



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**Alternativas para la síntesis a nivel micro escala de  
2,3-difenilquinoxalina utilizando diferentes catalizadores y  
formas de calentamiento dentro del marco de la química verde.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO DE ALIMENTOS**

**PRESENTA**

**Campos Juárez Olmo Jaime**



**MÉXICO, D.F.**

**2015**



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.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**                   **Profesor: Guillermina Salazar Vela**  
**VOCAL:**                         **Profesor: Ramón Marcos Soto Hernández**  
**SECRETARIO:**               **Profesor: José Alfredo Vázquez Martínez**  
**1er. SUPLENTE:**           **Profesor: Martha Menes Arzate**  
**2° SUPLENTE:**              **Profesor: Octavio Fuentes Ramírez**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 2-F EDIFICIO A  
FACULTAD DE QUÍMICA. CIUDAD UNIVERSITARIA.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**GULLERMINA SALAZAR VELA**

**SUSTENTANTE:**

**OLMO JAIME CAMPOS JUÁREZ**

# ÍNDICE

<b>ACRÓNIMOS</b> -----	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> -----	<b>6</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> -----	<b>8</b>
PIRAZINAS-----	8
QUÍMICA VERDE-----	12
“El paradigma del riesgo”-----	12
Obtención de quinoxalinas-----	13
Mediciones en la Química Verde (Green Metrics)-----	15
Economía Atómica-----	15
Factor Ambiental-----	16
Coeficiente Ambiental-----	16
CATALIZADORES-----	17
Homogéneo vs. Heterogéneo.-----	17
Yodo.-----	19
Terc-butóxido de potasio-----	20
Ácido Cítrico.-----	20
Vitamina B1.-----	21
Sacarina.-----	22
Fenol.-----	23
Montmorillonita K10.-----	25
Factor Q-----	25
DISOLVENTES-----	27
MÉTODOS DE CALENTAMIENTO-----	29
Calentamiento convencional-----	29
Microondas-----	29
“El mechero Bunsen del siglo XXI”-----	30
Síntesis orgánica asistida por microondas (SOAM).-----	31
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> -----	<b>32</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b> -----	<b>32</b>
OBJETIVOS PARTICULARES-----	33
<b>REACCIÓN GENERAL.</b> -----	<b>34</b>
MECANISMO DE REACCIÓN. CATÁLISIS ÁCIDA.-----	35
MECANISMO DE REACCIÓN. CATÁLISIS BÁSICA.-----	36
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> -----	<b>38</b>
MÉTODO GENERAL-----	38
Disolventes-----	38
Reactivos-----	39
Equipo-----	39
Placas-----	39
Análisis-----	39
Variables-----	40
MÉTODO SIN CATALIZADOR-----	41
MÉTODO USANDO YODO COMO CATALIZADOR.-----	42
MÉTODO GENERAL PARA EL USO DE TERT-BUTÓXIDO DE POTASIO, ÁCIDO CÍTRICO, VITAMINA B <sub>1</sub> , SACARINA Y FENOL COMO CATALIZADOR.-----	43

MÉTODO USANDO MONTMORILLONITA K10 COMO CATALIZADOR.-----	44
FACTOR E-----	46
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN -----</b>	<b>47</b>
ANÁLISIS DE PROCESOS EXPERIMENTALES-----	48
<i>Sin catalizador</i> -----	48
<i>Yodo</i> -----	48
<i>Tert-butóxido de potasio</i> -----	49
<i>Ácido cítrico</i> -----	50
<i>Vitamina B<sub>1</sub></i> -----	50
<i>Sacarina</i> -----	50
<i>Fenol</i> -----	51
<i>Montmorillonita</i> -----	51
<b>CONCLUSIONES-----</b>	<b>53</b>
SIN CATALIZADOR-----	53
YODO -----	53
TERT-BUTÓXIDO DE POTASIO-----	53
ÁCIDO CÍTRICO -----	53
VITAMINA B <sub>1</sub> -----	54
SACARINA -----	54
PERSPECTIVAS -----	54
<b>APÉNDICE-----</b>	<b>55</b>
ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO -----	55
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PROTÓNICA.-----	62
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13-----	68
<b>BIBLIOGRAFÍA -----</b>	<b>73</b>

## Acrónimos

AC	Ácido cítrico
ccf	Cromatografía en capa fina
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Factor ambiental
EA	Economía Atómica
EQ	Coeficiente ambiental
FDA	Food and drug administration
I <sub>2</sub>	Yodo
IDA	Ingesta diaria aceptada
IR	Infrarrojo
LD50	<i>Dosis letal</i>
MO	microondas
MO-K10	Montmorillonita K10
OPD	<i>Orto</i> -fenilendiamina
RMN	Resonancia magnética nuclear
SOAM	Síntesis orgánica asistida por microondas
TA	Temperatura ambiente
VB <sub>1</sub>	Vitamina B <sub>1</sub>

## Introducción

Las diazinas son un grupo de compuestos que se obtienen al sustituir dos átomos de carbono por nitrógeno en la molécula de benceno.<sup>1</sup> Estos nitrógenos se pueden encontrar en posición 1, 2 (piridazinas), 1, 3 (pirimidinas) o 1, 4 (pirazinas), estas últimas resultan de amplio interés debido a que por su baja presión de vapor se volatilizan fácilmente.

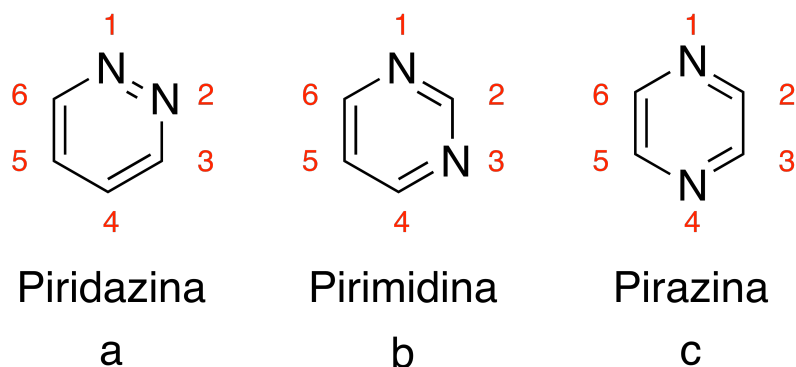


Figura 1. Diazinas con sus heteroátomos en posición 1,2 (a), 1,3 (b) y 1,4 (c).

Muchos de estos compuestos poseen aromas intensos con bajos espectros de detección, contribuyendo a los aromas y sabores de vegetales, productos fermentados, horneados y tostados.<sup>2</sup> Esta característica los convierte en compuestos de amplio interés para la Química de Alimentos.

Se seleccionó como tema de investigación la síntesis de la 2,3-difenilquinoxalina, por tratarse de un anillo complejo formado por un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirazina con sustituyentes en posición 2 y 3, el cual ha demostrado tener amplias aplicaciones farmacéuticas como en antibióticos (Equinomicina y Levomicina) o posibles agentes anticancerígenos.<sup>3</sup>

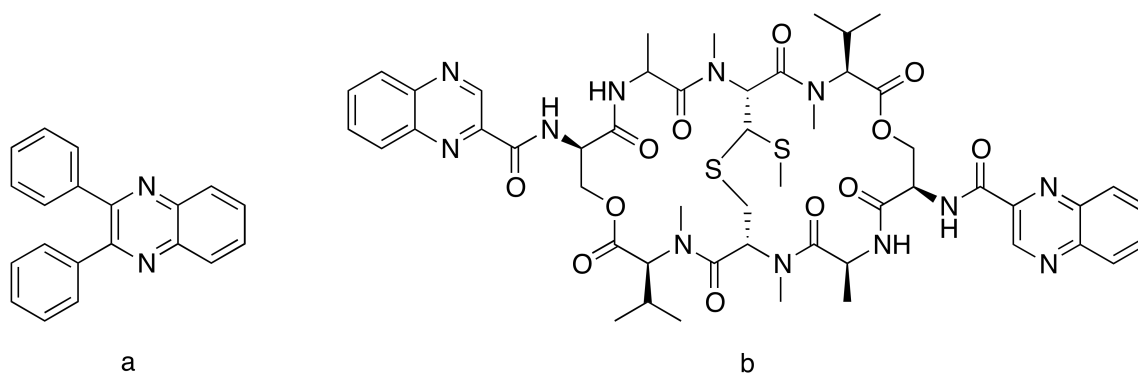


Figura 2. 2,3-difenilquinoxalina (a) y equinomicina (b).

La síntesis de 2,3-difenilquinoxalina y sus derivados sustituidos se basa en la condensación de *o*-fenilendiaminas (OPD) y compuestos 1,2-dicarbonílicos mediante calentamiento a reflujo en presencia de un catalizador ácido, proceso que dura de 2 a 12 horas obteniéndose rendimientos muy variables pues fluctúan desde 34% hasta el 85%.<sup>4</sup>

Estos tiempos de reacción generan un excesivo gasto de energía y agua, por lo que se pretende sintetizar el compuesto mencionado modificando las condiciones de reacción, en principio probando como catalizadores: yodo<sup>5</sup> (I<sub>2</sub>), tertbutóxido de potasio<sup>6</sup> (t-BuOK), ácido cítrico<sup>7</sup> (AC), vitamina B<sub>1</sub><sup>8</sup> (VB<sub>1</sub>), sacarina<sup>9</sup>, fenol<sup>10</sup> y montmorillonita<sup>11</sup> (MO-K10) con la finalidad de lograr la síntesis del compuesto a temperatura ambiente (TA), evitando el uso de recursos no renovables, y de no contar con el tiempo suficiente agilizar las técnicas aplicando diferentes formas de calentamiento en presencia de los catalizadores mencionados. Con base en los criterios anteriores, se seleccionaron las mejores opciones en función de:

Rendimientos, reducción de costos, menor generación de residuos, mínimo empleo de energía y agua, así como realización de procedimientos de forma segura y funcional, todo lo anterior con el objetivo a corto plazo de que las técnicas propuestas puedan implementarse en un curso experimental de Química Orgánica Heterocíclica.



## MARCO TEÓRICO

### PIRAZINAS

Las pirazinas son compuestos aromáticos monocíclicos con dos átomos de nitrógeno en posición 1,4. Las alquilpirazinas contienen sustituyentes constituidos de C e H, y se han identificado alrededor de 70 diferentes compuestos de este tipo en la naturaleza.

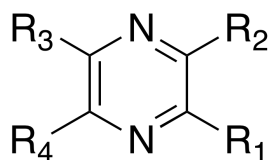


Figura 3. estructura general de las pirazinas.

En animales y plantas, las pirazinas son consideradas señales de alerta, funcionando como atractores o repelentes dependiendo de las circunstancias pero sin tener un efecto perjudicial o benéfico por sí mismos. En las hormigas *Ponerinae*, las alquilpirazinas poseen una función como poderosos liberadores de señales de alarma entre las obreras. Se ha experimentado con gallinas domésticas exponiéndolas al aroma de pirazinas observándose una disminución en el peso corporal y un aumento en el tamaño de los huevos que ponían.<sup>2</sup> La bioluminiscencia de muchos organismos marinos se debe a la luciferina y sus variaciones, las cuales son variaciones del anillo de pirazina.<sup>12</sup>

En los vegetales, las pirazinas están ampliamente distribuidas, se producen en pequeñas cantidades añadiendo sabores sutiles y estimulantes y un bouquet refinado a las partes comestibles. Por ejemplo, en el pimiento verde (*Capsicum annuum* var. *grossum*), que tiene sabor pungente y agresivo, se aislaron 20500 ng de la 3-alquil-2-metoxipirazinas, 5 ng de chícharos verdes (*Pisum sativum*) y 165 ng de las hojas de lechuga (*Lactuca sativa*).<sup>2</sup> En ciertos vinos, la presencia de 3-alquil-2-metoxipirazinas (las pirazinas del pimiento verde), añaden un bouquet atractivo.<sup>12</sup>

Como ya se mencionó, muchos de estos compuestos tienen aromas intensos y bajos umbrales de olor, por lo que contribuyen a muchos aromas y sabores. Por ejemplo, la 2,5-dimetilpirazina se ha asociado con el sabor a papa y presenta un umbral de olor de 1 ppm en agua. El sabor de la 2-acetilpirazina es típico a palomitas (maíz inflado) y se encuentra en concentraciones tan bajas como 5 ppm en saborizantes empleados en palomitas. La tetrametilpirazina ha sido aislada de frijol de soya fermentado, aportando su característico aroma con un umbral de 10 ppm.<sup>2</sup> No menos de 42 diferentes pirazinas han sido aisladas en la fracción volátil de la cocoa y 81 del café, en el cual se han detectado una mezcla de metil-, dimetil-, etil-, dietil-, y etil-metilpirazinas, siendo consideradas parte importante del aroma y sabor.<sup>12</sup>

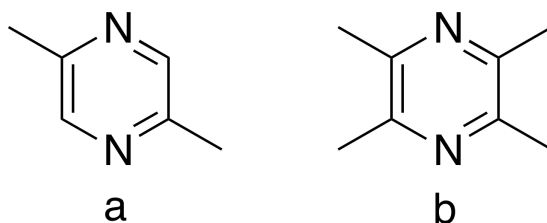
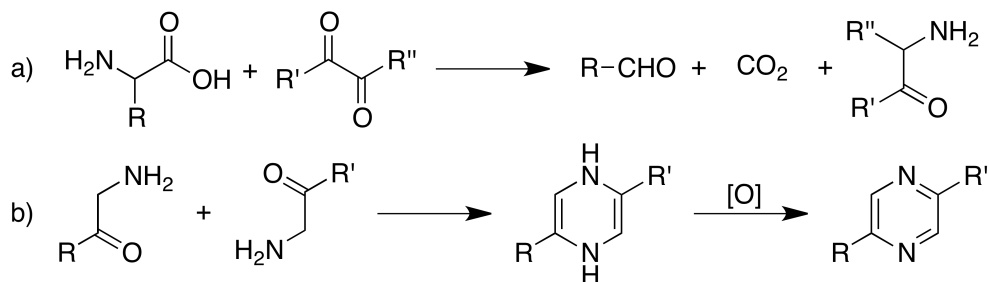


Figura 4. 2,5-dimetilpirazina (a) y 2,3,5,6-tetrametilpirazina (b).

La principal fuente de pirazinas en la dieta de los humanos es a través de sus alimentos. Las pirazinas han sido encontradas en alimentos calentados como productos de res, cebada tostada, cocoa, café, cacahuates, maíz, papas fritas, pan de centeno y avellanas tostadas, así como en comida fresca como tomates, chícharos, pimientos verdes, espárragos y productos lácteos, inclusive en la cerveza y el vino en donde las pirazinas contribuyen a su aroma. Las concentraciones de pirazinas en alimentos varían entre 0.001 y 40 ppm.<sup>2</sup>

La formación de pirazinas por calentamiento de alimentos en la reacción de Maillard está bien documentada. Los aminoácidos reaccionan con azúcares formando pirazinas. La mayor cantidad de pirazinas se forma en un rango de 120° a 150° C, pero también se ha observado su formación a 70°C.<sup>2</sup> Se conocen 31 pirazinas formadas en la carne asada de res, 35 en avellanas tostadas y 12 y 9 en la cerveza y whisky, respectivamente.<sup>12</sup>

Las pirazinas también se forman en alimentos fermentados, derivándose también de reacciones entre aminoácidos y azúcares. Especialmente en el natto, un tipo de frijol de soya fermentado consumido en Japón, se han encontrado altas concentraciones de pirazinas.



Esquema 1. Reacción general de formación de pirazinas en alimentos.  
a) Productos de la degradación de Strecker. b) Ciclación de dos  $\alpha$ -aminocetonas y su posterior oxidación para formar una pirazina.

La síntesis química de pirazinas se ha estudiado en gran detalle, y se han diseñado varias rutas para la síntesis de pirazinas sustituidas con la finalidad de ser utilizados como saborizantes. La producción total anual de pirazinas con este propósito está en el rango de unas cuantas toneladas. La producción de los principales aditivos en 2002 fue de 347 kg de 2,3,5-trimetilpirazina, 144 kg de 2,3,5,6-tetrametilpirazina y 923 kg de acetilpirazina. La ingesta diaria de pirazinas añadidas como saborizantes ha sido estimada en 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal.

Se ha encontrado que la toxicidad aguda de las pirazinas usadas como saborizantes es bastante baja. El  $\text{LD}_{50}^*$  oral en ratas va desde los 158 mg/kg para el 2-pirazinatantol a más de 4000 mg/kg para la 2-isobutil-3-metoxipirazina. Todos los  $\text{LD}_{50}$  oral disponibles para ratón superan los 2000 mg/kg confirmando la baja toxicidad de las pirazinas sustituidas. En pruebas cortas y largas de toxicidad crónica no se encontraron efectos adversos y para pruebas in vitro e in vivo para carcinogenicidad, mutagenicidad y genotoxicidad, la influencia de las pirazinas fue negativa.

\* LD son las siglas de "Dosis letal". LD50 es la cantidad de un material determinado completo de una sola vez, que provoca la muerte del 50% de un grupo de animales de prueba. El LD50 es una forma de medir el envenenamiento potencial a corto plazo (toxicidad aguda), de un material.<sup>13</sup>

Basado en estos datos las pirazinas han recibido el estatus de GRAS (generally regarded as safe) por la FEMA (Flavor and Extract Manufacturers Association) para su uso en alimentos.<sup>2</sup>

## QUÍMICA VERDE

### “El paradigma del riesgo”

Peligroso se define como la capacidad inherente de un agente para provocar un daño, mientras que la exposición depende de la frecuencia, duración y cantidad de dicho agente. Por tanto, el riesgo se puede entender como la probabilidad de sufrir un daño bajo una serie de circunstancias apropiadas.<sup>14</sup>

Reducir el peligro intrínseco, la exposición, o ambos resulta en una reducción del riesgo.

$$\begin{array}{ccc} \text{RIESGO} & = & \text{PELIGRO INTRÍNSECO} \quad \times \quad \text{EXPOSICIÓN} \\ & & \downarrow \qquad \qquad \qquad \downarrow \\ & & \text{QUÍMICA VERDE} \qquad \qquad \text{MICROQUÍMICA} \end{array}$$

Figura 5. Paradigma del riesgo.

El éxito de la industria química y farmacéutica, en particular, se debe en gran medida al desarrollo de la síntesis orgánica en el siglo pasado. Muchas de estas reacciones fueron desarrolladas cuando las propiedades tóxicas de muchos reactivos y disolventes no se conocían y la disminución de residuos y la sustentabilidad no eran temas importantes.

La Química Verde es una propuesta del siglo XXI, desarrollada en los Estados Unidos por Paul Anastas y John C. Warner,<sup>15</sup> que busca trabajar activamente para contrarrestar los problemas de contaminación que aquejan al ambiente. Consiste en desarrollar nuevos procesos con reactivos, disolventes, catalizadores y productos que no sean dañinos al ambiente, así como la optimización de los procesos ya existentes

para minimizar la generación de residuos contaminantes o bien, eliminar las sustancias químicas peligrosas,<sup>16</sup> que es hacia donde se enfoca este trabajo de investigación.

