

00584

24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS
ASISTIDA POR UNA ARCILLA BENTONITICA EN
AUSENCIA DE DISOLVENTES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
P R E S E N T A :
M.C. JOSE GUILLERMO PENIERES CARRILLO

DIRECTOR DE TESIS: DR. CECILIO ALVAREZ TOLEDANO



MEXICO, D. F.

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

274566.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

H. Jurado

Presidente:	Dr. Manuel Salmón Salazar
Primer Vocal:	Dra. Gloria Pérez Cendejas
Segundo Vocal:	Dr. Raymundo Cruz Almanza
Tercer Vocal:	Dr. Armando Cabrera Ortiz
Secretario:	Dr. Guillermo Delgado Lamas
Primer Suplente:	Dra. Rocío Pozas Horcasitas
Segundo Suplente:	Dr. Noé Rosas Espinosa

El presente trabajo se realizó en el laboratorio L-121 de la sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM y en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química -UNAM, bajo la dirección del Dr. Cecilio Alvarez Toledano.

Dedicatorias

A Dios

A mi Madre, por su valor, fuerza y entereza.
Gracias eternamente "Jefa"

A mi Padre, por la vida

A mi esposa, Guadalupe Martínez García, por vivir con ella el amor
y el incondicional apoyo, necesarios para crecer en el espíritu.
¡Te amo mi vida!

A mis hijos, José Guillermo, Juan Salvador y Carlos Moisés, por fortalecer
día a día mi razón de ser y por permitirme ser su amigo.

A mi hija, Guadalupe Mariana^t, porque Dios quiera que
5 días se conviertan en 5 eternidades, todos juntos

A ellos, poco es decirles que los amo y que es
mucho mi necesidad de su alimento espiritual

Al Sr. Ildelfonso Enríquez, con profundo respeto
y entrañable cariño

**A mis hermanos: Chava, Pepe y Fello, porque
nos queremos mucho y para siempre**

**A Judith, Luisito, Nashielly, Mitzi, Fellito, Lety, Lourdes,
Lalito y Ely, por la manera de hacer familia**

**A mis suegros, Doña Elba y Don Juan, por sus expresiones
de aliento y de cariño**

**A Elia, Gustavo, Gustavito, Mauricio, Carolina, Montserrat, Valeria,
Juan, Lorena, Elbita, Tomy, Adán† y Omar,
porque es cierto que los quiero**

**A toda la familia Carrillo y Aceves, del mero Jalisco,
en especial a mi padrino Rafael Aceves†**

**A toda la familia de San Miguel Ameyalco, Edo. de México,
por sus atenciones y verdadero calor humano**

**A todas mis comadres, compadres y ahijados,
por nuestra razón de ser**

**Al todo el personal académico y administrativo de la sección de Química Orgánica
de la Facultad de Estudios Superiores-UNAM, en especial a los compañeros
profesores José Guadalupe García, Roberto Yáñez, Luis Antonio Martínez,
Olivia García, Karina Franco y Rocío Ramírez,
por los buenos, malos y peores momentos**

A la FES Cuautitlán y a la UNAM

**Con especial afecto a Francisco Otero, Oscar Portella, Arturo Izquierdo,
José Guadalupe López Cortés y Carmen Ortega Alfaro,
por la amistad y gran estimación que les tengo**

**A todos los amigos, tesistas y alumnos que han
transitado por el laboratorio L-121 de la FES Cuautitlán**

**A los compañeros del laboratorio de Inorgánica-4 del
Instituto de Química-UNAM, en especial a Mónica,
Fernando, Iván, René y Oscar**

A los amigos que han partido

A la vida

Agradecimientos

**Le agradezco a Dios de manera infinita,
por todas las oportunidades que me brinda
y que espero poder y saber valorar**

**Al Dr. Cecilio Alvarez Toledano, por su
gran amistad, por su liderazgo y excelencia académica
siempre con la intención de beneficiar al equipo de trabajo**

**Al Dr. Armando Cabrera Ortiz y al Dr. Noe Rosas Espinosa,
por su gran apoyo como Comité Tutorial y por su amistad.**

**Al H. Jurado, por los estupendos comentarios
durante la revisión del presente trabajo y por
el tiempo dedicado al mismo**

**A la Dra. Lidia Rodríguez Hahn , Dr. Gustavo García de la Mora
y Dr. Guillermo Delgado, por sus enseñanzas y grata convivencia**

**Al I.Q. Luis Velasco, M.C. Francisco Javier Pérez y
Q.F.B. Rocio Patiño, por su apoyo y gran ayuda**

**A Alejandra Flores Trevilla, Guillermo Mendoza, Karina Franco,
Verónica Soto y José Guadalupe García, porque
forman parte importante de este trabajo**

**A las maestras de la FES Cuautitlán Q. Elia Catalina León Arias
y M.C. Ana María Velázquez, por su amistad y apoyo incalculable**

**Al M.C. Luis Cedeño Caero, M.C. Juan Pablo Bernal y la
Q.A. Alejandra Sandoval, por su apoyo en la
caracterización de la arcilla**

**Al personal de la Biblioteca del Instituto de Química-UNAM,
por su alta calidad de servicio**

**Al personal de Control Escolar de la Facultad de
Química-UNAM, por su atinada orientación**

**Con profundo y sincero agradecimiento a todos los que
están involucrados en la elaboración del presente trabajo.**

Muchas Gracias a todos.

ÍNDICE

Indice	i
Resumen	iii
Abstract	iv
Introducción	1
Capítulo I. Generalidades	3
I.1. Arcillas	3
I.2. Origen natural de las arcillas	3
I.3. Bentonita y Montmorillonita	4
I.3.1. Estructura Química	4
I.3.2. Composición Química y datos Físicoquímicos	6
I.4. Uso de Formas de Energía Alternativas en Síntesis Orgánica	9
I.4.1. Espectro Electromagnético	10
I.4.2. Ultrasonido	10
I.4.3. Microondas	16
I.4.4. Infrarrojo	21
I.5. Antecedentes del uso de una arcilla bentonítica mexicana en Química Heterocíclica	23
Capítulo II. Caracterización de la Arcilla Bentonítica empleada	25
Capítulo III. Contribución a la síntesis de piridinas en un paso vía el método de Häntzsch	27
III.1. Marco de Referencia	27
III.2. Objetivos	31
III.3. Parte experimental	32
III.4. Resultados y Discusión	34
III.5. Conclusiones	54
Capítulo IV. Contribución a la síntesis de la ϵ -Caprolactama	55
IV.1. Marco de Referencia	55
IV.1.1. Síntesis de ϵ -Caprolactama mediante la transposición de Beckmann	57

IV.1.2. Síntesis de ϵ -Caprolactama a partir del ácido 6-amino capróico	58
IV.2. Objetivos	60
IV.3. Parte experimental	61
IV.4. Resultados y discusión	63
IV.5. Conclusiones	92
Capítulo V. Contribución a la síntesis de pirroles por el método de Paal-Knorr	93
V.1. Marco de Referencia	93
V.1.1. Importancia sintética de 2,5-dimetilpirroles	95
V.1.2. Mecanismo de reacción de la síntesis de Paal-Knorr para pirroles	99
V.2. Objetivos	101
V.3. Parte experimental y resultados	102
V.4. Discusión de resultados	110
V.5. Conclusiones	130
Capítulo VI. Conclusiones Generales	131
Referencias	134
Apéndice I. Datos experimentales para la caracterización de la arcilla empleada	142
Apéndice II. Espectroscopía	147

RESUMEN

El empleo de diversos sistemas inorgánicos como catalizadores o soporte de reactivos en síntesis orgánica, ha conformado en la actualidad un área importante de investigación y estudio, ya que bajo esta estrategia sintética, de manera general, se incrementa la selectividad de las reacciones y se requieren menores tiempos de reacción comparados con los métodos convencionales.

Además, en otros casos, se ha logrado de manera directa y eficiente la obtención de productos de reacción que por otros métodos no habían podido ser formados, o bien se requiere de varios pasos para su síntesis.

Estas bondades, acompañadas por el hecho de que el trabajo experimental se ve facilitado, constituyen una forma de trabajo ágil y eficaz.

De esta manera, en el presente trabajo se informa el empleo de una arcilla bentonítica mexicana como catalizador y medio de reacción en diferentes transformaciones dentro de la química heterocíclica, sin el empleo de disolvente en la mezcla de reacción y del uso de formas de energía diferentes a la térmica convencional.

Así, se presenta un nuevo método para la obtención en un paso de derivados de la piridina vía la síntesis de Hantzsch para 1,4-dihidropiridinas, encontrando para algunas reacciones un comportamiento químico no descrito anteriormente.

Posteriormente, se presenta un estudio comparativo para la obtención de la ϵ -Caprolactama empleando diferentes formas de energía (Infrarrojo, Microondas, Ultrasonido y Térmica), encontrando para algunos casos excelentes porcentajes de conversión.

Finalmente, se informan los resultados obtenidos para una nueva ruta sintética para la obtención de 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituidos, mediante una modificación a la síntesis de Paal-Knorr, que se caracteriza por los excelentes porcentajes de conversión, así como de los tiempos cortos de reacción.

ABSTRACT

The use of several inorganic materials as catalyst or reagent support in organic synthesis, has actually conformed an important field on research and studies. Generally, by this synthetic strategy, reaction selectivity is increased and reaction times are shorter than conventional methods.

Moreover, in some cases reaction products that are not produced or several synthetic steps are required by others methods, in direct and efficient way with this method are obtained.

These benefits, with the easy experimental work up, produce a fast, convenient and gentle synthetic design.

In this work, the use of a Mexican bentonitic clay as catalyst or medium reaction in heterocyclic chemistry reactions is reported. In addition, these reactions are carried out in absence of solvent and using different energy sources that the conventional thermal source.

Firstly, a new method to obtain pyridine derivatives in one pot reaction by a modification to the Hantzsch synthesis for 1,4-dihydropyridines is reported. In some cases, a new chemical behavior is reported.

Then, a comparative study to obtain ϵ -Caprolactam using different energy sources (Infrared, Microwave, Ultrasound and Thermal) is presented. In some reactions, the conversion to the amide is excellent.

Finally, the obtained results for a different synthetic route of *N*-substituted 2,5-dimethylpyrroles, by a variation to the Paal-Knorr method, are reported. The reaction is characterized by excellent conversions and short reaction times.

