



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS

*“Acercamiento verde para la transformación de alcoholes
bencílicos: ausencia de disolvente y activación por
irradiaciones infrarroja y de microondas”*

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

I.Q.I. OMAR VALENCIA VÁZQUEZ



TUTOR: DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

➤ **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico otorgado para la realización de este trabajo de tesis de Maestría.

A los miembros del jurado:

Al Dr. Rene Miranda Ruvalcaba, quien en todo momento me ha dado su apoyo, paciencia y conocimientos y ser mi director a lo largo de este sinuoso camino.

A mi familia, quienes han creído siempre en mi y que sin ellas, difícilmente hubiera logrado la culminación de éste y muchos mas de mis sueños.

A la M. en C. Emma Ibarra Montaña, su consejo, apoyo, confianza y su apoyo desinteresado en todo momento.

Al Dr. Javier Pérez Flores por su apoyo en los estudios de espectrometría de masas hechos para esta tesis, así como a la Dra. Leonor Reyes por su apoyo en los estudios de resonancia magnética nuclear hechos para esta tesis.

Al M en C. Sergio Hernández Garrido por su confianza y apoyo.

A la M en C Monica Zarco Juarez y a la M en C Elideth Martinez Valdes por su apoyo y compañía a través de esta gran aventura.

A los compañeros y profesores del laboratorio 122 de la FES Cuautitlan, por su orientación y apoyo durante mi estancia en el.

Éste trabajo se desarrolló en el **Laboratorio 122** de la Sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas de la FESC- UNAM bajo la dirección del **Dr. René Miranda Ruvalcaba**.

➤ ÍNDICE

➤ GLOSARIO	i
➤ RESUMEN	iii
➤ ABSTRACT	iv
➤ INTRODUCCIÓN	1
➤ ANTECEDENTES	
♦ Tonsil Actisil FF	9
♦ Química verde	10
♦ Principios de la química verde	11
♦ Catálisis verde	13
♦ Métodos alternos para la activación	
- Activación mediante irradiación de microondas.	14
- Activación mediante irradiación de infrarrojo	16
➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
➤ HIPÓTESIS	23
➤ OBJETIVOS	24
➤ PARTE EXPERIMENTAL	25
➤ RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
➤ CONCLUSIONES	51
➤ REFERENCIAS	52

➤ GLOSARIO

AcOEt	Acetato de etilo
ar	Abundancia relativa en porcentaje
°C	Grado Celsius
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CG – EM (GC-MS)	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (gas chromatography coupled with mass spectrometry)
CHCl ₃	Cloroformo
DEPT	Incremento de la señal sin distorsión por transferencia de polarización (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)
EMAR (HRMS)	Espectrometría de masas de alta resolución (High resolution mass spectrometry)
EMIE (EIMS)	Espectrometría de masas por impacto electrónico (Electron impact mass spectrometry)
EPA	Enviromental Pollution Agency
eV	Electronvoltios
g	Gramo
IR	Infrarrojo (medio)
Kg	Kilogramo
L	Litro
M ⁺	Ión molecular
mg	Miligramo
MHz	Megahertzios
min	Minuto
MW	Microondas
m/z	Relación masa/carga

OPPT	Office of Pollution Prevention and Toxics
pf	Punto de fusión
RMN ¹³ C (¹³ C NMR)	Resonancia magnética nuclear de carbono 13 (Carbon 13 nuclear magnetic resonance)
RMN ¹ H (¹ H NMR)	Resonancia magnética nuclear de protón. (Protonic nuclear magnetic resonance)
s	Segundo
TAFF	Tonsil Actisil FF
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
W	Vatios
δ	Desplazamiento químico

➤ RESUMEN

La reacción catalizada en condiciones ácidas muy fuertes de alcoholes bencílicos con grupos altamente electrodonadores es una ruta simple para la obtención del cicloveratrileno y sus homólogos, moléculas base de ciertos ligantes multidentados, asimismo utilizadas como acomplejantes de diversos compuestos orgánicos.

Al respecto de lo anterior, en este trabajo de tesis se presenta una nueva alternativa para la transformación de varios alcoholes bencílicos (alcohol bencílico, alcohol 2-metilbencílico, alcohol 2-metoxibencílico, alcohol veratrílico, alcohol piperonílico y alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico) recurriendo al protocolo de la química verde: ausencia de disolvente, uso de medios alternos de activación (irradiaciones de microondas e infrarrojo) y en presencia de una arcilla bentonítica nacional como catalizador.

Es conveniente mencionar que los diversos productos de las distintas transformaciones, fueron identificados mediante sus correspondientes datos espectroscópicos: resonancia magnética nuclear protónica y espectrometría de masas.

En lo general, los resultados obtenidos muestran que los alcoholes que tienen ninguna o moderada activación del anillo aromático forman oligómeros lineales (bencílico, 2-metilbencílico y 2-metoxibencílico), mientras que en anillos fuertemente activados sí se forman oligómeros cíclicos (piperonílico, veratrílico y 3,4,5 trimetoxibencílico).

➤ ABSTRACT

The catalytic reaction in a strong acidic media of benzyl alcohols bearing various electrodonating groups attached to the aromatic ring, is the main and simple way to obtain cyclohexatriene homologues. These materials are employed to obtain certain chelating agents used as complexing agents of diverse organic compounds.

In this sense, this work is an eco-contribution for the catalytic transformation of various alcohols (benzyl alcohol, 2-methylbenzyl alcohol, 2-methoxybenzyl alcohol, 3,4-dimethoxybenzyl alcohol, 3,4-methylenedioxy benzylalcohol and 3,4,5 trimethoxybenzyl alcohol). In other words, this study was performed with a good approach to the green chemistry protocol: solventless media, using alternative activations methods (microwave and infrared irradiations) and in the presence of a bentonitic clay as the catalyst.

The products were identified by means of their spectroscopic data: proton nuclear magnetic resonance and mass spectrometry; thus, it was demonstrated that the reactions of benzyl alcohol without or with low activating groups (H, Me, MeO) attached to the aromatic ring, produced linear oligomers, meanwhile strongly activated benzyl alcohols e.g. methylenedioxy, 3,4-dimethoxy and 3,4,5 trimethoxy, the main product were cyclic oligomers.

➤INTRODUCCIÓN

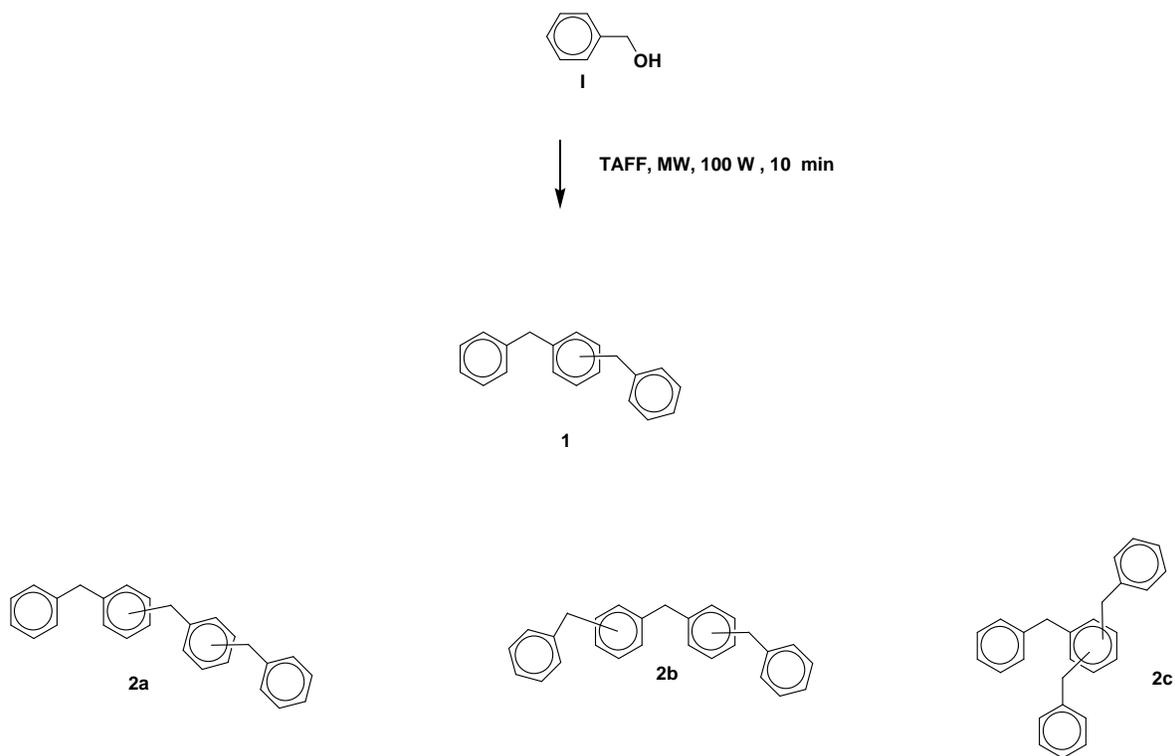
El primer reporte sobre el cicloveratrilenio fue hecho en 1915 por Robinson,¹ en el cual se presenta la condensación catalítica en medio ácido del alcohol veratrílico. Inicialmente, la propuesta de la estructura del producto fué errónea (un dímero cíclico, dihidroantraceno), pero posteriormente ésta fue corregida y caracterizada como el cicloveratrilenio (un trímero cíclico, CVT).²⁻⁴ Es adecuado mencionar que las reacciones para obtener moléculas homólogas, conocidas como cicloveratrilenos (CVT's), se llevan a cabo utilizando disolventes tóxicos como medio de reacción, por ejemplo: dioxano, calentamiento térmico como fuente de activación, y a su vez se emplean catalizadores ácidos agresivos al medio ambiente, como HCl,⁵ así como tiempos de reacción prolongados. El interés de los cicloveratrilenos ha sido objeto de investigaciones muy diversas en espectrofotometría de absorción ultravioleta (UV), química de anfitrión-huésped y para la producción de cristales líquidos, entre otras.⁵

En la actualidad existe una marcada tendencia a efectuar reacciones empleando métodos no convencionales para llevar a cabo las transformaciones químicas, con el fin de minimizar tanto el empleo de materiales tóxicos, así como la formación de productos secundarios de reacción y en lo particular, la generación de desechos tóxicos. En consecuencia se ha vuelto trabajo de frontera el estudio bajo el protocolo de la química verde. De esta nueva filosofía química, se han desarrollado nuevos métodos de síntesis más amigables con el medio ambiente: eliminar o reducir el uso de disolventes, emplear medios alternos de activación como microondas e infrarrojo y utilizar catalizadores naturales, entre otros muchos factores que inciden en los doce principios de la química verde.

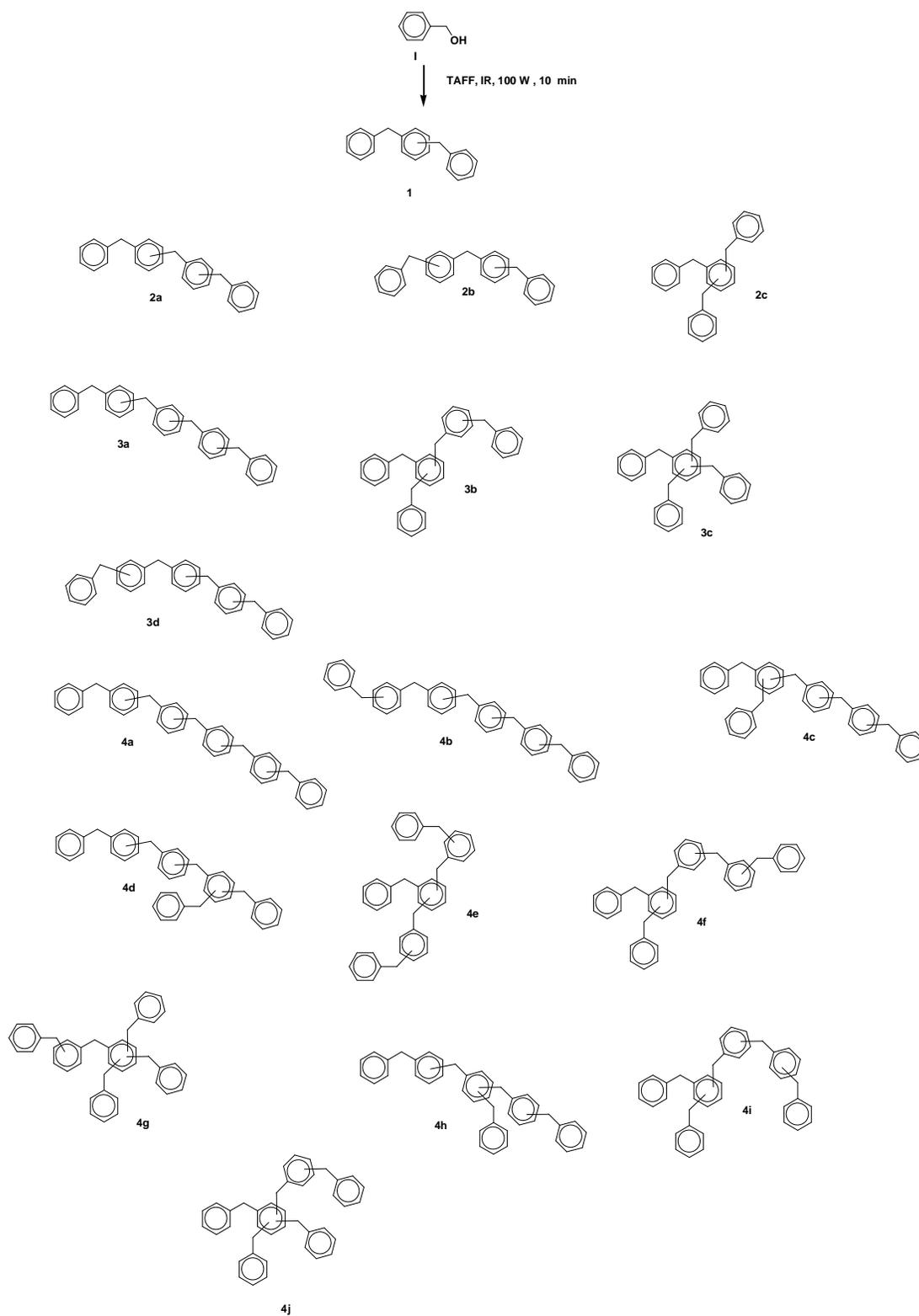
El Tonsil Actisil FF (TAFF), una bentonita mexicana comercial ha sido objeto de estudio durante más de 25 años por nuestro grupo de investigación, con excelentes resultados, los cuales han culminado recientemente en un artículo de revisión de la literatura.⁶

Asimismo, dentro de nuestra línea de investigación, se han desarrollado diversas reacciones utilizando como catalizador heterogéneo al TAFF en combinación con nuevos medios para activar las reacciones, como las irradiaciones de microondas e infrarrojo, generalmente en ausencia de disolvente; de esta manera se está dando lugar a reacciones con acercamiento al protocolo de la química verde.

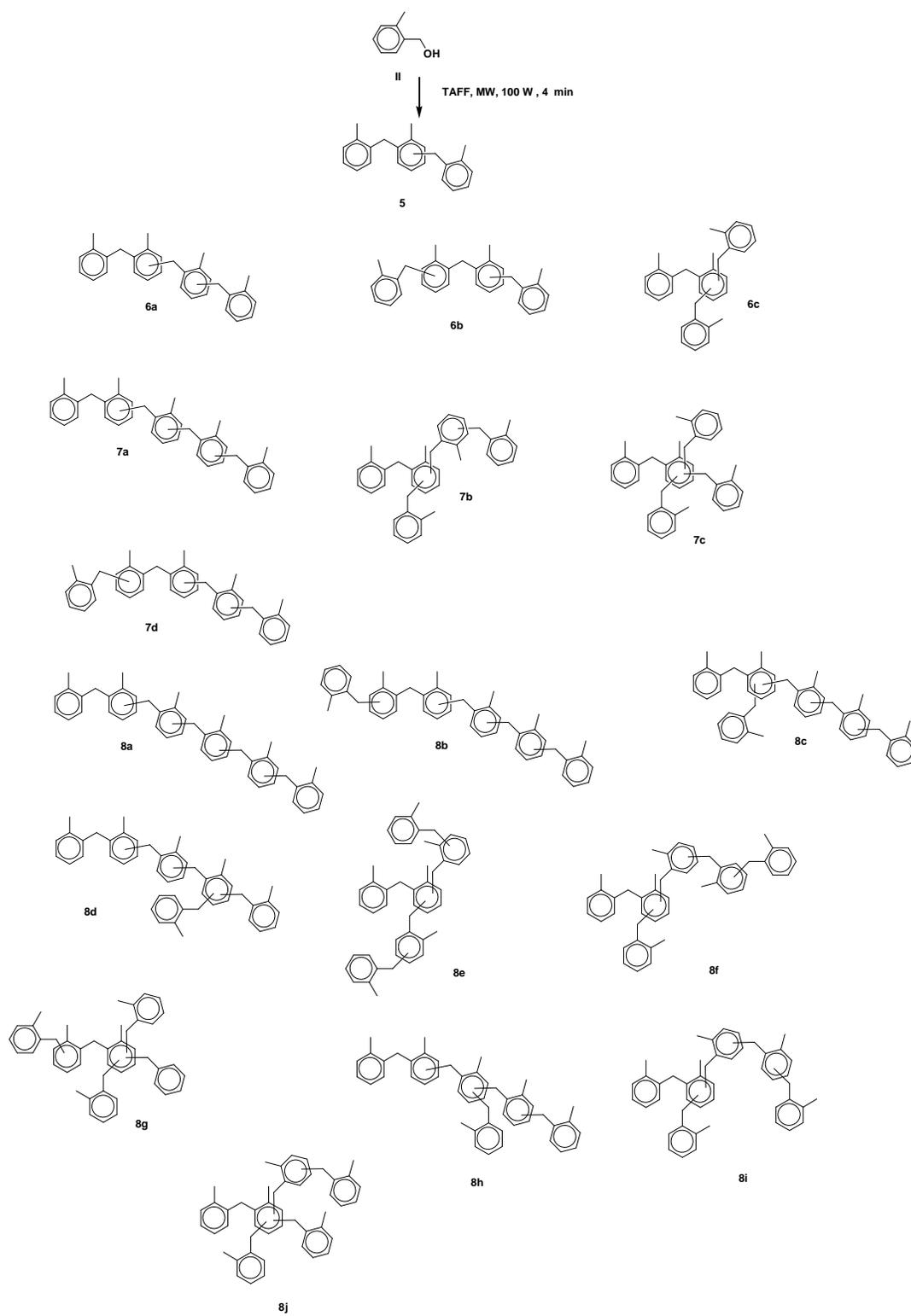
Con base en lo anterior, en el presente trabajo se presentan y discuten los resultados de un estudio sobre la transformación de seis alcoholes bencílicos (**I-VI**), empleándose condiciones que pueden considerarse en conjunto como un buen acercamiento verde: ausencia de disolvente, utilizando irradiaciones de microondas e infrarrojo como fuentes alternas de activación y mediante la acción catalítica de una arcilla bentonítica. Los resultados correspondientes a los productos obtenidos, se presentan de manera resumida en los Esquemas 1-9