Los principios que guían el diseño de productos y procesos químicos se basan en los 12 principios de la Química Verde que se pueden parafrasear como:

1. Prevención de la producción de desechos en lugar de remediación.
2. Eficiencia Atómica.
3. Productos químicos menos tóxicos y /o peligrosos.
4. Productos seguros por diseño.
5. Solventes y auxiliares inocuos.
6. Eficiencia energética desde el diseño.
7. Preferentemente materias primas renovables.
8. Síntesis cortas (evitar derivatización).
9. Reactividad catalítica en lugar de estequiométrica.
10. Diseño de productos para su degradación.
11. Metodologías analíticas para prevención de la polución.
12. Procesos inherentemente seguros.<sup>17</sup>

Los puntos 1,2,3,5,6,8,9 y 12 serian aquellos que se buscan satisfacer con las modificaciones propuestas a la ruta sintética para obtención de la 2,3-difenilquinoxalina.

### **Obtención de quinoxalinas**

La ruta sintética utilizada para la obtención de quinoxalinas mediante la ciclocondensación de compuestos 1,2-dicarbonílicos con *orto*-fenilendiaminas, aplicando calentamiento a reflujo en etanol o ácido acético. Presenta muchas desventajas en razón de:

- a) Prolongados tiempos de reacción que puede variar desde 2 a 12 horas.
- b) Rendimientos bajos y variables desde 34% hasta 85%.
- c) Uso de reflujos prolongados que conllevan a un alto gasto energético y de agua.

Como respuesta a estos inconvenientes, se han revisado en la literatura varios métodos para la preparación de quinoxalinas, analizando diferentes catalizadores y disolventes con la finalidad primordial de:

- a) Reducir tiempos de reacción.
- b) Aumentar la eficiencia de esta ciclocondensación
- c) Modificar formas de calentamiento.

Tabla 1. Diferentes condiciones de catálisis para la obtención de quinoxalina.

(Modificada de Lassagne, 2014 y Aghapoor, 2011)

	Catalizador	% Mol	Disolvente	Tiempo (min)	Rendimiento
1	Nitrato de amonio y cerio	5	H <sub>2</sub> O	10	98
2	Yodo	10	MeCN	5	95
3	Ácido 2-Yodoxibenzoico	1	AcOH	15	98
4	Montmorillonita K-10	10	H <sub>2</sub> O	150	>99
5	Z[(L)-prolina]	10	AcOH	5	96
6	Sulfato de polianilina	5	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	15	92
7	Ácido Sulfámico	5	MeOH	5	>99
8	CuSO <sub>4</sub> · 5H <sub>2</sub> O	10	MeOH/H <sub>2</sub> O	5	97
9	H <sub>4</sub> SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	5	H <sub>2</sub> O	60	96
10	Triflato de Galio (III)	5	EtOH	5	>99
11	APTS/NaPTS	5	H <sub>2</sub> O	7	96
12	Ácido cítrico	3	EtOH	<1	94
13	Sacarina	5	MeOH	5	>99
14	Vitamina B1	5	MeOH	5	100

Las publicaciones al respecto son numerosas y se observan avances en reducción de tiempo y aumento de rendimiento (Tabla 1). Sin embargo, no todos estos trabajos pueden catalogarse como amigables con el ambiente, pues utilizan catalizadores o disolventes que pueden ser altamente contaminantes y/o tóxicos, como en el caso de aquellos que contienen iones metálicos (1, 8, 9, 10 y 11) o ión cianuro (2) cuya naturaleza restringe su uso. Por otro lado, existen otros trabajos que utilizan catalizadores que son difíciles de reactivar, como es el caso de la Montmorillonita (4).<sup>7</sup>

Se seleccionaron al ácido cítrico(AC), la vitamina B<sub>1</sub> (VB<sub>1</sub>), la sacarina y el fenol como organocatalizadores, el yodo (I<sub>2</sub>) y el *terc*-butóxido de potasio (t-BuOK) se probaron considerando que se desechan en forma de sales no contaminantes. El interés particular en probar el t-BuOK se debe a que se cita como un catalizador general para pirazinas.<sup>6</sup> Finalmente, se seleccionó la montmorillonita (MO-K10) por tratarse de un novedoso catalizador que ha demostrado buenos resultados en una amplia gama de reacciones.

## Mediciones en la Química Verde (Green Metrics)

Se llama Green Metrics a un conjunto de índices creados con la finalidad de proveer un riguroso, minucioso y cuantitativo entendimiento de la eficacia material, energética y de costos para una reacción química o proceso de síntesis.

Estos índices deberían facilitar el proceso de toma de decisión para químicos o no químicos permitiendo identificar potenciales en gráficas sencillas y guiar a los químicos en la dirección correcta de optimización.<sup>18</sup>

## Economía Atómica

La economía atómica (EA) formulada por Trost, calcula el porcentaje de átomos de la materia inicial presente en el producto final<sup>19</sup> y se define como el peso molecular del producto deseado entre la suma de los pesos moleculares de los reactivos utilizados, expresado como porcentaje.<sup>14</sup> Una síntesis limpia ideal tiene EA de 100%.

$$EA = \frac{\textit{peso molecular del producto}}{\sum \textit{peso molecular de los reactivos}} \times 100$$

La economía atómica es un número teórico basado en un rendimiento teórico del 100% y asume que los reactivos son usados en las cantidades estequiométricas exactas. No considera sustancias como disolventes, ácidos, bases o catalizadores utilizadas en el proceso, que no aparecen en la reacción estequiométrica.



## Factor Ambiental

El factor E (del inglés ambiental) fue desarrollado por Roger A. Sheldon y determina la cantidad de desechos (en kg) producidos por kg de producto.<sup>19</sup> Se define como el cociente de la masa de residuos y la del producto deseado en el proceso.<sup>14</sup>

$$E = \frac{\text{masa de residuos}}{\text{masa de producto}}$$

El factor E incluye la cantidad de desechos producidos durante el proceso, definido como todo lo que sale del sistema, excepto el producto deseado. Un factor E alto implica mayores gastos e impacto ambiental negativo, siendo el factor E ideal igual a 0.

## Coefficiente Ambiental

Las métricas discutidas sólo consideran la cantidad producida de desechos. Sin embargo como ya se discutió, el impacto ambiental no sólo está determinado por la cantidad sino por su naturaleza.<sup>14</sup> Debido a lo anterior, se desarrolló el coeficiente ambiental (EQ, ambiental quotient) obtenido multiplicando el factor E por un cociente Q arbitrariamente asignado, pero que como regla general es más alto mientras mayor sea la toxicidad del agente químico. La magnitud de Q es debatible y difícil de cuantificar pero la evaluación cuantitativa del impacto ambiental del proceso es posible. EQ considera tanto el volumen como la naturaleza intrínseca de los desechos.

## CATALIZADORES

Los desechos generados en la producción de compuestos orgánicos consisten primariamente de sales inorgánicas. Por lo que una solución lógica es substituir los métodos estequiométricos anticuados con alternativas catalíticas verdes, las cuales poseen mayor economía atómica y por tanto menores factores E.<sup>14</sup>

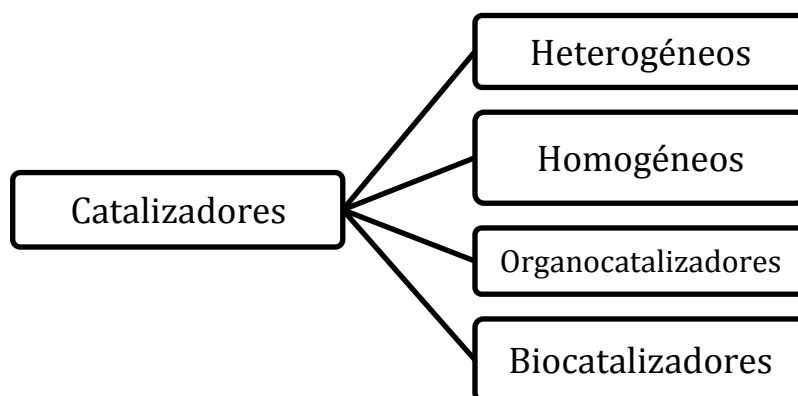


Figura 6. Clasificación de los catalizadores  
Modificado de A. Sheldon, 2011

### Homogéneo vs. Heterogéneo.

Se considera un catalizador homogéneo a aquel que se encuentra en la misma fase que los reactivos, por ser soluble en el disolvente empleado como medio de reacción.

Ventajas de los catalizadores homogéneos:

- Al encontrarse en contacto directo con los reactivos, se requieren muy pequeñas cantidades de catalizador.
- La acción directa de los catalizadores permite calcular estequiométricamente la cantidad óptima a utilizar.

Desventajas de los catalizadores homogéneos:

- Muchos de los catalizadores homogéneos son de naturaleza inorgánica y poseen una toxicidad que los hace agresivos con el medio ambiente.
- Además, su recuperación y purificación, en aras de su posible reutilización, es complicada.

En cambio, un catalizador heterogéneo es una especie catalíticamente activa que se encuentra en una fase diferente a los reactivos.

Ventajas de los catalizadores heterogéneos:

- Seguridad: en general son benignos con el ambiente, seguros y fáciles de manejar.
- Reutilidad: pueden ser filtrados y reactivados varias veces.
- Actividad: su actividad aumenta cuando se soporta en ellos una especie homogénea activa.
- Selectividad: favorecen la obtención de un producto cuando se trabaja con mezclas racémicas.

Desventajas de los catalizadores heterogéneos:

- La cantidad de catalizador requerido es mucho mayor a su equivalente homogéneo, debido a la baja concentración en la superficie de soporte (lo que se compensa en parte con su capacidad para ser reutilizado).<sup>19</sup>

Los catalizadores probados en este trabajo, con excepción de la MO-K10 , interactúan de manera homogénea y en seguida se hace una comparación de sus propiedades, características y usos.

## Yodo.

El yodo es un oligoelemento presente de forma natural en algunos alimentos, adicionado en otros y disponible como suplemento alimenticio. Es un componente esencial de las hormonas tiroideas, las cuales regulan importantes reacciones bioquímicas como la síntesis de proteínas y la actividad enzimática, y son determinantes críticos de la actividad metabólica. También son requeridas para un correcto desarrollo del esqueleto y sistema nervioso central en fetos e infantes.

Los suelos contienen variables cantidades de yodo, lo que a su vez afecta el contenido de yodo en los cultivos. En ciertas regiones del mundo las deficiencias de yodo en los suelos son comunes, aumentando el riesgo de deficiencias de yodo en las personas que consumen alimentos cultivados en estas zonas. Los programas de yodatación de la sal han sido implementados en muchos países reduciendo dramáticamente la prevalencia mundial de deficiencia de yodo.

El yodo y las sales yodadas están presentes en alimentos en diversas formas incluyendo sales de sodio y potasio, yodo inorgánico ( $I_2$ ), yodato y yoduro. El yodo raramente se encuentra como elemento, casi siempre en su forma de sal por lo que nos referimos a él como yoduro. El yoduro es absorbido rápidamente, y casi en su totalidad en el estómago y el duodeno.<sup>20</sup>

Tabla No. 2. Ingestión diaria recomendada de Yodo, establecida por el INNSZ

	µg
Adultos	150
Niños de 0 a 5 meses	40
Niños de 6 a 11 meses	50
Niños de 1 a 3 años	70

Modificada de la NOM-086-SSA1-1994<sup>21</sup>

Las enfermedades por deficiencia de yodo (EDY) se manifiestan cuando los requerimientos fisiológicos de yodo no son cubiertos de forma adecuada en una población. Por lo que se han tomado en México como disposición general para combatirlas la adición de yodo con base en la NOM-040-SSA1-1993 Sal Yodada y Sal Yodada Fluorurada,<sup>22</sup> que dispone que toda la sal para el consumo humano y pecuario debe contener  $30 \pm 10$  mg/kg de ion yoduro, pudiendo utilizar para tal fin yodato o yoduro de potasio o de sodio. Altas dosis de yoduro pueden causar algunos de los síntomas de la deficiencia de yodo.

Recientemente, ha aumentado el interés por el uso del  $I_2$  en síntesis orgánica debido a su bajo costo, baja toxicidad en su forma de sal soluble [LD50 (oral, rata): 4.34 g/kg]<sup>23</sup> y a su capacidad de funcionar como un ácido de Lewis para catálisis orgánica.<sup>5</sup>

### **Terc-butóxido de potasio**

El t-BuOK (Figura 1). posee una baja toxicidad [DL50 (oral, rata) =3.5g/kg]<sup>24</sup> y un amplio uso en síntesis orgánica pues es una base fuerte no nucleofílica, y en particular se ha reportado su uso como catalizador para la síntesis de pirazinas.

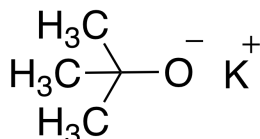


Figura 7. Terc-butóxido de Potasio

### **Ácido Cítrico.**

El ion citrato está ampliamente distribuido en plantas y animales y es un componente de origen natural de la dieta. En humanos es un metabolito común en el metabolismo oxidativo y un componente importante del sistema óseo. El citrato exógeno administrado a infantes y adultos como un componente comúnmente consumido en la

dieta es considerado completamente metabolizable. La cantidad de citrato adicionada a los alimentos es de alrededor de 500 mg por persona al día, cantidad equivalente a la presente en dos onzas de jugo de naranja, por lo que no constituye una adición significativa a la total corporal.

La Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) ha concluido que no existe evidencia que demuestre o haga sospechar un peligro para la población mientras el ácido cítrico se use a los niveles actualmente aceptados o para los razonablemente esperados para el futuro.<sup>25</sup>

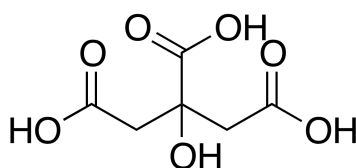


Figura 8. Ácido cítrico.

El ácido cítrico (Fig. 8) es de baja toxicidad [LD50 (oral, rata) = 11.7 g/kg],<sup>26</sup> de amplio uso como aditivo alimenticio y además es de bajo costo, lo que hace interesante su uso como organocatalizador en síntesis orgánica.

## Vitamina B1.

La VB<sub>1</sub> es un aditivo alimenticio de origen natural de uso generalizado, ampliamente disponible y de bajo costo cuya toxicidad es muy baja [LD50 (VB1, oral en ratas)=37.1 g/kg].<sup>8</sup>

Las sales de tiamina han sido administradas por meses en dosis mayores a 1 g sin encontrarse efectos adversos. La mayoría de los casos de sensibilidad son inducidos por exposición previa tópica o parenteral a la tiamina.<sup>27</sup>

La estructura de la VB<sub>1</sub> contiene un anillo de pirimidina y uno de tiazol unidos por un metileno (Figura 9). Aunque el uso de tiazoles como catalizadores ha sido reportado antes, muy pocos describen el uso de vitamina B1 como catalizador.<sup>8</sup>

La estructura de la VB<sub>1</sub> (Clorhidrato de Tiamina) le imparte la propiedad de ser hidrosoluble y la capacidad para ser utilizada como un organocatalizador de fácil manejo.

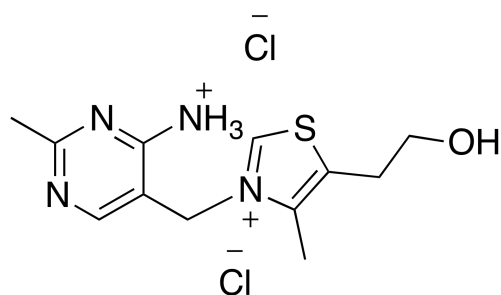


Figura 9. Clorhidrato de tiamina, sal soluble de la vitamina B<sub>1</sub>.

### Sacarina.

La sacarina es el edulcorante artificial más antiguo. De 1879, año en que fue descubierta, a 1970, la sacarina se convirtió en el sustituto por excelencia del azúcar pues es 300 veces más dulce que el azúcar, posee un potencial cariogénico nulo o inferior a los hidratos de carbono y su principal característica es su capacidad de endulzar sin liberar ni una sola caloría. Sin embargo, la sacarina deja un desagradable sabor amargo y metálico en la boca.

Así, para la sacarina la ingesta diaria admisible (IDA, la máxima cantidad de una sustancia que se puede ingerir sin ningún tipo de manifestación toxicológica<sup>28</sup>) es de 5 mg por kg de peso al día, y es uno de los más bajos entre los edulcorantes artificiales.<sup>29</sup>

En México la sacarina y sus sales de sodio, calcio y amonio se permiten como sustitutos parcial o totalmente de los azúcares en los alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición, ajustándose a los siguientes límites:

- Para las presentaciones de mesa, las porciones no deben exceder de 20 mg de sacarina con poder edulcorante equivalente a una cucharadita de azúcar;
- En bebidas no alcohólicas, en cantidad que no exceda de 40 mg de sacarina por 100 g del producto, y
- En los alimentos elaborados que no exceda de 30 mg de sacarina por porción.<sup>21</sup>

La sacarina es un ácido moderadamente fuerte, ya que su pKa es de 1.6 a 25°C. La solución acuosa de la sacarina tiene propiedades ácidas, el pH en solución acuosa al 0.35% es de 2.0 y presenta reacción ligeramente ácida al tornasol debido al NH colocado entre dos grupos electroattractores que confieren un carácter ácido al hidrógeno en dicha posición. Por esta razón la sacarina con los carbonatos alcalinos y los álcalis libres al neutralizarse forma sales cristalinas solubles en agua.

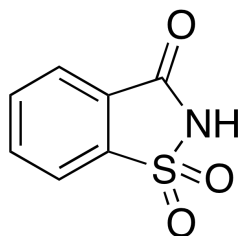


Figura 10. Sacarina

## Fenol.

Los fenoles son una familia de compuestos orgánicos caracterizados por poseer un grupo hidroxilo (-OH) unido a un átomo de carbono que forma parte de un anillo aromático. Además de servir como nombre genérico para la familia, el término fenol es el nombre específico del monohidroxibenceno (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH), también conocido como bencenol, ácido carbólico o ácido fénico.



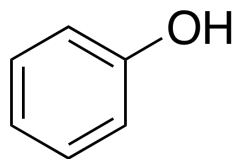


Figura 11. Monohidroxibenceno o fenol

Los fenoles son extensamente utilizados en productos domésticos y como intermediarios para síntesis industrial. Por ejemplo, el fenol en bajas concentraciones se usa como desinfectante en limpiadores domésticos y enjuagues bucales. El fenol fue el primer antiséptico quirúrgico, ya que en 1865 el cirujano inglés Joseph Lister usó fenol para esterilizar su campo de operación, logrando disminuir el rango de mortalidad por amputaciones quirúrgicas del 45 al 15%.

El fenol es tóxico y en soluciones concentradas causa quemaduras severas en la piel y mucosas.

La química de los fenoles es parecida a la de los alcoholes. Por ejemplo, los fenoles reaccionan con ácidos para dar ésteres y los iones fenoxido ( $\text{ArO}^-$ ) pueden ser buenos nucleófilos en la síntesis de éteres de Williamson.

En general los fenoles son considerados simplemente como alcoholes aromáticos pero poseen varias propiedades diferentes, siendo la más obvia su acidez. Los fenoles no son tan ácidos como los ácidos carboxílicos, pero lo son mucho más que los alcoholes alifáticos.<sup>30</sup>

## **Montmorillonita K10.**

Es un mineral del grupo de los silicatos, subgrupo filosilicatos y dentro de ellos pertenece a las llamadas arcillas. Es un hidroxilicato de magnesio y aluminio, con otros posibles elementos. Recibe su nombre de la localidad francesa de Montmorillon y se caracteriza por una composición química inconstante.<sup>31</sup>

Los aluminosilicatos naturales, como las zeolitas y las arcillas, son ácidos sólidos que son candidatos particularmente prometedores para sustituir a los ácidos líquidos en las transformaciones químicas. En el campo de la catálisis, han llamado la atención debido a sus propiedades versátiles. La aplicación de dichas catálisis está bien documentada para la síntesis orgánica, incluidos diversos trabajos que reúnen los desarrollos actuales. Existen una amplia gama de arcillas para catálisis pero las dos más comúnmente aplicadas en síntesis orgánica son la montmorillonita K-10 y la KSF. Ambas son arcillas sintéticas producidas de montmorillonitas naturales y mientras sus propiedades fisicoquímicas son muy similares, su principal diferencia es el área de contacto. K-10 tiene una mayor superficie de contacto ( $250 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ) comparado con la KSF ( $10 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ).