Introducción

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista científico, la síntesis de compuestos químicos debe de llevarse a cabo mediante un plan bien definido para lograr la obtención de compuestos de interés particular o general. Es así que los conocimientos y la habilidad del investigador siempre están de manifiesto cuando se informa acerca de los logros sobre la síntesis de alguna o algunas estructuras químicas.

Es en este sentido que tales conocimientos y aptitudes tienden hacia la búsqueda de nuevas formas de síntesis, ya sea con la aplicación de tecnología contemporánea o con el empleo de nuevos o diferentes reactivos para lograr la transformación química deseada.

De esta manera, se puede entender que durante las últimas tres décadas se hayan realizado estudios en síntesis orgánica en donde el común denominador ha sido el empleo de sistemas inorgánicos (alúmina, carbón activado, grafito, celita, zeolitas o arcillas, generalmente) como catalizadores o soporte de reactivos, con el fin de encontrar formas de reacción diferentes o novedosas. Así, en muchas ocasiones se han demostrado diversas ventajas mediante el uso de esta estrategia química, sobre los métodos tradicionales de reacción, como mayor selectividad en la formación de productos, menores tiempos de reacción, trabajo experimental más sencillo, entre otras.

Es importante destacar otra de las características que puede llegar a contemplar el empleo de estos sistemas inorgánicos y que consiste en que en muchas ocasiones las correspondientes reacciones se pueden llevar a cabo de manera efectiva sin el empleo de disolvente en la mezcla de reacción (estado seco). Además del valor en la metodología de trabajo, en repetidas ocasiones se le ha atribuido un valor ecológico y económico.

En el primer capítulo del presente trabajo se presenta una reseña sobre el origen natural, estructura y composición química de la arcilla bentonítica empleada

en los experimentos realizados; además, se presentan los conceptos más relevantes acerca de diferentes formas de energía que se pueden usar en síntesis orgánica.

En los capítulos posteriores se contemplan las nuevas opciones de síntesis de sistemas heterocíclicos de 5, 6 y 7 miembros con nitrógeno (formación de derivados del pirrol, síntesis de derivados de la piridina y formación de la ϵ -caprolactama, respectivamente), mediante reacciones en estado seco y con el empleo de una arcilla de tipo montmorillonita en cada una como medio de reacción. También, estas reacciones se caracterizan por el empleo de formas energéticas alternativas a la térmica convencional.

En cada capítulo de las formas sintéticas presentadas, se introduce un marco teórico de referencia que gira alrededor de la reacción involucrada, lo que permite una mejor comprensión de la misma; además, se propone el mecanismo de reacción correspondiente, bajo las condiciones de reacción empleadas.

Finalmente, a manera de apéndice se presentan los datos químicos y fisicoquímicos obtenidos para la caracterización estructural de la arcilla, para terminar con la presentación de los espectros de Espectrofotometría de Infrarrojo, Espectrometría de Masas y de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C , de parte de los compuestos obtenidos en las investigaciones presentadas.

Capítulo I.
Generalidades

I. GENERALIDADES

I.1. ARCILLAS.

Varias son las definiciones que se dan al término de arcilla; sin embargo, desde el punto de vista técnico se define como cualquier sedimento natural terroso y de grano fino o depósito mineral que es plástico cuando se humedece, formado por partículas muy pequeñas cuyo tamaño es inferior a 4 micras, y que se componen principalmente de silicatos de aluminio hidratados, entendiéndose por sedimento a aquellos minerales naturales que se han depositado en los lechos de lagos y mares por la acción de arrastre de los ríos. Por lo tanto, se puede interpretar como un material natural que tiene la composición de un aluminosilicato mezclado, por lo general, con una cantidad definida de arena y otros minerales^{1,2}.

I.2. Origen natural de las arcillas.

Desde el punto de vista geológico, la estructura interna de nuestro planeta está formada por capas que tienen más o menos una composición definida. La capa SIAL, situada entre los 40 y 100 kilómetros de profundidad, es rica en sílice y aluminio y es de tipo ácido. Más hacia el interior se halla la capa denominada SIMA, rica en hierro y magnesio y con algunas partes de sílice, aluminio y otros elementos de carácter básico; esta capa es más caliente y fluida que la SIAL. La capa SIMA es considerada como la parte directa de todas las formaciones minerales que afloraron a la superficie por medio de las erupciones de los volcanes de nuestro planeta en su etapa primigenia, mediante el enfriamiento y posterior cristalización de las corrientes de magma, como es el caso de los basaltos, rocas con carácter básico. En cambio, la afloración de material fundido

proveniente de la capa SIAL, a través de las hendiduras y fallas, originó la formación de rocas ígneas de carácter ácido, como los granitos.

La acción de los vapores y de los gases calientes sobre las primeras rocas condujo a su alteración y a la consecuente formación de mezclas finas de minerales, las cuales permanecieron en forma de residuos o bien fueron transportadas y depositadas en los lechos de los ríos y en los fondos marinos. Por esto, es fácil entender que el 95% de la corteza terrestre está formada por silicatos.

Muchos miembros de la familia de las arcillas muestran fuertes propiedades catalíticas, especialmente después de ser sujetas a algunos cambios en su composición o estructura. Los centros catalíticos se encuentran, y están uniformemente distribuidos, en los espacios intercapa de estos aluminosilicatos bidimensionales³.

I.3. Bentonita y Montmorillonita

La arcilla conocida con el nombre de bentonita se define actualmente como un aluminosilicato que contiene cuando menos el 50% de montmorillonita en su composición, encontrándose otros materiales arcillosos en menor proporción. Muchos son los informes que se han realizado acerca de la naturaleza, localización y características de la bentonita y la montmorillonita⁴⁻⁸. A continuación se presenta un resumen acerca de la estructura de la montmorillonita, componente principal de la bentonita. Como se verá después, esta información es importante ya que las propuestas de mecanismo de reacción de los experimentos realizados en este trabajo, involucran directamente a la estructura de este mineral.

I.3.1. Estructura Química.

La montmorillonita es un filosilicato constituido por capas laminares. Cada capa laminar está formada por la unión de dos unidades tetraédricas externas y una octaédrica interna (filosilicato de tipo 2:1, o también tetraédrica-octaédrica-

tetraédrica, "tot"), existiendo un espacio entre cada capa, el cual se denomina espacio intercapa⁹ (figura 1).

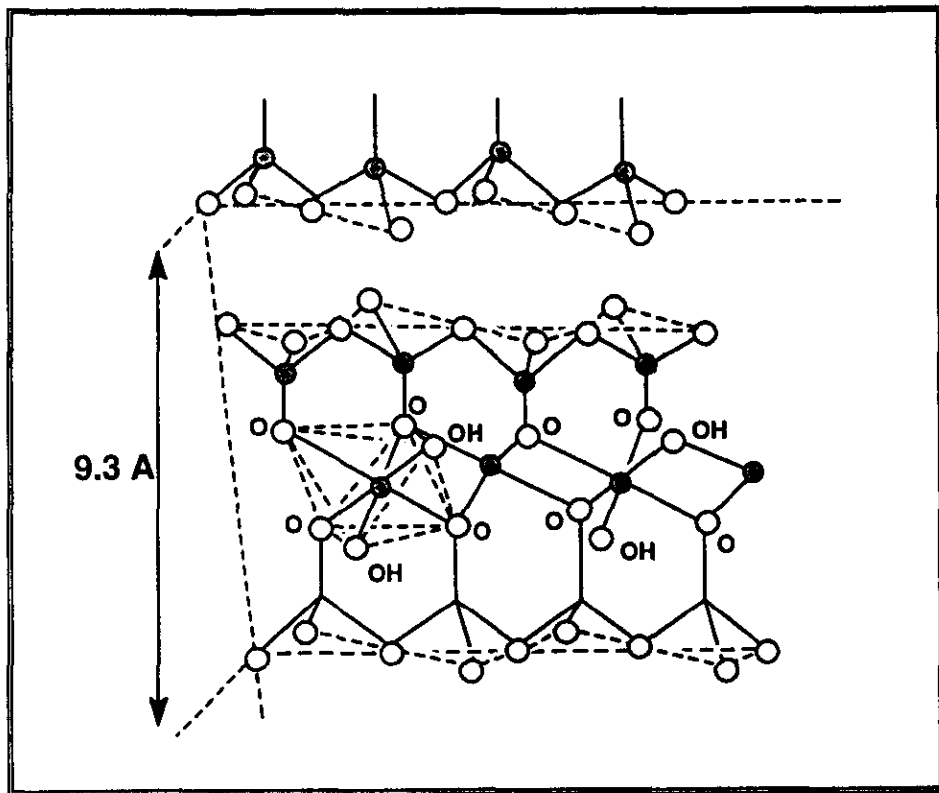


Figura 1. Estructura de una montmorillonita

Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de tetraedros de SiO₄ unidos por tres vértices a manera de formar anillos hexagonales.

La unidad octaédrica es también un arreglo bidimensional pero en este caso de octaedros de Al(OH)₂O₄. Ambas unidades presentan un átomo central. Las primeras tienen silicio y las segundas aluminio (figura 1). Es así como 9 capas de esta naturaleza forman un cristal de la arcilla.

Así, en una unidad estructural, formada por 20 átomos de oxígeno y 4 grupos hidroxilo, existen 8 sitios tetraédricos y 6 octaédricos.¹⁰

Para el caso de la bentonita, se ha probado que el silicio de las estructuras externas puede ser reemplazado por aluminio y raramente por fierro, y que también el aluminio de la unidad interna puede ser reemplazado por otros átomos, como fierro, magnesio o litio. A este proceso de cambio de los átomos originales por otros de menor valencia se le conoce como *Sustitución Isomórfica*, lo que origina la formación de una carga negativa neta, la cual es compensada por iones calcio, sodio, potasio e hidronio, generalmente, y que se ubican preferentemente en los espacios intercapa. De esta manera, es entendible que estos iones puedan ser intercambiados si el mineral es expuesto a soluciones con otro tipo de cationes.

Este cambio de iones metálicos de la red cristalina por cationes de menor estado de oxidación se ha probado que es del orden de 8-100 miliequivalentes por 100 g de montmorillonita y que el lugar principal de sustitución isomórfica es la estructura octaédrica.