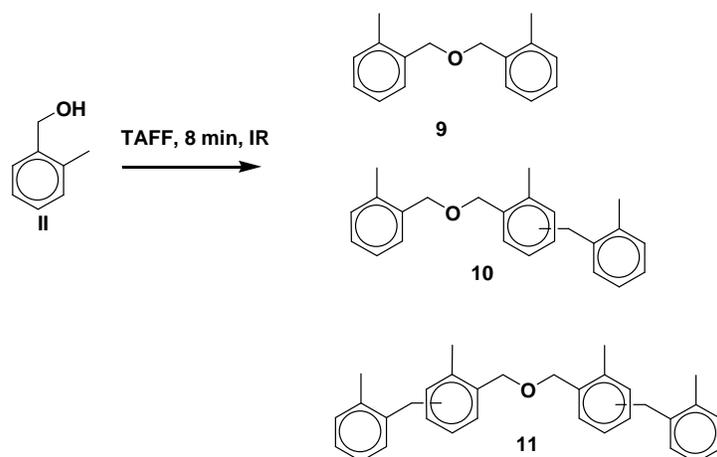
Esquema 1



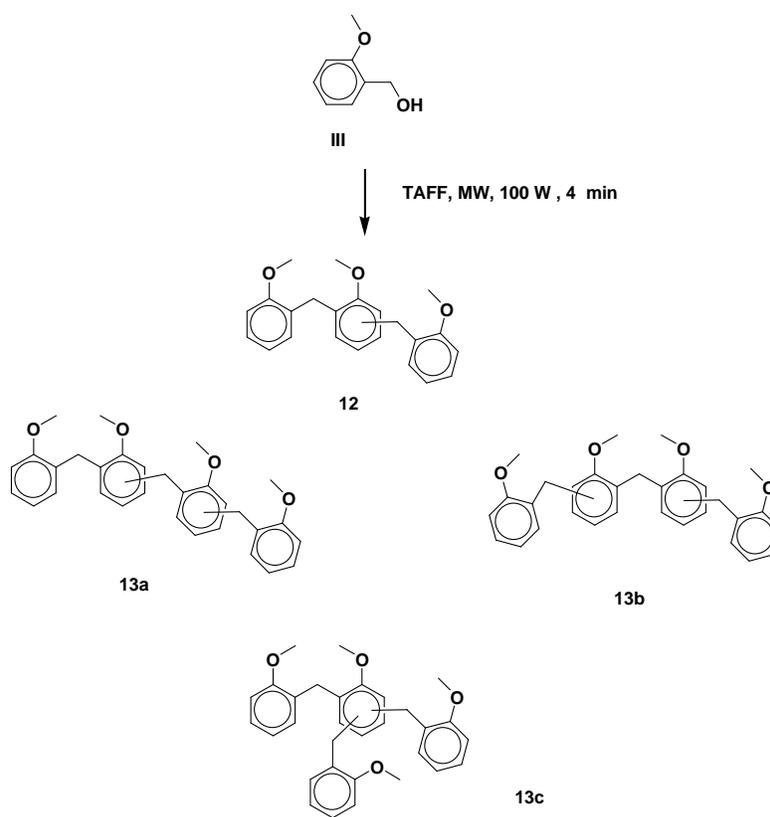
Esquema 2



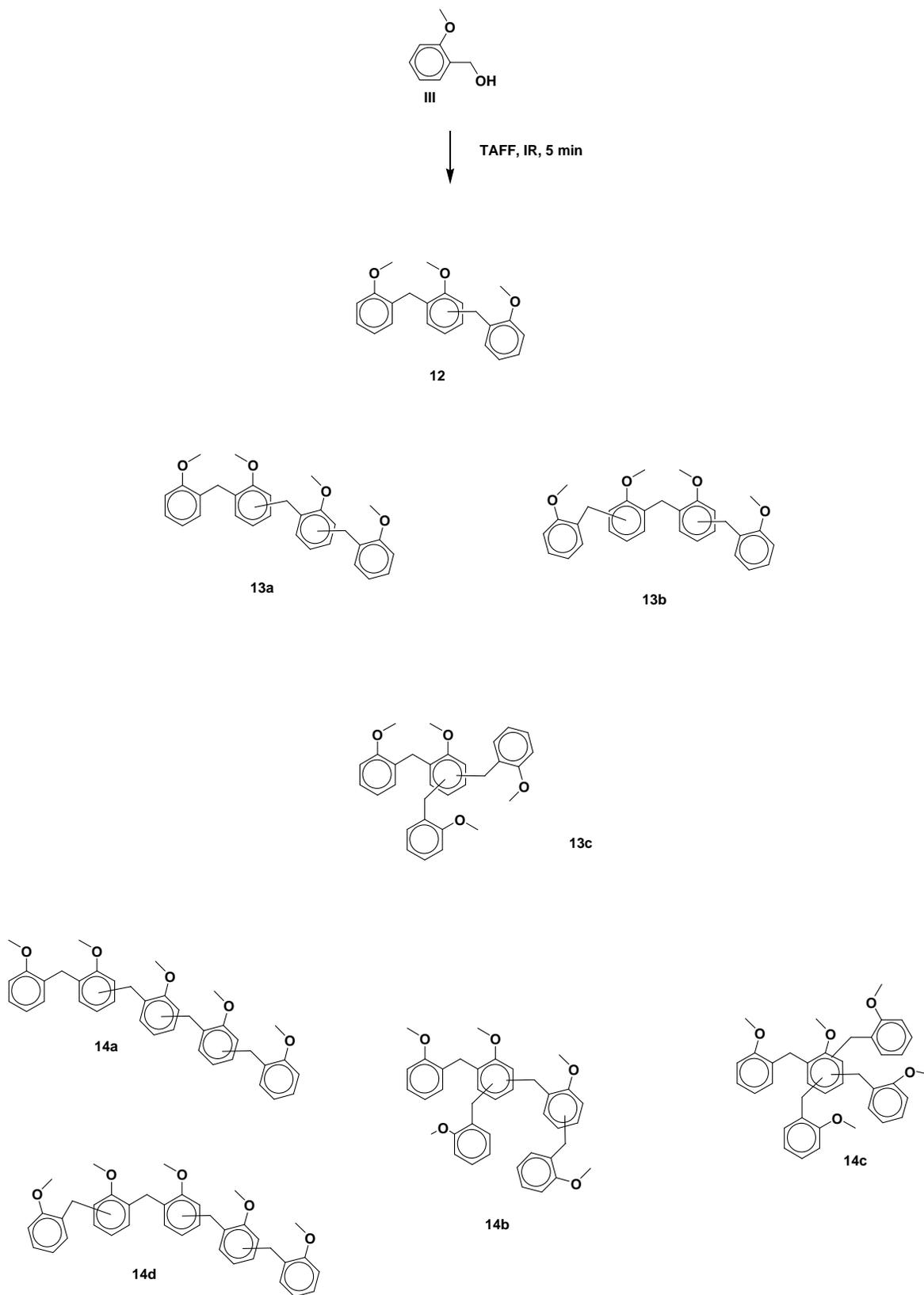
Esquema 3



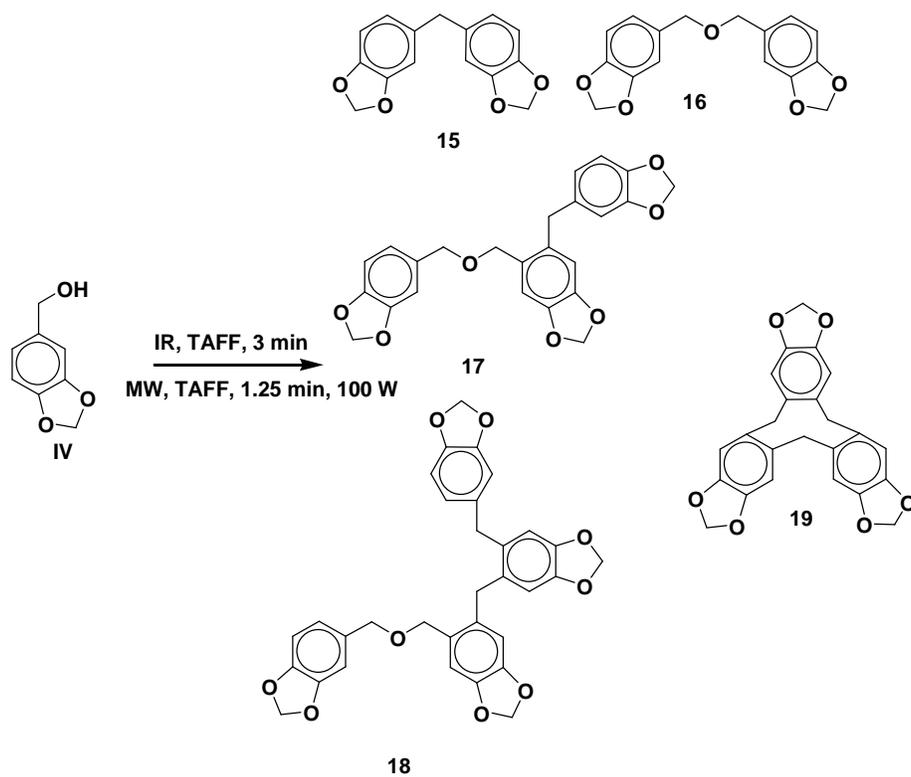
Esquema 4



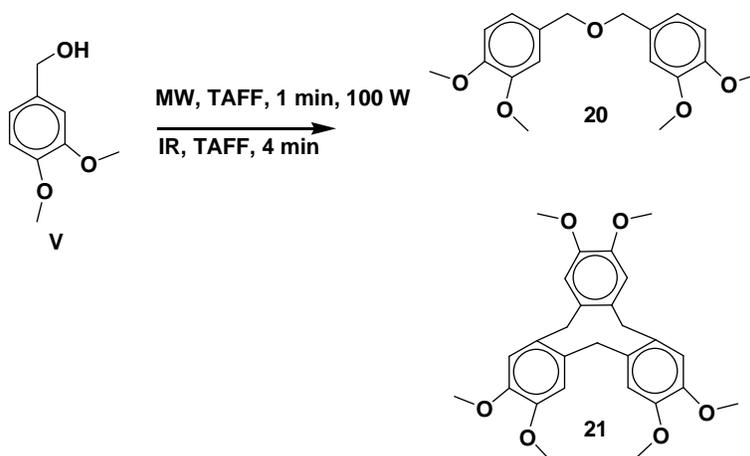
Esquema 5



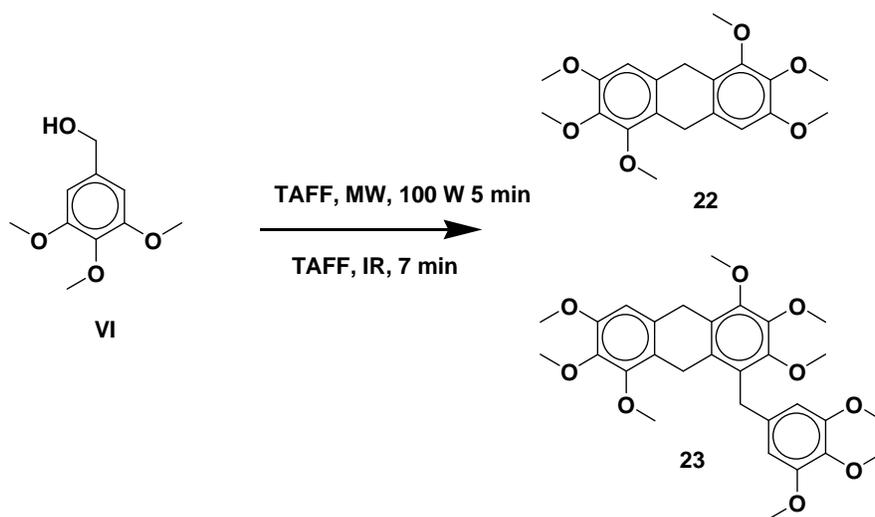
Esquema 6



Esquema 7



Esquema 8



Esquema 9

Es importante hacer mención que los resultados obtenidos se han dado a conocer de diversas formas como:

- 1.- Congreso QUIMIUNAM 2009,
- 2.- 44° Congreso Mexicano de Química
- 3.- Contribución a: *Microondas, El Mechero Bunsen del S. XXI, un acercamiento al protocolo de la química verde.*⁷

➤ ANTECEDENTES

◆ Tonsil Actisil FF

Las arcillas, particularmente las de tipo bentonítico, han cobrado gran importancia en la química orgánica por su función como soporte y principalmente como catalizador ácido. Con el empleo de éstas, se han logrado llevar a cabo con éxito muchas transformaciones orgánicas.^{6, 11, 12-13} Su forma de actuar es mediante catálisis heterogénea, vía la interacción de las moléculas reactantes con la superficie del sólido aluminosilícico, a través de los sitios activos (ácido de Lewis y ácido de Brønsted-Löwry) que presenta la arcilla bentonítica.⁸⁻⁹

En relación a lo comentado en el párrafo anterior, se hace necesario mencionar que el término bentonita¹⁰ es utilizado para describir cualquier arcilla cuyas propiedades están gobernadas predominantemente por las smectitas siendo la montmorillonita el principal constituyente de las bentonitas (mínimo 50 %), y el resto es una mezcla de otros minerales: cuarzo, cristobalita, feldespato y otros aluminosilicatos variados, dependiendo de la procedencia geológica.

Asimismo, el Tonsil Actisil FF es una arcilla bentonítica de origen natural, ha sido empleada desde hace más de 25 años por nuestro grupo de investigación, obteniendo resultados exitosos, los cuales en gran parte se encuentran referidos en una revisión publicada en el año 2003.⁶ Algunos de estos resultados son: la reacción de Friedel-Crafts entre cloruro de bencilo y tolueno para la formación de benciltoluenos,⁶ la síntesis de dihidropirimidin-2-onas, mediante una modificación de la reacción de Biginelli;¹¹ la protección de una serie de compuestos carbonílicos para formar los correspondientes 1,3-ditiolanos;¹² y entre otras muchas más, las anillaciones de las Glaucólidas D y E.¹³

En consecuencia, se hace obligado mencionar que el TAFF es un excelente catalizador verde, dada su innegable actividad catalítica y como complemento, su carácter benigno al medio ambiente.

♦ **Química Verde**

La química, desde hace mucho tiempo está considerada como proveedora tanto del confort como de los satisfactores actuales del ser humano, a tal grado que difícilmente se puede concebir la vida cotidiana sin ésta. Sin embargo, ella ha recorrido un complejo camino que la ha llevado a ser vista, en nuestra época, como una de las principales responsables del daño al ecosistema. De hecho, la industria química está considerada entre las que libera mayor cantidad y variedad de sustancias tóxicas al medio ambiente.¹⁴

El evidente incremento de contaminantes en el planeta, así como los múltiples problemas que se derivan de ello, han obligado al ser humano, y particularmente a los profesionales de la química, a preocuparse por la conservación del medio ambiente. En consecuencia, a partir de los años sesenta, se ha implementado una serie de leyes relacionadas con la protección del mismo.

En 1991, la Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas de Estados Unidos (OPPT por sus siglas en inglés) puso en marcha el programa modelo de subvenciones a la investigación “Rutas Sintéticas Alternativas para la Prevención de la Contaminación”. Este programa proporcionó por primera vez ayuda para proyectos de investigación que incluyesen la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas. Surge de esta manera el concepto de *química verde*; la cual se integra formalmente a la EPA (Environmental Protection Agency) en 1991, su origen como vocablo proviene del idioma inglés (green chemistry).

La química verde ofrece alternativas de mayor compatibilidad ambiental, en comparación con los productos o procesos usados en la actualidad. Al respecto, es importante resaltar que la química verde **promueve la prevención** del daño al ecosistema, manifestándose de

esta manera como una vía para contribuir al logro de un desarrollo sostenible,¹⁵ a diferencia de la química ambiental que en su contexto más sencillo se ubica como correctiva.

Asimismo, entre las metas principales del programa de química verde está el promover la investigación, el desarrollo y la puesta en práctica de tecnologías químicas innovadoras, con buenos fundamentos tanto científicos como económicos.

Para alcanzar dichos fines, el programa *química verde* otorga reconocimiento y apoyo a tecnologías químicas que reducen o eliminan el uso o producción de sustancias peligrosas en el diseño, preparación y utilización de sustancias y procesos químicos. De manera particular, mediante ella se apoya la investigación básica en el área de química de mayor compatibilidad ambiental, así como toda una gran variedad de actividades educativas, iniciativas internacionales, congresos, conferencias y herramientas de la química verde.

♦ **Principios de la química verde.**

Desde su inicio, la química verde se ha fundamentado en doce principios, los cuales fueron establecidos por Anastas y Warner,¹⁶ siendo el objetivo principal de éstos, el disminuir el impacto ambiental causado por la industria química; ellos se presentan a continuación en el orden con el que fueron propuestos originalmente.

1. Prevención: Es preferible evitar la producción de un residuo que reciclarlo, tratarlo o disponer de él una vez que se haya formado.

2. Economía atómica: Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que se incorporen al máximo los reactivos en el producto final, minimizando la formación de subproductos, lo que favorece también al principio 1.

3. Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida: Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

4. Generar productos eficaces pero no tóxicos: Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.

5. Reducir el uso de sustancias auxiliares: Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (solventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen, que sean lo más inocuos posible.

6. Disminuir el consumo energético: Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose en todo lo posible.

7. Utilización de materias primas renovables: Las materias primas han de ser preferiblemente renovables en vez de agotables, siempre que sean técnica y económicamente viables.

8. Evitar la derivatización innecesaria: Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

9. Potenciación de la catálisis: Se emplearán catalizadores (lo más selectivos), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

10. Generar productos biodegradables: Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

11. Desarrollar metodologías analíticas para el seguimiento en tiempo real: Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir el monitoreo y control en tiempo real de los procesos, previo a la formación de productos secundarios.

12. Minimizar el potencial de accidentes químicos: Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

Es importante señalar que, con la aplicación en mayor o menor grado de los doce principios básicos de la química verde, se contribuye a la reducción de los productos contaminantes generados durante las reacciones químicas, así como para reemplazar reactivos que dañan al medio ambiente: Por ejemplo, la sustitución de disolventes por agua, su empleo mínimo, su completa eliminación de las reacciones químicas o el empleo de sustancias alternativas como los líquidos iónicos y los fluidos supercríticos.

◆ **Catálisis verde**

En la actualidad, es innegable el hecho de que la catálisis en sus dos vertientes, homogénea y heterogénea, pero particularmente la segunda, debe ser considerada como una subárea y mucho más allá, como un pilar de la química verde. En este sentido, es importante tener presente el artículo que publicó el Dr. Anastas en el año 2001,¹⁷ en el cual pone de relieve el hecho de que la catálisis es uno de los pilares fundamentales de la química verde; lo anterior por los beneficios ofrecidos por ésta, los cuales se enlistan a continuación:

- Disminuyen los requerimientos energéticos.
- Aumenta la selectividad del producto de interés.
- Disminuye el número de etapas de purificación y separación.
- Permite el uso de materiales no tóxicos, como zeolitas y bentonitas, entre otros.
- Se requiere de cantidades catalíticas y no estequiométricas.

◆ **Métodos alternos de activación.**

-Activación por irradiación de microondas.

Las microondas son un tipo de radiación electromagnética que causa movimiento molecular por migración de iones y rotación de dipolos, su intervalo de frecuencia es del orden de 300 MHz -300 GHz, lo cual, en términos de longitud de onda es de 1×10^{-2} m. La frecuencia de 2450 MHz es utilizada en los hornos convencionales siendo la energía producida del orden de 600 – 900 W.

Al respecto, es obligado tener conocimiento de que en 1989, Villemin *et.al.*¹⁸, aplicaron por primera vez la técnica de microondas para realizar reacciones orgánicas en ausencia de disolvente.

En la actualidad, la mayoría de éstas reacciones se realiza en envases de cristal abiertos (tubos de ensayo, frascos cilíndricos) utilizando reactivos limpios bajo condiciones libres de disolvente, ya sea en un horno de microondas casero o como ya es hasta cierto punto común, en uno científico como el mostrado en la Figura 1.



Figura 1: Horno de microondas para investigación

En el empleo de las microondas, una de las limitaciones es el uso de disolventes, debido a que éstos pueden generar temperaturas elevadas, y en consecuencia altas presiones dentro

del sistema, lo cual puede conducir a explosiones violentas; lo anterior ha derivado en el uso de la microescala para llevar a cabo diversos experimentos, aunque incidiendo adecuadamente en el protocolo de la química verde, es preferente no utilizar disolvente alguno.

A manera de reseña, es importante mencionar que las microondas han sido un avance tecnológico sobresaliente que incide en el área de la síntesis de compuestos químicos, dado que es una forma alterna de activar una reacción química. El potencial de esta tecnología reside en que permite la preparación de materiales en condiciones amigables, desde el punto de vista ambiental. Desde un punto de vista práctico, la obtención de compuestos que tradicionalmente requieren de horas o días bajo condiciones de calentamiento convencionales, ahora son posibles en sólo minutos, con mejores rendimientos en condiciones más limpias. Cabe resaltar que lo expuesto con anterioridad es de gran interés en las empresas químicas modernas.

En resumen, el empleo de las microondas como medio de activación en las reacciones químicas, está considerado como un estudio de frontera, ya que al hacer un revisión profunda de la literatura, existen mas de 200 revisiones de la literatura publicadas sobre este tema; sin olvidar mencionar que, desde el inicio de la primera publicación (hecha por Villelmin, y referida anteriormente) a la fecha, ha habido un incremento notable en éstas, encontrándose aplicaciones dentro de las ciencias químicas como un simple medio de activación en las reacciones químicas, hasta la promoción de formación de biomoléculas de estructuras compleja, así como el uso en reacciones estereoespecíficas con excelentes resultados, en las cuales cabría mencionar las siguientes ventajas: Las reacciones se llevan a cabo en tiempos mas cortos cuando son activadas con microondas comparadas con calentamiento térmico, obteniendo en la mayor parte de los casos un 50% o más de ahorro en tiempo; dan igual o mejores rendimientos (y en algunos casos, selectividades) que aquellas que son promovidas con el calentamiento tradicional. Asimismo, se considera más eficiente el calentamiento por microondas que el térmico ya que el mecanismo para activar las moléculas es enteramente diferente. Como consecuencia de esto, el calentamiento con microondas se lleva a cabo desde el seno de la reacción hacia fuera, mientras que en el

calentamiento convencional, la activación se lleva a cabo desde las afueras del sistema hacia adentro, calentando las paredes del material contenedor con la consecuente pérdida de energía y por lo tanto haciendo el proceso de calentamiento poco eficiente.⁷

Sin ser menos importante, la activación de reacciones químicas con microondas se apegan al protocolo de la química verde, ya que algunas reacciones se pueden llevar a cabo sin disolvente y por lo tanto, éste tipo de reacciones se consideran más amigables con el medio ambiente, y a su vez reduciendo el número de los procesos de separación, resultando en un proceso más limpio, eficiente y económico.

También, en los últimos años, dentro de nuestro grupo de investigación, se ha realizado un número considerable de transformaciones químicas empleando microondas como medio de activación, dentro de las cuales encontramos la reacción de oxidación de 4-alkil-1,4-dihidropiridinas empleando el sistema dióxido de manganeso soportado en bentonita,¹⁹ la obtención de piridinas en un paso mediante una modificación a la síntesis de Hantzsch para 1,4-dihidropiridinas,²⁰ la preparación de una serie de nueve derivados del ácido barbitúrico.²¹ Recientemente, se obtuvieron una serie de siete 5-(benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxanos con buenos rendimientos y en tiempos cortos de reacción empleando irradiación de microondas para activar el proceso entre varios aril aldehídos y el ácido de Meldrum.²¹

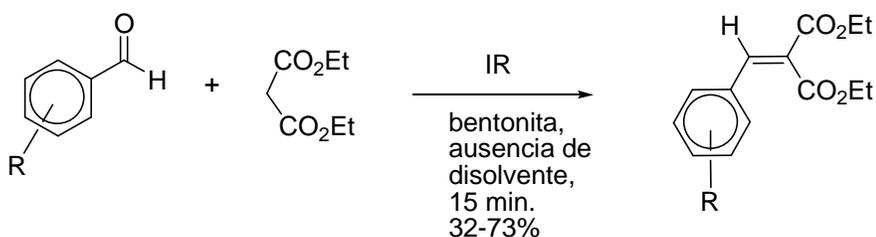
- Activación por irradiación de infrarrojo.

La química verde ha contribuido mucho para tratar de preservar el medio ambiente; un ejemplo más de ello, es la implementación de nuevas fuentes de activación de las reacciones químicas, como por ejemplo la irradiación infrarroja, procurándose de esta manera que los requerimientos energéticos tengan un mínimo de impacto ambiental. En éste contexto, nuestro grupo de trabajo ha abierto un panorama interesante para promover reacciones químicas empleando irradiación de infrarrojo, como una alternativa a los tratamientos térmicos convencionales, así como a las microondas y al ultrasonido.