La fórmula química de la montmorillonita es  $\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  y su estructura cristalina consiste de múltiples capas, cada una hecha de una lámina octaédrica de aluminio entre dos de sílica.<sup>32</sup>

## **Factor Q**

Considerando que Q es un valor arbitrario, podemos asignarles un factor Q a cada catalizador en función de su toxicidad, considerando su LD50 como parámetro de comparación, y así realizar una jerarquización. Si le asignamos un valor de 100 al catalizador con mayor toxicidad, es decir el LD50 más bajo, podemos extrapolar mediante una regla de tres inversa un valor Q para cada catalizador.

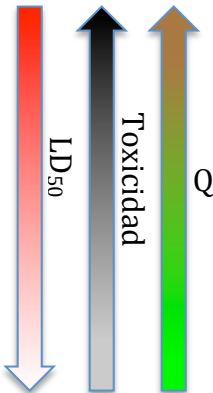
$$LD_{50} = 0.7 \rightarrow Q = 100$$

$$LD_{50} = 1 \rightarrow Q = x$$

$$x = \frac{0.7 \cdot 100}{1} = 70$$

Tabla No. 3. Factores Q asignados para cada catalizador

	LD <sub>50</sub> (g/kg)	Q
t-BuOK	0.7	100
Yodo	1	70
Fenol	3.2	22
VB <sub>1</sub>	3.7	19
AC	5.4	13
Sacarina	17	4



No hay información sobre la toxicidad de la MO-K10, pero como se discutió, se le considera un reactivo de baja toxicidad; esto aunado a que puede ser reutilizada, permite considerar que tendría un factor Q bajo. La reacción sin catalizador de igual forma puede considerarse con un factor Q=1, tomando en cuenta que al calcular el EQ un factor Q de 1 es el caso ideal en que los desechos no tienen ningún efecto negativo sobre el ambiente.

## DISOLVENTES

Otra de las mayores fuentes de desperdicios son las pérdidas de disolvente, que terminan en la atmósfera y el suelo. De hecho, los disolventes son los mayores contribuyentes a altos factores E.

La FDA divide los disolventes, para su uso en la industria farmacéutica, en 4 clases según su toxicidad. El etanol se encuentra en la 3ª categoría, que corresponde a disolventes de muy baja toxicidad y de uso seguro para la síntesis de fármacos, por lo que se seleccionó como el disolvente más seguro para llevar a cabo la síntesis. Si bien el metanol fue utilizado con altos rendimientos en la bibliografía revisada, éste se encuentra en la 2ª categoría por lo que su uso en síntesis debe ser esporádico.<sup>14</sup>

Disolventes	1	No deben ser utilizados.	Benzeno, hidrocarburos clorados, etc.
	2	Deben ser utilizados escasamente.	Acetonitrilo, dimetilformamida, metanol y diclorometano.
	3	Poseen menor toxicidad y por tanto de menor riesgo a la salud.	Varios alcoholes de cadena corta (como el etanol), éteres, ésteres y cetonas.
	4	Aquellos de los que no se posee información suficiente	Di-isopropil éter, metil tetrahydrofurano e isoctano.

Figura 12. Clasificación de los disolventes según la FDA, en función de su toxicidad para uso en síntesis farmacéutica. Modificado de A. Sheldon, 2011

En la revisión bibliográfica se pudo observar que en general se reportaban rendimientos más altos para la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina al usar metanol como disolvente que con etanol, pero como se discutió, con fines farmacéuticos se prefiere el uso de etanol dado que posee una menor toxicidad. Dados los objetivos que se buscan conseguir en la modificación, en particular el número 5 de los 12 principios de la Química Verde que promueve el uso de disolventes inocuos, se decidió utilizar etanol para llevar a cabo la síntesis de la 2,3-difenilquinoxalina.

## MÉTODOS DE CALENTAMIENTO

### Calentamiento convencional

Llamamos calentamiento convencional al realizado por conducción térmica usando una fuente de calor que entra en contacto directo con el recipiente en que realizamos la reacción, pudiendo ser la flama directa de un mechero, la superficie caliente de una parrilla eléctrica o como en este caso el agua en ebullición de un baño María.

Cuando una mezcla líquida de reacción es objeto de un calentamiento convencional, las paredes del recipiente que la contiene son calentadas directamente y la mezcla de reacción recibe energía térmica por efecto de conducción/convección. La temperatura de la mezcla de reacción no puede ser mayor que la del recipiente en que se encuentra.

### Microondas

La radiación de microondas (0.3-300 GHz) se encuentran en el espectro electromagnético entre la radiofrecuencia y el infrarrojo con una amplitud de onda relativamente larga, y es una forma de energía sin calor. Es radiación no ionizante, incapaz de romper los enlaces químicos. Se manifiesta en forma de calor a través de la interacción con un medio polar.<sup>33</sup>

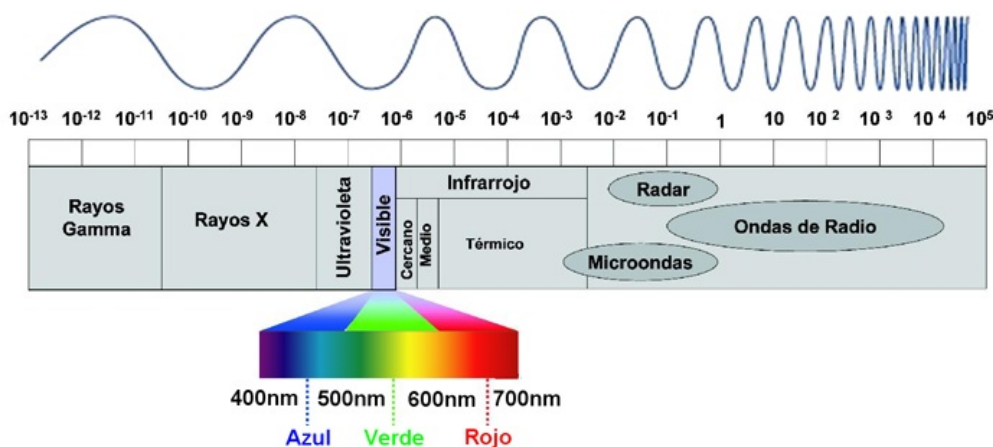


Figura 13. Espectro electromagnético, longitud de onda ( $\lambda$ ) en metros.

## “El mechero Bunsen del siglo XXI”

En contraste con el calentamiento convencional, la energía de microondas permea a través del vidrio siendo absorbida por las moléculas de la reacción (Figura 4). Consecuentemente, es posible para esas moléculas estar a mayores temperaturas en poco tiempo, con un calentamiento interno superior a  $10^{\circ} \text{C/s}$ .

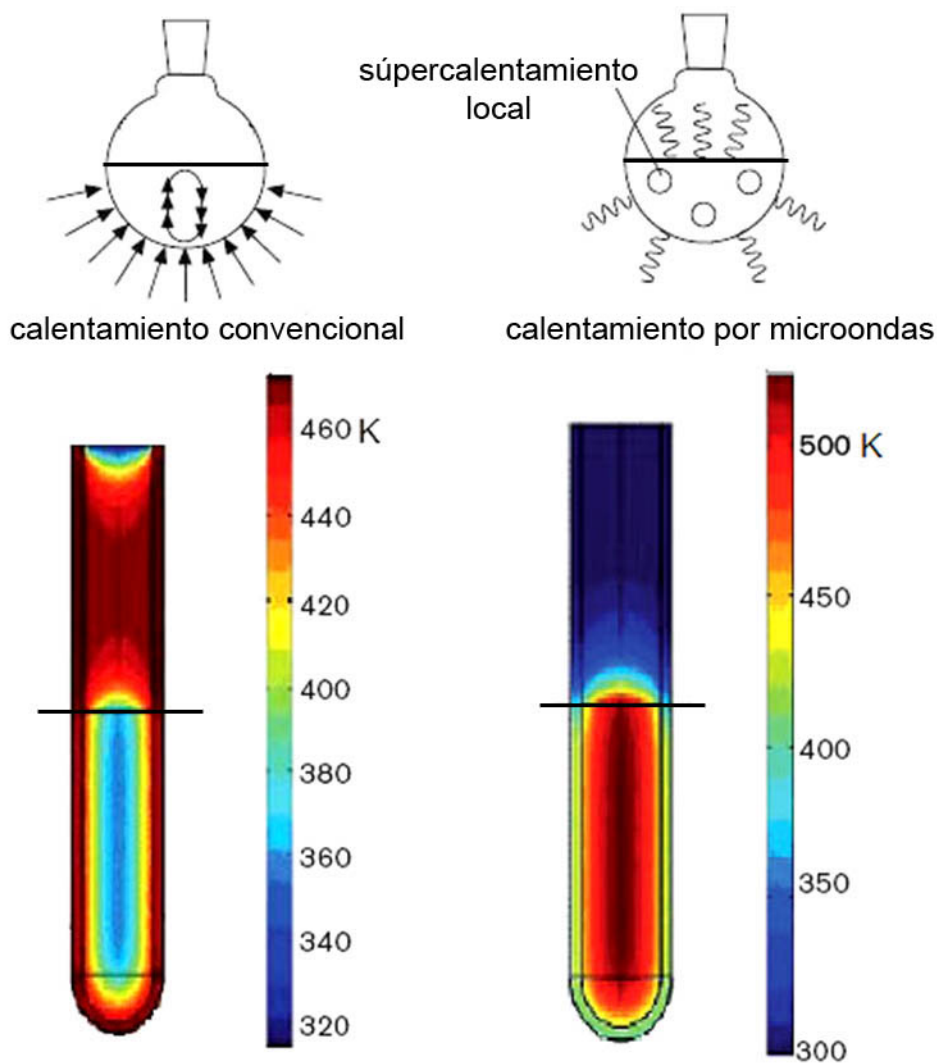


Figura 14. Calentamiento convencional (izq.) y calentamiento con microondas (der.).

El efecto térmico resulta de la tendencia del disolvente y los dipolos eléctricos de las moléculas reactantes a alinearse rápidamente con el campo eléctrico oscilante, induciendo una disipación de energía en forma de calor a través de la fricción molecular. Esta habilidad está determinada por la polaridad de las moléculas.<sup>33</sup>

### **Síntesis orgánica asistida por microondas (SOAM).**

El uso de radiación con microondas como fuente de calentamiento es bastante atractivo para aplicaciones químicas, y en particular de la Química Verde, pues se caracteriza por condiciones de reacción regulables, tiempos de reacción más cortos y rendimientos más altos.

Adicionalmente, se ha discutido la existencia del llamado “efecto microondas” que sería la interacción dipolo-dipolo de las moléculas con el campo eléctrico de las microondas permitiendo reducir la energía de activación de la reacción al aumentar la probabilidad de contacto entre las áreas reactivas, el cual es controversial y debatido entre los químicos.<sup>33</sup>



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una problemática para el departamento de Química Orgánica es su elevada matrícula, lo que evidentemente se refleja en el gasto de reactivos y la necesidad de dividir el tiempo para experiencias de laboratorio entre un mayor número de grupos de estudiantes, de forma que las prácticas cuentan con menos tiempo para ser realizadas.

Los Químicos de Alimentos llevan como materia obligatoria Química Orgánica Heterocíclica, debido a la relevancia de este tipo de compuestos en los alimentos, a los que imparten aroma y sabor tanto frescos como procesados. Entre los temas estudiados en la parte teórica se encuentra la formación de pirazinas, ejemplificada mediante la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina. Esta práctica se realiza de forma general mediante calentamiento convencional en baño maría durante el tiempo necesario únicamente para disolver los reactivos en etanol y sin usar catálisis, obteniéndose muy bajos rendimientos y una calidad de producto altamente cuestionable.

Esto nos ha hecho considerar la necesidad de revisar y reestructurar las técnicas de las prácticas del programa experimental de Química Orgánica Heterocíclica intentando que puedan ser concluidas en tiempos más cortos, de preferencia a menor costo y evitando el injustificado uso de energía y agua pero sin perder su enfoque y nivel académico. Se encuentra en la Química Verde una opción para realizar estas modificaciones y además, cómo es el propósito de ella, hacerlas amigables con el medio ambiente desde su diseño, utilizando reactivos y disolventes de muy baja toxicidad y fácil manejo, así como novedosas formas de catálisis, que disminuyen el tiempo de reacción y en ocasiones la energía empleada para llevar a cabo las síntesis. El escalamiento de las prácticas a nivel micro, nos permite reducir en gran medida la cantidad necesaria de reactivos y disolventes y por tanto la inversión económica, así como restringir la exposición de los alumnos a la toxicidad de estos factores.

Con base en lo expuesto se ha buscado en este trabajo proponer métodos de obtención de la 2,3-difenilquinoxalina que permitan obtener altos rendimientos, con bajos costos, menor generación de residuos, mínimo empleo de energía y agua, así como realización de procedimientos de forma segura y funcional.

Este nuevo paradigma de la Química ha venido empleándose tanto en el entorno industrial como en el académico por lo que se considera además altamente significativo que al mismo tiempo que el alumno cursa el laboratorio de Química Orgánica Heterocíclica se lleva un conocimiento básico de lo que es la Química Verde.

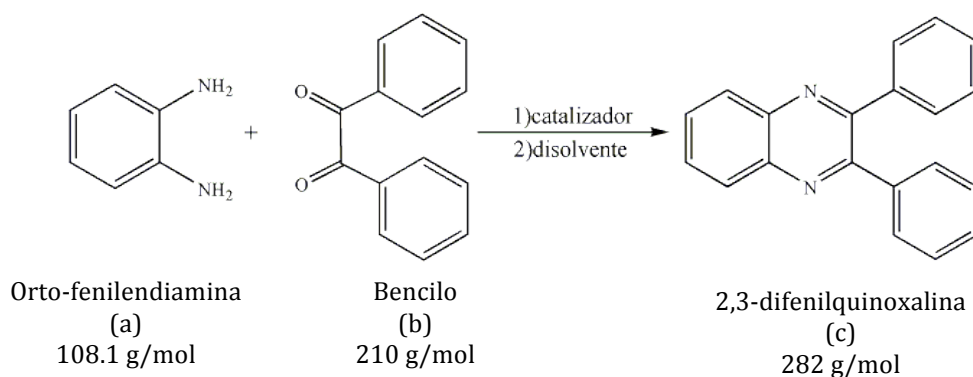
## **OBJETIVO GENERAL**

- Desarrollar una metodología novedosa para la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina, aplicando algunos de los principios de la química verde.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Establecer las condiciones óptimas de reacción, estableciendo el catalizador, fuente de energía y tiempo adecuados que nos ofrezca mayores rendimientos, menores costos, menor generación de residuos, mínimo empleo de energía y agua, así como realización de procedimientos de forma segura y funcional.
- Analizar la viabilidad de su aplicación como práctica en el curso de Química Orgánica Heterocíclica.

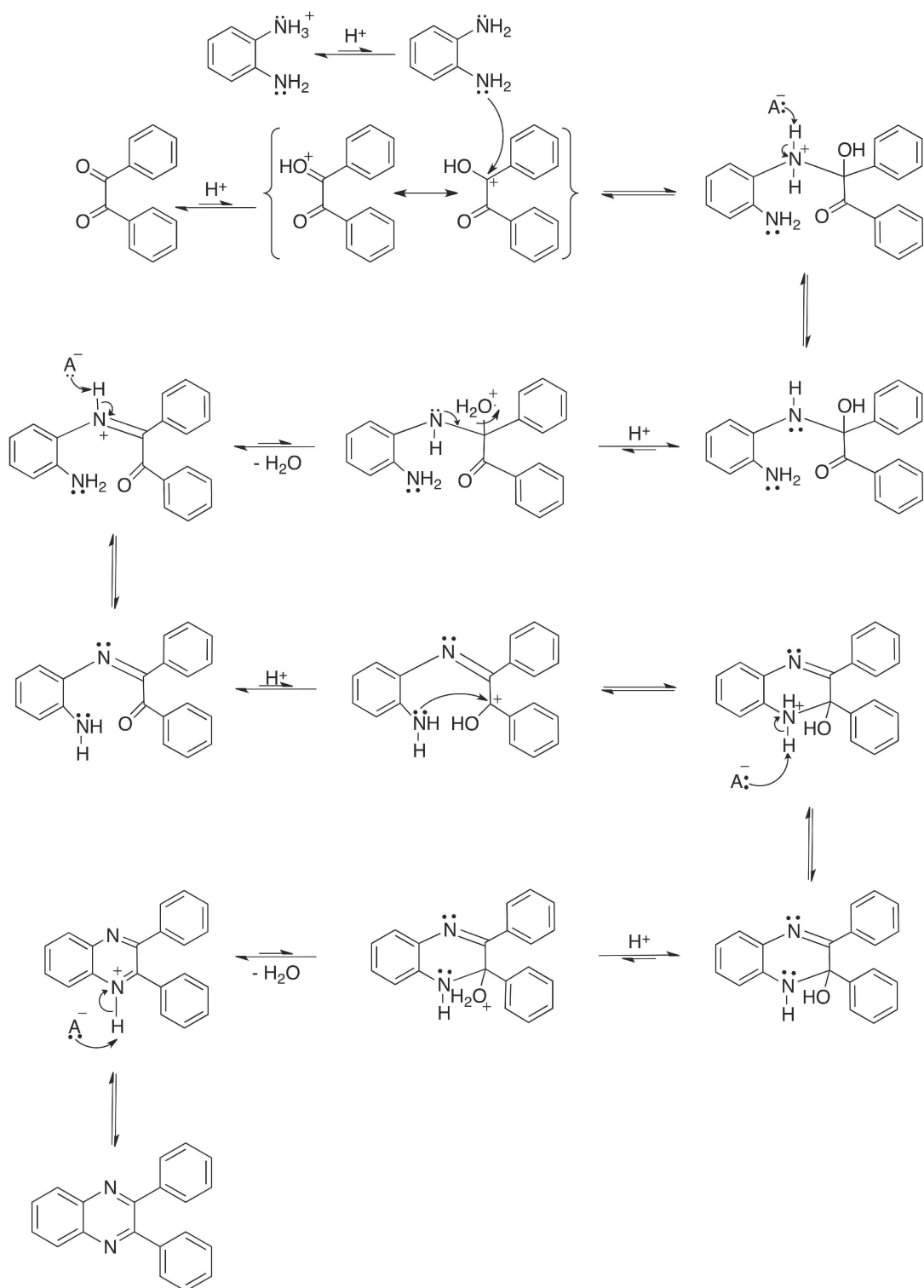
## REACCIÓN GENERAL.



La ciclocondensación entre o-fenilendiamina y bencilo para formar la 2,3-difenilquinoxalina posee una EA del 89%. Es decir, el 89% de los átomos de los reactivos se emplean para formar el producto deseado. Este es un valor elevado y muy aceptable, que además no va a variar para ninguno de los procesos pues las modificaciones se hacen precisamente sobre el proceso que recordemos no es evaluado por la AE.

$$EA = \frac{282 \text{ g/mol}}{210 \text{ g/mol} + 108.1 \text{ g/mol}} \times 100 = 88.65\% \approx 89\%$$

## MECANISMO DE REACCIÓN. CATÁLISIS ÁCIDA.



Esquema 2. Mecanismo de reacción de la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina usando catálisis ácida.