Por lo anterior, se considera que la fórmula estructural ideal de la arcilla corresponde a la siguiente:



1.3.2. Composición Química y datos Fisicoquímicos.

La composición química de estos minerales se suele expresar en términos del contenido de los óxidos básicos: SiO_2 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , FeO , MgO , CaO , K_2O , Na_2O y TiO_2 , entre otros, además de H_2O ; sin embargo, una descripción más significativa es la fórmula estructural en la que se precisa el grado de sustitución catiónica de las capas.¹¹

Es importante señalar que las arcillas aunque correspondan a una misma clasificación, llegan a presentar diferencias en su composición, área superficial, tamaño y volumen de poro, etc., dependiendo del lugar de donde ha sido extraída y tratada. A manera de ejemplo, en la Tabla 3 se presenta la composición de la arcilla bentonítica mexicana conocida como Tonsil Optimum Extra (TOE), determinada en diferentes años, así como la del Actisil FF (TAFF), que en la actualidad es el sustituto comercial del TOE; este último fue el sistema inorgánico que se empleó durante los primeros años de experimentación en síntesis orgánica^{12, 13} y hoy en día ya no se produce comercialmente.

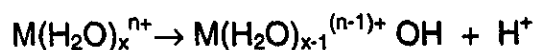
Tabla 3. Composición Química de diferentes lotes de Bentonita

Componente	TOE (Medición en 1979) ¹²	TOE (Medición en 1992) ¹³	TAFF (Medición en 1999)
SiO ₂	72.5	75.4	63.49
Al ₂ O ₃	13.0	9.3	12.70
MgO	1.5	0.4	3.14
Fe ₂ O ₃	5.0	1.3	4.93
CaO	0.8	4.0	1.53
K ₂ O	--	0.4	3.16
TiO ₂	--	0.4	0.59
H ₂ O	7.2	9.5	9.48

Por otro lado, el estudio sistematizado sobre transformaciones químicas mediante el empleo de reactivos soportados o intercalados en sistemas inorgánicos insolubles ha permitido que la química preparativa contemple nuevas

alternativas de síntesis. Esta modalidad de reacción se basa en cambios en fase heterogénea.

Un factor importante en catálisis por sólidos inorgánicos es la presencia de sitios ácidos de Lewis y de Brønsted en su superficie o interior poroso. Para el caso particular de las arcillas se ha explicado su actividad como catalizadores en reacciones en base a la acidez de Brønsted, otorgada por los iones H^+ ubicados en la zona de intercapas, o más comúnmente por la disociación del agua relacionada con los cationes metálicos intercambiables, según el equilibrio que se muestra en la siguiente ecuación:



en donde este equilibrio depende de la naturaleza del ion metálico. Se establece que a mayor radio de carga del ion, este estará más hidratado y, por lo tanto, se tendrá un ácido más fuerte. Así, una arcilla con Al^{+3} como ion intercambiable es más fuerte como ácido de Brønsted que una arcilla con Na^+ .

Por otro lado, se pueden encontrar sitios ácidos de Lewis en los cationes metálicos estructurales expuestos y capaces de aceptar electrones de un ligante, aunque también los cationes metálicos intercambiables pueden funcionar como ácidos de Lewis. En este caso, las moléculas de agua son un factor que afecta la acidez de Lewis, ya que solvatan o están coordinadas con aceptores potenciales de electrones, de tal manera que si una arcilla puede actuar como ácido de Lewis para una molécula de agua, ésta puede ser removida para dejar esos sitios disponibles.

Una característica estructural de los aluminosilicatos es la existencia de grupos silanol (SiO_4), los cuales algunos son terminales. Con la deshidratación de una arcilla a temperaturas entre 200-400 °C, se llega a la formación de grupos siloxano ($O_3Si-O-SiO_3$) y también de radicales sililoxi (O_3Si-O^*) y de dímeros ($O_3Si-O-O-SiO_3$). En ambos casos, el enlace silicio-oxígeno es excepcionalmente fuerte y los radicales sililoxi son especies oxidantes altamente reactivas¹⁴.

Las conversiones de sustratos involucran la participación de los átomos de la arcilla uniformemente distribuidos en los espacios interlaminares de ella, ya que se conoce que solamente cuando una misma muestra de arcilla ha sido usada en repetidas ocasiones y por un tiempo prolongado, entonces ésta se colapsa y sólo la superficie exterior es catalíticamente activa ¹⁵

Así, con esta visión de la adsorción de sustratos y reactivos se propone que se induce una reducción en la dimensionalidad del espacio de la reacción ¹⁶, manifestándose la secuencia adsorción de los reactivos→activación y reacción de los mismos→desorción de los productos.

I.4. Uso de Formas de Energía Alternativas en Síntesis Orgánica.

Una característica en síntesis orgánica desde la década de los años setenta ha sido el empleo de varios tipos de radiación (ultravioleta, microondas, láser, radioactiva, ultrasonido, etc.) en sistemas químicos para la inducción, aceleración o modificación de diversos procesos.

El tipo particular de radiación utilizada depende de la naturaleza y estado de agregación de los reactivos, el tipo de reacción y su mecanismo. Una de las principales razones para el empleo de factores físicos en un sistema químico es la insolubilidad de las sustancias a reaccionar, además de que se ha demostrado en muchas ocasiones la aplicación de estas formas alternativas de energía en una gran variedad de reacciones.

A continuación se presentan algunos de los conceptos teóricos y resultados experimentales más relevantes acerca de las formas energéticas de ultrasonido, microondas e infrarrojo, empleadas en el presente trabajo.

1.4.1. Espectro Electromagnético.

El espectro electromagnético es el intervalo de todas las frecuencias, desde cero hasta el infinito. En la práctica, el espectro se extiende desde las muy bajas radiofrecuencias, empleadas en comunicaciones con submarinos, hasta las muy altas frecuencias de los rayos gamma. En la figura 2 se muestra las principales regiones del espectro electromagnético, el cual es continuo y las posiciones exactas de las divisiones de cada región son aproximadamente arbitrarias^{17, 18}.

Nombre de la Radiación Electromagnética	Unidades		Magnitud		
	λ	$h\nu$, ν , ν/c	λ (cm)	ν (Hz)	$h\nu$ (eV)
Rayos Gamma					
Decaimiento de núcleos excitados	0.001 Å	10 MeV	10^{-11}	10^{21}	10^7
Rayos X					
Átomos excitados (ionización)	0.1 Å	100 KeV	10^{-9}	10^{19}	10^5
Ultravioleta					
Excitación electrónica	100 Å	100 eV	10^{-6}	10^{16}	10^2
Visible (excitación electrónica)					
Morado	3900 Å	2.5 eV	10^{-5}	10^{15}	10^1
Azul	4358 Å	22 940 cm^{-1}			
Verde	5461 Å	18 310 cm^{-1}			
Amarillo	5770 Å	17 330 cm^{-1}			
Rojo (láser)	6338 Å	15 800 cm^{-1}			
Rojo oscuro	7600 Å	1.6 eV	10^{-4}	10^{14}	10^0
Infrarrojo (E. vibracional)					
Superficie del Sol (T= 6000°K)	1 μ	1 eV	10^{-4}	10^{14}	10^0
Temp. ambiente (T= 300°K)	20 μ	15 000 GHz	10^{-3}	10^{13}	10^{-1}
Microondas y Radioondas					
Reloj de amoníaco	1.5 cm	20 GHz	10^6	10^{10}	10^{-3}
Radar (banda S)	10 cm	3.0 GHz	10^1	10^9	10^{-4}
Línea interestelar de hidrógeno	21 cm	1.5 GHz	10^1	10^9	10^{-4}
UHF	70 cm	400 Mc	10^2	10^8	10^{-5}
TV	1.5-5 m	210-55 Mc	10^2	10^8	10^{-5}
Radio FM	2.8-3.4 m	108-88 Mc	10^2	10^8	10^{-5}
Banda de radio HF	10-100 m	30-3 Mc	10^3 - 10^4	10^7 - 10^6	10^{-7}
Radio AM	200-600 m	1500-500 Kc	10^4 - 10^5	10^6 - 10^5	10^{-8}
Audiofrecuencia	10- 10^4 Km	30 Kc-30 cps	10^6 - 10^9	10^4 - 10^1	10^9 - 10^{12}

Figura 2. Espectro Electromagnético

I.4.2. Ultrasonido.

Ultrasonido es el nombre que se le da a las ondas de sonido con frecuencias elevadas, imperceptibles para el oído humano (mayores de 16 KHz)^{19,20}, siendo el límite superior de 5 MHz para gases y de 500 MHz para líquidos y sólidos²¹. El ultrasonido es transmitido a través de cualquier sustancia ya sea un sólido, líquido o gas, la cual debe de presentar propiedades elásticas. El movimiento de la vibración de un cuerpo emisor de ondas sonoras es transmitido a las moléculas del medio, cada una de las cuales comunican esta vibración a una molécula cercana antes de que vuelva a su estado normal.

Para los líquidos y los gases, la oscilación de la molécula toma lugar en la dirección de la onda produciendo ondas longitudinales (Figura 3a). Sin embargo, los sólidos presentan una elasticidad cortante dando lugar a ondas transversales, en las cuales el movimiento de la molécula toma un lugar perpendicular a la dirección de las ondas. (Fig. 3b).

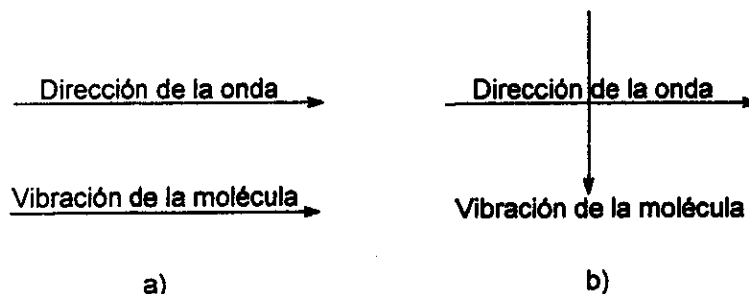


Figura 3. La onda y el movimiento de la molécula. a) Ondas Longitudinales; b) Ondas Transversales

Las ondas de ultrasonido empleadas en química se dividen de acuerdo a su energía, en:

- 1) De alta energía (baja frecuencia), entre 20-100 KHz. Es usada para limpiar metales, para efectos de reactividad química, emulsificación, etc.
- 2) De baja energía (alta frecuencia), en el rango de 2-10 MHz. Es usada en medicina y análisis químicos.

El poder del ultrasonido provee una forma de energía diferente a las normalmente empleadas en reacciones químicas (calor, luz, etc.). Esta energía produce efectos vía "Burbujas de Cavitación"^{22, 23}.

Cuando las ondas ultrasónicas pasan a través de un medio, las moléculas experimentan oscilaciones, las cuales generan dos regiones diferentes, de compresión y de rarefacción (Figura 4).