Al respecto, se hace apropiado resaltar los resultados obtenidos con el uso de irradiación infrarroja y el sinergismo que se manifiesta entre ésta con las diferentes condiciones de reacción empleadas, así como el uso de un catalizador sólido, el no uso de disolventes y las condiciones heterogéneas en las que generalmente se han realizado las reacciones mostradas. Es conveniente aclarar que no existen equipos comerciales de infrarrojo, motivo por el cual nuestro grupo de trabajo diseñó un reactor de irradiación infrarroja; éste originalmente era de microondas, al cual se le sustituyó la fuente (magnetron) por una lámpara de infrarrojo. El sistema electrónico del microondas no se modificó, sin embargo se instaló adicionalmente un voltímetro a efecto de tener un control en la corriente eléctrica.

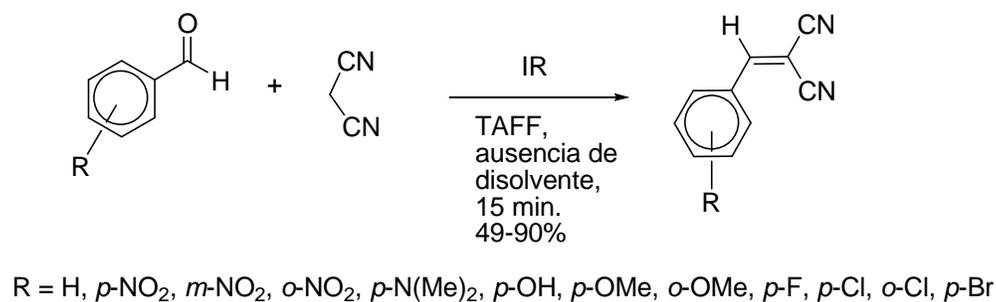
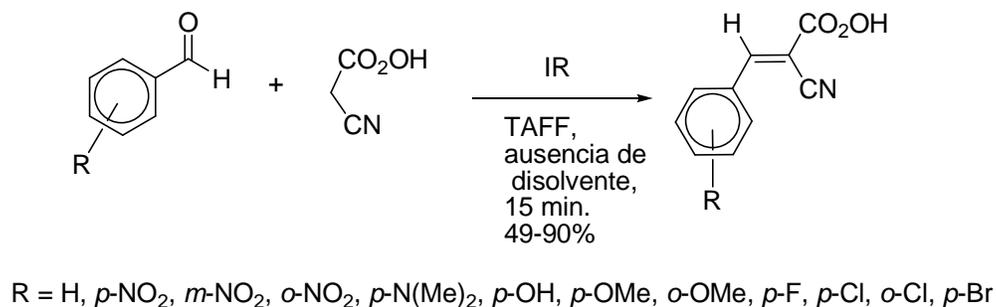
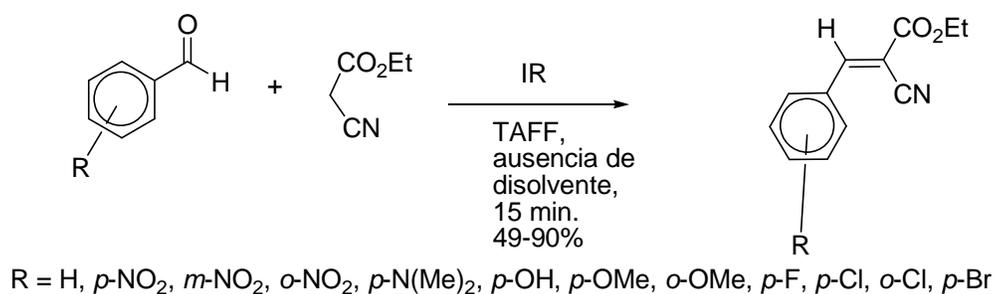
A continuación se muestran una serie de reacciones realizadas por nuestro equipo de investigación en las cuales se utiliza infrarrojo como fuente de activación.

Una de estas reacciones es la condensación de Knoevenagel en la que nuestro grupo de trabajo ha generado una serie de informes sobre la condensación entre metilenos activados (malonato de dietilo, malononitrilo, cianoacetamida, ácido cianoacético y ácido barbitúrico) y aldehídos aromáticos; empleando como catalizador Tonsil Actisil FF (TAFF), irradiación infrarroja como fuente de activación y en ausencia de disolvente.²² Las reacciones generales son mostradas en los Esquemas 10-12.

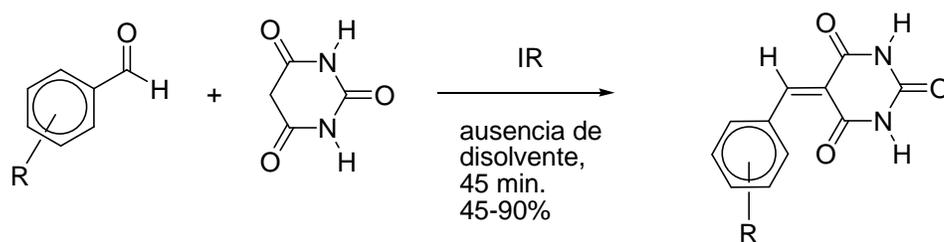


R = H, *p*-NO₂, *m*-NO₂, *o*-NO₂, *p*-N(Me)₂, *p*-OH, *p*-OMe, *o*-OMe, *p*-F, *p*-Cl, *o*-Cl, *p*-Br

Esquema 10



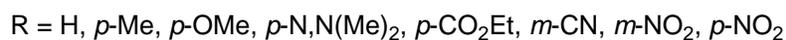
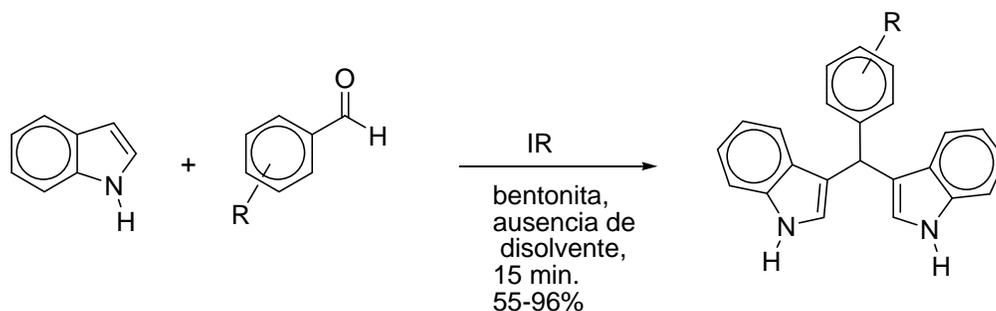
Esquema 11



Esquema 12.

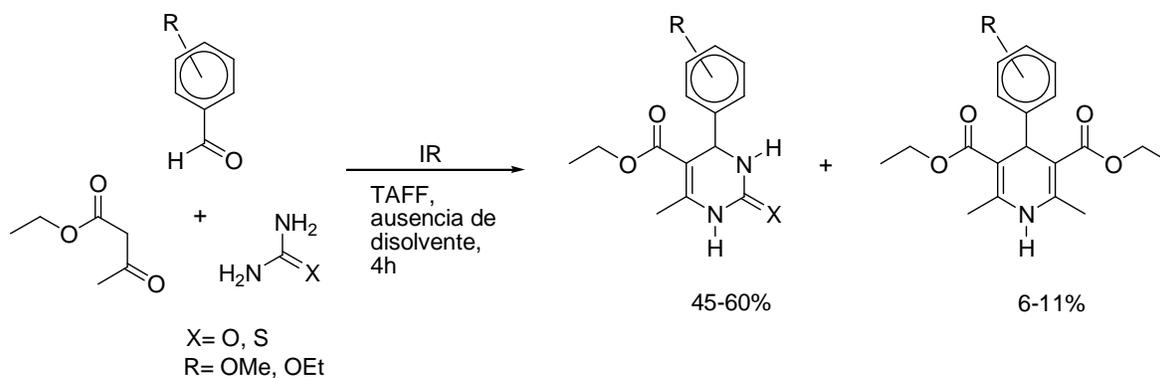
Asimismo, se han desarrollado reacciones multicomponentes siguiendo el protocolo de la química verde: en una de ellas, se estableció una ruta alternativa y ambientalmente benigna

para la síntesis selectiva de varios aril-3,3'-diindolilmetanos, a partir del indol y de una serie de aldehídos aromáticos. Las reacciones de sustitución electrofílica aromática procedieron con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos, empleando irradiación infrarroja como fuente de activación y bentonita como catalizador en ausencia de disolvente²³ (Esquema 13).



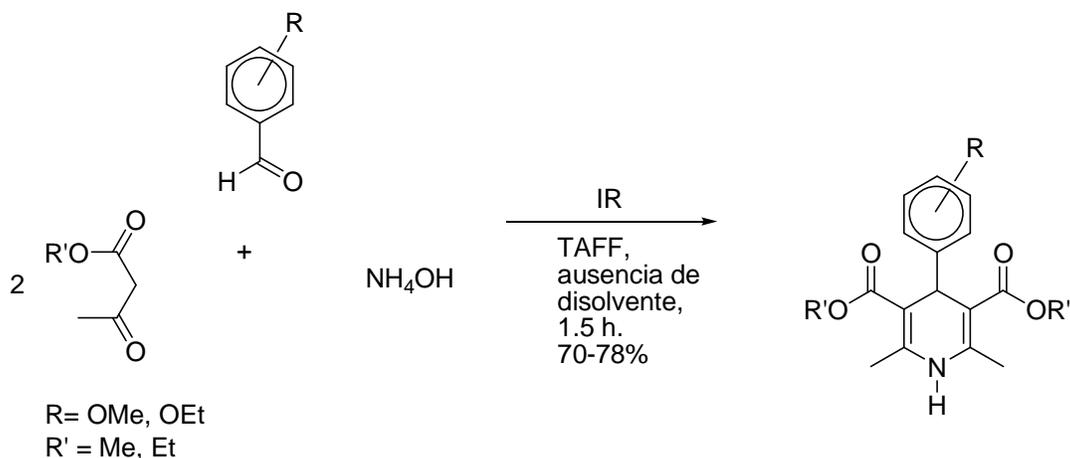
Esquema 13

Otra reacción multicomponente es el estudio de la competencia entre las reacciones de Biginelli vs Hantzsch, al llevar a cabo la reacción entre una serie de aldehídos, acetoacetato de etilo y urea o tiourea empleando bentonita como catalizador, y como fuente de activación la irradiación infrarroja, en ausencia de disolvente. Los resultados muestran la formación de dos productos de reacción las dihidropirimidin-2-onas (Biginelli) y 1,4-dihidropiridinas (Hantzsch), bajo las condiciones de reacción elegidas se favorece la reacción de Biginelli (Esquema 14). La formación de los productos de Hantzsch se explicó a través de la descomposición de la urea o tiourea en amoníaco.²⁴

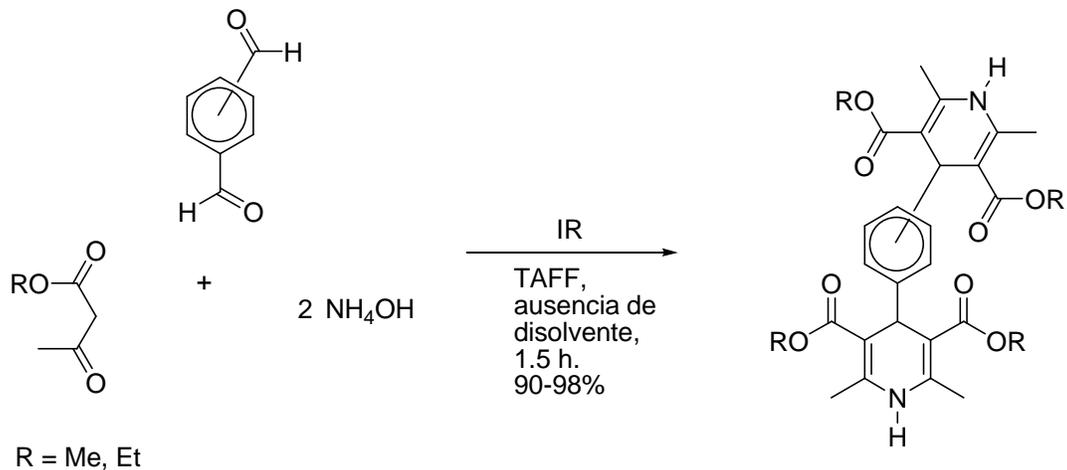


Esquema 14

En complemento al estudio anterior, recientemente se validó un método selectivo para la obtención de una serie de *mono*-1,4-dihidropiridinas (Esquema 15) y *bis*-1,4-dihidropiridinas (Esquema 16). En esta reacción de cuatro componentes y para evitar la competencia con la reacción de Biginelli, se recurrió al hidróxido de amonio acuoso como fuente de amoníaco, además de benzaldehído, acetoacetato de etilo o metilo, utilizando irradiación infrarroja, en ausencia de disolventes.²⁵

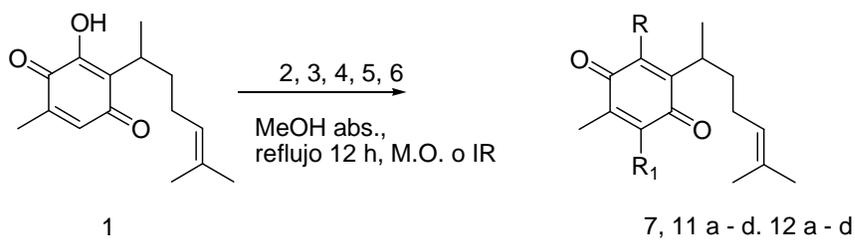


Esquema 15



Esquema 16

Por otro lado, se ha desarrollado una contribución de la reactividad química de la perezona (1), una quinona sesquitérpica; frente a una serie de mercaptanos: 3, 4, 5, 6-tetrahidro-2-pirimidintiol (2), 2-propanotiol (3), *n*-butanotiol (4), tiofenol (5) y bencilmercaptano (6) en condiciones no convencionales de reacción, esto es empleando microondas en ausencia de disolvente o irradiación de infrarrojo en ausencia de disolvente²⁵ (Esquema 17).²⁵



7, R = H, R₁ = OH; 11a, R = OH, R₁ = SC₃H₇; 11b, R = OH, R₁ = SC₄H₉; 11c, R = OH, R₁ = SC₆H₅
 11d, R = OH, R₁ = SC₇H₇. 12a, R = SC₃H₇, R₁ = OH; 12b, R = SC₄H₉, R₁ = OH; 12c, R = SC₆H₅, R₁ = OH
 12d, R = SC₇H₇, R₁ = OH

Esquema 17

➤ **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Mediante el protocolo de la química verde, se ha propuesto el empleo de fuentes alternas de activación a la térmica tradicional, resaltando las irradiaciones de microondas e infrarrojo, la disminución o ausencia de disolventes, el uso de catalizadores heterogéneos amigables con el medio ambiente, entre otros; lo anterior, con el fin de disminuir el impacto ambiental al realizar un proceso químico.

En relación con lo mencionado en el párrafo previo, los profesionales del área también se han dado a la tarea de mejorar o innovar técnicas para la síntesis de compuestos ya conocidos, esto en aras de obtener rendimientos elevados y reducir los tiempos de reacción, pretendiendo ser menos agresivos con el medio.

De acuerdo a estudios previos, se sabe que los alcoholes bencílicos en condiciones ácidas muy fuertes, generan diversos productos de reacción entre los cuales se encuentran oligómeros lineales y cíclicos. Esta clase de compuestos, tienen aplicación en el área de recubrimientos, así como en la elaboración de materias primas para la obtención de cristales líquidos. Sin embargo, las condiciones de reacción que permiten obtener dichas moléculas, son poco amigables con el medio ambiente: empleo de disolventes tóxicos, uso de calentamiento térmico convencional, así como llevar a cabo la reacción a través de catalizadores homogéneos de difícil separación y no renovables.⁹

Tomando en cuenta lo anterior, se hace pertinente llevar a cabo la transformación de alcoholes bencílicos a los respectivos oligómeros, empleando condiciones de reacción bajo el contexto de la química verde, con el fin de obtenerlos en menores tiempos de reacción, con mejores rendimientos, pero particularmente, empleando condiciones más amigables con el medio ambiente.

➤HIPÓTESIS

La catálisis ácida de alcoholes bencílicos con grupos fuertemente electrodonadores unidos al anillo genera diversos productos de reacción, encontrándose, en algunos casos, la formación de análogos de los cicloveratrilenos, Esto se logra en condiciones poco amigables con el medio ambiente, tales como el uso de disolventes y catalizadores tóxicos así como el calentamiento térmico convencional. Por ende, si se transforman los alcoholes bencílicos mediante una acercamiento al protocolo de la química verde, se espera que se obtengan productos similares, bajo condiciones menos agresivas al medio ambiente.

➤ OBJETIVOS

A efecto de cumplir con la hipótesis planteada, se proponen los siguientes objetivos.

Objetivo General

- ▲ Realizar un estudio catalítico de la reacción de varios alcoholes bencílicos, en ausencia de disolvente, empleando un catalizador heterogéneo de origen natural (TAFF) y utilizando irradiaciones infrarroja y de microondas, con el fin de generar una ruta alterna para la transformación de alcoholes bencílicos, más amigable con el medio ambiente.
- ▲ Contribuir al acervo de la química verde.

Objetivos particulares

- ▲ Estudiar la transformación de una serie de seis alcoholes bencílicos (alcohol bencílico, alcohol 2-metilbencílico, alcohol 2-metoxibencílico, alcohol veratrílico, alcohol piperonílico y alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico) utilizando un catalizador heterogéneo (TAFF) y realizando las reacciones en ausencia de disolvente.
- ▲ Emplear irradiaciones de infrarrojo o de microondas como medios alternos de activación de la reacción
- ▲ Identificar los productos formados por métodos espectroscópicos.
- ▲ Comparar los productos formados por las rutas clásicas (uso de condiciones ácidas fuertes en presencia de disolvente) y la ruta alterna propuesta.

➤ **PARTE EXPERIMENTAL**

◆ **Reactivos, disolventes y equipos**

Reactivos

A los reactivos empleados no se les realizó tratamiento previo, éstos se muestran a continuación especificando su nombre, pureza y fabricante:

- ▲ Alcohol bencílico 99%, Bayer.
- ▲ Alcohol 2-metilbencílico, 98%, Aldrich.
- ▲ Alcohol 2-metoxibencílico, 99%, Aldrich
- ▲ Alcohol 3,4-dimetoxibencílico, 96%, Aldrich.
- ▲ Alcohol piperonílico 98%, Aldrich.
- ▲ Alcohol 3,4,5 trimetoxibencílico, 97%, Aldrich.

Disolventes

Los disolventes empleados a continuación fueron grado industrial, a los cuales se les sometieron a un proceso de purificación de acuerdo a D.D. Perrin,²⁸ Estos se exponen a continuación:

- ▲ Acetato de etilo
- ▲ Acetona.
- ▲ *n*-Hexano.

Equipos

Para llevar a cabo las reacciones de microondas se utilizó un horno marca CEM Modelo Discover con modo de energía constante. Con respecto a las reacciones producidas con irradiación infrarroja, se utilizó un reactor diseñado por el grupo de investigación de la

Sección de Química Orgánica de la FES-C. La fuente de radiación infrarroja fue provista por una lámpara OSRAM de 250 W.

◆**Metodología**

Procedimiento general para la transformación de los alcoholes bencílicos

Se trabajó de la siguiente forma: Se mezclaron 0.5 mmol de sustrato en un matraz bola de 25 mL con 20 mg de Tonsil Actisil FF previamente activado. El matraz mencionado se sometió a irradiaciones de microondas o infrarrojo en un tiempo que fue establecido en función de múltiples ensayos, en los cuales se fueron modificando las condiciones de tiempo y de potencia por medio de ensayo y error, hasta que los rendimientos de los productos fueran máximos. Las condiciones óptimas a las cuales se sometió cada alcohol se presentan de manera resumida en la Tabla 1.

Procedimiento general para la separación y purificación de los productos

El seguimiento del avance de las diferentes reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina; en éstas, se utilizaron cromatofolios marca Macherey-Nagel con gel de sílice 60 MESH e indicador fluorescente a 254 nm. Como fase móvil, se emplearon diferentes sistemas de disolventes, los cuales se muestran en la Tabla 2.

El revelado se llevo a cabo con una lámpara UVP a 254 nm (modelo UVLS-245), con vapores de yodo y con una solución reveladora de sulfato cérico disuelto en H₂SO₄ (2M).

Los productos de reacción fueron filtrados para separar el catalizador y lavados con 5 mL de acetona. Estos extractos fueron separados por cromatografía en placa utilizando gel de sílice Macherey-Nagel como fase estacionaria, variando la fase móvil de acuerdo al alcohol utilizado como sustrato.

Tabla 1: Condiciones de reacción empleadas para la transformación de los alcoholes bencílicos*.

Alcohol sustrato	Condiciones Microondas	Condiciones Infrarrojo
Bencílico	100 W, 10 min.	10 min.
2-Metilbencílico	100 W, 5 min.	7.5 min.
2-Metoxibencílico	100 W, 4 min.	5 min.
3,4-Dimetoxibencílico	75 W, 7 min.	4 min.
3,4-Metilendioxibencílico	100 W, 1.25 min.	3 min.
3,4,5-Trimetoxibencílico	100 W, 5 min.	7 min.

*Estas condiciones fueron establecidas a través de múltiples ensayos por el método de prueba y error.

Tabla 2: Fase móvil empleada para la separación de los productos de los alcoholes bencílicos*

Alcohol sustrato	Sistema empleado (C ₆ H ₁₄ : AcOEt) % V
Bencílico	90:10
2-Metilbencílico	90:10
2-Metoxibencílico	90:10
3,4-Dimetoxibencílico	70:30
3,4-Metilendioxibencílico	90:10
3,4,5-Trimetoxibencílico	60:40

*Estos sistemas fueron establecidos a través de múltiples ensayos empíricos.

Caracterización

Una vez que los productos fueron separados, éstos fueron identificados por técnicas espectroscópicas como resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H) de ser posible y la espectrometría de masas por impacto electrónico (EMIE) y en caso de ser posible, de alta resolución (EMAR). Los espectros de RMN ^1H fueron obtenidos en un espectrómetro Varian Oxford a 200 MHz, utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectro de masas JEOL MStation MJS-700 (con potencial de ionización de 70eV). Los polietilenglicoles 400, 800 y 1000, fueron usados como estándares internos de referencia de masa en los estudios de alta resolución. El intervalo de las mediciones de masas fue establecido de tal forma que englobara el pico de interés. La resolución másica y la velocidad de escaneo utilizada fue de 10,000 (10% valle) y 120 segundos/década, respectivamente. La masa precisa fue calculada y el valor promedio de los valores medidos en 5-10 escaneos, fue determinado de los centroides de masas del ión molecular y otros picos. Las composiciones elementales teóricas fueron calculadas dentro de una ventana másica de ± 10 ppm a partir de la masa exacta usando el programa instalado en el equipo, y fue asignada al ión la composición elemental con una masa que mejor se adecuara al valor medido y que tuviera un sentido químico.