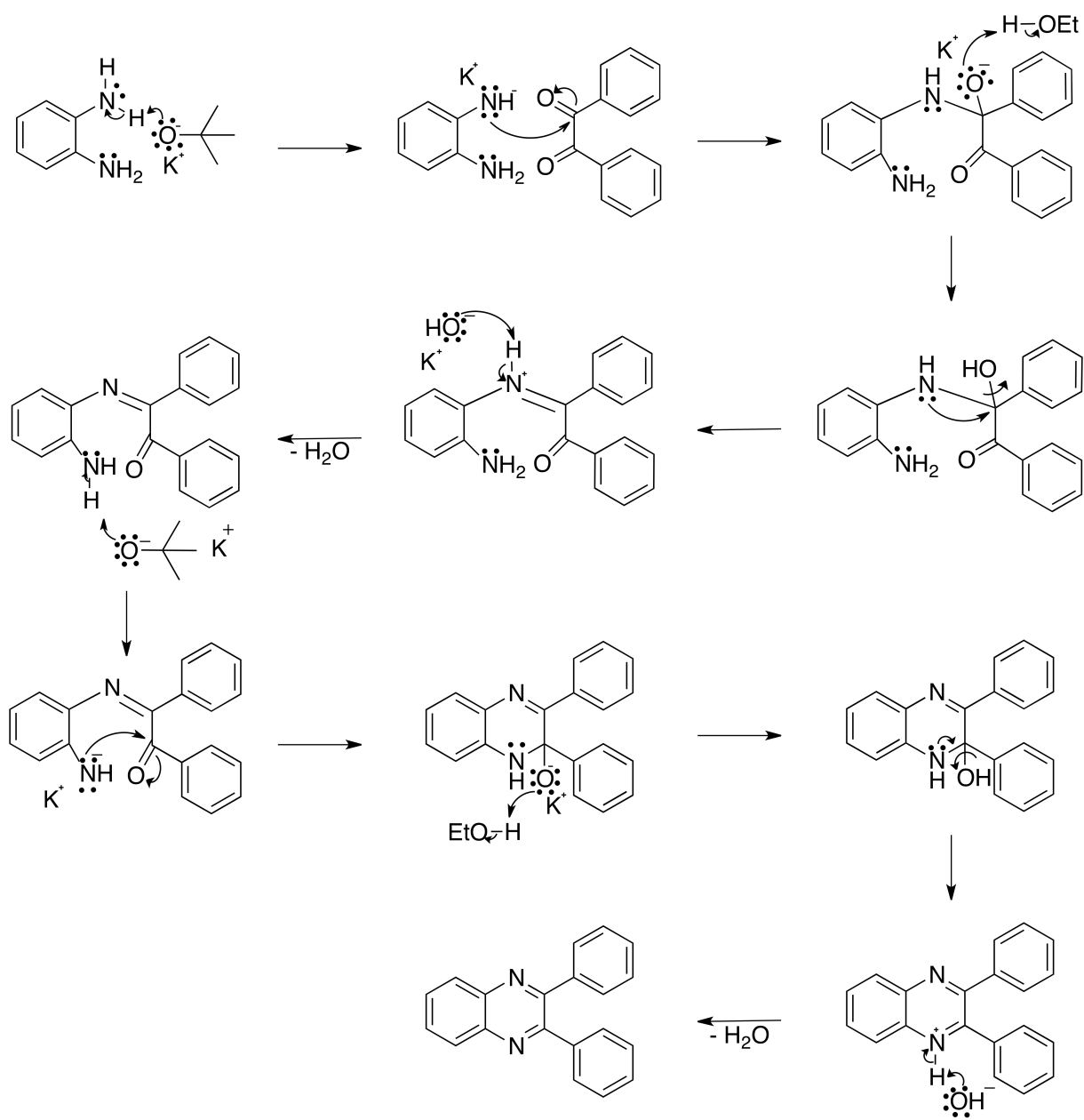
La catálisis ácida produce la protonación de algunas moléculas de cetona, aumentando la electrofilia del C carbonílico. El mecanismo de la reacción se inicia con la adición nucleofílica de la amina al C del grupo carbonilo. A continuación, la desprotonación de la amina, conduce a un producto inestable denominado carbinolamina que se convierte finalmente en la imina por protonación seguida de pérdida de agua. El proceso se repite con la amina y el carbonilo restantes para terminar la formación del heterociclo.

El pH del medio es crucial en el proceso de formación de la imina. El segundo paso, el de formación de la carbinolamina, está catalizado por el ácido. Sin embargo, si el medio es demasiado ácido, la amina se protona completamente y se convierte en un catión amonio perdiendo su nucleofilia e inhibiéndose el primer paso del mecanismo.

### **MECANISMO DE REACCIÓN. CATÁLISIS BÁSICA.**

La basicidad del *t*-BuOK ( $pK_a=17$ ) es bastante superior que la de la *o*-fenilendiamina (OPD) ( $pK_a=4.57$ ) por lo que se plantea que el  $t - BuO^-$  sustrae un protón de uno de los grupos amino de la OPD, que ante la diferencia de basicidades actúa como un ácido de Lewis. Procede el ataque nucleofílico del N sobre el C del grupo carbonilo iniciándose la protonación del O y la desprotonación de la amina para formar la carbinolamina que se convierte finalmente en la imina por protonación seguida de pérdida de agua. El proceso se repite con la amina y el carbonilo restantes para terminar la formación del heterociclo.

Habría la posibilidad de que la OPD pudiera atacar a uno de los grupos carbonilo del bencilo y así iniciarse el proceso de la síntesis.



Esquema 3. Mecanismo de reacción de la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina usando *t*-BuOK como catalizador.

## **PARTE EXPERIMENTAL**

Se probaron las síntesis modificando las condiciones de calentamiento, utilizando baño María, radiación con microondas (MO) y a temperatura ambiente (TA), así como probando siete diferentes catalizadores: yodo ( $I_2$ ), tertbutóxido de potasio (t-BuOK), ácido cítrico (AC), vitamina B<sub>1</sub> (VB<sub>1</sub>), sacarina, fenol y Montmorillonita (MO-K10).

### **MÉTODO GENERAL**

Se pesaron 0.125g (1.16 mmol) de o-fenilendiamina y 0.250g (1.19 mmol) de bencilo y 10% mol del catalizador, se pulverizaron en mortero y se mezclaron. Se trasvasaron a un matraz redondo de fondo plano de 25 mL, se adicionó el disolvente y se agitó, calentó o dejó en reposo por el tiempo determinado, de acuerdo a la técnica seleccionada. Al terminar el tiempo de reacción se filtró al vacío el producto, se purificó por recristalización de EtOH, se secó y se determinó se punto de fusión (pf).

Se determinaron los tiempos de reacción dando seguimiento a su avance mediante cromatografía en capa fina (ccf). Una vez obtenido el producto se verificó su pureza mediante cromatografía en capa fina y su punto de fusión. Su estructura se confirmó mediante espectroscopia de IR y RMN  $^1H$  y  $^{13}C$ .

### **Disolventes**

El disolvente más utilizado fue el etanol, el cual se utilizó directamente (sin destilar) con la misma pureza que se usa en los laboratorios (96%).

Cuando el producto requería enjuagarse se utilizó el agua destilada proporcionada por el laboratorio.

En el método en que se usó yodo como disolvente, el yodo se disolvió en dimetil sulfóxido (DMSO) marca... utilizado directamente.

Para el método usando MO-K10 como catalizador el producto se disolvió en acetato de etilo, el cual fue destilado en el laboratorio y se recupera por destilación.

## **Reactivos**

Bencilo QP Sigma Aldrich

*Orto*-fenilendiamina QP Sigma Aldrich

Yodo QP Resublimado Merck

*Terc*-butóxido de potasio QP Sigma Aldrich

Ácido cítrico QP

Vitamina B<sub>1</sub> QP Sigma Aldrich

Sacarina QP SOQUIMEX

Fenol QP JVC

Montmorillonita K10 QP marca Sigma Aldrich

\*A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos fueron utilizados directamente sin realizarles ningún proceso.

## **Equipo**

Material de vidrio semi-micro escala marca Quickfit.

Para realizar el calentamiento mediante radiación de microondas se utilizó un horno de microondas doméstico marca Panasonic Inverter con una potencia máxima de 1250 W.

Para determinar los puntos de fusión se utilizó un parato Fisher-Johns con escala de 0° a 300°C, y se reportan sin corrección.

## **Placas**

Para realizar las cromatografías en capa fina (ccf) se utilizaron placas de silica gel soportada sobre aluminio y se corrieron utilizando etanol 96% como eluyente obteniéndose un R<sub>f</sub> promedio de 0.71.

## **Análisis**

La espectroscopía de IR y RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se realizó en la USAI en los equipos:

- Espectroscopía IR: espectrofotómetro de FTIR / FIR SPECTRUM 400.
- Espectroscopía RMN: 400 - MR, 400 – S.



## **Variables**

Tiempo: Se probó experimentalmente el tiempo óptimo de reacción, es decir, aquel en que se obtiene la mayor cantidad de producto. Estos tiempos son expresados en horas (h), minutos (min) o segundos (s) según el caso.

\*Los símbolos usados para las unidades de medida son los estipulados por la NOM-008-SCFI-2002. Sistema General de Unidades de Medida.<sup>34</sup>

## **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis de varianza para determinar si existe o no diferencia significativa entre los datos obtenidos de las experiencias de laboratorio.

## MÉTODO SIN CATALIZADOR

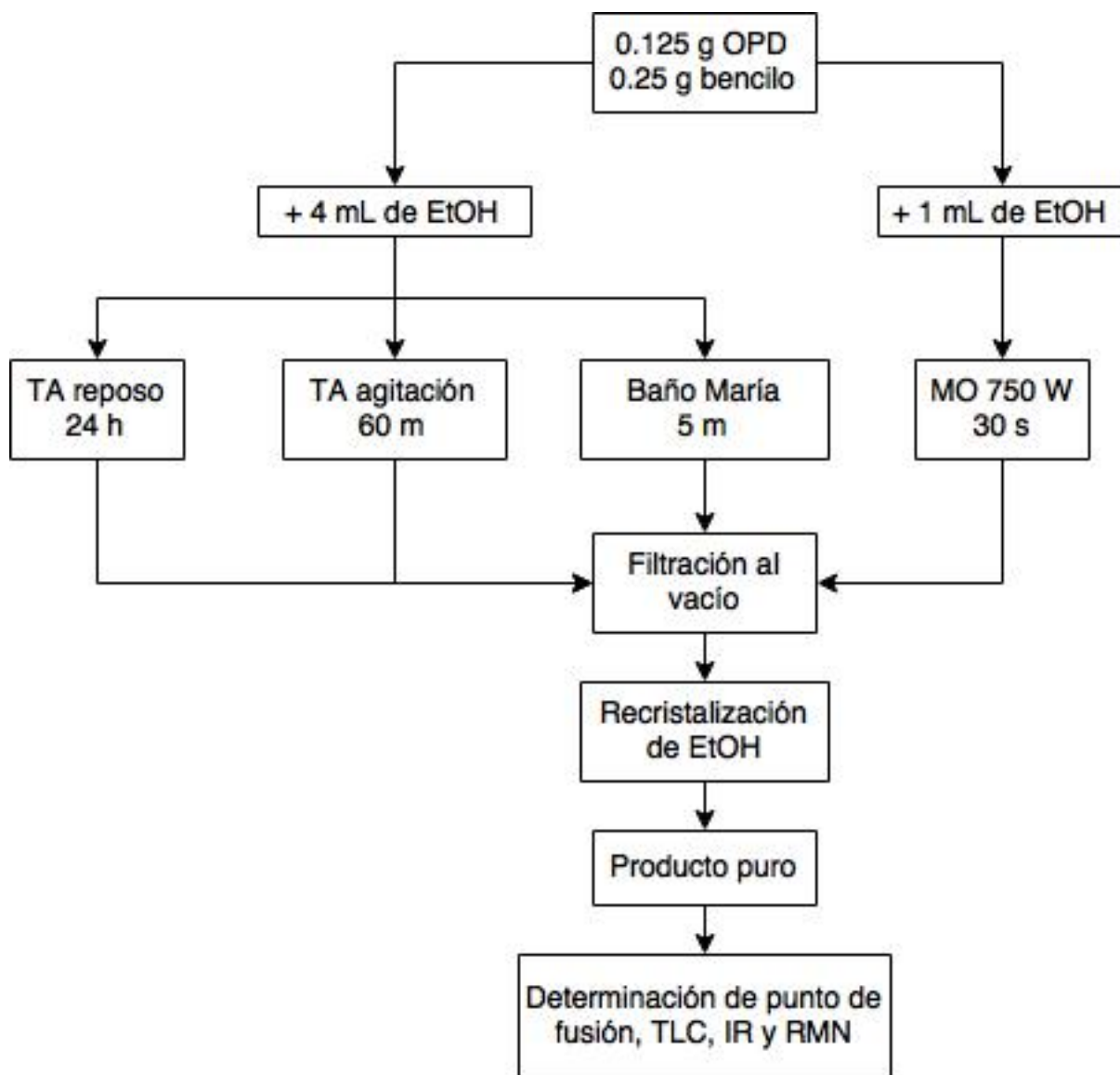


Figura 15. Proceso para la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina sin catalizador.

## MÉTODO USANDO YODO COMO CATALIZADOR.

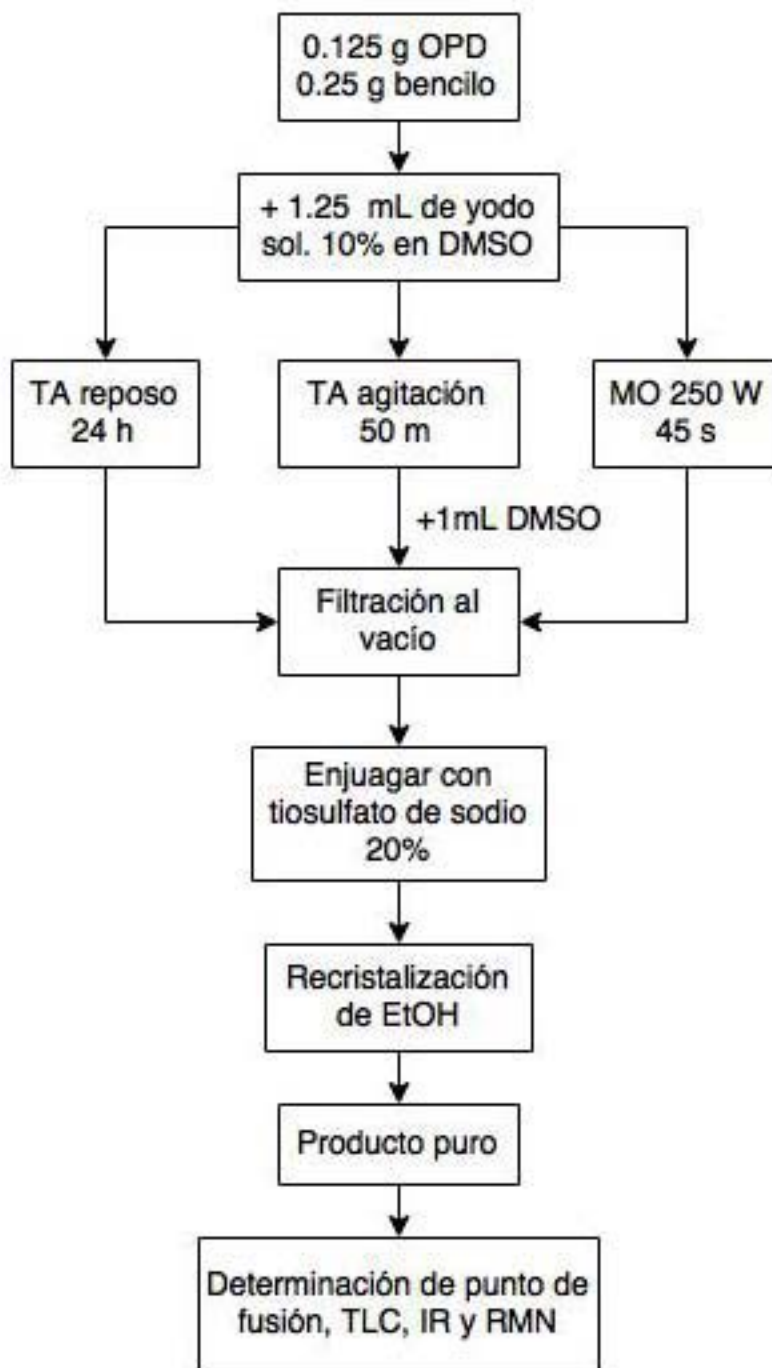


Figura 16. Proceso para la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina utilizando yodo como catalizador.

**MÉTODO GENERAL PARA EL USO DE TERT-BUTÓXIDO DE POTASIO, ÁCIDO CÍTRICO, VITAMINA B<sub>1</sub>, SACARINA Y FENOL COMO CATALIZADOR.**

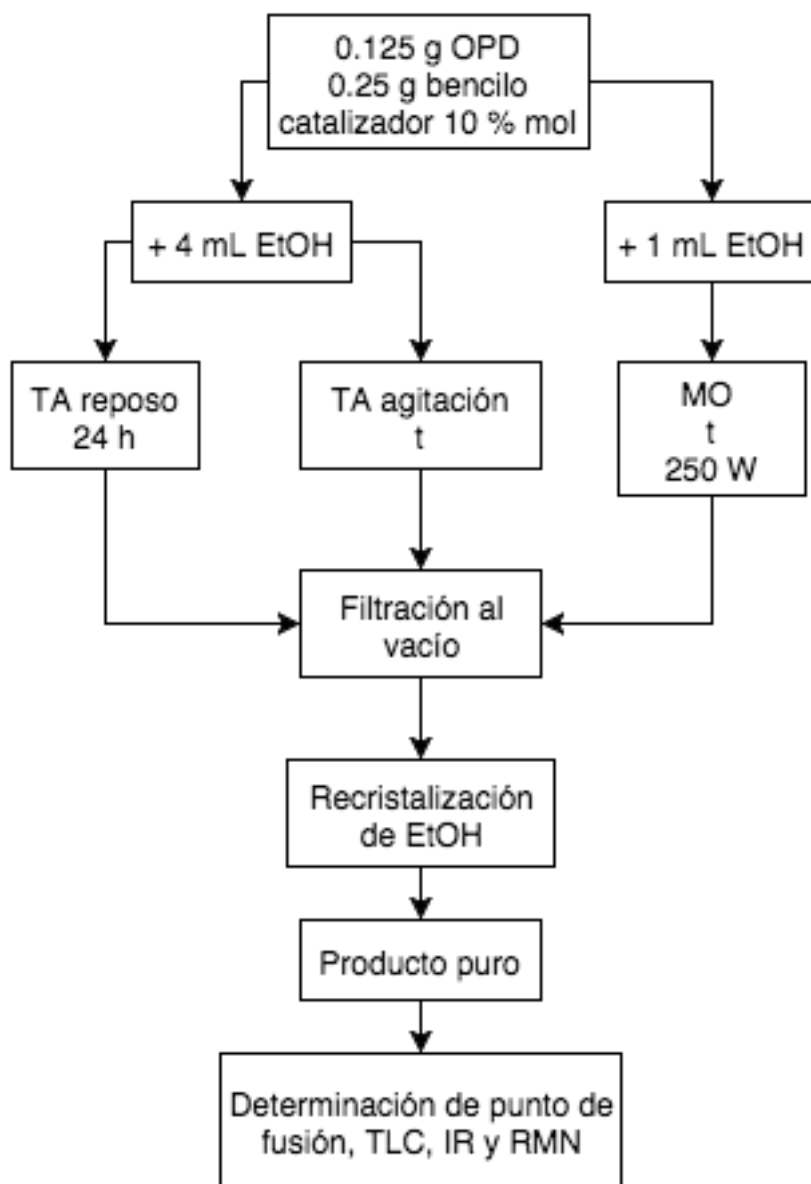


Figura 17. Proceso general para la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina utilizando t-BuOK, ácido cítrico, vitamina B<sub>1</sub>, sacarina o fenol como catalizador.