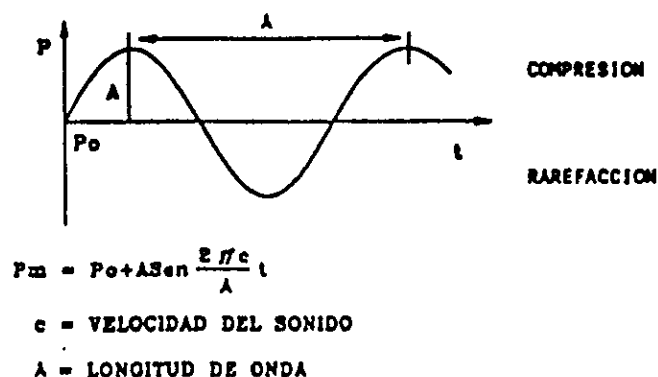


Figura 4. Zonas de Compresión y Rarefacción

La presión negativa en la región de rarefacción da lugar a la formación de burbujas, las cuales pueden estar ocupadas por un gas, vapor de un líquido o estar totalmente vacías, dependiendo de la presión.

En los líquidos las fuerzas intermoleculares desempeñan una función importante, favoreciendo la cohesión. Esto se representa macroscópicamente por la volatilidad, viscosidad, tensión superficial, etc. Si la amplitud de la onda de ultrasonido es grande, durante el período de rarefacción se genera energía capaz de romper los enlaces intermoleculares, dando lugar a la formación de una burbuja cavitacional.

Las burbujas ocupadas por gas o vapor son inestables y durante el período de compresión ocurre un violento colapso. Una cavidad de pocos micrones desaparece en un tiempo menor a 10^{-9} segundos. Estas condiciones adiabáticas generan altas presiones (cientos o miles de atmósferas) y elevadas temperaturas (ca 2000 °K) en el entorno inmediato en donde sucede esta microexplosión; y son generalmente consideradas, junto con el choque de la onda que se produce al mismo tiempo, como responsables de las consecuencias químicas del colapso. Así, la reacción sonoquímica ocurre en la cavidad o en el contorno inmediato.

La sonoquímica tiene mayor aplicación en sistemas homogéneos líquido-líquido. En el caso de sistemas heterogéneos líquido-sólido el modelo de las burbujas cavitacionales es diferente. Así, el colapso de la burbuja provoca que la forma del sólido sea modificada (Figura 5)., donde el líquido golpea violentamente su superficie. El resultado al final del colapso es una erosión de esta superficie, fenómeno que se observa físicamente al paso del tiempo. De esta manera, las reacciones por ultrasonido se realizan a temperatura ambiente y por lo general en soluciones.

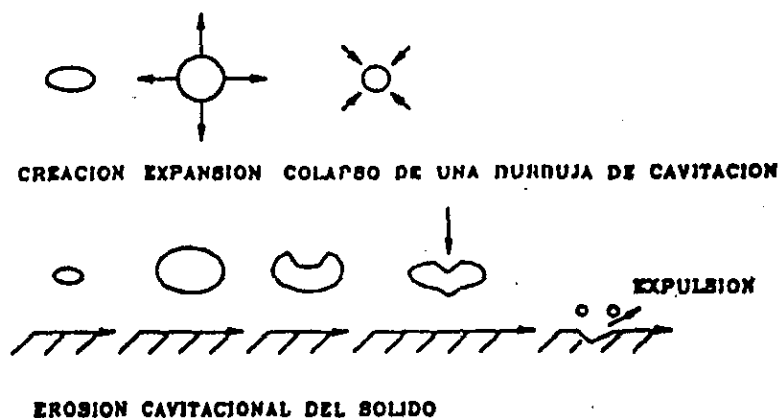


Figura 5. Colapso de una Burbuja de Cavitación sobre una superficie.

Por otro lado y desde el punto de vista de sus usos, se establece la primera aplicación comercial de sistemas ultrasónicos es en 1917 con la técnica eco-sonora de Langevin. Posteriormente, se usó por primera ocasión en 1926 como sistema de radar de los submarinos y en 1927, Richards y Loomis produjeron ondas de ultrasonido observando efectos como la sensibilidad de algunos sistemas al ser irradiados por estas ondas²⁴. Dentro de estos efectos encontrados se reporta la aceleración de algunas reacciones, como la reducción del yodato de potasio con ácido sulfuroso y la hidrólisis del sulfato de dimetilo en solución básica.

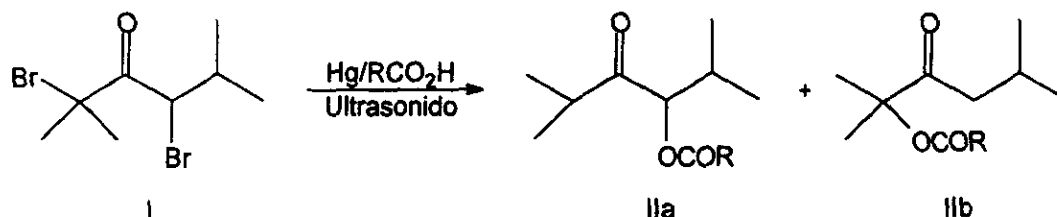
A pesar de estos primeros reportes, la investigación de la sonoquímica permaneció inactiva hasta antes de los años cincuenta donde vuelve a surgir debido a una mejor tecnología y disponibilidad de ella, apareciendo, así, algunos reportes sobre su uso.

Posteriormente, en los años de los 60's el uso del ultrasonido en química permaneció inactivo, nuevamente. En esta misma década el baño de ultrasonido para la limpieza comienza a fabricarse, apareciendo en los laboratorios de metalurgia y química, tomando gran importancia en otras aplicaciones²⁵ como limpiador, atomizador de líquidos, para soldadura de plásticos y metales, para la homogeneización y formación de emulsiones, para la disociación de la hemicelulosa durante el pulpado de la madera y en la desalinización del agua de mar. Además, en laboratorios de biología y bioquímica es utilizado en la ruptura de células biológicas.

En los años de los 70's se muestra un mayor interés por la sonoquímica. En 1978, Fly²⁰ involucra el uso del ultrasonido en síntesis orgánica, dispersando mercurio en ácido acético para la reducción de α,α' -dibromocetonas (I) a una mezcla de α -acetoxicetonas (IIa, IIb), esquema 1.

A partir de esta década, se empieza a usar el ultrasonido en tratamientos terapéuticos y diagnósticos médicos. Más recientemente, se han realizado muchas aplicaciones del ultrasonido en síntesis orgánica, organometálica e inorgánica, así como en química de polímeros.

Esquema 1.



Sin embargo, la aplicación sistemática de la sonoquímica en síntesis orgánica data de 1980 cuando Luche y Damiano demuestran que la sonólisis puede provocar que la reacción de adición nucleofílica a compuestos carbonílicos puede ser más rápida y eficiente ²⁶.

Más actualmente, Luche y colaboradores establecen en 1990 que la reactividad química bajo condiciones de ultrasonido es incompleta si solamente se considera a la teoría de las burbujas de cavitación. En reacciones homogéneas, ellos exponen que dado que el colapso de una burbuja de cavitación genera altas temperaturas en el líquido que rodeaba a la burbuja, entonces se deben de generar especies insaturadas o radicales libres ^{27, 28}.

Para sistemas heterogéneos, mientras que generalmente se habla en términos de una asistencia mecánica de las ondas ultrasónicas, ellos establecen que en muchos casos en que se comparan los resultados de las reacciones con o sin el empleo del ultrasonido, se llega a observar que los resultados son los mismos, sin llegar a darse diferencias mecanísticas en cada caso, con la gran aportación de que intermediarios reactivos iónicos no son generados por burbujas de cavitación.

Así, llegan a establecer que las verdaderas reacciones sonoquímicas en sistemas homogéneos o heterogéneos son aquellas en donde se involucra una transferencia de un electrón como el paso lento e importante de la reacción, para

la generación de radicales libres o ion-radicales. De esta forma, cuando un sistema químico puede seguir rutas competitivas, iónica y por radical libre, se pueden dar dos situaciones, en donde ambas rutas den los mismos productos o que las dos formas den lugar a la formación de diferentes productos. En el primer caso (reacciones convergentes) un pronunciamiento del componente radical por el ultrasonido provoca un incremento en la velocidad de reacción. En el segundo caso se plantea una equivalencia a un interruptor químico en donde éste se activa para favorecer la formación del producto derivado de la ruta por radicales libres.

De esta forma, aquellas reacciones que se sabe siguen un mecanismo iónico deberán de ser insensibles a los efectos del ultrasonido y al mismo tiempo los efectos de las ondas ultrasónicas pueden ser también considerados como una prueba para la existencia, en un sentido amplio, de una ruta vía radicales. Esto le otorga al ultrasonido un valor como método para la elucidación de mecanismos de reacción.

1.4.3. Microondas.

La región de microondas en el espectro electromagnético (figura 3), corresponde a longitudes de onda de 1 cm a 1 m y frecuencias de 30 GHz a 300 MHz. Esta región se encuentra ubicada entre la radiación infrarroja, de menor longitud de onda, y las radiofrecuencias.

Dentro de la banda de microondas, el rango de 1 a 25 cm es empleado para el uso del radar. Por convención internacional las siguientes frecuencias han sido destinadas para uso industrial y científico: 915 ± 25 , 2450 ± 13 , 5800 ± 75 y 22125 ± 125 MHz. De estas frecuencias, la de 2450 MHz es la más comúnmente empleada y es utilizada en todos los hornos de microondas caseros que tienen una potencia de salida de 600 a 700 W. Sin embargo, también se usan otras

frecuencias, como las empleadas en Resonancia Paramagnética Electrónica (9500 MHz para la banda X y 35000 para la banda Q)^{29, 30}.

Esta forma energética se considera como no ionizante y que causa un movimiento molecular por migración de iones y por rotación de dipolos que no altera la estructura molecular.

Es decir, cuando la energía de microondas penetra en una muestra, la energía es absorbida por ella a una velocidad que depende del factor de disipación y del tamaño de la misma. El factor de disipación depende tanto de la capacidad de la muestra para obstruir el paso de las ondas que pasan a través de ella, como de la capacidad para disipar esa energía en forma de calor.