➤ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Reacción del alcohol bencílico

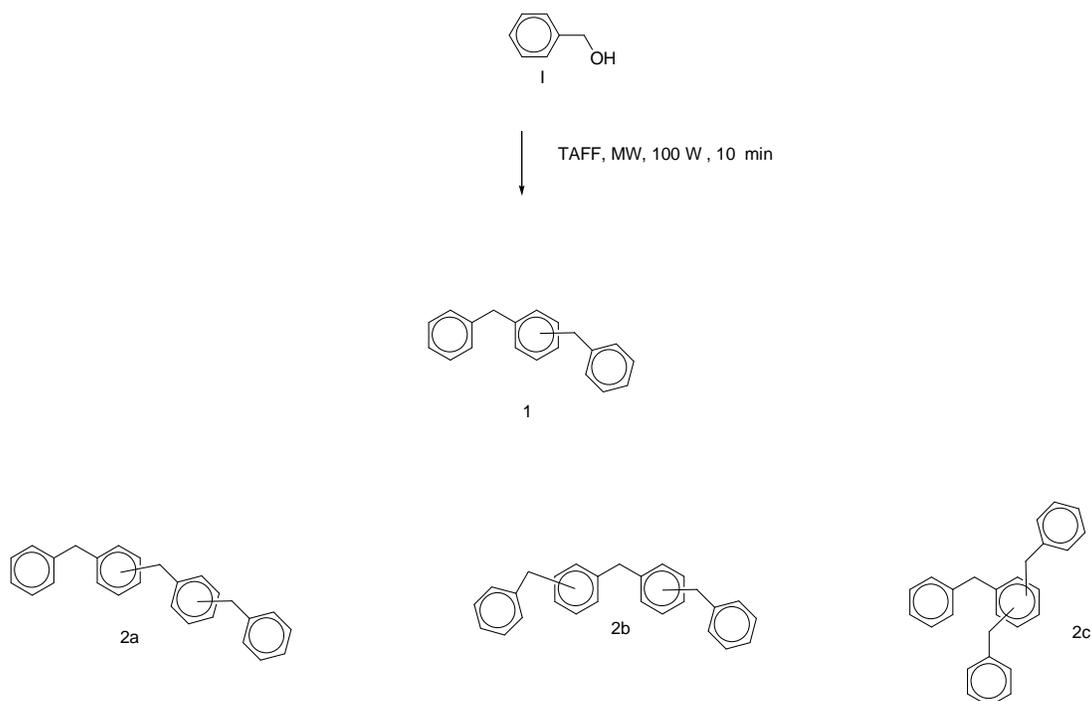
La reacción del alcohol bencílico con el TAFF como catalizador, en ausencia de disolvente y mediante la activación con irradiaciones de microondas a 100 W por 10 minutos, da como resultado una mezcla de productos oligoméricos; Las estructuras propuestas (**1 y 2 a-c**) se muestran de forma semidesarrollada en el Esquema 18

Las moléculas **1 y 2a-c** fueron identificadas por EMIE, empleando introducción directa, al respecto se muestra el correspondiente espectro en la Figura 2.

Al analizar dicho espectro, resulta que los productos de reacción corresponden a los oligómeros de 3 y 4 unidades, ya que en ésta aparecen los picos m/z 258 y 348, los cuales son los iones moleculares respectivos ($M_1^{+\bullet}$, $M_{2a-c}^{+\bullet}$).

Es importante mencionar que la posición en la cual cada unidad se va sustituyendo no puede ser esclarecida por medio de EM; asimismo, la resonancia magnética nuclear de protón tampoco permite determinar la regioisomería favorecida, debido a la sobreposición de las señales de los hidrógenos aromáticos; en consecuencia, se recomienda realizar un estudio a través de la química computacional para dilucidar la tendencia más probable de crecimiento de la cadena.

Con el fin de confirmar la estructura de los oligómeros propuestos, los picos m/z 258 y 348 fueron analizados por espectrometría de masas de alta resolución (EMAR); resultados que se muestran en la Tabla 3.



Esquema 18.

Tabla 3: Datos de EMAR de los productos obtenidos por MW

Oligómero	M ⁺ a / b (Error-ppm)	Composición Elemental
1	258.1385 ^a / 258.1409 ^b (-8.9)	C ₂₀ H ₁₈
2a-c	348.1884 ^a / 348.1878 ^b (1.6)	C ₂₇ H ₂₄

^a Valor observado, ^b Valor estimado

De acuerdo a los resultados de alta resolución mostrados en la Tabla 3, se puede ver que las diferencias entre los pesos moleculares, exactos vs. observados, son mínimas, como lo demuestran los valores de error en ppm (menores a 10); en consecuencia las composiciones elementales sugeridas son congruentes con las moléculas obtenidas.

Con el fin de determinar el porcentaje de conversión de cada producto, se realizó una evaluación de la mezcla obtenida en CG-EM. En la Tabla 4 se muestra el porcentaje de formación de cada oligómero; a manera de ejemplo se muestra el cromatograma respectivo en la Figura 3.

Tabla 4: Porcentaje de formación de los productos obtenidos por MW

Oligómero	Formación (%)
1	52.07
2a-c	30.72

Paralelamente, también se estudió la reacción del alcohol bencílico con el TAFF, como catalizador, en ausencia de disolvente, pero mediante la activación con irradiaciones de infrarrojo durante 10 minutos: el resultado fue una mezcla de los productos **1**, **2 a-c**, **3 a-d** y **4 a-f** cuyas estructuras correspondientes se muestran sin detallar la regioisomería posible, en el Esquema 19.

La mezcla fue analizada por EMIE, vía introducción directa; siendo el resultado correspondiente el espectro de masas que se muestra en la Figura 4: Se sugiere que los productos de reacción son los oligómeros de 3, 4, 5 y 6 unidades, ya que aparecen los picos m/z 258, 348, 438 y 538, los cuales son consistentes con los valores de los iones moleculares esperados (M_1^+ , M_{2a-c}^+ , M_{3a-d}^+ , M_{4a-f}^+).

De forma análoga a la reacción con microondas, por medio de ME no es posible establecer las posiciones en las cuales cada unidad se va sustituyendo en el o los anillos aromáticos. Sin embargo se reitera el uso de la química computacional para encontrar la tendencia más probable de crecimiento de la cadena. Además, con el objeto de confirmar la estructura de los oligómeros propuestos, los picos m/z 438, 348 y 258 fueron analizados por espectrometría de masas de alta resolución (EMAR). Al respecto, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5, siendo necesario resaltar que las respectivas composiciones elementales fueron congruentes con las estructuras propuestas. Sin embargo, el dato de EMAR del hexámero, no fue obtenido debido a la baja abundancia relativa del pico correspondiente.

Mass Spectrum]
sta : Dr-calibracion140 Date : 18-Aug-2009 09:55
imple:
ite : -
ilet : Direct Ion Mode : EI+
pectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
: 0.40 min Scan# : (7,11)
' : m/z 91.0000 Int. : 919.84
tput m/z range : 0.0000 to 363.3828

Cut Level : 0.00 %

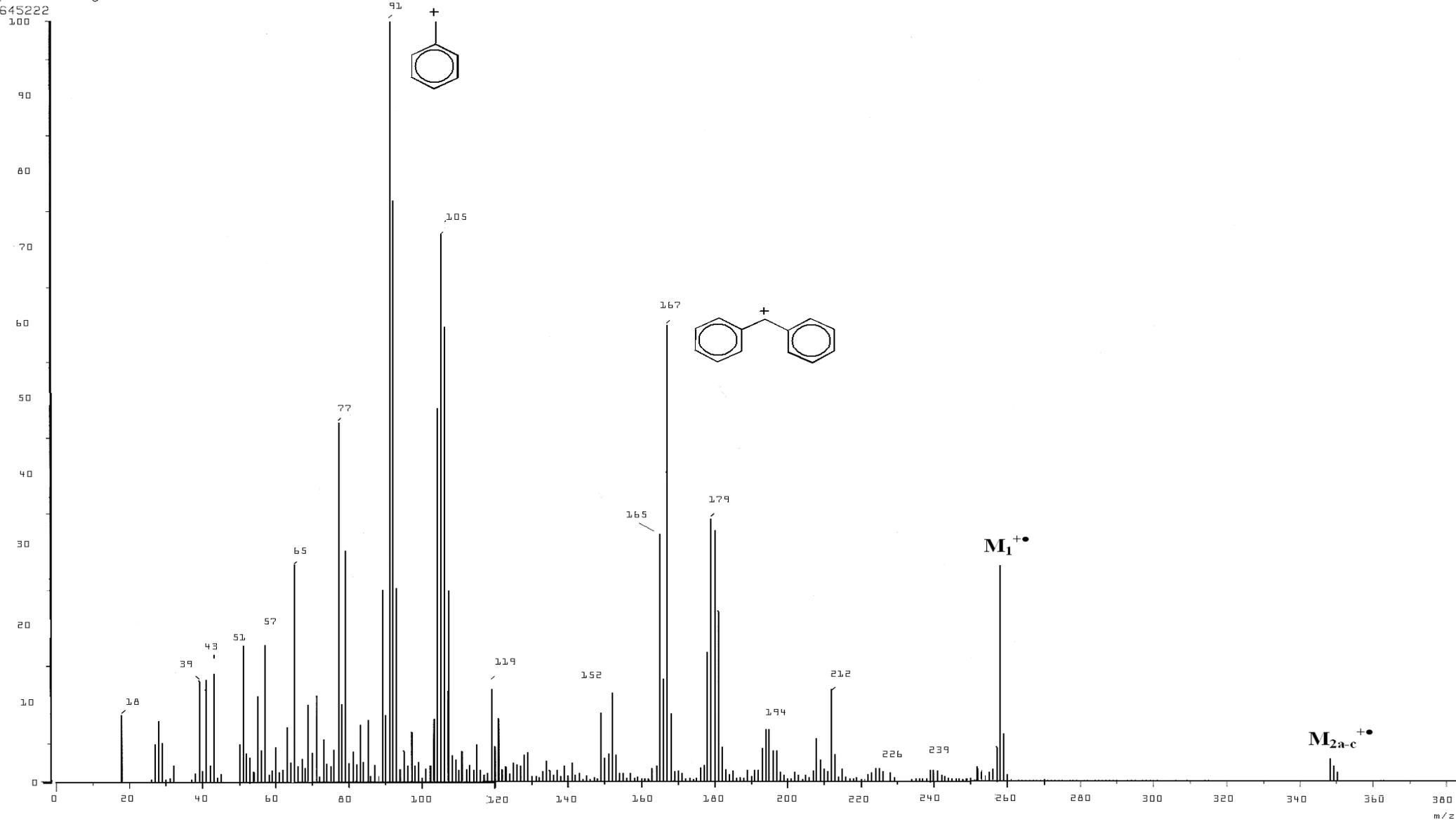
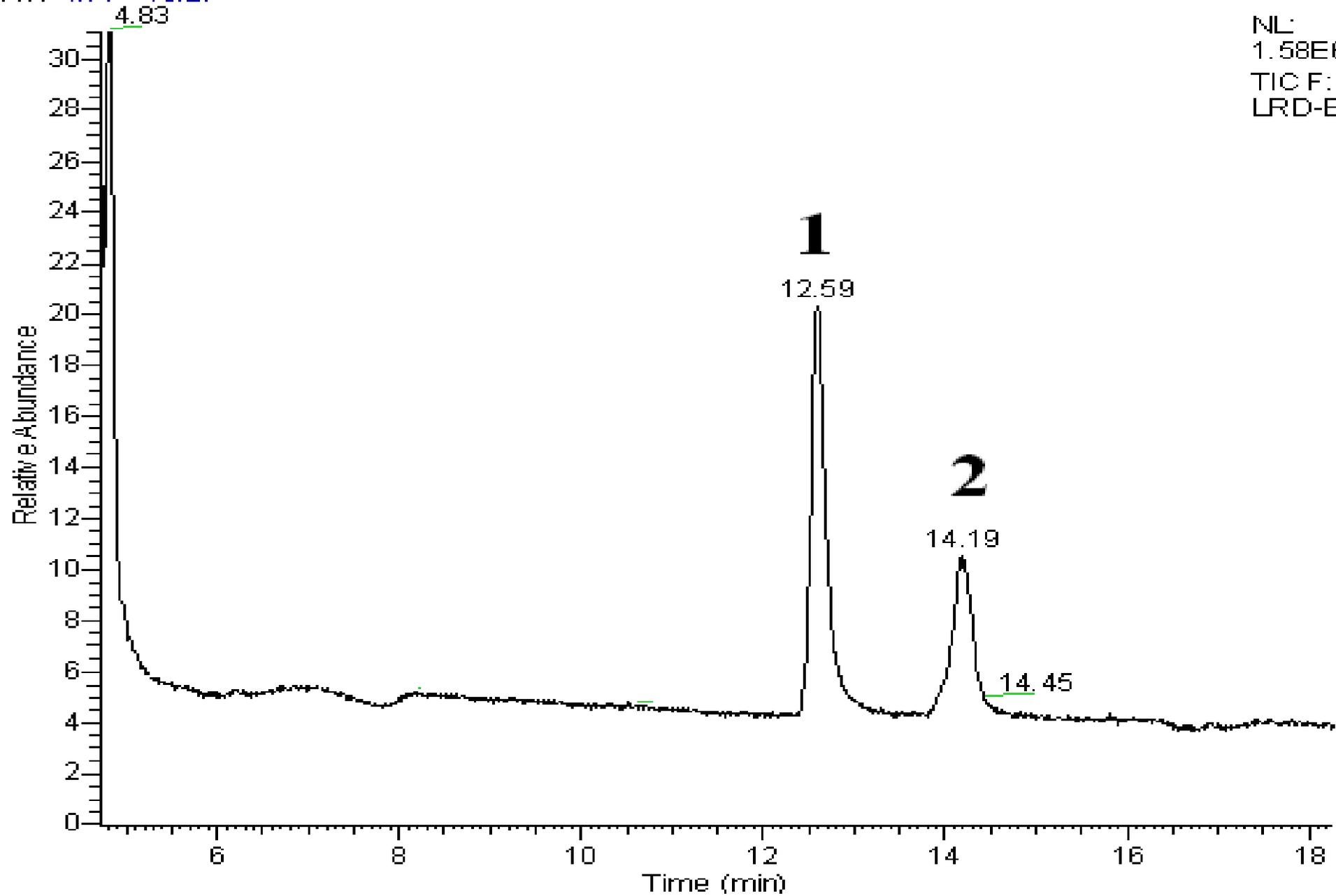


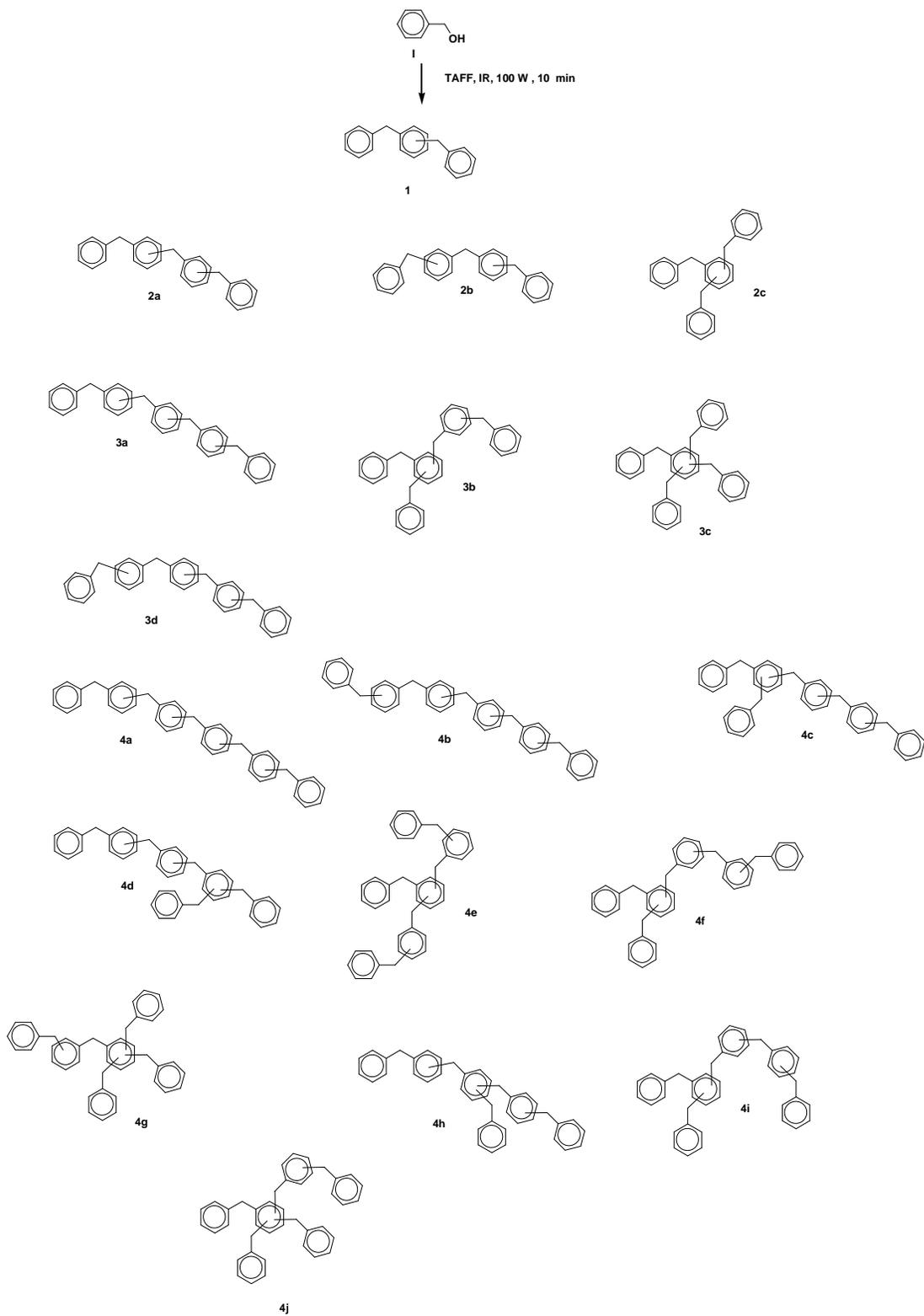
Figura 2: Espectro de masas de la mezcla de reacción del alcohol bencílico empleando microondas como medio de activación.

RT: 4.71 - 18.27



NL:
1.58E6
TIC F: MS
LRD-BMW

Figura 3: CG- EM de los oligómeros del alcohol bencilico obtenidos por microondas.



Esquema 19.

[Mass Spectrum]
Data : Dr-calibracion139 Date : 18-Aug-2009 09:53
Sample: BIR-01
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.40 min Scan# : (6,13)
BP : m/z 179.0000 Int. : 967.84
Output m/z range : 0.0000 to 691.9881
Cut Level : 0.00 %
10119239

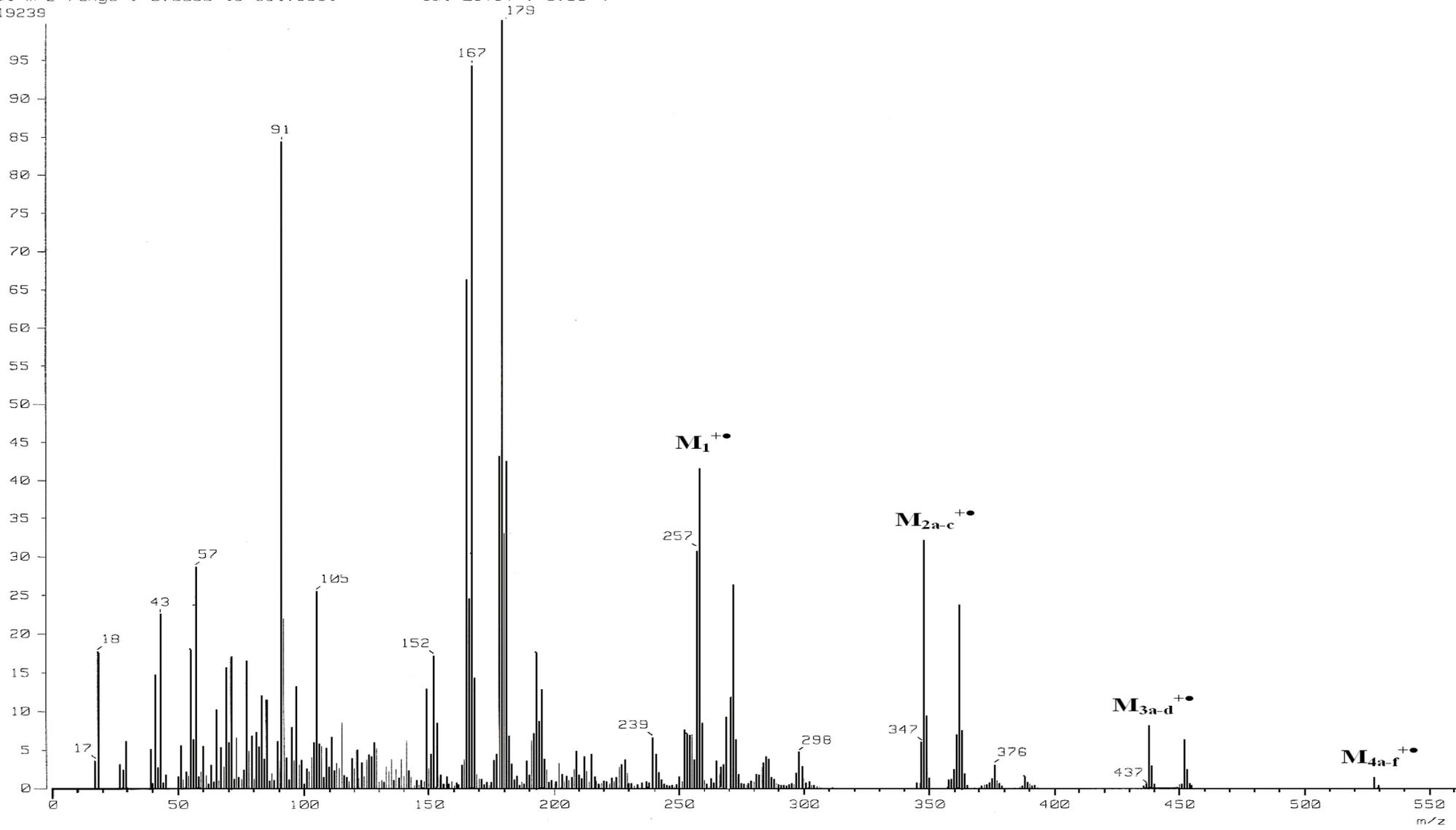


Figura 4: Espectro de masas de la mezcla de reacción del alcohol bencílico empleando infrarrojo como medio de activación.

