20 En tales procedimientos se prefiere eliminar el H<sub>2</sub>O bajo condiciones azeotrópicas. También se prefiere no usar desecantes para eliminar el H<sub>2</sub>O.

En otra realización de esta invención, R1 y R2 son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de los cuales está sustituido independientemente con uno o más grupos S-R6 en donde cada R6 se elige independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

En otra realización de esta invención, R3 es H.

25 En otra realización de esta invención, en donde R4 y R5 se eligen independientemente cada uno de ellos entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>. En otra realización de esta invención R4 y R5 tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros.

En otra realización de esta invención, dicha amina es pirrolidina y dicho carbonilo es 3-metilsulfanil-butiraldehído. En otra realización de esta invención, dicha enamina es 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil) pirrolidina.

### 30 Ejemplos

Los ejemplos son para fines ilustrativos y no debe considerarse que limiten la invención descrita en este documento a solamente las realizaciones descritas en estos ejemplos.

Ejemplo Comparativo: Preparación de 1-(3-metiltiobut-1-enil) pirrolidina.

35 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL equipado con un cabezal de destilación de recorrido corto se conectó a un matraz receptor que contiene un condensador de hielo seco y acetona. A este recipiente de reacción se cargaron 19,8 g (0,28 moles) de pirrolidina y a continuación 70 mL de tolueno. La mezcla se enfrió en un baño de hielo fundente hasta que la temperatura interna del recipiente de reacción fue de aproximadamente 3 °C. Luego se aplicó vacío (aproximadamente 3300 Pa) al sistema y después se añadieron 94,4 g (0,14 moles) de 3-metiltiobutanal en forma de solución en tolueno al 17,5 % en peso de forma continuada a la mezcla de reacción mediante una jeringa, a lo largo de un periodo de una hora. La temperatura interna de reacción subió de 3 °C a 18 °C durante la adición de la solución de aldehído. También se recogió destilado durante la adición del aldehído. Al completarse la adición de la solución de 3-metiltiobutanal, la destilación continuó durante 50 minutos (min) más hasta que la temperatura interna del recipiente alcanzó los 26 °C. En este momento, el vacío se ajustó a aproximadamente 2400 Pa y se continuó la destilación durante 2,0 min más hasta que la temperatura interna del recipiente alcanzó los 24 °C. La destilación se detuvo y el recipiente de reacción se rellenó con nitrógeno. Se aislaron las colas de destilación reactivas para dar 74,91 g de 1-(3-metiltiobut-1-enil) pirrolidina era una solución de color amarillo al 28% en peso en tolueno. El ensayo espectroscópico de (<sup>1</sup>H) NMR de protón de la mezcla en solución (usando acetato de bencilo como patrón interno) indicó un rendimiento del 84% en el recipiente.

Ejemplo 1: Preparación de 1-(3-metiltiobut-1-enil) pirrolidina.

50 Un matraz de tres bocas de fondo redondo de 3 litros equipado con agitación mecánica, cabezal de destilación de recorrido corto, y relleno de nitrógeno, se cargó con 61 g (0,86 moles) de pirrolidina y a continuación por 100 mL de

5 tolueno y 200 mL de acetonitrilo (33% de tolueno en acetonitrilo v/v). La mezcla se enfrió en un baño de hielo fundente y después se añadió de forma continuada 558 g (0,78 moles) de una solución en tolueno al 16,5% en peso de 3-metiltiobutanal a través de un embudo de adición a lo largo de un periodo de 130 min. La temperatura interna de reacción se mantuvo por debajo de 7 °C durante la adición de aldehído. El baño de hielo fundente se retiró y se aplicó al sistema una presión de aproximadamente 6.600 Pa. La mezcla de reacción se calentó hasta 15 °C (temperatura del recipiente), momento en el cual el destilado comenzó a ser recogido por la parte superior. La temperatura interna de la reacción aumentó hasta que la temperatura del recipiente alcanzó 33 °C. El tiempo total para la destilación fue de aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se rellenó con nitrógeno y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogió un total de 282,4 g de destilado de cabeza. Las colas de destilación se recogieron para dar un 25,0% aproximadamente en peso de 1-(3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina en solución en tolueno (el rendimiento se aproximó al 89% basado en espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN usando acetato de bencilo como patrón interno).