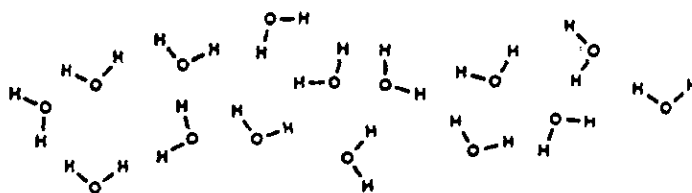
Típicamente, la energía de microondas es perdida por la muestra mediante dos mecanismos que pueden ser simultáneos, que son:

- a) Conducción iónica. Es la migración de iones disueltos por efecto de un campo electromagnético aplicado. Por ser partículas cargadas, los iones, al ser desplazados por la acción del campo, presentan una resistencia al movimiento generándose calor. Por lo tanto, esta pérdida debida a la migración iónica depende del tamaño, carga y conductividad de los iones disueltos, así como de otros parámetros, como concentración y movilidad iónica y temperatura de la solución.
- b) Rotación de dipolos. En ausencia de un campo eléctrico, las moléculas de una muestra (incluyendo los respectivos momentos dipolo, que pueden ser permanentes o inducidos) se encuentran en equilibrio térmico, orientados al azar. Conforme se aplica un campo eléctrico, los dipolos se encuentran una mayor parte del tiempo alineados con los polos del campo. Al disminuir éste, el equilibrio térmico es recuperado (Fig. 6).

A 2450 MHz, el alineamiento de las moléculas seguido por el retorno al equilibrio térmico (tiempo de relajación). se ha calculado que ocurre unas 4.9×10^9 veces por segundo, resultando en un rápido calentamiento el cual está en función del tiempo de relajación, que a su vez depende de la temperatura y de la viscosidad de la muestra.

Existen 3 tipos de materiales de acuerdo a la interacción que presentan con

las microondas: reflectivos (como los metales), transparentes (baja pérdida de calor) y absorbivos (alta pérdida de calor).



En ausencia de campo eléctrico

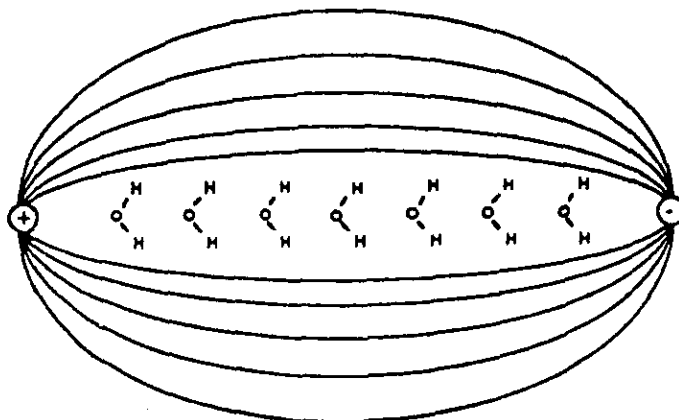


Figura 6. Orientación de dipolos en campo eléctrico

Las reacciones que se llevan a cabo por el método de microondas son debidas al sobrecalentamiento que sufren las sustancias en tiempos cortos, generando altas presiones en el sistema de reacción. Este efecto se debe a que las microondas involucran directamente la absorción de energía en las moléculas que presentan un dipolo bien definido. En la Tabla 4 se muestran algunos datos obtenidos al irradiar diferentes disolventes durante 1 minuto, indicando la temperatura alcanzada al final de la irradiación³¹.

Así, en 1986 Geyde y colaboradores³² emplean la energía de microondas en síntesis orgánica para la reacción de hidrólisis de la benzamida (III) para producir ácido benzoico (IV), esquema 2, comparando los resultados con los obtenidos por calentamiento convencional (tabla 5). Se estima que este es el

primer trabajo de investigación reportado del uso de las microondas en síntesis orgánica.

Tabla 4. Temperatura alcanzada de 50 ml de disolvente irradiados con Microondas

Disolvente	Temperatura alcanzada (°C)	Temperatura ambiente (°C)	Diferencia (°C)
Agua	81	100	78.54
Metanol	65	65	32.63
Etanol	78	78	24.30
Acetona	56	56	20.70
Acetato de etilo	73	77	6.00
Cloroformo	49	61	4.80
1,4-Dioxano	53	101	2.20
Hexano	25	68	1.89
Heptano	26	98	1.00

Esquema 2.

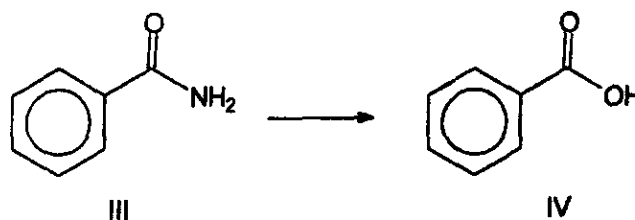


Tabla 5. Hidrólisis de Benzamida con Microondas.

	Reflujo	Microondas
	60	99
	10	99

Además, en este mismo reporte se incluyen los resultados obtenidos para la oxidación de tolueno con permanganato de potasio para dar ácido benzoico, la esterificación de ácido benzoico con metanol y la reacción de tipo S_N2 entre el 4-cianofenóxido de sodio con cloruro de bencilo.

A este trabajo han seguido una gran cantidad de diversas y variadas reacciones orgánicas. En general, cuando la energía de microondas es empleada en síntesis orgánica, se estima que existe un incremento en la rapidez de las reacciones, resultando en un factor de 5 hasta 1200 veces más rápida una reacción con esta energía que por los métodos convencionales³³ (este factor se encuentra dividiendo el tiempo requerido por el método convencional entre el tiempo requerido por el método de microondas).

Hasta fines de la década de los 80's, el empleo de las microondas en síntesis orgánica estaba limitado por el hecho de que se requería trabajar con cantidades pequeñas en cada reacción, ya que se presentaba la problemática de la volatilidad y flamabilidad de los disolventes empleados, en el caso de sistemas abiertos, y a la generación de altas temperaturas, y por lo tanto también de presiones, lo que puede conducir a explosiones en los sistemas cerrados.

Sin embargo, las reacciones pueden ser efectuadas en condiciones de medio seco (ausencia de disolvente en la mezcla de reacción, también llamado "condiciones en estado sólido"), utilizando sólidos inorgánicos como medio de reacción. La sílice, alúmina, arcillas, etc. se pueden emplear para tal fin. Estos materiales no absorben microondas a 2450 MHz y, de esta manera, no son un obstáculo para la transmisión de las microondas, permitiendo que en las reacciones en medio seco los grupos oxhidrilo, agua y compuestos orgánicos presentes en los soportes inorgánicos absorban la irradiación de microondas, favoreciendo su activación.

Así, en 1989, Villemin y colaboradores aplicaron la técnica de microondas para reacciones orgánicas en medio seco utilizando reactivos soportados³⁴. En ese mismo año, Gutiérrez y colaboradores también desarrollan un método similar, empleando reactivos soportados en sólidos inorgánicos en ausencia de disolventes³⁵.

Muchas han sido las investigaciones que se han realizado con el empleo de esta forma energética, encontrándose como común denominador que los tiempos de reacción son abatidos, además de que los rendimientos correspondientes generalmente son superiores a los encontrados por métodos convencionales. En este sentido se ha pretendido explicar este comportamiento en base a un efecto intrínseco de la irradiación de microondas^{36, 37}, mientras que por otro lado se establece que los resultados obtenidos dependen exclusivamente de la temperatura alcanzada en tiempos cortos y no al modo de calentamiento.

Así, la tendencia actual acerca de la forma de acción de las microondas en síntesis orgánica, señala que se debe a las altas temperaturas que se alcanzan en tiempos cortos, ya que además se ha logrado determinar que la composición de las mezclas de reacción obtenidas por métodos convencionales y por microondas, generalmente difieren muy poco en los valores medidos. Además, se establece que en aquellos casos en donde se llegan a obtener productos de reacción "exclusivos" del método de microondas, es debido a que al alcanzar elevadas temperaturas, se alcanzan también las energías de activación para esos otros procesos y que, sin embargo, por calentamiento térmico convencional estas rutas mecanísticas también pueden ser alcanzadas bajo condiciones apropiadas.

Sin embargo, otros investigadores son más conservadores en sus comentarios y dejan a la investigación y a los resultados que se obtengan, la futura y verdadera interpretación de la acción de las microondas en síntesis orgánica^{38,39}.

1.4.4. Infrarrojo.

La región del infrarrojo en el espectro electromagnético se extiende desde el extremo del rojo del espectro visible hasta la región de las microondas. Esta región incluye longitudes de onda comprendidas entre 0.7 y 500 μm , equivalente a un número de onda entre 14000 y 20 cm^{-1} .

Generalmente, esta región es dividida en cercano (13300 a 4000 cm^{-1} de frecuencia y 0.75 a 2.5 μm de longitud de onda), medio (4000 a 200 cm^{-1} y 2.5 a 25 μm) y lejano infrarrojo (200 a 10 cm^{-1} y 2.5 a 15 μm).

La absorción de radiación infrarroja se limita a gran parte de las especies moleculares en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotatorios⁴⁰. Para que una molécula pueda absorber este tipo de radiación debe experimentar un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento vibratorio y rotacional. La rotación de las moléculas no simétricas alrededor de sus centros de masa, produce una fluctuación dipolar periódica, haciendo posible su interacción con la radiación.

En este sentido, la rotación molecular y la vibración de estructuras cristalinas usualmente ocurre a longitudes de onda grandes. Además, se sabe que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo, puede producir la ruptura de enlaces químicos⁴¹.

Una de las propiedades que caracterizan a la luz infrarroja es la generación de calor, de tal forma que a esta región del espectro electromagnético se le suele definir también como la zona más allá de la luz roja, cuyas ondas son invisibles pero cálidas⁴².

Son pocos los reportes que existen en la actualidad en donde se emplea a la radiación infrarroja como fuente de energía en procesos químicos, comparado con el uso de otras formas, como ultrasonido y microondas. En la actualidad, a esta forma energética aplicada en reacciones químicas, se le considera como una forma diferente de "calentar" una mezcla de reacción.

Dentro de los trabajos reportados empleando esta forma de energía se encuentra la reacción de obtención de nitrilos a partir de aldehídos aromáticos⁴³, condensación de Knövenagel entre aldehídos aromáticos con derivados de ácido malónico⁴⁴, o con la 2-cianoacetamida⁴⁵, o con malononitrilo⁴⁶. También, en la síntesis de trioxanos a partir de aldehídos⁴⁷ y en la síntesis de indoles mediante una modificación al método de Fischer⁴⁸.