RT: 4.22 - 17.65

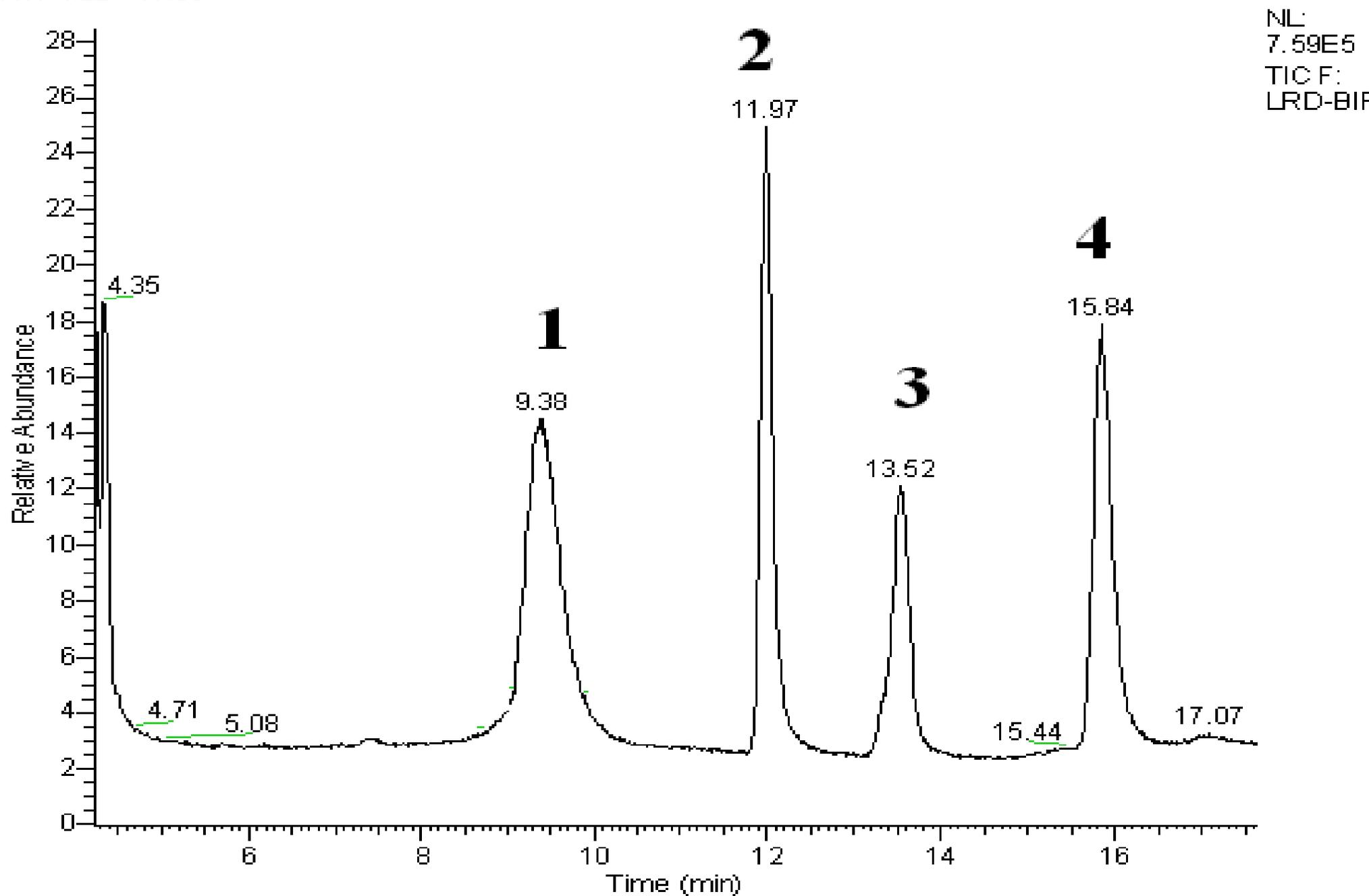


Figura 5: CG- EM de los oligómeros del alcohol bencilico obtenidos mediante irradiación infrarroja

Tabla 5: Datos de EMAR para los oligómeros del alcohol bencílico obtenidos por IR.

Oligómero	M ⁺ a / b (Error-ppm)	Composición Elemental
1	258.1385 ^a / 258.1409 ^b (-8.9)	C ₂₀ H ₁₈
2 a-c	348.1884 ^a / 348.1878 ^b (1.6)	C ₂₇ H ₂₄
3 a-c	438.2355 ^a / 438.2348 ^b (1.8)	C ₃₄ H ₃₀

^a Valor observado, ^b Valor estimado.

Con el fin de determinar el porcentaje de conversión de cada producto, se analizó la mezcla obtenida mediante CG-EM. En la Tabla 6 se muestra el porcentaje de formación de cada oligómero de acuerdo a su % de área y a manera de ejemplo, se muestra el cromatograma obtenido en la Figura 5.

Tabla 6: Porcentaje de formación de los productos obtenidos por IR

Oligómero	Formación (%)
1	28.95
2 a-c	22.25
3 a-c	18.76
4 a-j	23.59

Por otra parte, comparando los dos métodos de reacción, se observa que el alcohol bencílico reacciona empleando tanto microondas como infrarrojo como medio de activación, sin embargo la longitud del oligómero es mayor empleando irradiación infrarroja que con microondas en el mismo tiempo de reacción.

Reacción del alcohol 2-metilbencílico.

Por otro lado, la reacción del alcohol 2-metilbencílico en presencia de TAFF como catalizador, en ausencia de disolvente y mediante la activación con irradiación de microondas durante 4 minutos a una potencia de 100 W, da como resultado una mezcla de productos oligoméricos similares a los obtenidos con el alcohol bencílico. Un esbozo de los productos se muestra en el Esquema 20; éstos fueron identificados por

espectrometría de masas de impacto electrónico empleando introducción directa; al respecto, en la Figura 6, se muestra el correspondiente espectro.

Al analizar dicho espectro, resulta que los productos de reacción corresponden a los oligómeros de 4, 5 y 6 unidades, congruentes con las estructuras **6 a-c**, **7 a-c** y **8 a-j**, ya que en ésta aparecen los picos m/z 404, 502 y 612, valores que son consistentes con los iones moleculares respectivos

De forma semejante al alcohol bencílico, cabe mencionar que la regioisomería no puede ser esclarecida por medio de EM. Asimismo, la resonancia magnética nuclear de protón tampoco permite determinar la regioisomería favorecida, debido a la sobreposición de las señales de los hidrógenos aromáticos; en consecuencia, también se recomienda realizar un estudio a través de la química computacional para dilucidar la tendencia más probable de crecimiento de la cadena. Asimismo, es necesario comentar que debido a la poca abundancia relativa de los picos correspondientes a los iones moleculares de los oligómeros, no fueron obtenidos sus respectivos datos de alta resolución.

Con el fin de determinar el porcentaje de conversión de cada conjunto de regioisómeros, se realizó el respectivo análisis de CG-EM para la mezcla problema. En la Tabla 7, se muestra el porcentaje de formación de cada oligómero de acuerdo a su % de área.

Tabla 7: Porcentaje de formación de los productos obtenidos por MW

Oligómero	Formación (%)
6 a-c	58.75
7 a-c	6.31
8 a-j	17.77

De forma paralela, también fue estudiada la reacción del alcohol 2-metilbencílico con el TAFF, como catalizador, en ausencia de disolvente y mediante la activación con irradiaciones de infrarrojo durante 8 minutos. La mezcla de reacción fue analizada por espectrometría de masas por impacto electrónico utilizando introducción directa; los resultados correspondientes están dados a conocer por el espectro de masas que se muestra en la Figura 7

Como consecuencia del análisis de éste espectro, se puede proponer que los productos de reacción corresponden a las estructuras **9-11**, representadas en el Esquema 21, ya que aparecen los picos m/z 226, 330 y 434, que son consistentes con los iones moleculares esperados ($M_8^{+\bullet}$, $M_9^{+\bullet}$, $M_{10}^{+\bullet}$).

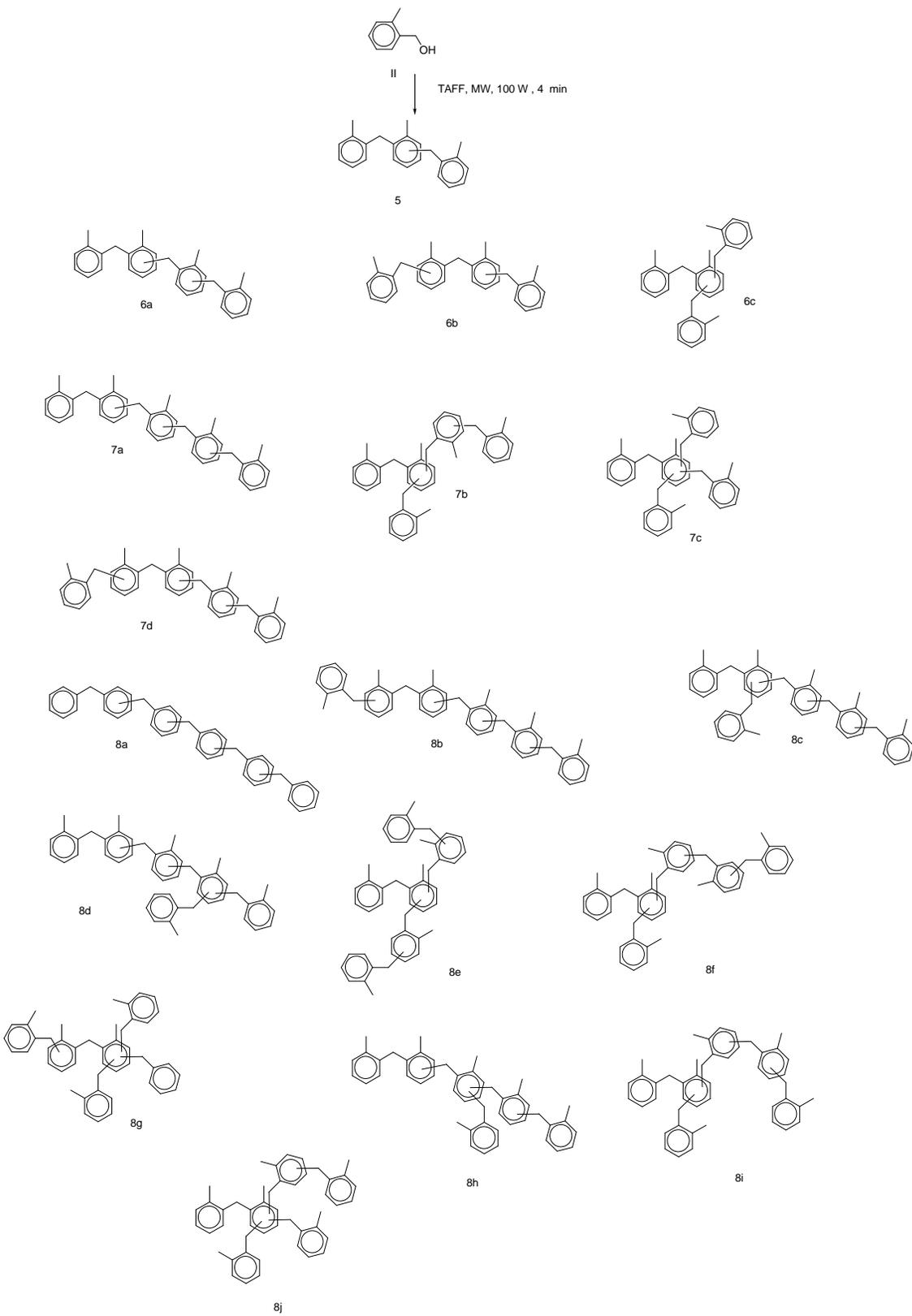
De forma análoga a la reacción con microondas, es importante mencionar que las posiciones en las que cada unidad se va sustituyendo no puede ser esclarecida por medio de EM. Sin embargo se reitera el uso de la química computacional para encontrar la tendencia más probable de crecimiento de la cadena. Además, con el objeto de confirmar la estructura de los oligómeros propuestos, los picos m/z 226 y 330 fueron analizados por espectrometría de masas de alta resolución (EMAR). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8; en donde puede verse que los datos respectivos fueron congruentes para las estructuras propuestas.

Asimismo, es necesario comentar que el dato de EMAR del compuesto **11**, no fue obtenido debido a la baja abundancia relativa del pico correspondiente.

Tabla 8: Datos de EMAR para los oligómeros del alcohol 2-metilbencílico.

Oligómero	$M^{+\bullet}$ a / b (Error-ppm)	Composición Elemental
9	226.1346 ^a / 226.1358 ^b (-5.4)	$C_{16}H_{18}O$
10	330.1990 ^a / 330.1984 ^b (1.9)	$C_{24}H_{26}O$

^a Valor observado, ^b Valor estimado



Esquema 20

[Mass Spectrum]
Data : Dr-calibracion123 Date : 13-Aug-2009 12:00
Sample: ME MW1
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 2.13 min Scan# : (38,50)
BP : m/z 192.0000 Int. : 550.46
Output m/z range : 0.0000 to 661.1276 Cut Level : 0.00 %

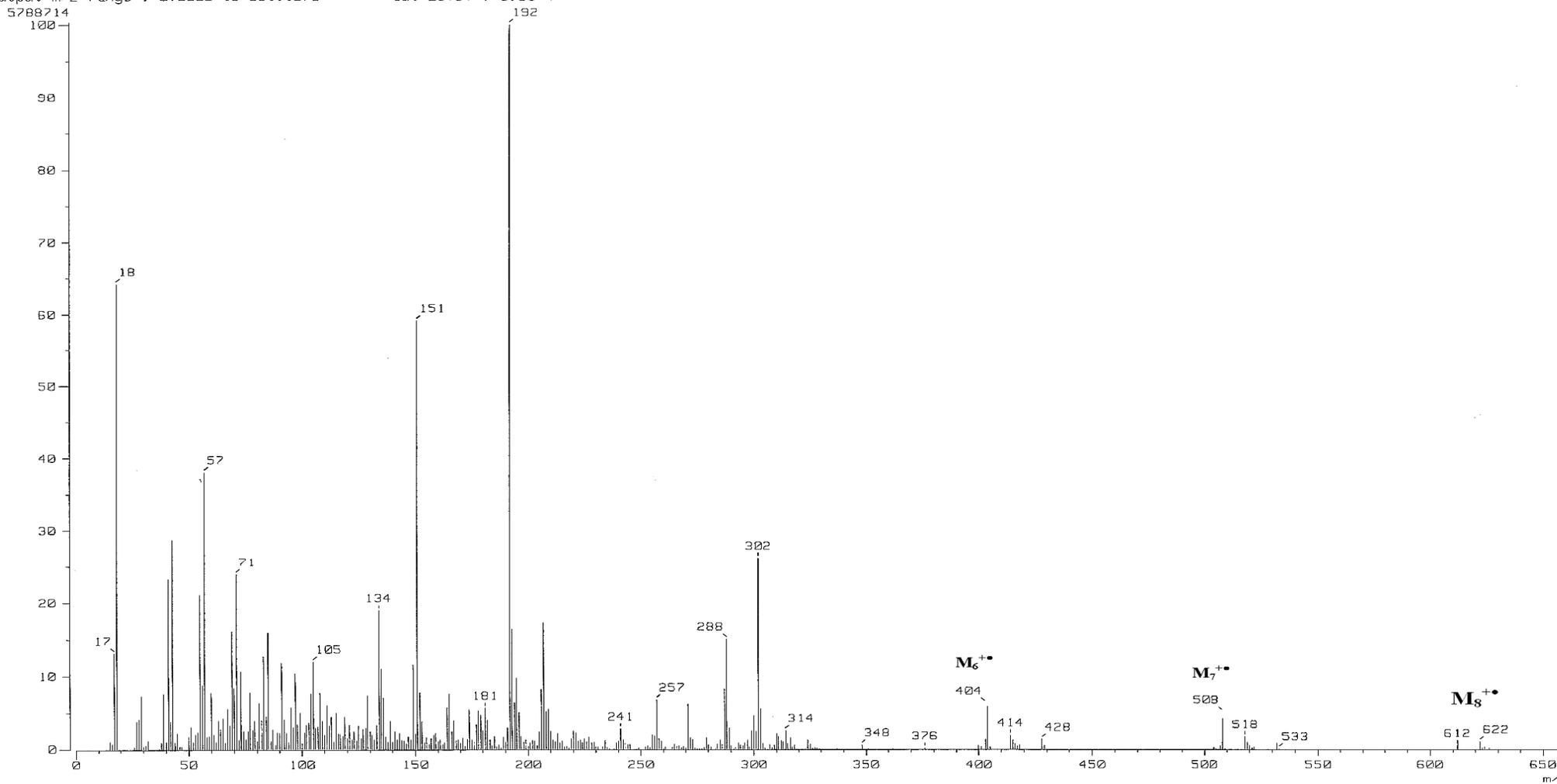
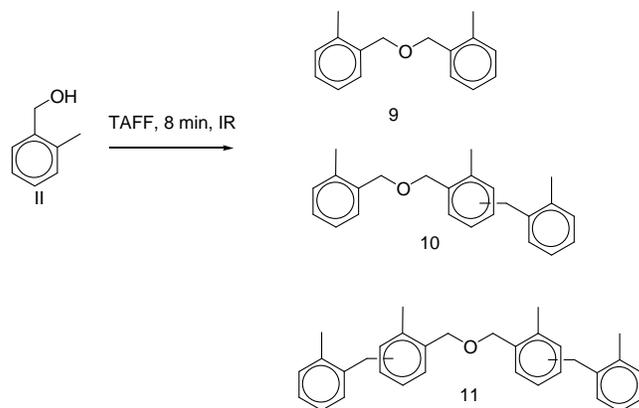


Figura 6: Espectro de masas de la mezcla de reacción del alcohol 2-metilbencílico empleando microondas como medio de activación.



Esquema 21.

Con el fin de determinar el porcentaje de conversión de cada conjunto de oligómeros, se inyectó una muestra de la mezcla obtenida a un equipo de CG-EM: En la Tabla 9 se muestra el porcentaje de cada oligómero de acuerdo a su % de área.

Tabla 9: Porcentaje de formación de los productos obtenidos por IR

Oligómero	% Formación
9	54.63
10	19.86
11	9.10

Por otra parte, comparando los dos métodos de reacción, se observa que el alcohol bencílico reacciona empleando tanto microondas como infrarrojo como medio de activación; sin embargo, se aprecia que las microondas dan oligómeros del alcohol 2-metilbencílico, mientras que por infrarrojo dan derivados del éter del alcohol 2-metilbencílico, productos que no se observan por microondas. Sin embargo, de acuerdo al mecanismo reportado en la literatura,¹¹ son productos intermediarios para la obtención de los oligómeros de alcoholes bencílicos.

[Mass Spectrum]
Data : Dr-calibracion108 Date : 12-Aug-2009 10:52
Sample: ME-IR2
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.35 min Scan# : (6,11)
BP : m/z 226.0000 Int. : 658.99
Output m/z range : 0.0000 to 467.6558 Cut Level : 0.00 %
6909973

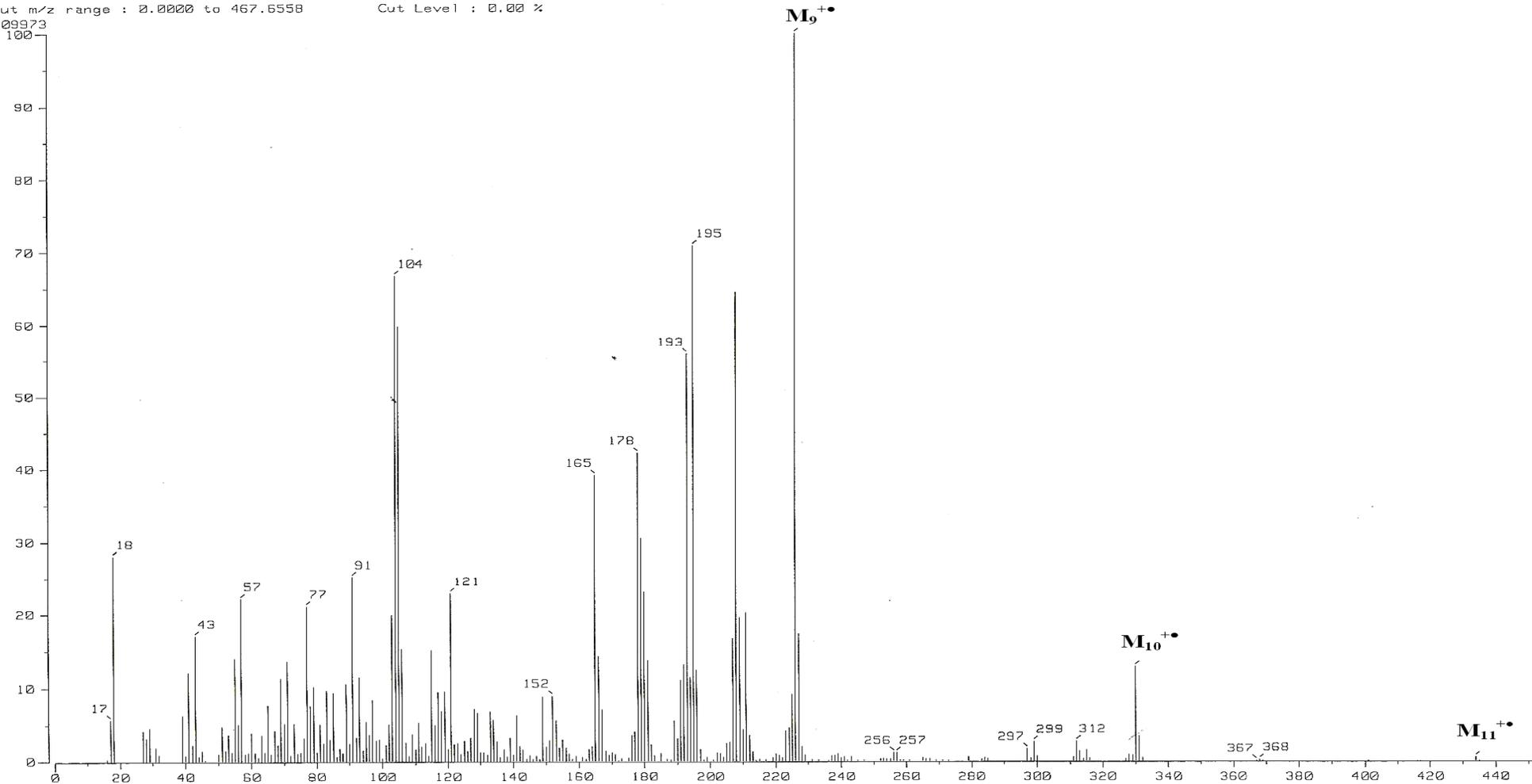


Figura 7: Espectro de masas de la mezcla de reacción del alcohol 2-metilbencílico empleando irradiaciones de infrarrojo como medio de activación.