Los tiempos de reacción para el método general varían en función del catalizador seleccionado, excepto para el método a TA en reposo por 24 h, y se reportan en la tabla no. 4:

Tabla No. 4. Tiempos de reacción empleados para cada catalizador del método general

	t	
	TA agitación	MO
t-BuOK	6 h	15 s
AC	1 h	30 s
VB <sub>1</sub>	40 m	30 s
Sacarina	25 m	15 s
Fenol	20 m	NA

s: segundos  
 m: minutos  
 h: horas  
 NA: no aplica

## MÉTODO USANDO MONTMORILLONITA K10 COMO CATALIZADOR.

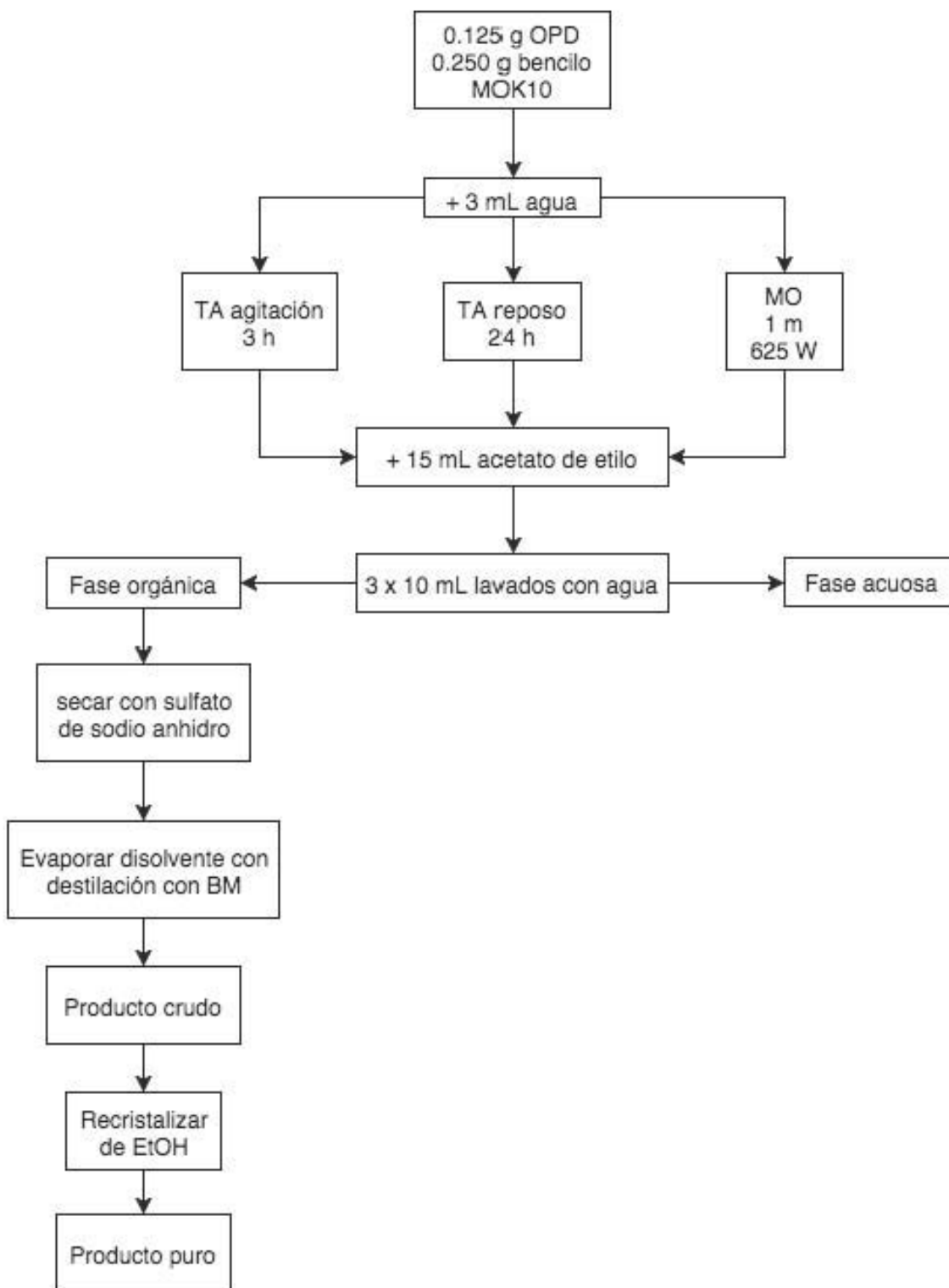


Figura 18. Proceso para la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina utilizando montmorillonita K10 como catalizador.

## FACTOR E

No se pudieron obtener durante la parte experimental los datos necesarios para calcular el factor E de cada proceso. Sin embargo, analizando el número de desechos generados por cada proceso podemos de forma teórica jerarquizarlos en función de qué tan ecológicos serían.

Si observamos el número de operaciones unitarias realizadas en cada proceso en que se producen desechos podemos organizarlos como se ejemplifica en el diagrama 8. Siendo el proceso que usa MO-K10 como catalizador aquel que produce mayor cantidad de desechos, después el proceso con yodo y el resto de procesos tienen los mismos pasos en el proceso y producen la misma cantidad de desechos.

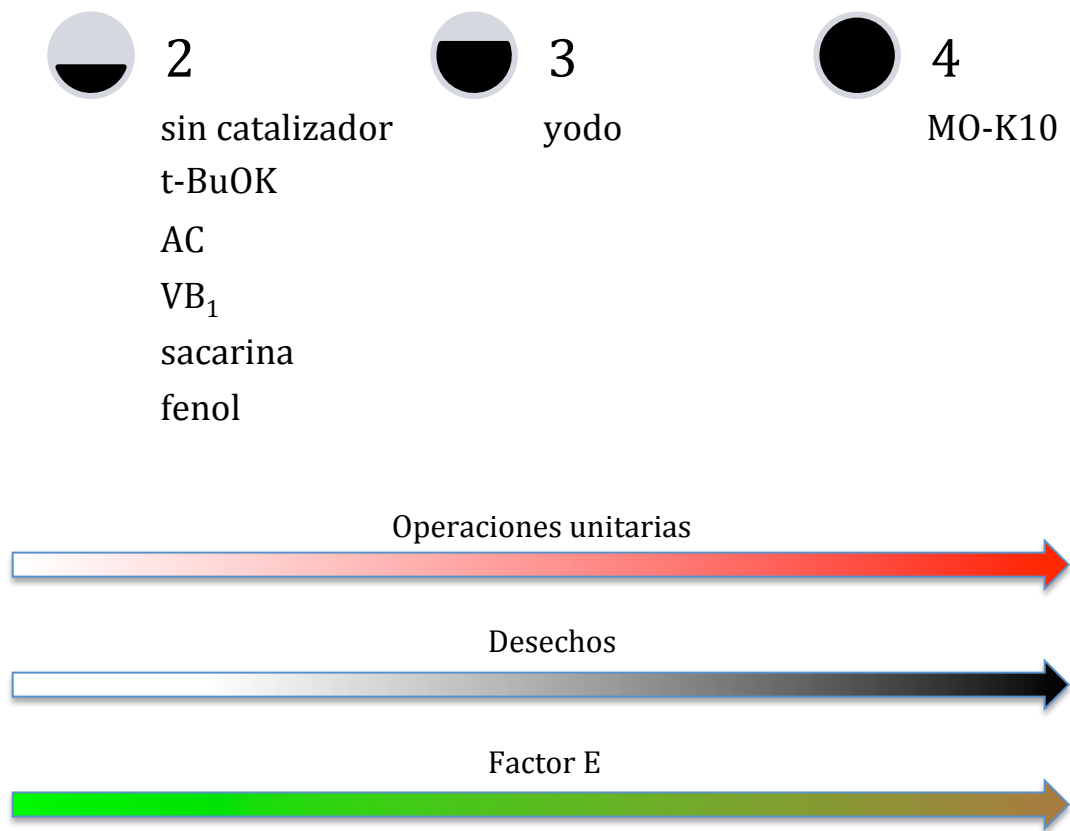


Figura 19. Número de desechos por proceso y su relación con el factor E.

## Resultados y discusión

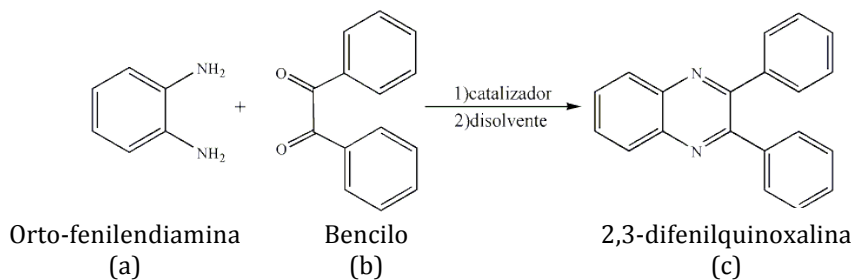


Tabla No. 5. Resultados experimentales de la síntesis de 2,3-difenilquinoxalina.

Entrada	OPD	Bencilo	Catalizador	Condiciones	Tiempo	Quinoxalina	Rendimiento (%)	Pf (°C)
1	a	b	s/c	TA agitación	60 min	c	57	121
2			s/c	TA reposo	24 h		78	121
3			s/c	Baño María	5 min		77	122
4			s/c	MO 750 W	30 s		69	120
5			Yodo	TA agitación	50 min		95	121
6			Yodo	TA reposo	24 h		80	120
7			Yodo	MO 250 W	45 s		93	123
8			t-BuOK	TA agitación	8 h		84	121
9			t-BuOK	TA reposo	24 h		78	120
10			t-BuOK	MO 250 W	15 s		86	121
11			AC	TA agitación	60 min		88	120
12			AC	TA reposo	24 h		84	121
13			AC	MO 250 W	30 s		92	123
14			VB1	TA agitación	40 min		81	122
15			VB1	TA reposo	24 h		88	121
16			VB1	MO 250 W	30 s		97	123
17			Sacarina	TA agitación	25 min		78	120
18			Sacarina	TA reposo	24 h		86	121
19			Sacarina	MO 250 W	15 s		95	120
20			MO-K10	TA agitación	3 h		35	119
21			MO-K10	TA reposo	24 h		16	
22			MO-K10	MO 625 W	60 s		39	117
23			Fenol	TA agitación	20 min		67	80
24			Fenol	TA reposo	24 h		92	120

s: segundos  
min: minutos  
h: horas



## **ANÁLISIS DE PROCESOS EXPERIMENTALES**

### **Sin catalizador**

En el método sin catalizador, con agitación magnética, se observó un rendimiento promedio de 57% tras una hora de agitación, se puede considerar un rendimiento bajo, en razón del tiempo invertido.

En el procedimiento mediante calentamiento con baño María, durante 5 minutos a temperatura de ebullición, como era de esperar aumentó el rendimiento a un 85%, el cual es un rendimiento bueno y obtenido en un tiempo de reacción corto.

Mediante la síntesis realizada manteniendo la mezcla de reacción en reposo durante 24 h, se obtuvo un rendimiento de 79%, el cual no obstante ser menor que el obtenido con calentamiento convencional, posee la ventaja de obtenerse a TA y en reposo, es decir sin inversión en costo de recursos no renovables.

Cuando la mezcla de reacción se calentó aplicando radiación de MO a 750 W de potencia durante 30 s se obtuvo un rendimiento del 66%, el cual no es considerado un rendimiento aceptable.

### **Yodo**

Al usar yodo como catalizador en solución en DMSO a TA, con agitación, podemos observar el efecto deseado pues en 50 min se obtiene un rendimiento promedio de 95%, el cual duplica el rendimiento alcanzado sin catalizador y en un tiempo 10 min menor.

Al realizar la reacción con la misma forma de catálisis en reposo por 24 h, el rendimiento es menor al 80%.

Al aplicar calentamiento con MO, se abatió el tiempo de reacción a 45 s, empleando una potencia de 250 W, la cual es un tercio de la utilizada sin emplear catalizador, manteniendo altos rendimientos, 93% promedio.

El método mediante calentamiento con MO presenta ciertas ventajas que lo hacen más recomendable, desde la perspectiva de la Química Verde, al realizarse en un tiempo significativamente menor, lo que implica una menor inversión energética; y el uso de menor cantidad de disolvente. Estas diferencias en tiempo y volumen de disolvente utilizado se observan en todos los procesos en que se usó calentamiento con MO.

Los métodos utilizando yodo como catalizador, como se explicó al analizar sus pasos, poseen un factor E ligeramente mayor a la mayoría de las técnicas pues requieren un lavado con tiosulfato de sodio para poder eliminar el yodo en su forma de sal soluble, lo que lógicamente genera un desecho más. Cabe mencionar que aún con el lavado y presentando el punto de fusión esperado, el producto presenta un color pardo.

### **Tert-butóxido de potasio**

Al utilizar el t-BuOK como catalizador a TA, se obtiene un rendimiento que si bien es aceptable (84%), se requieren 8 h de agitación magnética, lo que no es coherente con el objetivo de evitar o reducir el uso de energía.

Al realizar esta misma catálisis en reposo por 24 h a TA se obtiene un rendimiento menor 78%, pero sin inversión en energía y agua.

Al utilizar radiación de MO para calentar el medio de reacción se obtuvo un rendimiento del 86% en tan sólo 15 s aplicando baja potencia (250 W). Este último es el único método, usando t-BuOK como catalizador, que puede recomendarse pues se obtiene un rendimiento alto en corto tiempo de reacción. Este catalizador en general parece ser menos recomendable que el yodo, en razón de rendimiento y tiempo de reacción. Sin embargo, se sugeriría utilizarlo como ejemplo de la intervención de un catalizador básico en la reacción más que en razón de la eficiencia del proceso.

## **Ácido cítrico**

Usando AC como catalizador y agitando a TA por una hora, se obtuvo un rendimiento del 88%, que aún considerándolo un buen rendimiento no disminuye el tiempo de reacción.

Dejando la mezcla de reacción en reposo por 24 h, se obtuvo un rendimiento muy cercano al anterior 84%, siendo la principal diferencia la no inversión de energía y agua.

Mediante calentamiento con MO se elevó el rendimiento a 92% en un tiempo de reacción de 30 s a 250 W de potencia.

## **Vitamina B<sub>1</sub>**

Empleando VB<sub>1</sub> como catalizador a TA y con agitación, se reduce el tiempo de reacción a 40 m obteniéndose un rendimiento del 81%, que no es el más alto obtenido con catálisis a TA pero sí en el que se requiere menor tiempo de reacción. A diferencia de los catalizadores usados antes de este, al dejar la reacción en reposo el rendimiento es superior que usando agitación (88%).

Utilizando el mismo catalizador y aplicando calentamiento con MO a 250 W de potencia por 30 s, se elevó el rendimiento a 97%. Lo que nos permite considerar que tanto el tiempo como la potencia aplicada son condiciones que no afectan a la VB<sub>1</sub>, la cual como sabemos es termosensible.

## **Sacarina**

Usando sacarina y agitación a TA el tiempo de reacción es de 25 min, y disminuye el rendimiento al 78% en promedio.

Como en el caso de la vitamina B<sub>1</sub> al usar la sacarina en reposo por 24 h, se observó un aumento en el rendimiento, el que alcanzó un valor del 86%.

Al emplear radiación de MO para calentar la mezcla de reacción por 15 s a 250 W de potencia, se elevó el rendimiento hasta 95%, lo que es muy satisfactorio pues mientras más cortos sean los tiempos de reacción, no sólo se invierte menor energía sino que también se hace un manejo más seguro pues disminuye la posibilidad de evaporación del disolvente utilizado.

## **Fenol**

Al realizar la reacción en reposo por 24 h el rendimiento alcanzado fue del 92% y con un punto de fusión de 120°C.

El fenol podría considerarse un buen catalizador, pero su uso implica peligrosidad y los tiempos de reacción resultan ser muy prolongados. Dada su volatilidad sólo se realizaron las técnicas a TA.

## **Montmorillonita**

Esta arcilla que tiene amplio uso catalítico, no demostró ser útil para nuestra reacción pues sus rendimientos no sólo fueron bajos sino que fueron menores a aquellos obtenidos sin catalizador, por lo que pareciera más bien tener un efecto inhibitorio para nuestra síntesis.

Al mantener la reacción por 3 h de agitación se obtuvo un rendimiento promedio del 35%.

Al dejar la reacción en reposo por 24 h, el rendimiento es todavía menor pues se alcanzó apenas el 16%.

Al calentar la mezcla de reacción con MO aumentando el tiempo a 1 minuto y la potencia a 625 W, se encontró que el mayor rendimiento obtenido fue de apenas 39%.

Esta técnica fue muy atractiva por tratarse de un catalizador heterogéneo con posibilidades de poder reutilizarse y utilizar agua como disolvente, pero al realizar el análisis del método se observan serios inconvenientes puesto que posee el factor E más alto al requerir el uso de disolventes orgánicos en el proceso de extracción del producto y durante la recuperación de estos disolventes por destilación.

Dados los resultados obtenidos para el fenol y la MO-K10, así como por su seguridad y tiempo de reacción, no se les considera técnicas recomendables para su implementación, hasta no hacer un estudio más a fondo de ellas.

## **CONCLUSIONES**

### **SIN CATALIZADOR**

Como conclusión de los resultados obtenidos en las 4 técnicas desarrolladas para la obtención de quinoxalina sin utilizar catalizador, el método recomendable es aquel con calentamiento en baño maría por 5 min, mediante el cual se alcanza el 85% de rendimiento.

### **YODO**

En la técnica utilizando yodo como catalizador, se puede considerar que tanto el método a TA con agitación, como el de calentamiento con MO son equivalentes pues el rendimiento alcanzado varía apenas en un par de unidades porcentuales, siendo del 94% en promedio. Sin embargo, recordando las ventajas que presenta el método con microondas es más recomendable.

### **TERT-BUTÓXIDO DE POTASIO**

De los métodos desarrollados utilizando t-BuOK como catalizador, el más aceptable, más no recomendable, es el que se realizó mediante calentamiento con MO, el cual permitió un buen rendimiento en un tiempo significativamente corto.

### **ÁCIDO CÍTRICO**

Se puede considerar que este catalizador además de cumplir con los parámetros de seguridad, al ser utilizado aplicando calentamiento con MO permite conseguir un rendimiento de producto muy satisfactorio (92%).

## **VITAMINA B<sub>1</sub>**

Al igual que el ácido cítrico la VB<sub>1</sub> presenta su mayor rendimiento al usarla con calentamiento mediante MO, permitiendo llegar casi al 100%, por lo que es evidente se trata de un método muy eficiente.