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende:

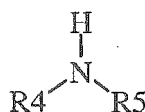
(A) en una zona de reacción que comprende un disolvente, hacer reaccionar una amina y un carbonilo para producir una enamina y H<sub>2</sub>O



Esquema 1

5

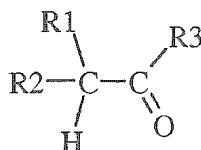
(1) en donde dicha amina tiene la fórmula siguiente



en donde R4 y R5 se eligen independientemente cada uno de ellos entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, y heteroarilo, o R4 y R5 tomados junto con N representan un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado; y

10

(2) en donde dicho carbonilo (es decir, un aldehído o una cetona) tiene la fórmula siguiente



(a) en donde R1 y R2 se eligen independientemente cada uno de ellos entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido independientemente con uno o más grupos S-R6 en donde cada R6 se elige independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo y heteroarilo, y

15

(b) en donde R3 se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo y heteroarilo;

20

o dicho carbonilo es 3-metilsulfanil-butiraldehído;

(3) en donde dicha reacción, en dicha zona de reacción, se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden

(a) una presión de aproximadamente 100 pascales (Pa) a aproximadamente 120.000 Pa, y

(b) una temperatura aproximadamente por debajo de, pero preferiblemente por debajo de la temperatura de descomposición térmica de dicha enamina durante dicha reacción; y

25

(4) en donde dicho disolvente comprende inicialmente un líquido no polar de alto punto de ebullición, un líquido polar de alto punto de ebullición, y después comprende además H<sub>2</sub>O producida por la condensación de dicha amina y dicho carbonilo para producir dicha enamina; y

(B) eliminar una fase vapor de dicha zona de reacción en donde dicha fase vapor comprende H<sub>2</sub>O.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en donde pueden usarse en el procedimiento cantidades aproximadamente equimolares de dicha amina y dicho carbonilo.

30

3. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en donde la relación molar de amina a carbonilo es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,2 o en donde la relación molar de amina a carbonilo es mayor que 1 pero menor que aproximadamente 1,1.
- 5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que comprende inicialmente dicho líquido no polar de alto punto de ebullición en donde dicho líquido es benceno o  
en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que comprende inicialmente dicho líquido no polar de alto punto de ebullición en donde dicho líquido es tolueno o  
10 en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que comprende inicialmente dicho líquido no polar de alto punto de ebullición en donde dicho líquido es xileno o  
en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que comprende inicialmente dicho líquido no polar de alto punto de ebullición en donde dicho líquido es acetonitrilo o  
en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que comprende inicialmente dicho líquido no polar de alto punto de ebullición en donde dicho líquido es etanol.
- 15 5. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una presión de aproximadamente 1000 Pa a aproximadamente 60.000 Pa y una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 80 °C o en donde dicha reacción se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una presión de aproximadamente 2500 Pa a aproximadamente 30.000 Pa y una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C o en donde dicha reacción se lleva a  
20 cabo bajo condiciones de destilación que comprenden una presión de aproximadamente 5000 Pa a aproximadamente 15.000 Pa y una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 65 °C.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde se produce 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil) pirrolidina a una temperatura por debajo de aproximadamente la temperatura de descomposición térmica de la 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil) pirrolidina.
- 25 7. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde dicho H<sub>2</sub>O se elimina bajo condiciones azeotrópicas.  
8. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde no se usan desecantes para eliminar el H<sub>2</sub>O.  
9. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde R1 y R2 son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de los cuales está sustituido independientemente con uno o más grupos S-R6 en donde cada R6 se elige independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.
- 30 10. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde R3 es H.  
11. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde R4 y R5 se eligen independientemente cada uno de ellos entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.  
12. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde R4 y R5 tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros.
- 35 13. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde dicha amina es pirrolidina y dicho carbonilo es 3-metilsulfanil-butiraldehído.  
14. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> en donde dicha enamina es 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil) pirrolidina.  
15. Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> que comprende:  
40 (A) en una zona de reacción que comprende un disolvente, hacer reaccionar pirrolidina y 3-metilsulfanil-butiraldehído, para producir 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil)-pirrolidina y H<sub>2</sub>O, en donde dicha reacción, en dicha zona de reacción, se lleva a cabo bajo condiciones de destilación que comprenden  
(1) una presión de aproximadamente 500 pascales (Pa) a aproximadamente 15.000 Pa, y  
(2) una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 65 °C; y  
en donde dicho disolvente comprende inicialmente tolueno y acetonitrilo, y después comprende además H<sub>2</sub>O  
45 producida a partir de la condensación de dicha pirrolidina y dicho 3-metilsulfanil-butiraldehído para producir 1-(3-metilsulfanil-but-1-enil)-pirrolidina; y  
(B) eliminar una fase vapor de dicha zona de reacción en donde dicha fase vapor comprende H<sub>2</sub>O.