Reacción del alcohol 2-metoxibencílico

La reacción del alcohol 2-metoxibencílico con el TAFF como catalizador, en ausencia de disolvente y realizando la activación con irradiaciones microondas a 100 W durante 4 minutos, da como resultado una mezcla de productos oligoméricos. Las estructuras propuestas (**12** y **13 a-c**) se muestran de forma semidesarrollada en el Esquema 22; éste conjunto de oligómeros fueron identificados por espectrometría de masas de impacto electrónico, empleando introducción directa, y el correspondiente espectro se muestra en la Figura 8.

Al analizar dicho espectro, se observa que los productos de reacción corresponden a los oligómeros de 3 y 4 unidades, ya que aparecen los picos m/z 348 y 468, los cuales son consistentes con los iones moleculares respectivos ($M_{12}^{+\bullet}$, $M_{13}^{+\bullet}$).

Sin embargo, como se ha venido resaltando en párrafos anteriores, la espectrometría de masas no permite esclarecer las posiciones en la que cada unidad se va sustituyendo e igualmente la resonancia magnética nuclear de protón no permite esclarecer dicha regioisomería, debido a la sobreposición de las señales de los hidrógenos aromáticos; consecuentemente, también en este caso se hace una recomendación de emplear la química computacional para establecer la tendencia más probable del crecimiento de la cadena.

También, a fin de confirmar la estructura de los oligómeros propuestos, los picos m/z 348 y 468 fueron analizados por EMAR, resultados que se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Datos de EMAR para los oligómeros del alcohol 2-metoxibencílico.

Oligómero	$M^{+\bullet}$ a / b (Error-ppm)	Composición Elemental
12	348.1755 ^a / 348.1757 ^b (3.8)	$C_{27}H_{24}O$
13 a-c	468.2345 ^a / 468.2343 ^b (4.6)	$C_{31}H_{32}O_4$

^a Valor observado, ^b Valor estimado.

De acuerdo a los resultados mostrados en la Tabla 10, las diferencias observadas entre los pesos moleculares observados vs. exactos son mínimas, como lo demuestran los

valores de error en ppm (menor a 10); por lo tanto las composiciones elementales sugeridas son congruentes con los productos propuestos.

Acto seguido, y con en fin de determinar el porcentaje de conversión de cada producto, también se efectuó un análisis mediante CG-EM. En la Tabla 11 se muestra el porcentaje de formación de cada oligómero de acuerdo a su % de área.

Tabla 11: Porcentaje de formación de los productos obtenidos por MW

Oligómero	Formación (%)
12	32.58
13 a-c	51.23

Asimismo, paralelamente, también fue estudiada la reacción del alcohol 2-metoxibencílico con el TAFF como catalizador, en ausencia de disolvente, pero utilizando irradiaciones de infrarrojo como fuente de activación por 7.5 minutos; el resultado obtenido fue una mezcla de productos (**12**, **13 a-c**, **14 a-d**), cuyas estructuras probables se muestran en el Esquema 23. Al respecto de lo anterior, la mezcla fue analizada por espectrometría de masas de impacto electrónico por introducción directa, siendo el resultado correspondiente el espectro de masas que se muestra en la Figura 9; en consecuencia, se puede proponer que los productos de reacción son los oligómeros de 3, 4 y 5 unidades, ya que aparecen los picos m/z 348, 468 y 588 que son consistentes con los iones moleculares esperados ($M_{12}^{+\bullet}$, $M_{13}^{+\bullet}$, $M_{14}^{+\bullet}$).

Análogamente a la reacción con microondas es importante mencionar que las posiciones en las cual cada unidad que se va sustituyendo, no puede ser esclarecida empleando EM. Sin embargo, se recomienda nuevamente el uso de la química computacional para encontrar la tendencia más probable de crecimiento de la cadena. También, con el objeto de confirmar la estructura de los oligómeros propuestos, los picos m/z 348 y 468 fueron analizados por EMAR; los resultados fueron los mismos que se obtuvieron por microondas (Tabla 10).

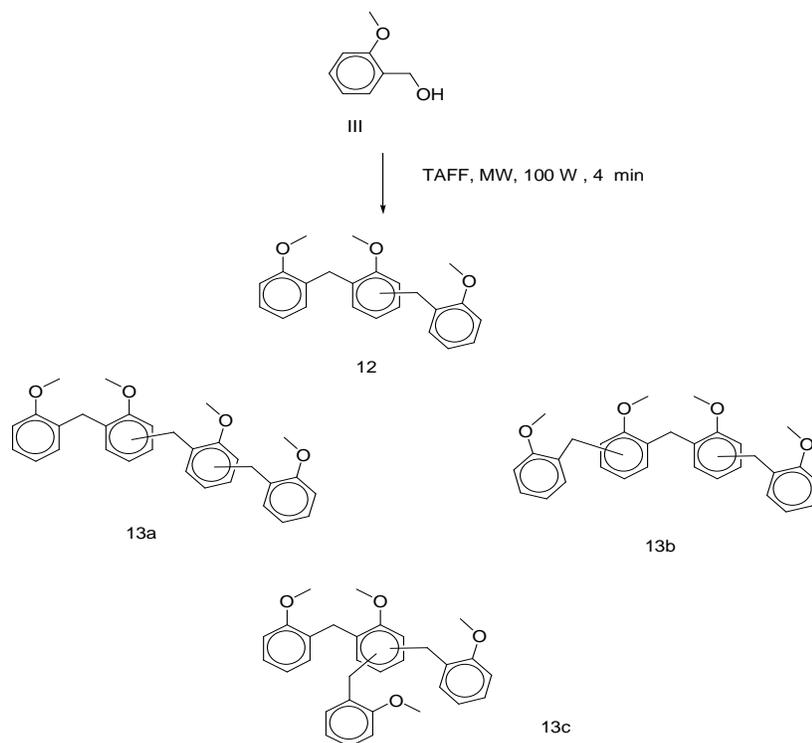
Asimismo es necesario comentar que el dato de EMAR del pentámero, no fue obtenido debido a la baja abundancia relativa del pico correspondiente.

Con el fin de determinar el porcentaje de conversión de cada producto, se inyectó una muestra de la mezcla obtenida a un CG-EM. En la Tabla 12 se muestra el porcentaje de formación de cada oligómero de acuerdo a su % de área.

Tabla 12: Porcentaje de formación de los productos obtenidos por IR

Oligómero	Formación %
12	2.12
13 a-c	6.85
14 a-c	84.90

Por otra parte, comparando los dos métodos de reacción, se observa que el alcohol 2-metoxibencílico al igual que el alcohol bencílico reacciona empleando tanto microondas como infrarrojo como medio de activación, sin embargo la longitud del oligómero es mayor empleando irradiación infrarroja que con microondas empleando el mismo tiempo de reacción.



Esquema 22

[Mass Spectrum]
Data : Dr-calibracion138 Date : 18-Aug-2009 09:51
Sample: moetox MW
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.45 min Scan# : (8,13)
BP : m/z 121.0000 Int. : 491.72
Output m/z range : 0.0000 to 683.6795 Cut Level : 0.00 %

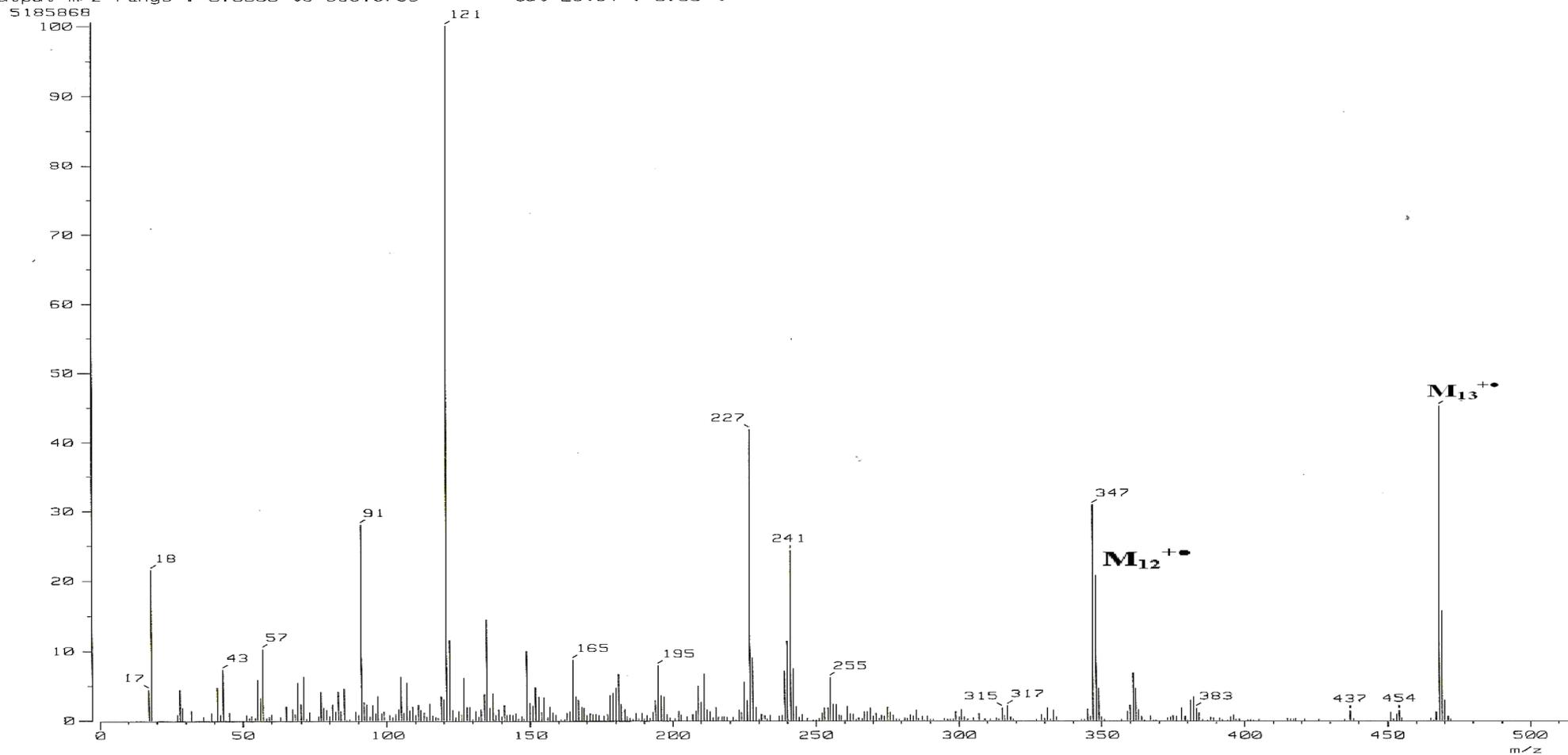
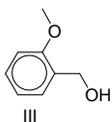
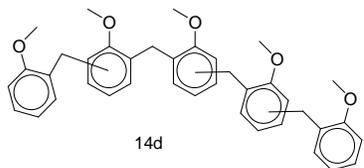
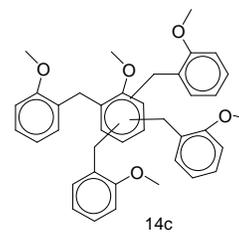
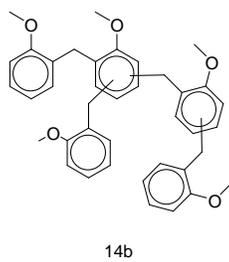
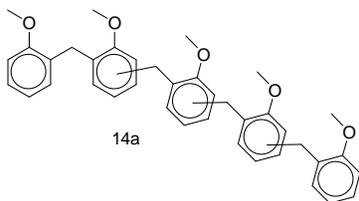
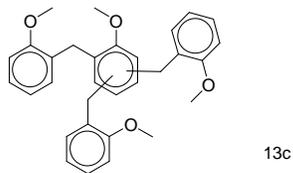
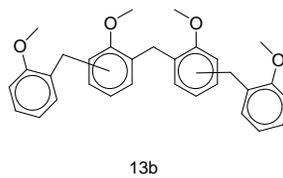
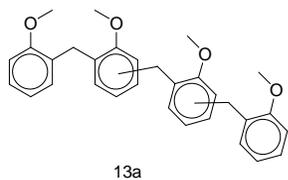
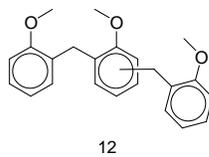


Figura 8: Espectro de masas de la mezcla de reacción del alcohol 2-metoxibencílico empleando irradiaciones de microondas como medio de activación.



↓
TAFF, IR, 5 min



Esquema 23

[Mass Spectrum]
Data : Dr-calibracion110 Date : 12-Aug-2009 10:58
Sample: 2 Metoxi
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.69 min Scan# : (12,19)
BP : m/z 121.0000 Int. : 696.70
Output m/z range : 0.0000 to 640.9496 Cut Level : 0.00 %
7326515

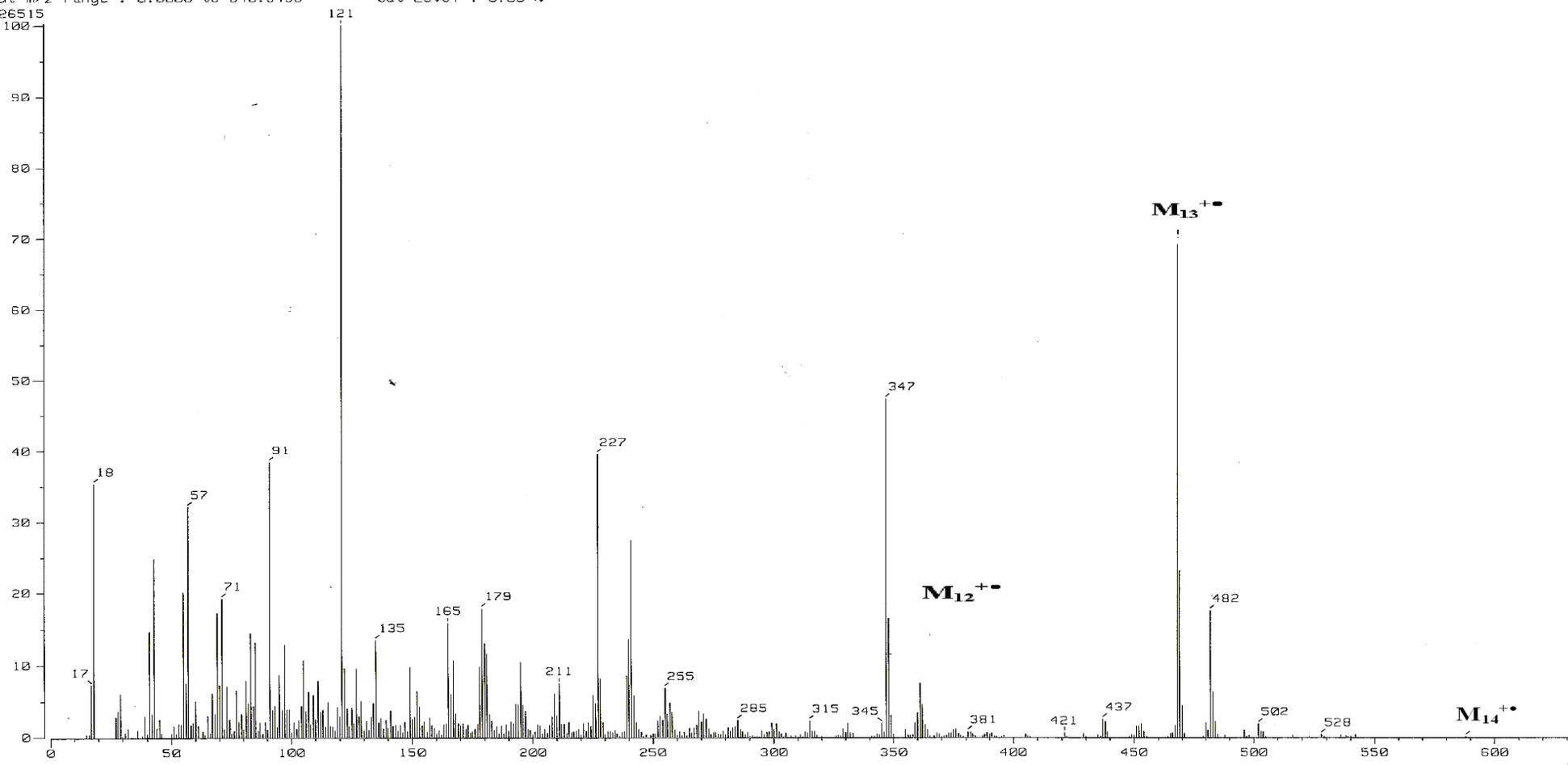


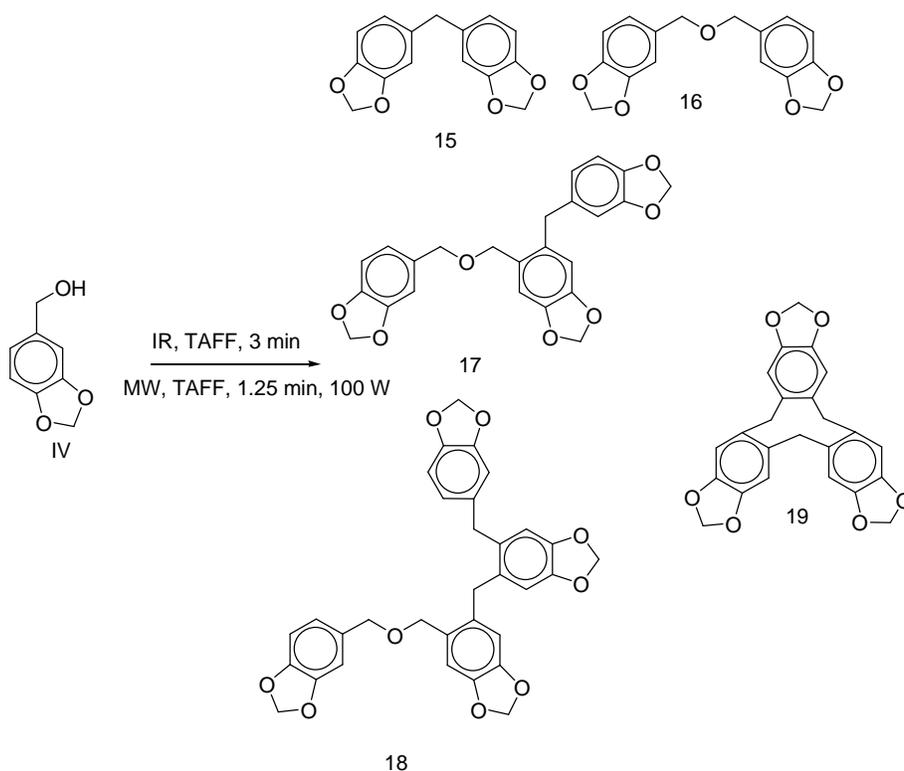
Figura 9: Espectro de masas de la mezcla de reacción del alcohol 2-metoxibencílico empleando irradiaciones de infrarrojo como medio de activación.

Reacción del alcohol 3,4-metilendioxibencílico (piperonílico)

La autocondensación del alcohol piperonílico en ausencia de disolvente y en presencia de Tonsil Actisil FF se realizó de manera independiente tanto por irradiación de microondas a 100 W durante 1 min y 15 s , así como con el empleo de irradiación de infrarrojo por 3 minutos. En ambos casos se dio como resultado una misma mezcla de productos, los cuales se muestran en el Esquema 24. Cada uno de los componentes fue separado y purificado por cromatografía en placa preparativa.

Con el fin de identificar a cada uno de los productos, se determinaron los correspondientes datos de espectrometría de masas por impacto electrónico, así como de resonancia magnética nuclear protónica.

Entre los productos aislados (Esquema 24), se identificó el éter piperonílico (**16**), así como dos de sus derivados mono y disustituidos (**17** y **18**) considerados de acuerdo a la literatura como intermediarios clave para la formación del compuesto **19**.



Esquema 24

Los datos espectroscópicos que confirman la estructura de los productos se presentan resumidamente en las tablas 12 y 13, las cuales correlacionan con los reportados en la literatura.¹¹

Tabla 12: Datos de ¹H RMN de los productos intermediarios **15-18**.