Si bien es cierto que desde hace aproximadamente 20 años el empleo de diferentes formas energéticas en síntesis orgánica ha venido a presentar una aplicación sistemática, también es cierto que a la fecha existen diferentes argumentos que previenen su aplicación más general. Dentro de ellos se puede mencionar que en la actualidad la mayor debilidad en esta área es que aún los conceptos teóricos (de predicción, reactividad, mecanismos de reacción, etc.) están incompletos; esto necesariamente marca la necesidad de un mayor número trabajos de investigación básica acerca de su empleo en reacciones orgánicas.

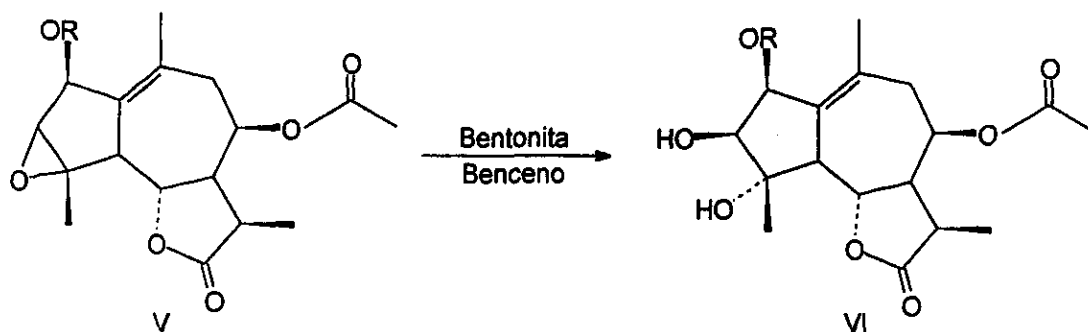
Así, faltando mucho por encontrar, experimentar y conocer; con base a los conocimientos de hoy en día, es posible tener una visión aproximada o las tendencias que sigue cada forma energética y sus posibles aplicaciones, ventajas y desventajas.

1.5. Antecedentes del uso de una arcilla bentonítica mexicana en Química Heterocíclica.

Desde hace 20 años, muchas y variadas han sido las reacciones orgánicas que se han realizado empleando a una arcilla bentonítica mexicana, ya sea como soporte de reactivos o como catalizador. También, son muchos los investigadores en el mundo que han trabajado o siguen trabajando en esta área, empleando arcillas similares a la nuestra.

En particular, el primer trabajo reportado en esta línea de investigación en nuestro país, se refiere a la apertura de oxiranos de productos naturales (V), esquema 3, extraídos de la planta silvestre *Stevia serrata* Robinson⁴⁹. Los productos obtenidos (VI) corresponden a una apertura regio y estereoselectiva con buenos rendimientos de reacción, dando lugar a un método conveniente y sencillo de reacción sin afectar otros grupos presentes en los sustratos empleados.

Esquema 3.



A partir de este trabajo de apertura de epóxidos, y a través del tiempo, se dio la pauta para la generación de otras investigaciones para la formación y/o reacciones de sistemas heterocíclicos y de otras entidades orgánicas.

De manera resumida, se puede expresar que en el campo de la química heterocíclica se han realizado estudios sobre reacciones con epóxidos⁵⁰⁻⁵⁴, síntesis y reacciones de anillos de 5 miembros⁵⁵⁻⁵⁸, de 6 miembros⁵⁹⁻⁶⁴ y de sistemas fusionados⁶⁵⁻⁷⁰, con el empleo de la arcilla bentonítica.

Con este panorama general sobre el empleo de una arcilla bentonítica como catalizador y/o soporte de reactivos en la síntesis y reacciones de compuestos heterocíclicos, en la actualidad es posible considerar a esta forma sintética como una alternativa más dentro de las estrategias y diseños de reacción para lograr un objetivo químico.

Capítulo II.
Caracterización de la Arcilla

II. CARACTERIZACIÓN DE LA ARCILLA EMPLEADA

La composición química de la arcilla bentonítica mexicana empleada en el presente trabajo (ActisilFF, nombre comercial) se determinó mediante la técnica de fluorescencia de rayos X, empleando un espectrómetro marca SIEMENS modelo SRS3000 con fuente de excitación de rodio, usando la técnica de prensado de la muestra y analizando la misma por comparación con 25 estándares internacionales de referencia. Los datos obtenidos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Composición química del Actisil FF (bentonita)

Componente	
SiO ₂	63.49
Al ₂ O ₃	12.70
MgO	3.14
Fe ₂ O ₃	4.93
CaO	1.53
K ₂ O	3.16
TiO ₂	0.59
MnO	0.03
Na ₂ O	0.82
P ₂ O ₅	0.13
H ₂ O	9.48

Además, mediante la misma técnica se logró detectar trazas de los metales que se muestran en la tabla 2.

El área superficial específica de esta arcilla es de 161.074 m²/g, presenta un volumen promedio de poro de 0.3235 cm³/g y un diámetro promedio de poro de

Tabla 2. Contenido de la arcilla en metales

Metal	ppm	Metal	ppm
V	282	Sr	447
Cr	74	Y	22
Co	11	Zr	159
Ni	25	Ba	422
Cu	20	Nb	9
Zn	79	As	3
Rb	130	Pb	8

77.0873 Å, determinados mediante una isoterma de BET con nitrógeno; además, tiene una acidez total calculada por termodesorción de amoníaco de 12.107 micromoles/mg (Apéndice I), así como un tamaño de partícula de 325 mallas.

Capítulo III.
Contribución a la síntesis de
piridinas

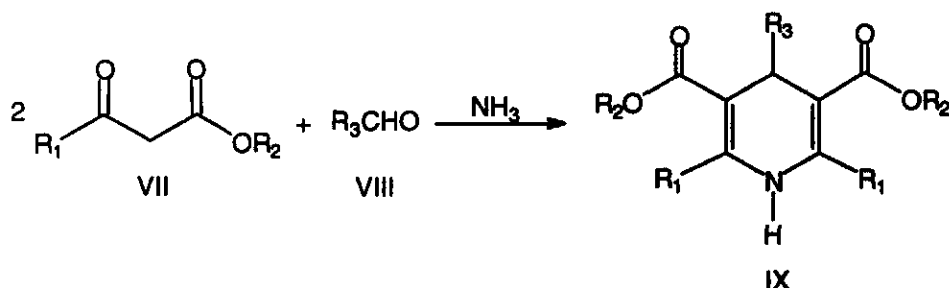
III. CONTRIBUCIÓN A LA SÍNTESIS DE PIRIDINAS EN UN PASO VÍA EL MÉTODO DE HÄNTZSCH

III.1. Marco de Referencia.

Uno de los métodos más usados para la obtención de derivados de la piridina es mediante la oxidación de cualquiera de los isómeros posibles de las dihidropiridinas. Sin embargo dentro de éstos, predomina la reacción oxidativa sobre las 1,4-dihidropiridinas, ya que son obtenidas de manera sencilla y rápida empleando el diseño sintético desarrollado por Häntzsch en el siglo pasado.

En su versión original^{71, 72}, el proceso químico para la obtención de 1,4-dihidropiridinas (IX) consiste en la reacción entre dos moles de un β -cetoéster (VII) con un mol de un aldehído, alifático o aromático (VIII), y con un mol de amoníaco (esquema 4).

Esquema 4.



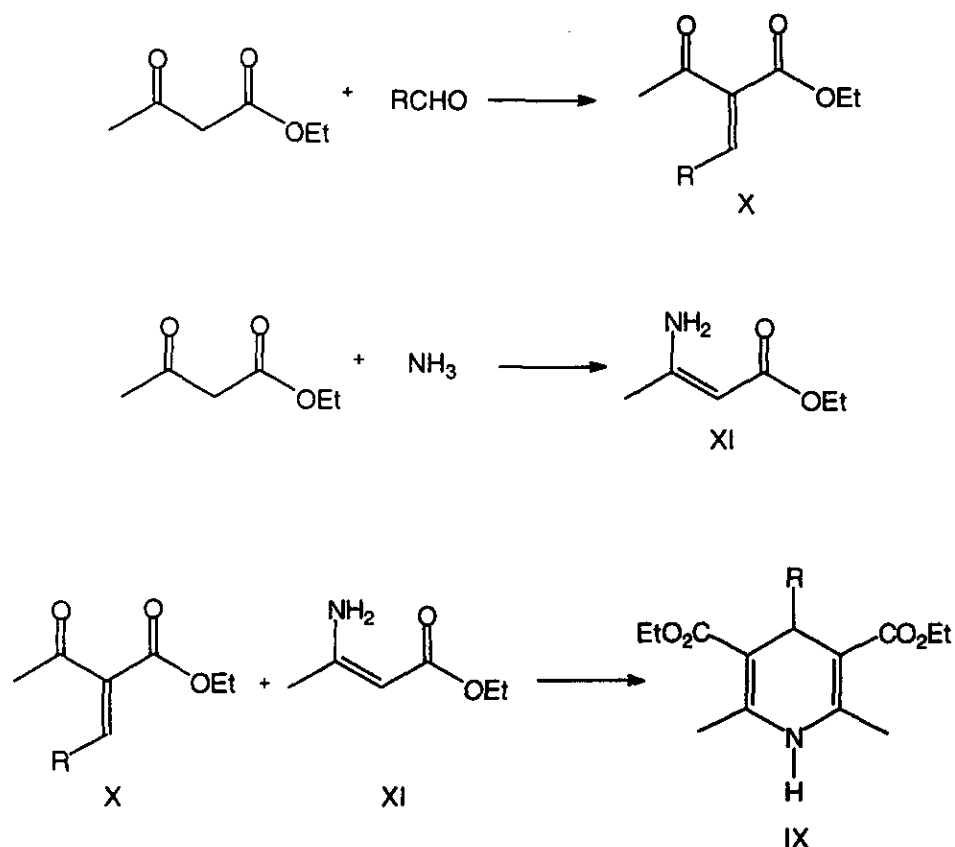
Sobre el mecanismo de reacción propuesto para esta reacción, principalmente se cuentan a la fecha las investigaciones realizadas por Katritzky y

colaboradores⁷³. En resumen, se propone generalmente que un mol del β -cetoéster se condensa con el aldehído empleado para generar el intermediario de reacción X.

Por otro lado, el segundo mol del β -cetoéster reacciona con el amoníaco presente en la mezcla de reacción para originar a la enamina XI.

En este sentido, finalmente se establece la reacción entre los intermediarios X y XI para producir la 1,4-dihidropiridina (esquema 5).

Esquema 5.