## **SACARINA**

La sacarina es un catalizador muy seguro, de acuerdo con la determinación del factor Q y al utilizarla con radiación de MO se obtiene un rendimiento del 95% en tan sólo 15 s de reacción.

## **PERSPECTIVAS**

Cualquiera de estas técnicas pueden ser desarrolladas en el campo académico asegurando que los estudiantes obtendrán buenos resultados y principalmente las nociones básicas de la Química Verde, así como conocimientos de técnicas innovadoras en síntesis orgánica.

Para desarrollar estos procesos a nivel macro en un entorno industrial se requiere un análisis de costos detallado para decidir cuál de las técnicas se ajusta mejor a los intereses de un proceso industrial, sin que por ello no sean perfectamente aplicables para esta finalidad.

## APÉNDICE

### ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

#### Interpretación

Las dos señales en 3057 y 3026 evidencian la presencia de insaturaciones de alquenos o aromáticos. Por lo que buscamos señales debajo de 900, encontrando dos muy intensas en 770 y 697 que coinciden con la presencia de fenilos como sustituyentes.

Destaca la presencia de una señal intensa en  $1347\text{ cm}^{-1}$  que se puede considerar resultado de la vibración del enlace C-C del anillo.

Hay 4 señales de baja intensidad entre 1400 y 1500 que coinciden con las vibraciones de los enlaces C-H del núcleo bencénico del anillo de quinoxalina.

Hay 3 señales de mediana intensidad en 1058, 1022 y  $977\text{ cm}^{-1}$  que se pueden atribuir a las flexiones dentro del plano del fenilo y el anillo de quinoxalina.



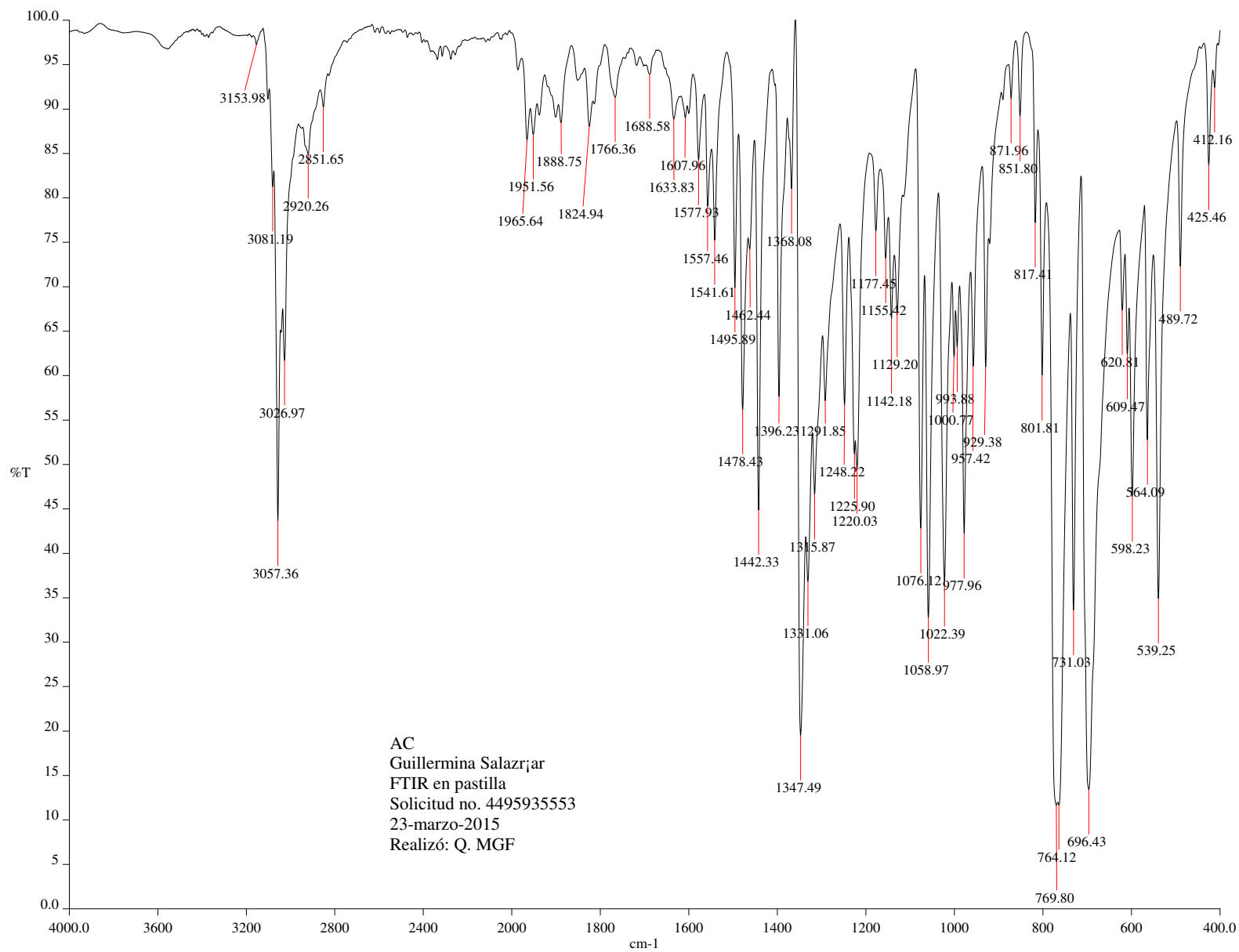


Figura 20. Espectro de infrarrojo para el producto obtenido usando ácido cítrico como catalizador.

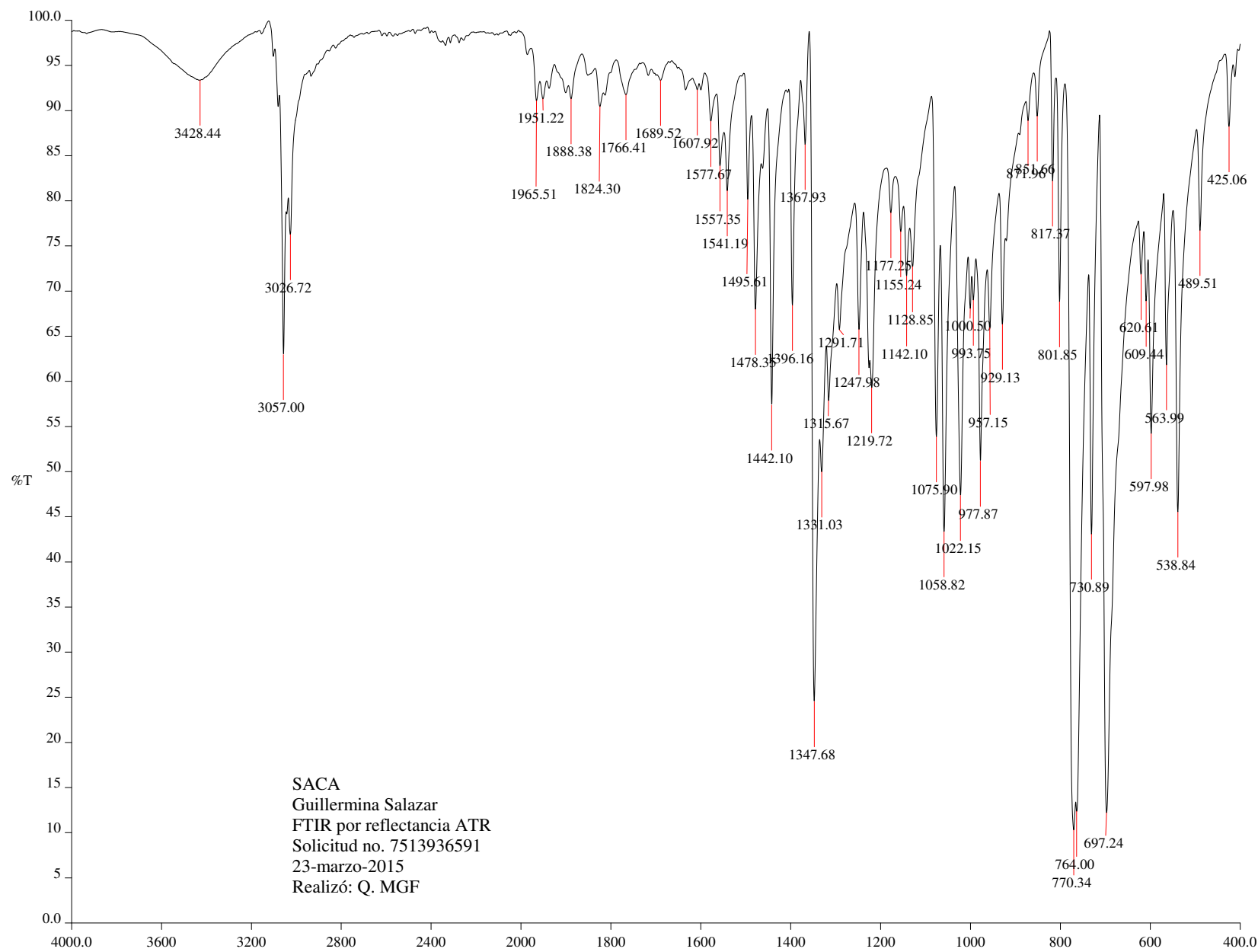


Figura 21. Espectro de infrarrojo para el producto obtenido usando sacarina como catalizador.

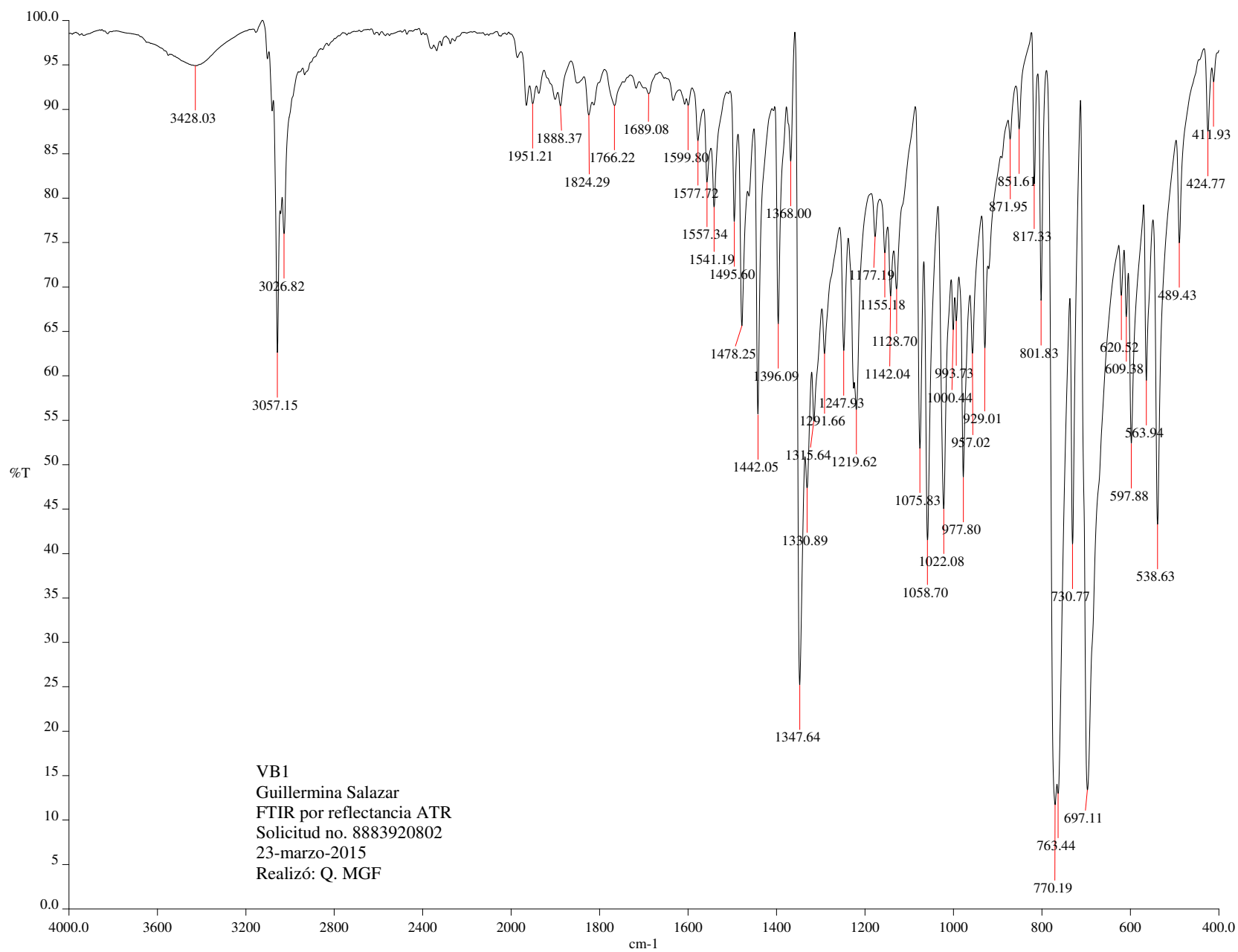
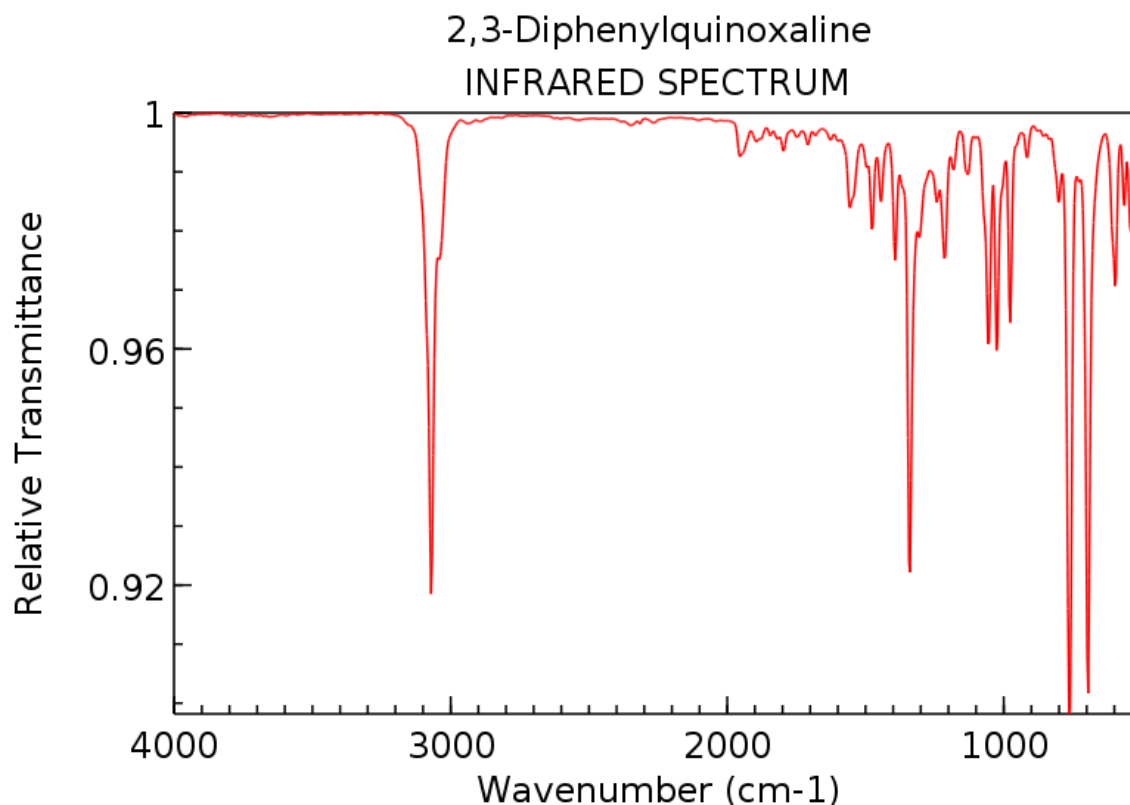


Figura 22. Espectro de infrarrojo para el producto obtenido usando vitamina B<sub>1</sub> como catalizador.

## IR teórico y bibliográfico

En la base de datos del NIST Chemistry Web Book se encuentra un espectro de IR para la 2,3-difenilquinoxalina en el que podemos ver, debido a lo depurado que está, que las principales bandas para identificar la sustancia son:

1. Una banda intensa cercana a  $3100\text{ cm}^{-1}$ .
2. Una banda intensa cercana a  $1350\text{ cm}^{-1}$ .
3. 2 bandas muy intensas, la 1ª un poco superior a  $750\text{ cm}^{-1}$  y la 2ª apenas menor a  $700\text{ cm}^{-1}$ .
4. 3 bandas de baja intensidad entre  $1100\text{ cm}^{-1}$  y  $950\text{ cm}^{-1}$ .
5. Una banda de baja intensidad cercana a  $600\text{ cm}^{-1}$ .



NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

Figura 23. Espectro de infrarrojo teórico para la 2,3-difeniquinoxalina. Base NIST.

Este comparado con un IR teórico de la SDBS presenta las mismas bandas de gran importancia, variando tal vez un poco la intensidad de estas. Destacan en este 4 señales entre  $1400\text{ cm}^{-1}$  y  $1500\text{ cm}^{-1}$ , atribuibles a la vibración del núcleo bencénico, que aparecían con mucho menor intensidad en el espectro anterior.

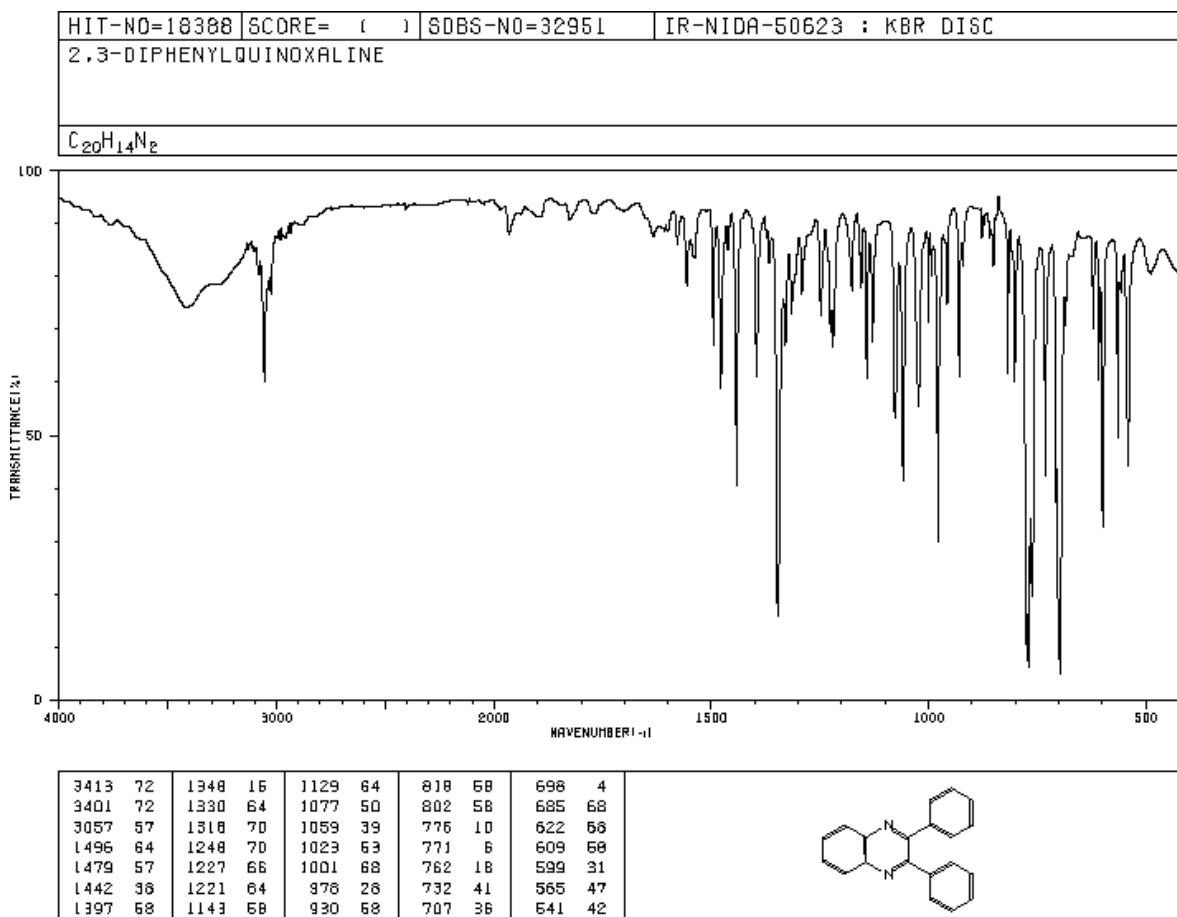


Figura 24. Espectro de infrarrojo teórico para la 2,3-difeniquinoxalina. Base SDBS.