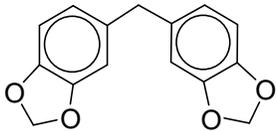
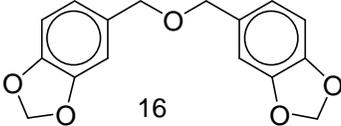
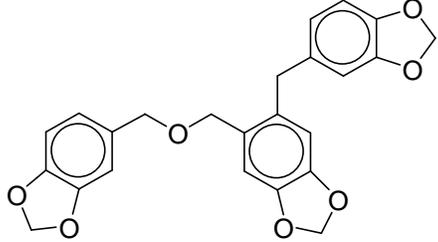
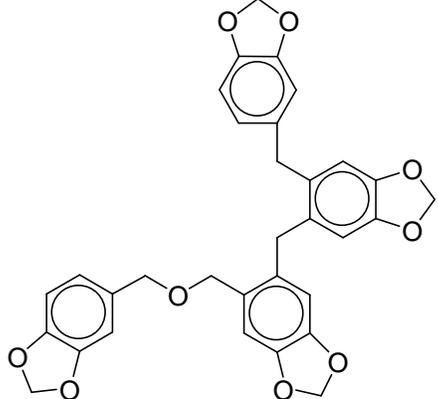
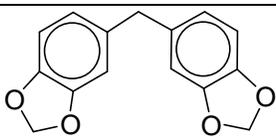
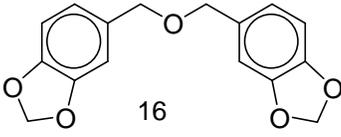
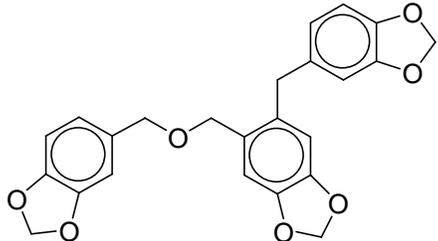
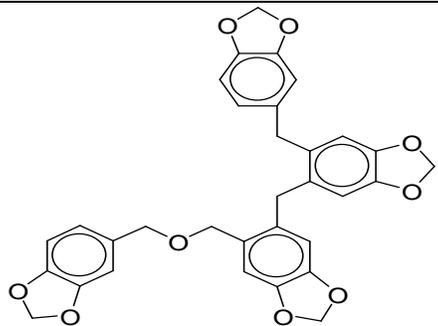
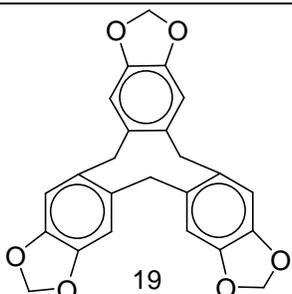
Compuesto	Señales de ¹ H RMN (CDCl ₃ , 200 MHz)
 <p>15</p>	6.73 (2H, s, Ar-H), 6.64 (4H, m, Ar-H), 5.91 (4H, s, O-CH ₂ -O), 3.79 (2H, s, Ar-CH ₂)
 <p>16</p>	6.86 (1H, s, Ar-H), 6.79 (2H, s, Ar-H), 5.95 (2H, s, O-CH ₂ -O), 4.41 (2H, s, Ar-CH ₂ -O)
 <p>17</p>	6.88-6.38 (10H, m, Ar-H), 5.93 (2H, s, O-CH ₂ -O), 5.93 (2H, s, O-CH ₂ -O), 5.91 (2H, s, O-CH ₂ -O), 5.90 (2H, s, O-CH ₂ -O), 4.35 (2H, s, Ar-CH ₂ O), 4.27 (2H, s, Ar-CH ₂ -O), 3.78 (2H, s, Ar-CH ₂ -O), 3.77 (2H, s, Ar-CH ₂).
 <p>18</p>	6.87-6.50 (8H, m, Ar-H), 5.95 (2H, s, O-CH ₂ -O), 5.92 (2H, s, O-CH ₂ -O), 5.90 (2H, s, O-CH ₂ -O), 4.40 (2H, s, Ar-CH ₂ -O), 4.36 (2H, s, ArCH ₂ -O), 3.85 (2H, s, Ar-CH ₂).

Tabla 13: Datos de EM de los productos intermedarios **15-19**.

Compuesto	m/z (ar)
 15	256 (100) M ⁺ , 225 (20), 168 (10).
 16	286 (35) M ⁺ , 135 (100), 106 (25), 77 (30).
 17	554 (3) M ⁺ , 402 (30), 268 (70), 135 (100).
 18	420 (5) M ⁺ , 285 (15), 268 (100), 238 (50) 210 (16), 163 (55), 135 (52).
 19	402 (100) M ⁺ , 387(29), 372 (22), 267(97).

Por otra parte, al comparar los dos métodos de reacción, se observa que el alcohol piperonílico reacciona ya sea empleando microondas como infrarrojo como medio de activación, dando lugar a los mismos productos. La diferencia radica solamente en el tiempo de reacción, que es mayor empleando irradiaciones de infrarrojo.

Es importante reiterar que los mismos productos fueron obtenidos sin importar la fuente de activación, en ambos casos se logró una conversión de la materia prima del 100 %.

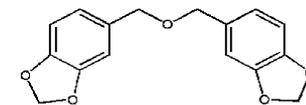
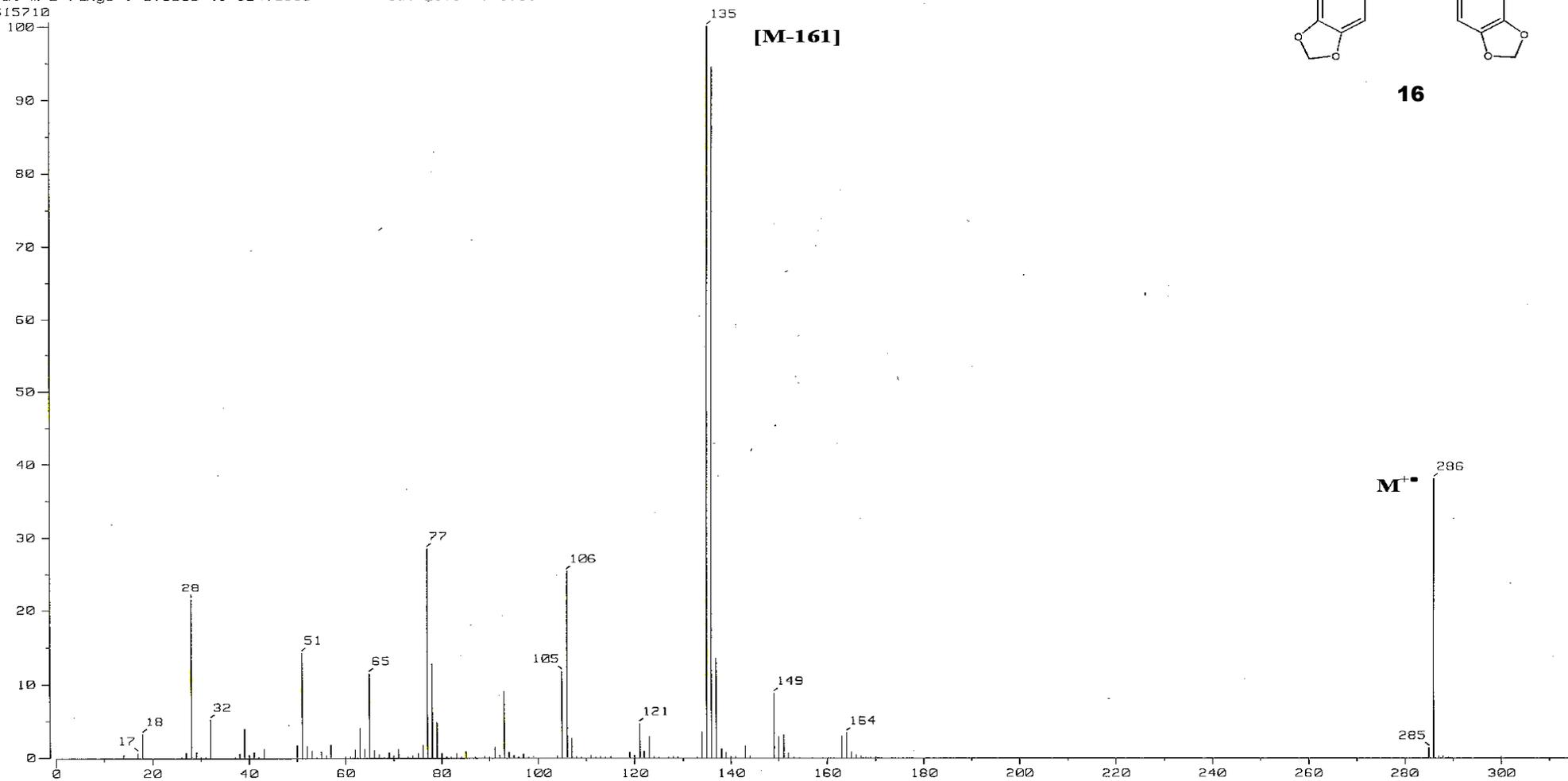
A manera de ejemplo, en las figuras 10 y 11, se muestra el espectro de masas así como el espectro de ^1H RMN para el éter piperonílico. (Figura 10 y 11)

Es conveniente mencionar que los rendimientos obtenidos para cada producto, se muestran de forma resumida y esquemática en la Tabla 14. Se asume que toda la materia prima fue consumida en su totalidad, dado que no hay presencia de ésta en los análisis de *ccf*.

Tabla 14: Rendimientos de cada producto formado

Compuesto	Rendimiento (% mol)
15	2.53
16	4.54
17	5.98
18	11.2
19	62.15

[Mass Spectrum]
Data : Dr-calibracion145 Date : 18-Aug-2009 10:15
Sample: PIR-02
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.25 min Scan# : (4,8)
BP : m/z 135.0000 Int. : 911.76
Output m/z range : 0.0000 to 324.0356 Cut Level : 0.00 %



16

Figura 10: EMIE del éter piperonílico a 70 eV.

PIR2
200 MHz
Omar
CDC13
17/05/2009

Pulse Sequence: s2pu1

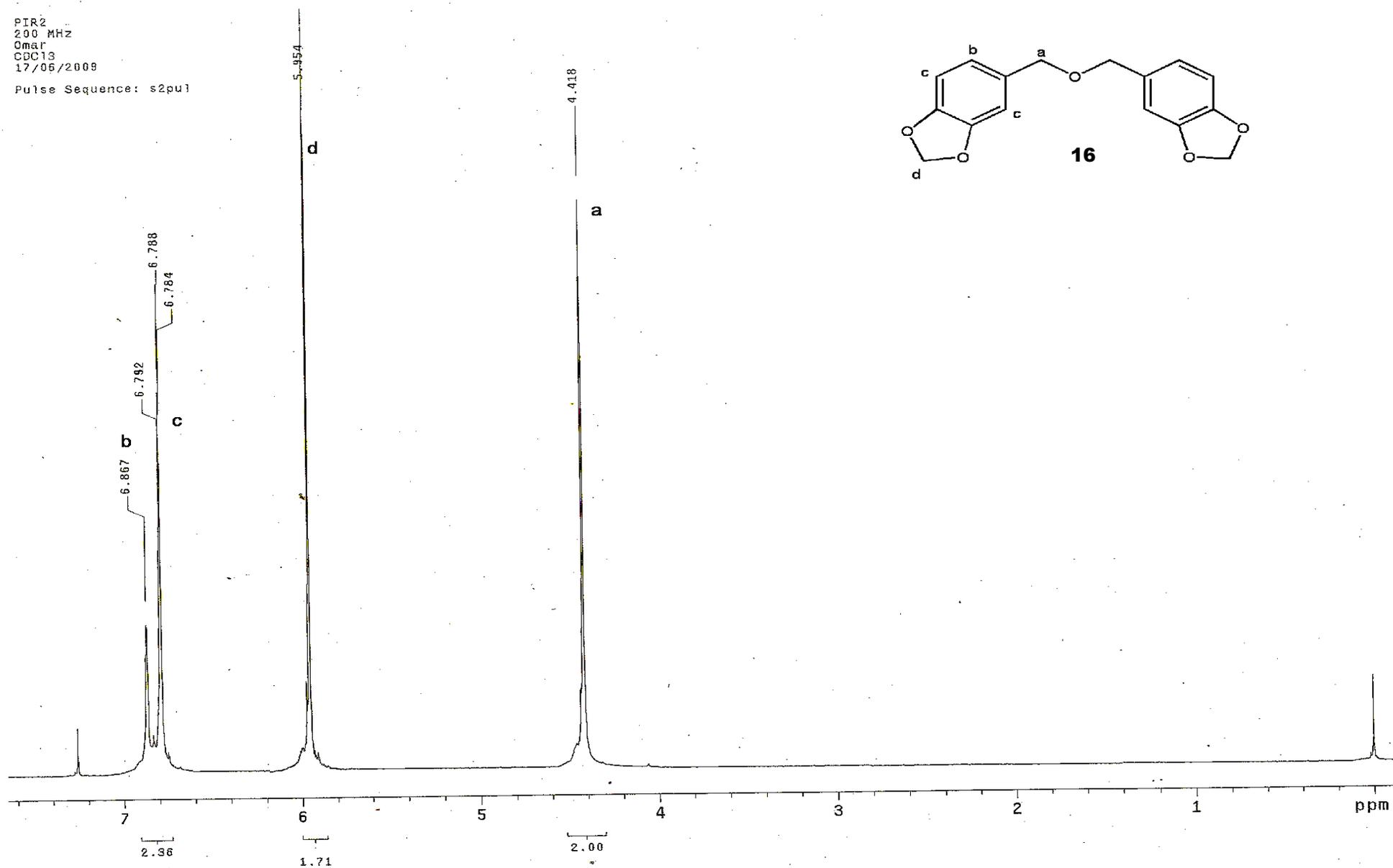
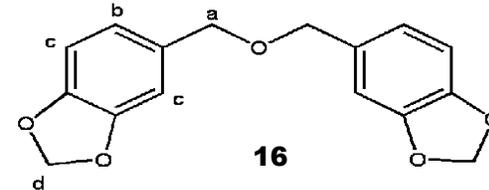
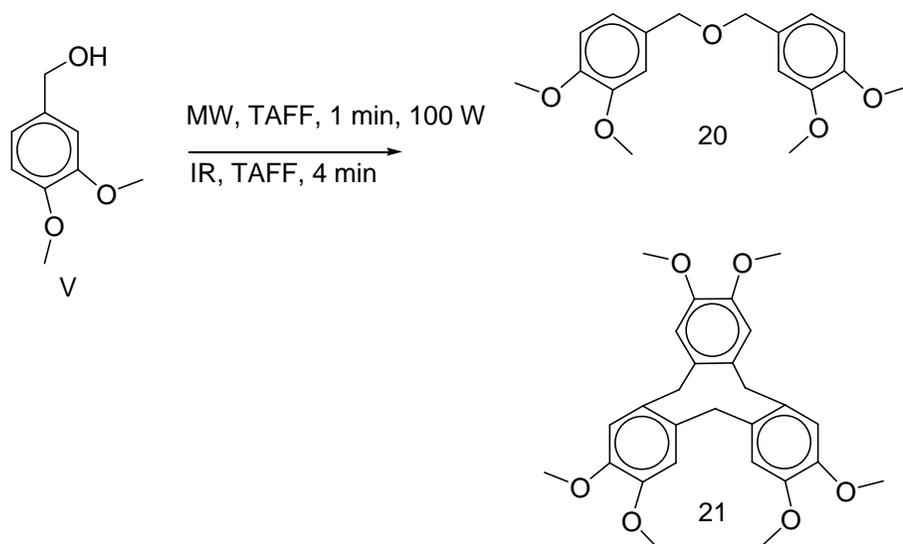


Figura 11: ^1H RMN del éter piperonílico utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como señal de referencia, en donde se observan las correspondientes asignaciones.

Reacción del alcohol veratrílico

La reacción del alcohol 3, 4 dimetoxibencílico (alcohol veratrílico), utilizando Tonsil Actisil FF como catalizador, en ausencia de disolvente y empleando fuentes no convencionales de activación (irradiaciones de microondas e infrarrojo) dio como producto principal la molécula de interés, el cicloveratrilenos **21**, mostrada en el Esquema 25; además del correspondiente éter **20**, ambos compuestos fueron separados y purificados por cromatografía en columna.



Esquema 25

En relación al producto principal (el ciclotriveratrilenos), el ion molecular, así como las respectivas señales de ^1H y ^{13}C RMN fueron consistentes con los datos espectroscópicos reportados por Collet¹ y Lindsay² tal y como se presentan en las Figuras 12-15, en las cuales, se muestran las asignaciones correspondientes.

Es apropiado comentar, que los rendimientos obtenidos para cada producto, se muestran de forma resumida y esquemática en la en la Tabla 15. De acuerdo a los datos obtenidos por *ccf*, se encontró que toda la materia prima había sido consumida durante la reacción.

Tabla 15: Rendimientos de cada producto formado

Compuesto	Rendimiento (% mol)
20	12.58
21	70.44

[Mass Spectrum]
Data : Dr-calibracion122 Date : 13-Aug-2009 11:57
Sample: vir-3
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.79 min Scan# : (14,20)
BP : m/z 152.0000 Int. : 307.93
Output m/z range : 0.0000 to 490.2077

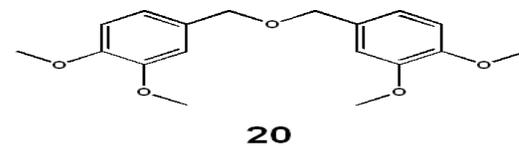
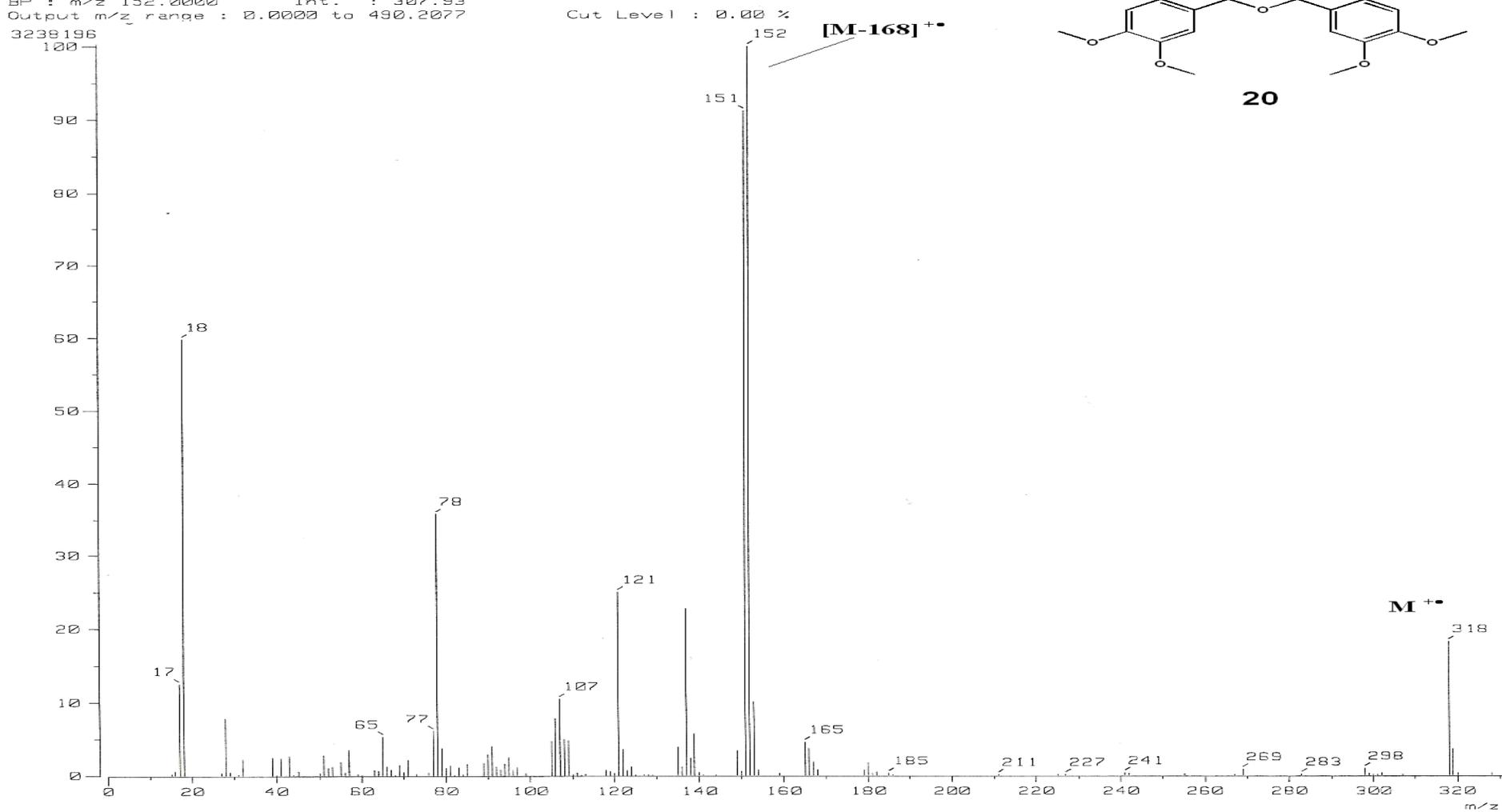


Figura 12: EMIE del éter veratrílico a 70 eV.