La metodología experimental que se sigue para llevar a cabo esta transformación involucra el empleo de un disolvente, generalmente etanol o metanol, y tiempos de reflujo que llegan a ser hasta de 2 horas o más. Después

de este tiempo, se induce la cristalización de la 1,4-dihidropiridina y se purifica, obteniéndose en la mayoría de los casos buenos rendimientos de reacción.

Este tipo de sistemas heterocíclicos han sido y siguen siendo estudiados para su aplicación con diferentes propósitos farmacológicos, como en el caso de enfermedades cardiovasculares^{74, 75}, como bactericidas, acaricidas e insecticidas⁷⁶ y recientemente para detener desórdenes neurológicos provocados por el SIDA⁷⁷.

Además de estas importantes aplicaciones, también las 1,4-dihidropiridinas han sido objeto de numerosos estudios para generar los correspondientes sistemas aromáticos.

Hasta la fecha, diversos son los agentes oxidantes que se han empleado para llevar a cabo la aromatización de las 1,4-dihidropiridinas. Originalmente, Häntzsch empleó ácido nítrico y algunos investigadores de esa época emplearon otros, como Engelmann que usó "humos nitrosos"⁷⁸ y Jeanrenaud que realizó la oxidación con trióxido de nitrógeno⁷⁹.

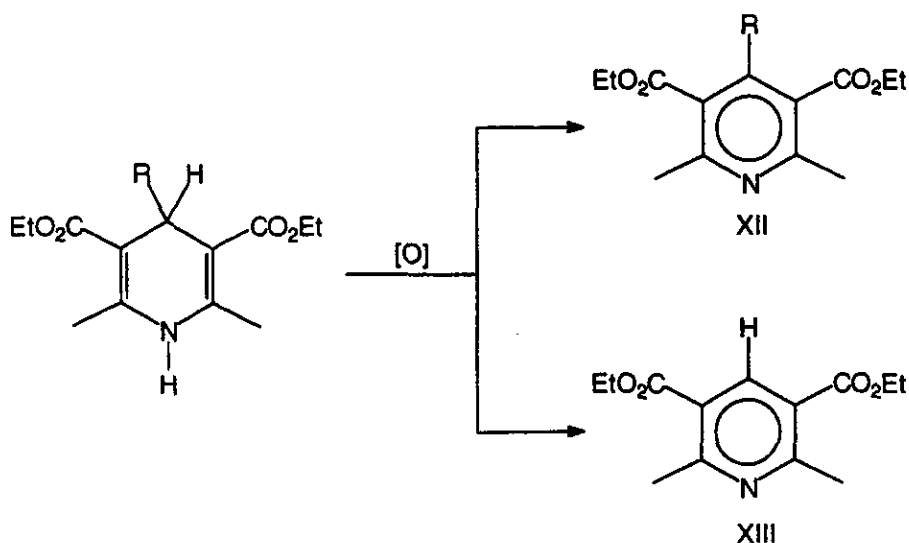
En 1938, Ayling⁸⁰ realizó un proceso de deshidrogenación de las 1,4-dihidropiridinas con azufre con buenos resultados. Otros reportes indican el uso de trióxido de cromo, dióxido de azufre, peróxido de hidrógeno en presencia de sales de Cu (II), tetróxido de molibdeno, bromuro de hidrógeno, etc.⁸¹⁻⁹¹

Durante la década de los 80's se realizó el descubrimiento de que los fármacos que presentan como parte activa a una 1,4-dihidropiridina involucran un paso de oxidación que es catalizado en el hígado por el citocromo P-450⁹². Este hecho provocó una considerable atención hacia los procesos de aromatización de las 1,4-dihidropiridinas.

Generalmente, durante estos procesos oxidativos se observa que el producto de reacción contiene el grupo R del aldehído empleado en la posición 4, aunque en algunas ocasiones este grupo es eliminado durante la oxidación, como lo reportan originalmente Engelman y Jeanrenaud, a fines del siglo pasado, cuando en posición 4 de diversas 1,4-dihidropiridinas se encuentran grupos como isopropilo, terbutilo, bencilo y alilo. En otras ocasiones, se reporta la obtención de

la mezcla de ambas piridinas, conocidas como "piridina alquilada" (XII) y "piridina desalquilada" (XIII), respectivamente (esquema 6).

Esquema 6.



Loev y Snader⁹³ a mediados de la década de los 60's del presente siglo, explican este comportamiento químico en base a las observaciones experimentales por ellos realizadas.

Así, cuando el grupo R en la posición 4 de una 1,4-dihidropiridina es de naturaleza electrodonadora y puede originar un intermediario de reacción estable durante el proceso de oxidación a la piridina correspondiente, entonces este grupo es eliminado ("piridina desalquilada"); en caso de no ser así, entonces ese grupo permanece en la estructura del producto final ("piridina alquilada").

Por otro lado, dentro de los sistemas oxidantes que se han empleado para la aromatización de las 1,4-dihidropiridinas, también se encuentra el empleo de reactivos soportados en sistemas inorgánicos por diferentes grupos de investigación a nivel mundial^{76, 94}.

III.2. OBJETIVOS.

- Llevar a cabo la obtención de piridinas mediante una modificación a la Síntesis de Hantzsch, usando energía de microondas y una arcilla bentonítica de origen nacional como catalizador del proceso global y sin el empleo de disolventes en la mezcla de reacción (estado seco), como un método en un solo paso, no reportado anteriormente.
- Demostrar la capacidad del nitrato de amonio en presencia de la bentonita como reactivo generador de amoniaco y de ácido nítrico, responsables directos para la formación de 1,4-dihidropiridinas *in situ* y como agente oxidante de éstas, respectivamente, para formar derivados de la piridina en una reacción en un paso.
- Evaluar los resultados con base en la formación de los productos de reacción formados, que pueden ser piridinas "alquiladas" y/o piridinas "desalquiladas."
- Proponer un mecanismo de reacción para el proceso realizado.

III.3. PARTE EXPERIMENTAL.

III.3.1. Materiales y equipos.

Los aldehídos empleados, así como el acetoacetato de etilo y el nitrato de amonio fueron grado reactivo analítico y no se purificaron. La arcilla bentonítica es comercialmente conocida como Actisil FF de la compañía Química Sumex, S.A. de C.V. y se utilizó sin ningún tratamiento previo.

Las reacciones que se realizaron fueron seguidas por cromatografía en capa fina (ccf), empleando cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.54 mm de espesor.

Se emplearon muestras auténticas de las 1,4-dihidropiridinas y piridinas obtenidas, para realizar las cromatografías de capa fina y de gases, así como para comparar los espectros de IR, RMN y EM-IE de los productos obtenidos. Estas muestras de referencia fueron preparadas y caracterizadas con anterioridad, siguiendo el método reportado por García y colaboradores⁶⁴.

La espectrofotometría de infrarrojo se obtuvo de un equipo Nicolet-Magna-IR 750.

Los espectros de masas fueron determinados en un aparato JEOL JMS-SX102A, mediante la técnica de impacto electrónico a 70 eV.

La espectroscopía de ¹H RMN se realizó en un aparato Varian ST a 200 y 300 MHz, utilizando disolventes deuterados y, como referencia interna, al tetrametilsilano.

El horno de microondas empleado es de tipo casero convencional marca Goldstar, modelo NOMA-1465M, de fase simple y de 2450 MHz

Los porcentajes de conversión de los diferentes productos de reacción se realizaron con un cromatógrafo de gases marca Hewlett Packard 58901 con detector de ionización de flama de hidrógeno-aire, con una columna capilar de fenilmetilsilicon de 25 m X 0.33 mm de diámetro y un espesor de 1.05 µm y

nitrógeno como gas acarreador, empleando la siguientes condiciones para el corrido de las muestras:

$$T_{\text{inyector}} = 280 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$T_{\text{Detector}} = 280 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

$T_{\text{Horno}} = 210 \text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 minutos programado a $10 \text{ }^{\circ}\text{C}$ por un minuto hasta $260 \text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 minutos.

III.3.2. Metodología Experimental.

Procedimiento general para las reacciones de obtención de piridinas.

En un experimento típico, una mezcla de 40 mmol de acetoacetato de etilo, 20 mmol de un aldehído, 20 mmol de amoniaco, como nitrato de amonio, y 5g de la arcilla bentonítica, se colocó en un matraz erlenmeyer y se homogeneizó durante 2 min con agitación.

De manera equivalente se prepararon 9 muestras más para sumar 10 en total para un aldehído en específico. Las 10 muestras fueron irradiadas en un horno de microondas durante 3 minutos. Luego, el contenido de un matraz se extrajo con acetona, se filtró y concentró a presión reducida. Se realizó el proceso de ccf para valorar el avance de la reacción y finalmente se cuantificó el porcentaje de conversión por cromatografía de gases.

Las 9 muestras restantes se volvieron a irradiar otros 3 minutos, para que posteriormente una segunda muestra de ellas fuera extraída y tratada como en el caso anterior. Las muestras que iban quedando en el horno de microondas siguieron siendo irradiadas por intervalos de 3 minutos y tratadas como en los casos anteriores hasta completar las 10 reacciones. Así, cada reacción se realizó por duplicado.

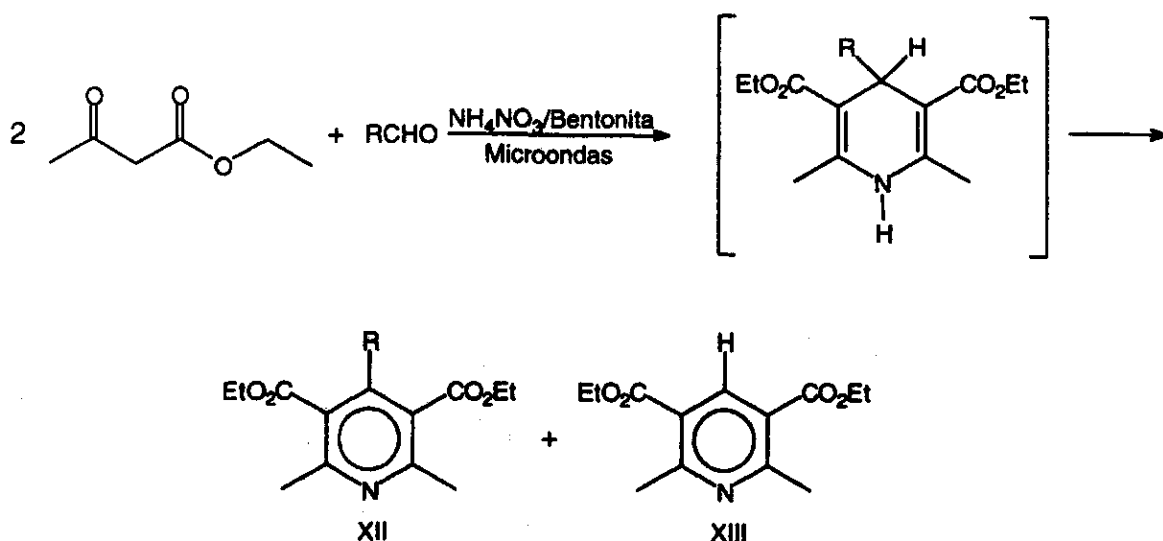
Es importante señalar que para el acetaldehído la reacción se llevó, como se menciona, hasta los 60 minutos.