Comparando esto con un estudio realizado por Badawi et. al.<sup>35</sup> Sobre el espectro experimental y teórico de la 2,3-difenilquinoxalina, vemos la presencia de estas señales y su interpretación coincide con la realizada.

Finalmente, de los artículos revisados sobre esta síntesis Heravi también ocupó IR para la identificación de su producto marcando 5 bandas como principales: 3055, 1541, 1345, 768 y 729  $\text{cm}^{-1}$ . Coincidiendo estas señales con nuestros espectros y la bibliografía revisada.

Todos los espectros experimentales poseen las mismas bandas principales, variando tal vez la intensidad entre ellas. Coincidiendo estas con la bibliografía podemos considerar que se trata de la misma sustancia.

## RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PROTÓNICA.

### Teórico

Presenta 4 señales entre 7 y 8.5 ppm . Al estar cerca de 7 podemos decir que existe la presencia de insaturaciones y/o posibles anillos aromáticos. Con un desplazamiento arriba de 7.3 ppm, se considera que son anillos aromáticos con grupos funcionales atrayentes de  $e^-$ .

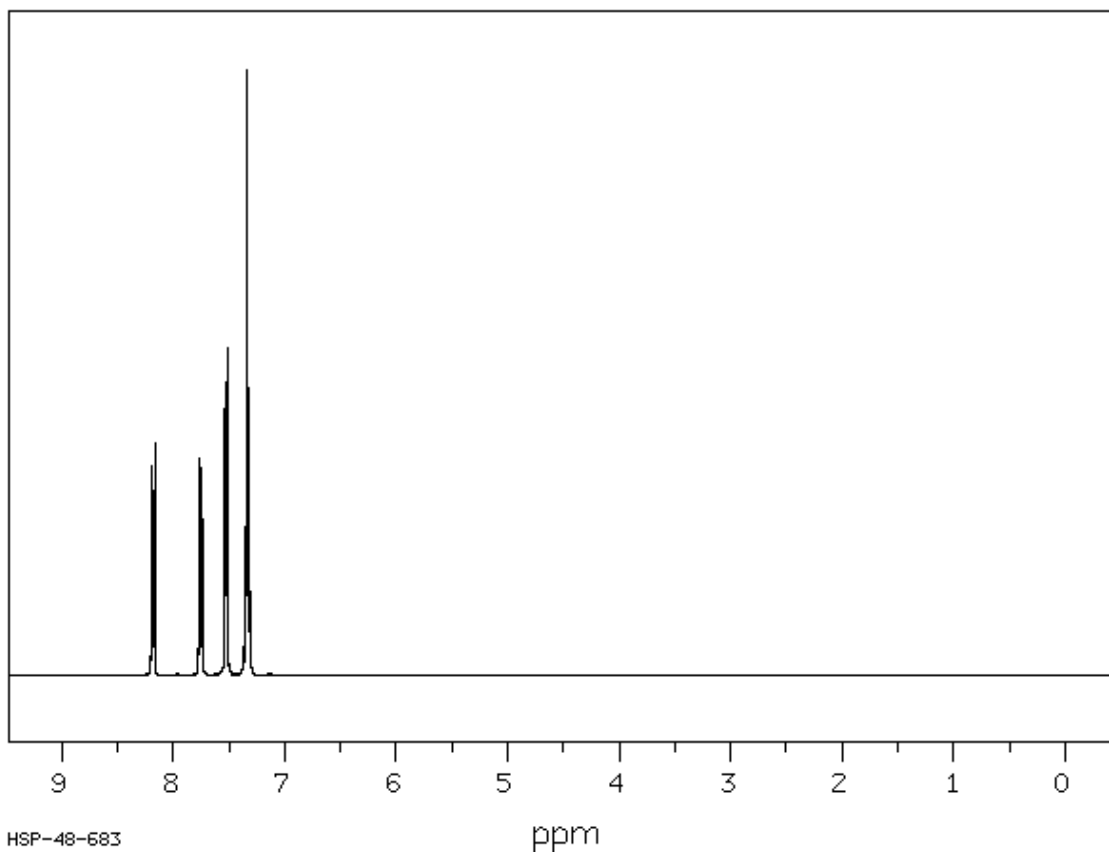


Figura 25. Espectro teórico de resonancia magnética nuclear protónica para la 2,3-difeniquinoxalina.

## Experimental

En los espectros de nuestras muestras observamos las 4 señales pero con más picos cada una. Las dos señales en campo más alto son dos dobles de dobles con simetría que integran para dos H cada uno que corresponderían a los H del anillo de quinoxalina, posiciones 5,6,7 y 8. En específico la señal en campo más alto pertenece a los H en posición 5 y 8 y la que le sigue a aquellos en 6 y 7.

Las otras dos señales no poseen multiplicidad y se reportan como multipletes, 2 de los espectros integran ambos picos juntos para 10 H y el restante si los diferencia, integrando la señal de campo más bajo y menor intensidad para 4 H y la otra para 6 H. Sin duda estos se tratarían de los 10 H de los dos fenilos sustituyentes pero resulta más complicado diferenciar entre ellos para asignar de forma específica las señales.



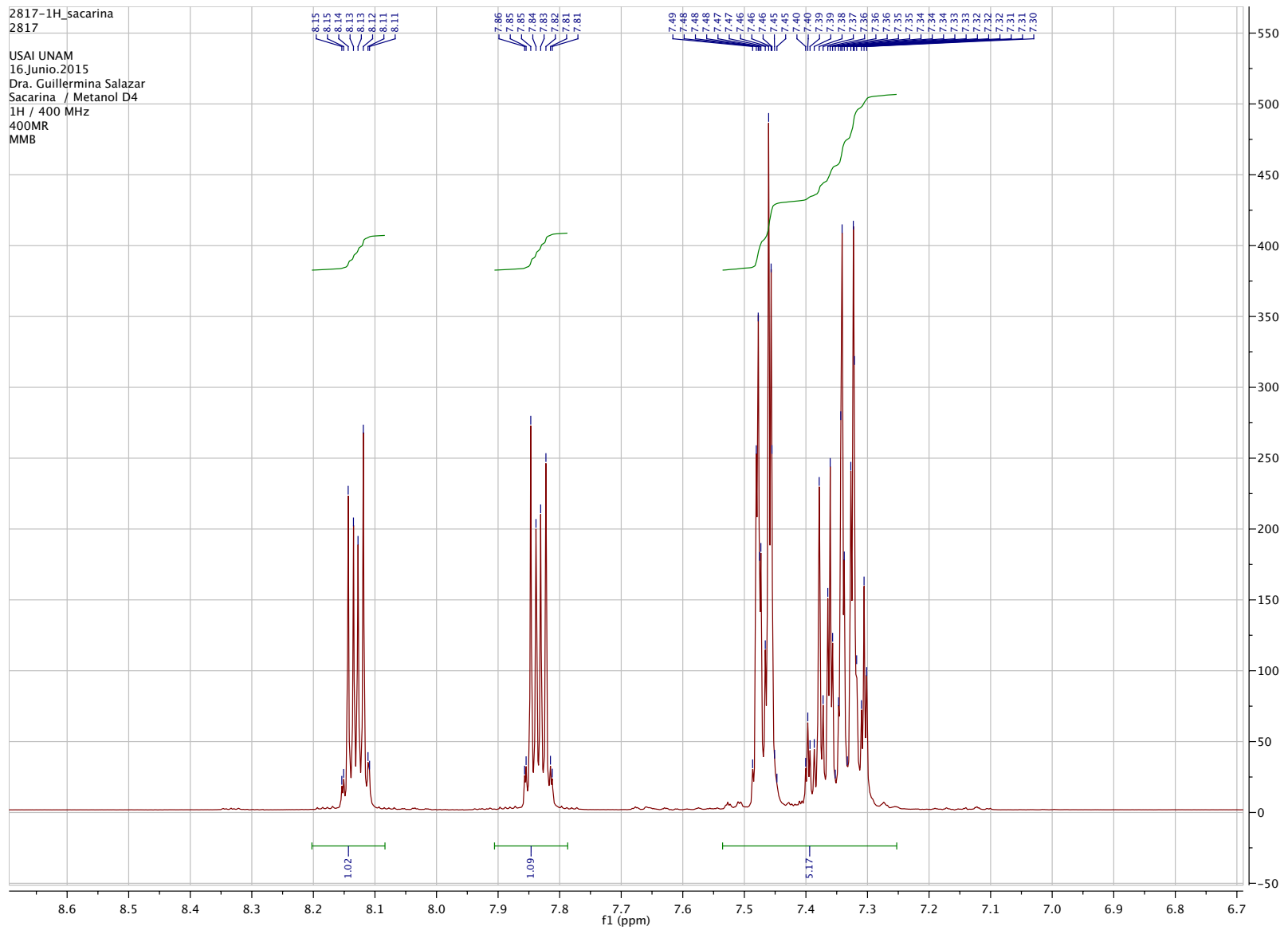
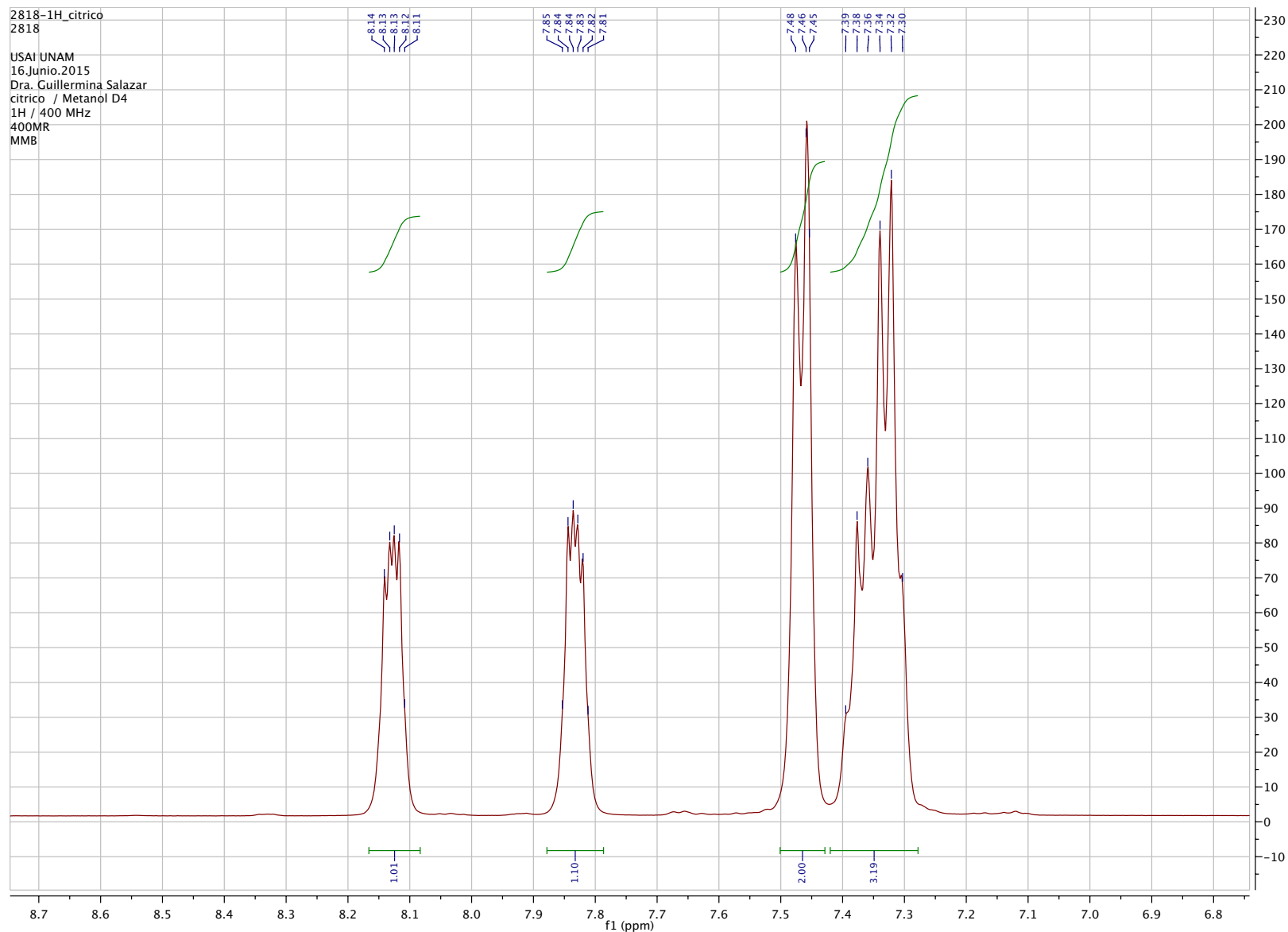


Figura 26. Espectro de RMNH para el producto obtenido usando sacarina como catalizador.

Sacarina 400 MHz/Metanol D<sub>4</sub>

$\delta$ (ppm): 8.11-8.15(dd,2H), 7.81-7.86(dd,2H), 7.3-7.49(m, 10H).



59

Figura 27. Espectro de RMNH para el producto obtenido usando ácido cítrico como catalizador.

Ácido Cítrico 400 MHz/Metanol D<sub>4</sub>

$\delta$ (ppm): 8.11-8.14(dd,2H), 7.81-7.85(dd,2H), 7.45-7.48(d,4H), 7.3-7.39(m,10H).



Estos valores de campo e integración coinciden con los expresados por Zhou y Heravi quienes utilizaron RMN-H para caracterizar sus productos. Por lo que podemos decir se trata del mismo compuesto.

- Zhou (2009) 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$   
 $\delta$ (ppm): 8.21-8.23(m, 2H), 7.82-7.80(m,2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 6H)
- Heravi (2006) 300 MHz/ $\text{CDCl}_3$   
 $\delta$ (ppm): 8.2 (dd, J=3.43, 6.30 Hz, 2H), 7.79 (dd, J=3.43, 6.30 Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.39 (m, 6H).

## RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO 13

### Teórico

Se observan 4 señales. 3 dobletes de baja intensidad, la 1ª un poco mayor de 150 ppm y las otras dos alrededor de 140 ppm; la 4ª señal es un multiplete de alta intensidad alrededor de 130 ppm.

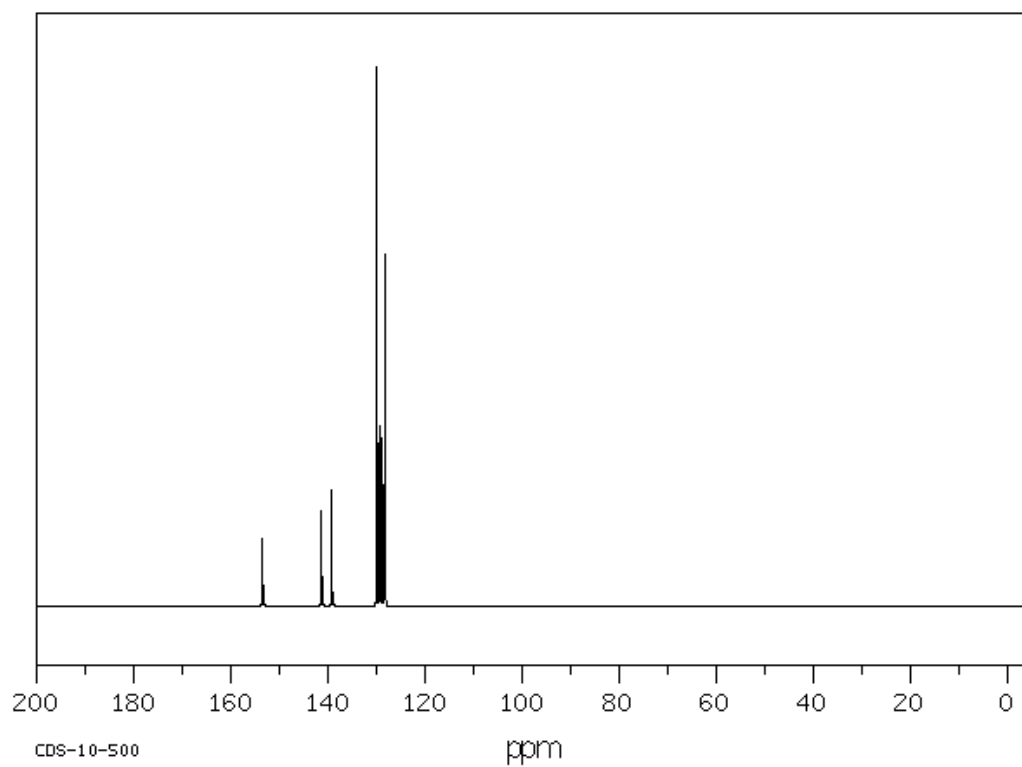
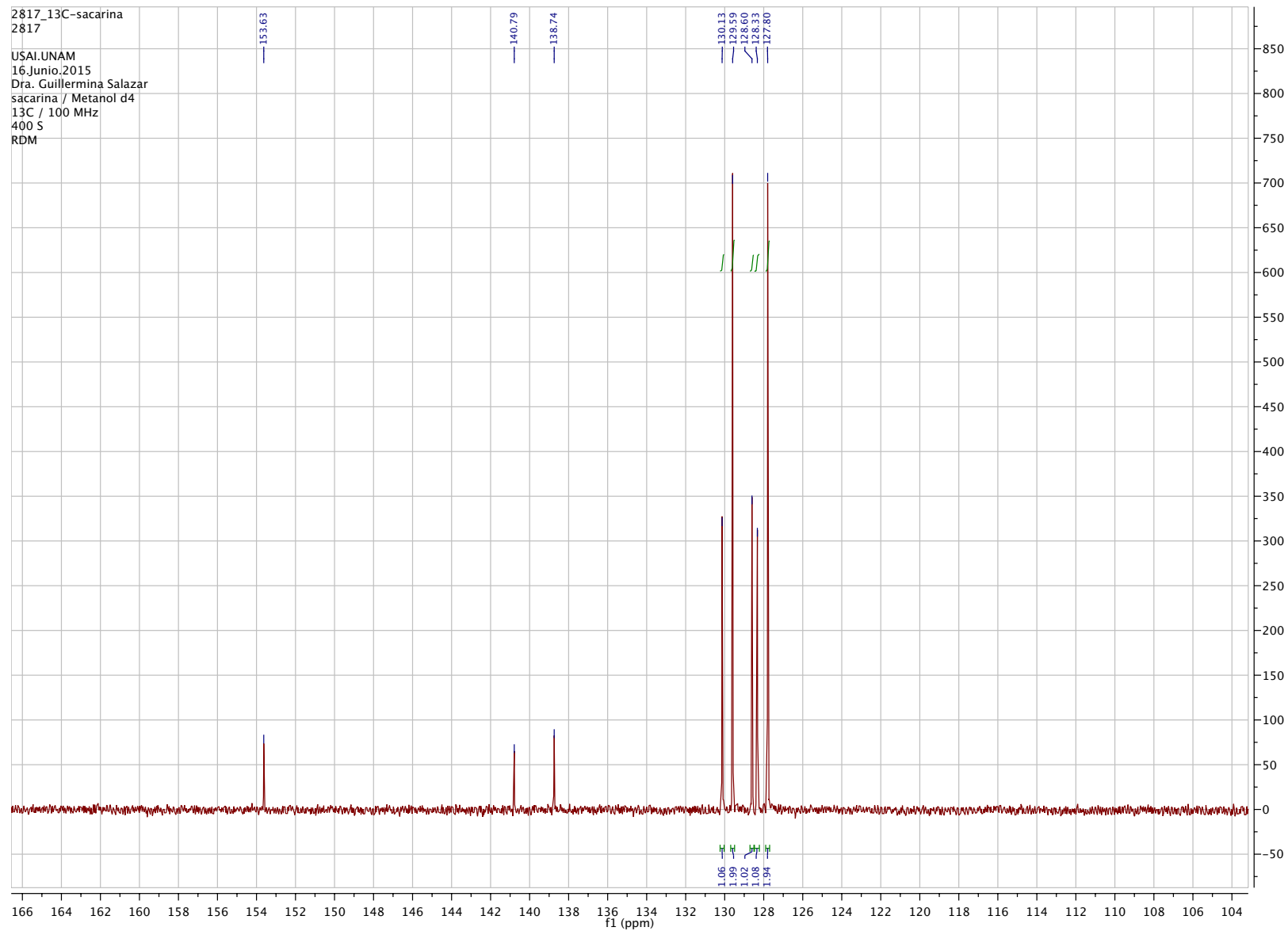