VIR-03
200MHZ
CDC13
Qmar
16-06-09
Pulse Sequence: s2pu1

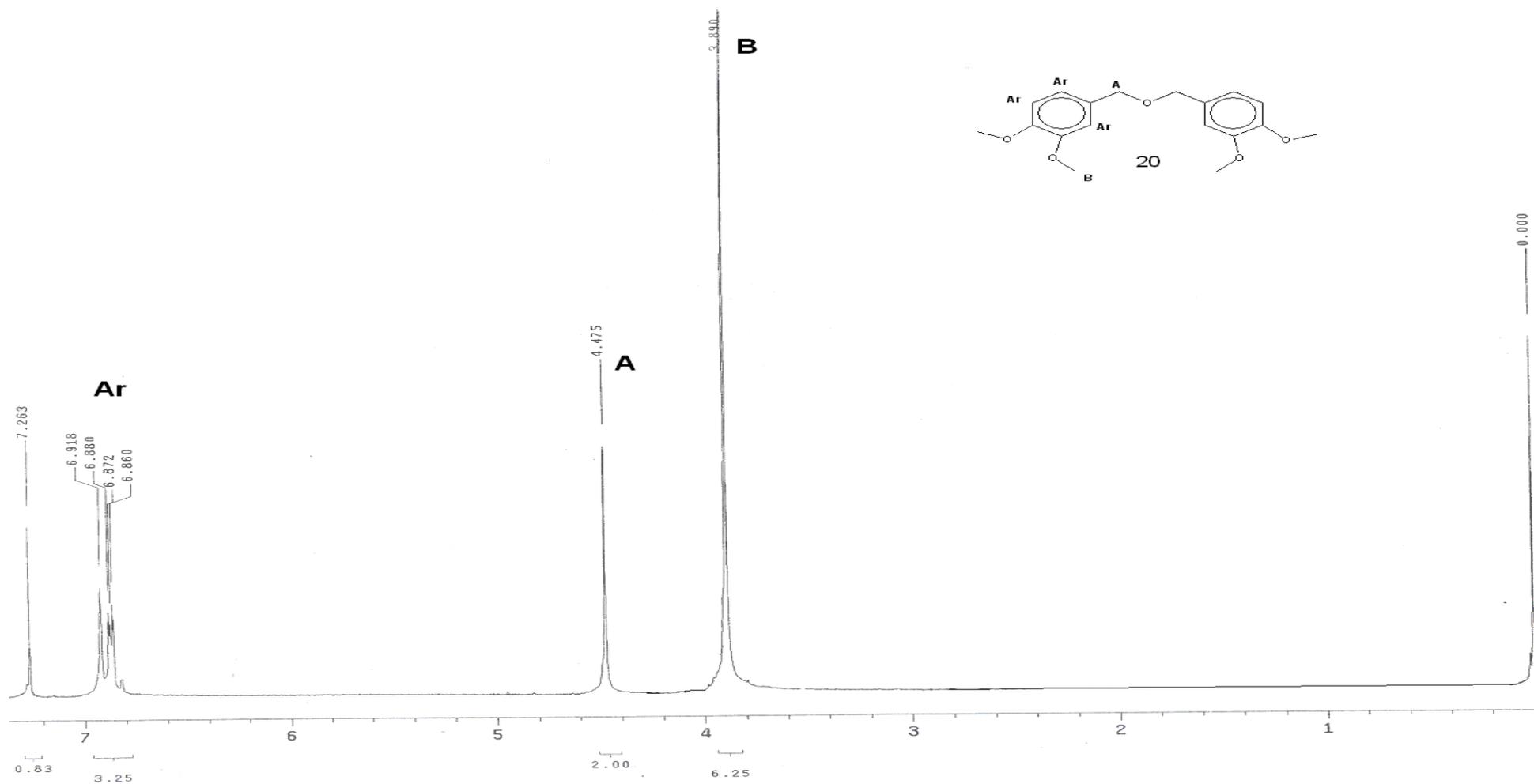


Figura 13: ¹H RMN del éter veratrílico utilizando CDCl₃ como disolvente y TMS como señal de referencia, en donde se observan las correspondientes asignaciones.

PORT
200 MHz
100 MHz
CDCl₃
TMS
20-01-10

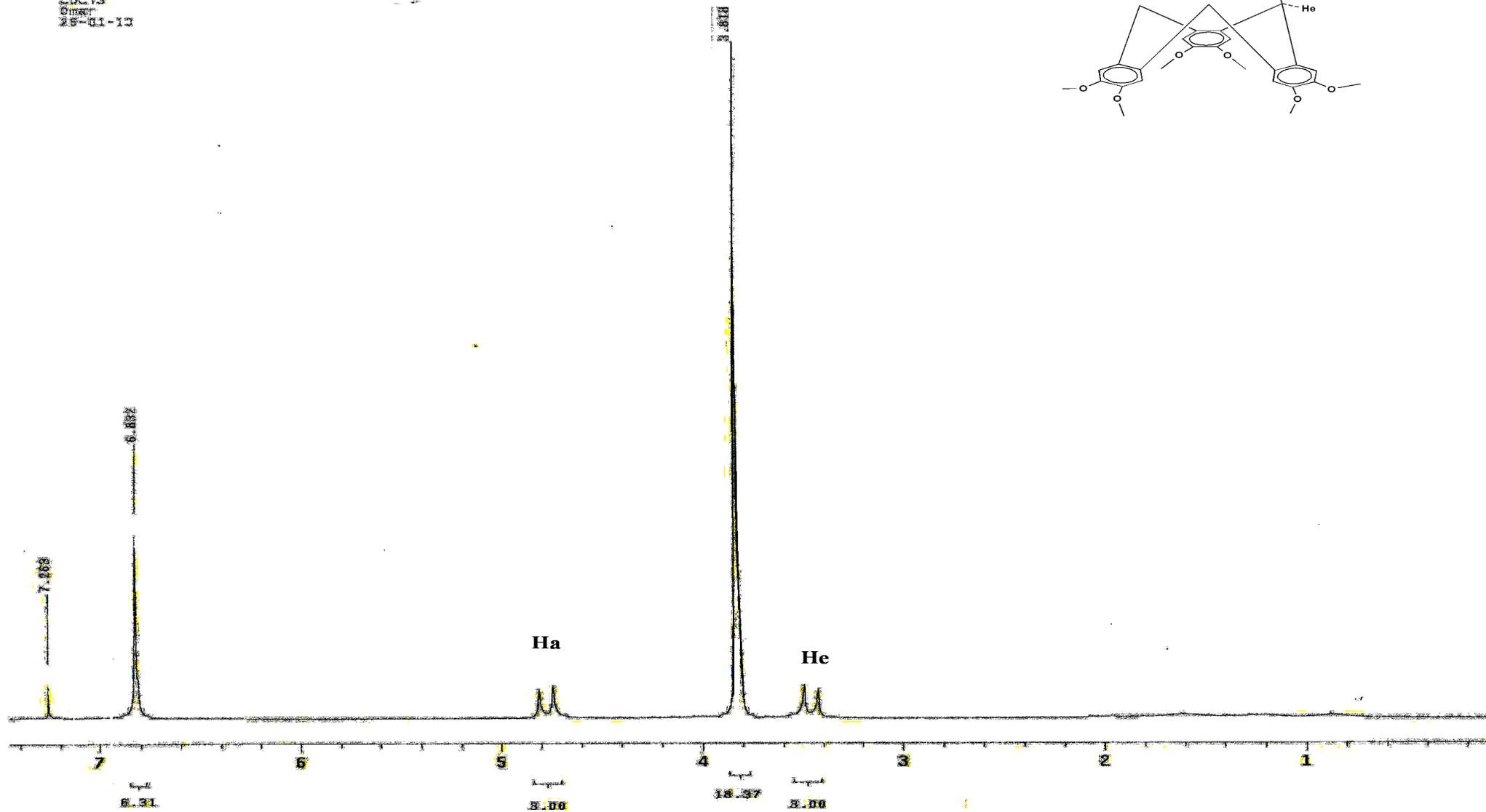
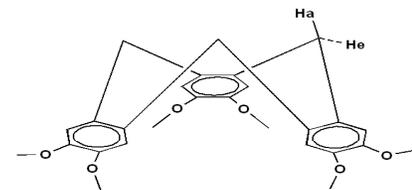


Figura 14: ¹H RMN del ciclotrimeratrileno utilizando CDCl₃ como disolvente y TMS como señal de referencia, en donde se observan las correspondientes asignaciones.

C-3
200MHz
CDCl₃
0.5ml
25-C1-13
Pulse Sequence: s2pu1

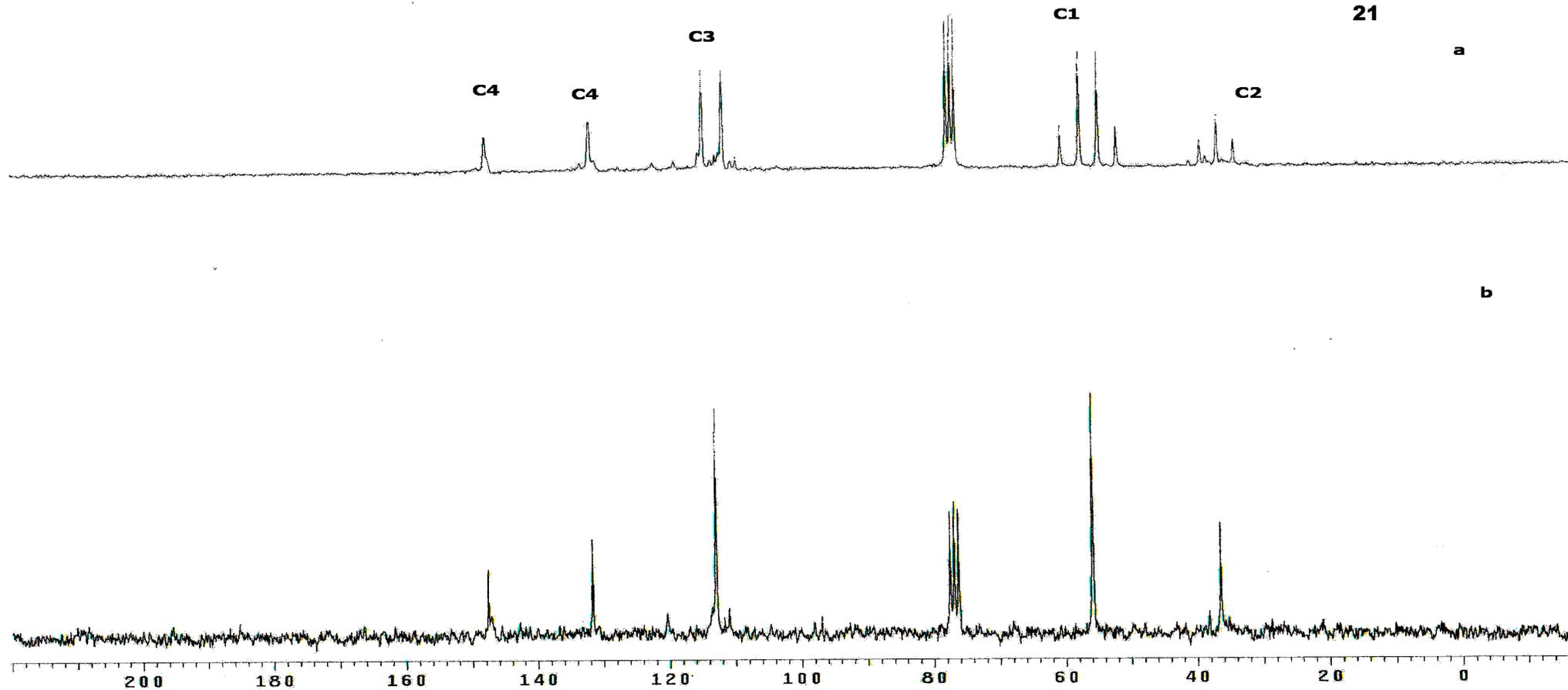
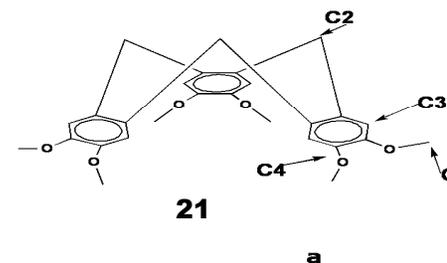
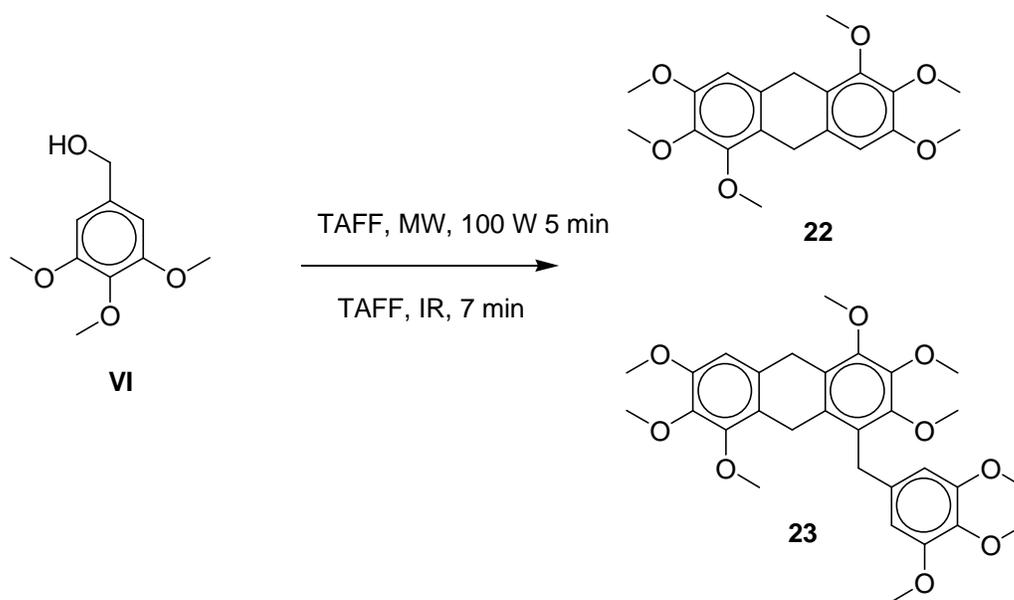


Figura 15: ¹³C RMN acoplado (a) y desacoplado (b) del ciclotrimeratrileno utilizando CDCl₃ como disolvente, en donde se observan las correspondientes asignaciones.

Reacción del alcohol 3, 4, 5-trimetoxibencílico

La condensación del alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico, empleando Tonsil Actisil FF como catalizador, en ausencia de disolvente, activada con irradiación de microondas a 100 W de potencia durante 5 minutos; o bien utilizando irradiación de infrarrojo durante 7 minutos, dió como resultado una mezcla de los productos **22** y **23**, los cuales fueron separados, purificados e identificados (Esquema 26).



Esquema 26

Por otro lado, haciendo una comparación entre las dos distintas formas de activar la reacción, se observa que el alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico se autocondensa en presencia del TAFF ya sea empleando microondas como infrarrojo como medio de activación, dando lugar a los mismos productos. La diferencia radica solamente en el tiempo de reacción, que es mayor empleando irradiaciones de infrarrojo.

Es importante reiterar que los mismos productos fueron obtenidos sin importar la fuente de activación, en ambos casos se logró una conversión de la materia prima de 100 %.

En el espectro de ^1H RMN del compuesto **22**, solo se aprecian una señal en 7.06 ppm correspondiente al hidrógeno aromático dado que es una molécula simétrica. Los hidrógenos correspondientes al metileno se aprecian en la señal que tiene un desplazamiento de 6.67 ppm con un área de integración acorde con la estructura. Las señales de los grupos metoxilo, dan un área de integración de 18 que corresponde a la estructura propuesta. La espectrometría de masas presenta el pico 360 con una abundancia relativa de 100% que corresponde a la estructura propuesta, asimismo solo presenta pérdida de grupos metoxilo, ya que se observa m/z 329 $[\text{M}-31]^+$. Complementando lo anterior se determinó alta resolución al ion molecular, en donde se aprecia que el valor observado m/z 360.1572 contra el valor calculado m/z 360.1573 tiene un error de -0.3 ppm. De acuerdo a los datos expuestos anteriormente, se considera que la estructura propuesta es la correcta.

La espectrometría de masas del compuesto **23** presenta el ion molecular de 540, y se observa la pérdida de un grupo metoxilo $[\text{M}-31]^+$ en el pico m/z 509. Aunado a esto, se presentan los picos m/z 359 y m/z 181, los cuales indican que la fragmentación de la molécula propuesta se llevó a cabo en el metileno aromático que se encuentra entre el dímero y un anillo aromático. La resonancia magnética nuclear muestra una señal de 7.20 ppm con un área de integración de uno para el hidrógeno 1, mientras que para los metilenos se muestra la señal en 4.20 ppm con un área de integración de cuatro. A su vez, los hidrógenos del metileno 4 muestran un área de dos en la señal 4.42, Por otra parte los hidrógenos aromáticos 5 y 6 muestran una señal en 4.21 ppm, congruente con la estructura propuesta. Finalmente, los hidrógenos de los grupos metoxilos se aprecian en las señales múltiples de 4.00 a 3.80 con una integración para dieciocho hidrógenos. En consecuencia, se considera que la estructura propuesta es la correcta.

Por otra parte es importante hacer mención, que los rendimientos obtenidos para cada producto, se muestran de forma resumida y esquemática en la en la Tabla 16. De acuerdo a la *ccf* de la mezcla de los productos de reacción, se encontró que toda la materia prima había sido consumida durante la reacción.

Tabla 16: Rendimientos de cada producto formado.

Compuesto	Rendimiento (% mol)
22	25.54
23	65.21

➤ CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se estudio la transformación de los alcoholes bencílicos con un acercamiento verde y se encontró lo siguiente:

- Los alcoholes que tiene unidos al anillo aromático grupos fuertemente electrodonadores tienden a formar oligómeros cíclicos de 2 a 3 unidades. Los productos obtenidos para el alcohol piperonílico son prácticamente idénticos, en el alcohol veratrílico se obtuvo el oligómero ciclico ciclotrimeratrilenio, mientras que para el alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico los productos obtenidos son notoriamente distintos. Sin embargo el mecanismo de reacción parece ser el mismo, dada la naturaleza de los productos
- Los alcoholes que tienen unidos al anillo grupos débilmente electrodonadores tienden a formar oligómeros lineales, a diferencia en los que se emplea HCl como catalizador, que forman los respectivos cloruros de bencilo.
- El método “verde” consume menor tiempo, no utiliza disolventes como medio de reacción, sin embargo no es conveniente para obtener oligómeros de más de 3 unidades, dada la tendencia de formar subproductos.

Con base en estas conclusiones, se sugiere ampliar el estudio empleando una mayor variedad de alcoholes bencílicos; asimismo utilizar otros catalizadores heterogéneos como las zeolitas y otras bentonitas. Es recomendable activar las reacciones con microondas e infrarrojo para determinar si es el catalizador o la fuente de activación la que regula el mecanismo de reacción.

También se recomienda el uso de la química computacional para encontrar la tendencia más probable de crecimiento de la cadena para los oligómeros lineales del alcohol bencílico, 2-metilbencílico y 2 metoxibencílico con el objeto de confirmar la estructura en el espacio de los oligómeros propuestos.

►REFERENCIAS

- 1) Robinson G.M.; *J. Chem. Soc.* **102**, (1915), 266.
- 2) Lindsey A.S.; *Chem Ind. (London)*.(1963), 581. Lindsey A.S., *J. Chem. Soc.* (1965), 1685.
- 3) Erdtman H.; Haglid F.; Rhyage R.; *Acta Chem. Scand.* **18**, (1964), 1249.
- 4) Goldup A.; Morrison A.B.; Smith G.W.; *J. Chem. Soc.* (1965) 3864.
- 5) Collet A., *Tetrahedron*, **43**, (1987), 5725.
- 6) Miranda, R.; Arroyo, G.A.; Penieres, G.; Salmón, M.; Cabrera, A.; Álvarez, C.; Delgado F.; *Research Trends*, (2003).
- 7) Miranda R.; *Microondas, El Mechero Bunsen del S. XXI, un acercamiento al protocolo de la química verde*. En: *Microondas en Química y Biología*; Juaristi, E. (Compilador), El Colegio de México, México D.F. 2009, Cap. 3.
- 8) Miranda R.; Escobar J.; Delgado F.; Salmón M.; Cabrera A.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **150** (1999) 299.
- 9) Cruz-Almanza R.; Shiba-Matzumoto I.; Fuentes A.; Martínez M.; Cabrera A.; Cárdenas J.; Salmón M.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **126** (1997) 161.
- 10) Smith K.; *Solid support and catalysis in organic synthesis*, Prentice Hall (1992).
- 11) M. Salmón, R. Osnaya, L. Gómez, G. Arroyo, F. Delgado, R. Miranda; *Rev. Soc. Quim.Mex.* **45**, (2001) 206.
- 12) Aceves J.M., Arroyo G., Vargas M., Miranda R. , Cabrera A., Delgado F.; *Heteroatom Chemistry* **15**, (2004) 71.
- 13) Velasco B.; *Tesis de Maestría*, FES-C UNAM (2002).
- 14) *Environmental Protection Agency*, USA, (2002).
- 15) Anastas P. T.; Williamson T. C.; *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford University Press, 1998.
- 16) Anastas P.T.; Warner J.C.; *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, (1998)
- 17) Anastas P.T.; Williamson T. C.; Kirchoff M.M.; *Applied Catalysis A: General* **221**, (2001), 3.
- 18) Villemin D.; Labiad B.; Ouhilal Y.; *Chem and Ind.* **18** (1989).

-
- 19) Penieres G., García O., Franco K., Hernández O., Álvarez C., *Heterocyclic Commun.* **2** (1996) 359.
 - 20) Penieres G., García O., Franco K., Hernández O., Álvarez C., *Heterocyclic Commun.* **2** (1996) 359.
 - 21) Reyes L., Marquina C., Delgado F., Arroyo G. A., Miranda R., *Synlett*, **enviado** (2008).
 - 22) Delgado, F.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Landa, M.; Miranda, R.; *Synthetic Communications*, **25** (1995) 753.
 - 23) Zarco M.; Miranda R.; *Bol. Soc. Quim. Mex.* **3**, Numero especial, ISSN 1870-1809. (2009) 90.
 - 24) Osnaya, R.; Arroyo, G.; Parada, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmón, M.; Miranda, R.; *Arkivoc*, (xi), 112-117, 2003.
 - 25) Gómez-Pliego R.; Ramírez-San Juan E.; Miranda R.; Villalobos-Molina R.; Delgado F.; Osnaya R.; Trujillo-Ferrara J.; *Medicinal Chemistry*, **2**, 6 (2006) 527.
 - 26) Martínez J.; Velasco-Bejarano B.; Delgado F.; Pozas R.; Torres-Domínguez H. M.; Trujillo-Ferrara J. G.; Arroyo G. A.; Miranda R.; *Natural Product Communications*, **3**, 9 (2008) 1465.
 - 27) Velasco B.; Delgado F.; Arroyo G.; Penieres G.; Martínez J.; Noguez O.; Miranda R.; *Rev. Ed. Quím.* **20**, 4 (2009), 421-425; *particularmente las referencias incluidas en éste.*
 - 28) Perrin D.D.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Pergamon Press, Exeter, UK. (1988).