Figura 29. Espectro teórico de resonancia magnética de  $C^{13}$  para 2,3-difeniquinoxalina

## Experimental

Inicialmente, vemos muy definidas las 3 señales de baja intensidad en 153, 140 y 138 ppm, que pueden ser asignadas para los C en posiciones 2 y 3, 9 y 10 y 11 y 17, respectivamente. Mientras que las señales de alta intensidad se definen como 5 singuletes en 130, 129, 128.6, 128.3 y 127 ppm, que asignamos a los C en posición 6 y 7; 13, 15, 19 y 21; 14 y 20 y 12, 16, 18 y 22, respectivamente.

Por lo que en comparación con el espectro teórico podemos pensar en la misma sustancia.



70

Figura 30. Espectro de RMNC<sup>13</sup> para el producto obtenido usando sacarina como catalizador.

Sacarina 13C/100 MHz Metanol D<sub>4</sub> δ(ppm):153.63, 140.79, 138.74, 130.13, 129.59, 128.60, 128.33, 127.80.

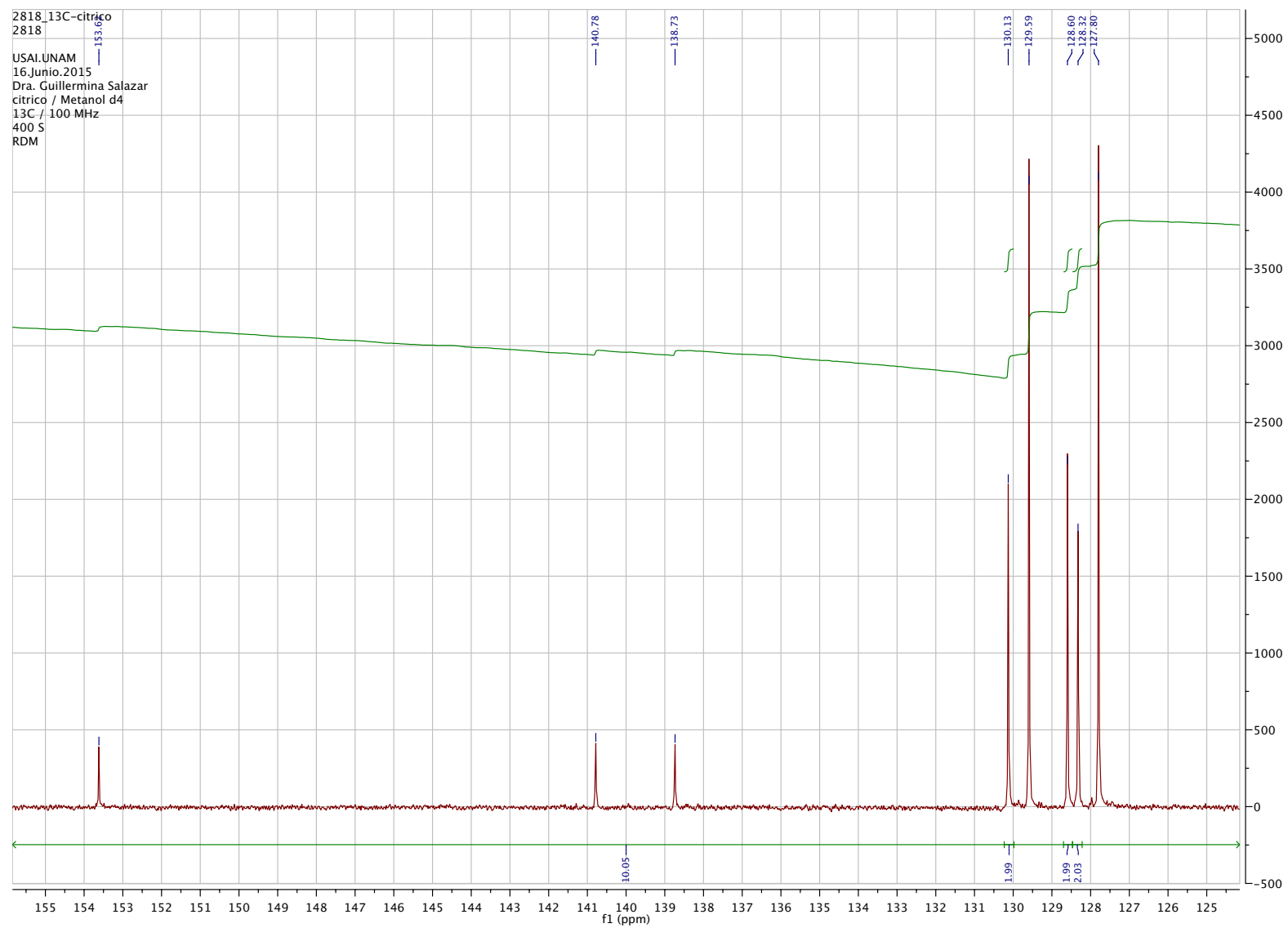


Figura 31. Espectro de RMNC<sup>13</sup> para el producto obtenido usando ácido cítrico como catalizador.

Ácido Cítrico 13C/100 MHz Metanol D<sub>4</sub> δ(ppm): 153.62, 140.78, 138.73, 130.13, 129.39, 128.60, 128.32, 127.80.



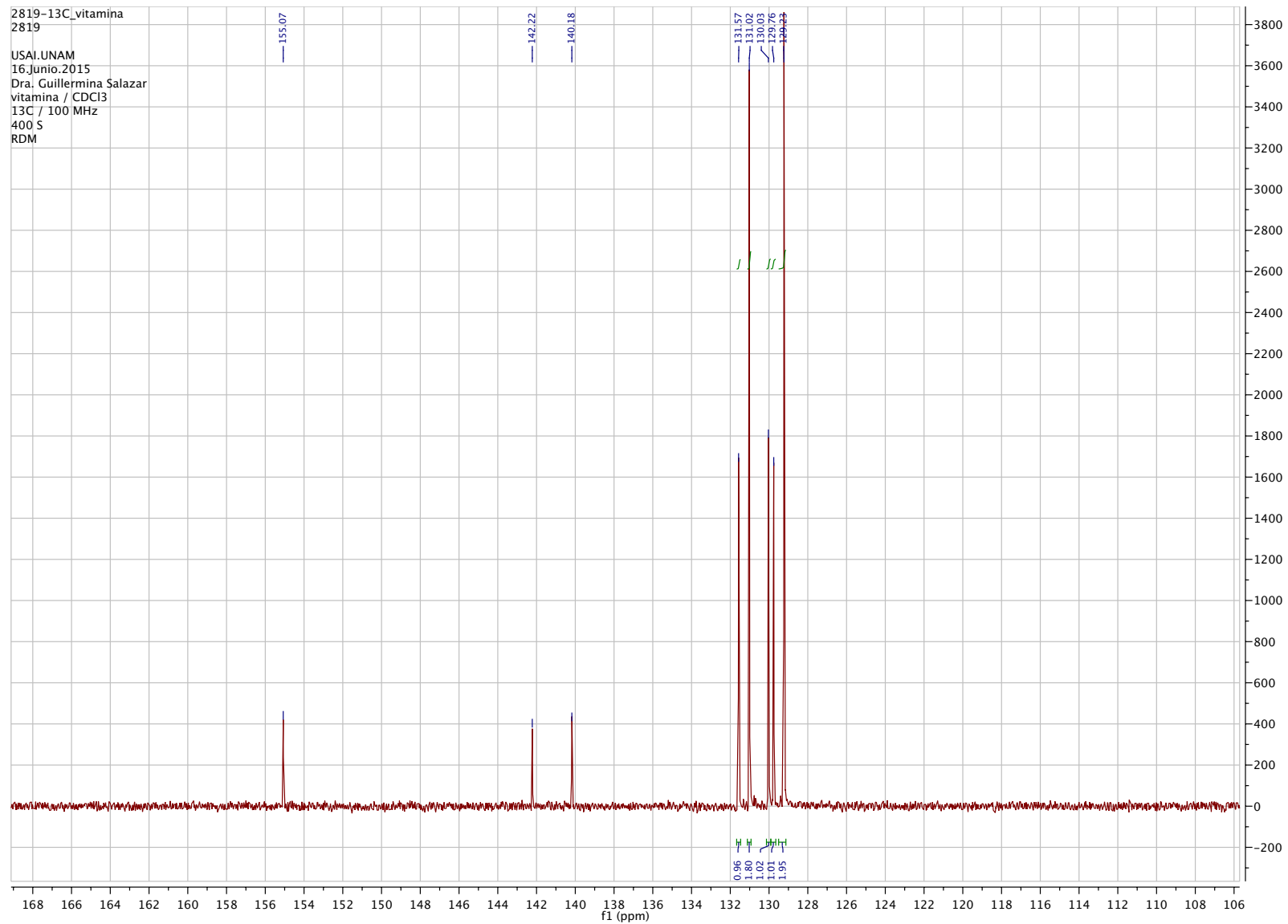


Figura 32. Espectro de RMNC<sup>13</sup> para el producto obtenido usando vitamina B<sub>1</sub> como catalizador.

Vitamina B<sub>1</sub> 13C/100 MHz Metanol D<sub>4</sub> δ(ppm): 155.07, 142.22, 140.18, 131.57, 131.02, 130.03, 129.76, 129.23.

## Bibliografía

1. Paquette, L. 2011. Diazina y s-triazinas. **En:** R. Breslow ed. *Fundamentos de Química Heterocíclica*. México: LIMUSA, 307-334.
2. Müller, R., Rappert, S. (2010). *Pyrazines: occurrence, formation and biodegradation*. Appl Microbiol Biotechnol, 5,1315–1320.
3. Lincoln, A. 2010. *Catálisis asistida por ligantes derivados de la 2,3-bis (bromometil) quinoxalina y tiolatos fluorados*. México: Tesis que para obtener el título de química, UNAM.
4. Heravi, M., Bakhtiari, K., Tehrani, M., Javadi, N., Oskooie, H. (2006). *Facile synthesis of quinoxaline derivatives using o-iodoxybenzoic acid (IBX) at room temperature*. General Papers, 6,16-22.
5. Bhosale, R., Sarda, S., Ardhapure, S., Jadhav, W., Bhusareb, S., Pawara, R. (2005). *An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst*. Tetrahedron Letters, 46, 7183–7186.
6. Ghosh, P., Mandal, A. (2012) *Greener approach toward one pot route to pyrazine synthesis*. Green Chemistry Letters and Reviews, Vol. 5, No. 2, , 127-134.
7. Mahesh, R., Dhar A., Sasank, T., Thirunavukkarasu, S., Devadoss, T. (2011) *Citric acid: An efficient and green catalyst for rapid one pot synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature*. Chinese Chemical Letters, 22 ,389–392.
8. Aghapoor, K., Mohsenzadeh, F., Talebian, S., Tehrani, M., Balavar, Y., Khanalizadeh, G., Darabi, H. (2011). *Vitamin B1 as a metal-ion-free natural catalyst for sustainable quinoxaline ring condensation under sonochemical conditions*. Monatsh Chem, 142,619-624
9. Nezhad, E. R., Karimian, S., Darvishi, G., Donyadari, E., Farahmand, S., Science, F., & Box, P. O. (2012). *Facile Method of Quinoxaline Synthesis Using Phenol as a New , Efficient and Cheap Catalyst at Room Temperature*, 2(4), 97–104.

10. Lassagne, F., Chavallier, F. Y Mongin, F. (2014) *Saccharin as an organocatalyst for quinoxalines and pyrido[2,3-b]pyrazines syntheses*. Synthetic communication, 44, 141-149.
11. Huang et al. (2007) *Montmorillonite K-10: An efficient and reusable catalyst for the synthesis of quinoxaline derivatives in water*. Catalysis communications, 9, 1143-1147.
12. Woolfson, A. y Rotschild., M. (1990) *Speculating about pyrazines*. Proc. R. Soc. Lond. B, 242, 113-119.
13. Ocupacional, Centro Canadiense de Seguridad y Salud, ¿Qué significa LD50?. [En línea]. Disponible en: <http://www.ccsso.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html> (Ultimo acceso el 2 de julio de 2015).
14. Anastas.N. (2009) *Incentives for using Green Chemistry and the presentation of an approach for Green chemical design*. En: Lopkin Ed. *Green chemistry metrics: measuring and monitoring sustainable processes*. Blackwell Publishing Ltd. Capitulo 2, 27-40.
15. León, F. (2009) *Uso de las microondas en la síntesis de compuestos orgánicos heterocíclicos* En: E. Juaristi Ed. *Aplicaciones de microondas en Química y en Biología*. México: El Colegio Nacional, Capítulo 1, 1-38.
16. León, F. (2009) *Implementación de algunas de las técnicas de la Química Verde (o Química Sustentable) en docencia*. Educación Química, De Aniversario, 441-446.
17. Sheldon, A. (2011) *Fundamentals of Green Chemistry: efficiency in reaction design*. Chem. Soc. Rev. 41 (2012), 1437-1451
18. Andraos, J. (2013) *Green Chemistry Metrics: Material Efficiency and Strategic Synthesis Design*. En: Anastas y Zimmerman Ed. *Innovations in Green Chemistry and Green Engineering*. Estados Unidos: Springer Science+Business Media. Capitulo 4, 81-113.
19. Clark, J., Comerford, J. Y Macquarrie, D. (2013) *Green Catalytic Transformations*. En: Anastas y Zimmerman Ed. *Innovations in Green*

- Chemistry and Green Engineering*. Estados Unidos: Springer Science+Business Media. Capitulo 3, 37-80.
20. NIH, Iodine Fact Sheet for Health Professionals. [En línea] Disponible en: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/#h8> (Ultimo acceso el 7 de abril de 2015).
  21. NOM-040-SSA1-1993, bienes y servicios. Sal yodada y sal yodada fluorurada. Especificaciones sanitarias. [En línea] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/040ssa13.html> (Ultimo acceso el 7 de abril de 2015).
  22. NOM-086-SSA1-1994, bienes y servicios. Alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales. [En línea] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/086ssa14.html> (Ultimo acceso el 7 de abril de 2015).
  23. Favela Pro S.A. de C.V. Hoja de seguridad, Yoduro de sodio [En línea] <http://fagalab.com/Hojas%20de%20Seguridad/YODURO%20DE%20SODIO.pdf> (Ultimo acceso el 26 de mayo de 2014).
  24. Material Safety Data Sheet, Potassium tert-butoxide [En línea] <http://datasheets.scbt.com/sc-250768.pdf> (Ultimo acceso el 26 de mayo de 2014).
  25. FDA, Acces Data. [En línea] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnDetailNavigation.cfm?rpt=scogsListing&id=351> (Ultimo acceso el 6 de abril de 2015).
  26. Andesia Químicos. Hoja de seguridad, Ácido Cítrico.[En línea] (Actualizado al 20 de agosto de 2009) Disponible en: <http://iio.ens.uabc.mx/hojas-seguridad/ACIDO%20CITRICO.pdf> (Ultimo acceso el 16 de mayo de 2014).
  27. FDA, Acces Data. [En línea] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnDetailNavigation.cfm?rpt=scogsListing&id=82> (Ultimo acceso el 6 de abril de 2015).
  28. FAO, *Las ingestas diarias aceptables y los límites máximos de residuos*. [En línea] Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s0b.htm>

- (Ultimo acceso el 2 de junio de 2015).
29. Aguilar, J. *¿Dulce alternativa? Edulcorantes artificiales*. [En línea] Disponible en:  
[http://www.profeco.gob.mx/revista/publicaciones/adelantos\\_04/edulcorantes\\_abr04.pdf](http://www.profeco.gob.mx/revista/publicaciones/adelantos_04/edulcorantes_abr04.pdf) (Ultimo acceso el 7 de abril de 2015).
30. Encyclopædia Britannica, Inc., [En línea] Disponible en:  
<http://eds.b.ebscohost.com/eds/detail/detail?sid=0da5d7f1-488e-4228-a676-6880541a39fb%40sessionmgr198&vid=0&hid=120&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1lZHMtbGl2ZQ%3d%3d#db=ers&AN=87324319> (Ultimo acceso el 7 de abril de 2015).
31. Montmorillonita, ECURED. [En línea]. Disponible en:  
<http://www.ecured.cu/index.php/Montmorillonita> (Ultimo acceso el 22 de abril de 2015).
32. Kaur, N. y Kishore, D. (2012) *Montmorillonite: An efficient, heterogeneous and green catalyst for organic synthesis*. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 4(2), 991-1015.
33. Varma, R. (2013) Green Chemistry with Microwave Energy. En: Anastas y Zimmerman Ed. *Innovations in Green Chemistry and Green Engineering*. Estados Unidos: Springer Science+Business Media. Capitulo 5, 115-156.
34. NOM-008-SCFI-2002. Sistema General de Unidades de Medida. [En línea] Disponible en:  
<http://www.inecc.gob.mx/descargas/publicaciones/008scfi.pdf> (Ultimo acceso el 26 de mayo de 2014).
35. Badawi, H. et.al. (2013) *The vibrational assignments of the infrared and Raman spectra of the symmetrically substituted 2,3-diphenylquinoxaline and its N,N<sup>0</sup>-dioxide: Experimental and computational study*. Journal of Molecular Structure, 1058 (2014), 284–290.