III. 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó anteriormente, una de las estrategias químicas más utilizadas para la obtención de derivados de la piridina es mediante la oxidación de dihidropiridinas, las cuales en la gran mayoría de las ocasiones son de la forma isomérica 1,4. Estos sistemas, a su vez, son obtenidos siguiendo el diseño sintético propuesto por Häntzsch.

En este trabajo se realiza la síntesis de piridinas siguiendo el planteamiento de la síntesis de Häntzsch para 1,4-dihidropiridinas, pero sin llegar a la obtención final de éstas ni a su aislamiento, sino al producto de oxidación de las mismas, en un sólo paso, como se propone en el esquema 7.

Esquema 7.



Así, se emplean diferentes aldehídos (formaldehído, acetaldehído, *n*-butiraldehído, *i*-butiraldehído y benzaldehído) para reaccionar con el acetoacetato

de etilo y el nitrato de amonio en presencia de la arcilla bentonítica, bajo las condiciones de reacción especificadas. A continuación se presentan los resultados y su discusión para cada caso.

III.3.1. Reacción con Formaldehído.

La primer serie de reacciones realizadas fue con este sustrato, y mediante la metodología mencionada resulta la formación de un sólo producto de reacción a los 3 minutos de irradiación con microondas con un porcentaje de conversión cuantitativo (>99%) determinado por cromatografía de gases; además, se hace evidente por cromatografía en capa fina la no detección de los sustratos empleados.

Cuando la misma reacción fue irradiada hasta 30 minutos, no se logró detectar ningún cambio adicional (ni en el porcentaje de conversión, ni en la aparición de otro(s) producto(s) de reacción). Por esta razón, este tiempo se estableció como el suficiente para considerar que la reacción no llegaría a cambiar aun a tiempos mayores, por lo que se tomó como el tiempo referencia límite para este y los otros aldehídos a utilizar en el presente trabajo.

El producto de esta reacción se purificó por recristalización con agua y mostró las mismas características físicas (punto de fusión, tiempo de retención en cromatografía de gases R_f en cromatografía en capa fina) y espectroscópicas de una muestra auténtica de la 3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetilpiridina.

Así, en el infrarrojo (espectro 1), se logra observar una banda en 1550-1600 cm^{-1} asignada al enlace $\text{C}=\text{N}$ del anillo de la piridina.

Por espectrometría de masas (espectro 2) se observan, entre otros, un fragmento en m/z 251 correspondiente al ion molecular del compuesto, así como el pico base en m/z 206, correspondiente a la pérdida de 45 unidades (grupo OEt).

En RMN ^1H (espectro 3) se observa una señal simple en 8.60 ppm que integra para un protón, correspondiente al hidrógeno aromático de la posición 4. También se observa una señal cuádruple centrada en 4.40 ppm que integra para 4H, acoplada con una señal triple centrada en 1.40 ppm que integra para 6H, asignadas a los hidrógenos de los metilenos y metilos, respectivamente, de los grupos carboxi de las posiciones 3 y 5. Por último, se observa una señal simple en 2.8 ppm y que integra para 6H, asignada a los hidrógenos de los grupos metilo de las posiciones 2 y 6.

Hasta este momento, se contaba ya con una clara evidencia de que uno de los objetivos planteados, el cual considera la estrategia sintética de las piridinas en un solo paso, había sido alcanzado satisfactoriamente, además de que esto se logró en un tiempo corto de reacción y de que el método usado origina exclusivamente un único producto de reacción y de manera cuantitativa.

Por otro lado, también quedaba clara la idea de que es posible emplear reactivos que en determinadas condiciones de reacción pueden cubrir más de una función química, en una misma reacción y en el mismo matraz, como en este caso el nitrato de amonio.

Así, se sabe que aunque las sales de amonio de ácidos fuertes tienden generalmente a perder amoníaco y convertirse en sistemas ligeramente ácidos durante su almacenamiento, el nitrato de amonio es considerada una sal muy estable, resultando su descomposición sólo por estallido o por uso de elevadas temperaturas⁹⁵. De esta manera, a una temperatura arriba de 169 °C sucede una disociación endotérmica, que se muestra en el esquema 8.

Esquema 8.



Así, para la reacción hasta el momento analizada del presente trabajo la generación de amoníaco y la de ácido nítrico se deben de favorecer por la

presencia de la arcilla bajo las condiciones de irradiación de microondas. Por lo tanto, el amoniaco producido debe de ser consumido para la formación de la correspondiente 1,4-dihidropiridina.

Como parte de las propiedades químicas del ácido nítrico se encuentra la de comportarse como un agente oxidante. Por lo tanto, se propone que el ácido nítrico formado, en este caso *in situ* por la descomposición del nitrato de amonio, sea el responsable de la oxidación de la 1,4-dihidropiridina, también formada *in situ*, para dar el sistema aromático como producto final.

Es importante señalar hasta aquí, que el comportamiento del ácido nítrico como agente oxidante de 1,4-dihidropiridinas ya ha sido demostrado anteriormente por García y colaboradores en su trabajo de oxidación de una serie de 1,4-dihidropiridinas empleando ácido nítrico soportado en la arcilla bentonítica⁶⁴.

Además de que se llega a la formación de los sistemas aromáticos heterocíclicos, cabe destacar que no se llegó a detectar, por cromatografía de gases, la formación del ácido fórmico (producto probable de la reacción entre el formaldehído y el agente oxidante usado), lo que resulta ser una atractiva ventaja de este diferente proceso químico.

Este comportamiento se puede deber a que al tiempo en que el aldehído es consumido para la formación de la 1,4-dihidropiridina, se da también la generación dosificada en pequeñas pero suficientes concentraciones del ácido nítrico para oxidar al sistema de la 1,4-dihidropiridina.

III.3.2 Reacción con Acetaldehído.

Otra serie de reacciones realizadas en este trabajo fue con el empleo del acetaldehído en la mezcla de reacción inicial, la cual mediante las mismas condiciones de reacción que en el caso anterior arrojó los resultados que se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Obtención de Piridinas con acetaldehído.

R	t (min)	DHP (%)	% XLVIII (P/R)	% XLIX (P/R)
Me	3	9.100	90.900	--
	6	8.814	91.186	--
	9	8.483	91.517	--
	12	7.322	92.678	--
	15	5.674	94.326	--
	18	6.071	93.929	--
	21	7.180	92.820	--
	24	6.595	93.406	--
	27	6.099	93.902	--
	30	2.632	97.368	--

Una primera impresión que resulta del análisis de esta tabla, es que la reacción para la obtención de la 3,5-Dicarbetoxi-2,4,6-trimetilpiridina también se llevó a cabo con éxito, cubriendo con esto nuevamente uno de los objetivos de la presente investigación, como en el caso anterior.

También, de la misma tabla se destacan claramente dos aspectos de importancia para la reacción. Uno de ellos, se refiere a la selectividad de la reacción; es decir, de los dos productos probables, piridina alquilada y piridina desalquilada, únicamente se obtiene la primera, lo que está de acuerdo con las observaciones realizadas en otros procesos oxidativos equivalentes, en el sentido de que el grupo metilo no es eliminado durante la oxidación de 1,4-dihidropiridinas (*vide supra*).

El otro aspecto de importancia para esta reacción, es que se detectó mediante cromatografía de gases la existencia en la mezcla de reacción de la 3,5-dicarbetoxi-2,4,6-trimetil-1,4-dihidropiridina, lo que evidencia de manera

significativa la ruta probable de un mecanismo de reacción seguida durante el avance de este proceso, que involucra con toda certeza y lógica a la reacción de síntesis de 1,4-dihidropiridinas establecida originalmente por Hantzsch.

De la misma tabla 6, y no de menor importancia, son los tiempos de reacción y los porcentajes de conversión encontrados.

Como se puede ver, aun a los 3 minutos de reacción el porcentaje de conversión es muy alto y significativo para los fines de este nuevo concepto de reacción de síntesis de piridinas en un solo paso. Además, el comportamiento de la reacción sigue una tendencia clara de ir en aumento el porcentaje de conversión conforme el tiempo se incrementa.

Para esta reacción, también se realizaron medidas del porcentaje de conversión a tiempos mayores de 30 minutos; sin embargo, a tiempos de hasta 60 minutos se detectó que estos porcentajes no cambiaron significativamente.

III.3.3. Reacción con Butiraldehídos.

La misma forma de reacción también se realizó empleando al *n*-butiraldehído, por un lado, y al *iso*-butiraldehído, por otro lado, con los resultados mostrados en las tablas 7 y 8, respectivamente.

En estos dos casos los resultados fueron inesperados y sorprendidos, ya que originalmente se esperaba la formación de un solo producto de reacción en cada caso, correspondiendo a los argumentos de Loev y Snader, como se mencionó anteriormente; es decir, para la reacción con el *n*-butiraldehído, el producto esperado era la piridina alquilada, y para el caso del *iso*-butiraldehído se esperaba solamente la formación de la piridina desalquilada.

Sin embargo, debe de entenderse que para estos dos casos nuevamente la estrategia sintética planteada originalmente también ha sido llevada a cabo con

Tabla 7. Obtención de Piridinas con *n*-Butiraldehído.

R	t (min)	DHP (%)	% XLVII (Py-R)	% XLIX (Py-H)
Pr	3	5.427	--	94.573
	6	5.258	2.082	92.659
	9	6.117	--	93.883
	12	--	37.097	62.903
	15	2.765	15.305	81.930
	18	3.655	4.042	89.253
	21	8.077	3.537	88.386
	24	--	9.071	90.930
	27	3.653	1.359	86.813
	30	3.932	--	83.784

Tabla 8. Obtención de Piridinas con *i*-Butiraldehído.

R	t (min)	DHP (%)	% XLVIII (Py-R)	% XLIX (Py-H)
<i>i</i> -Pr	3	12.609	51.805	35.585
	6	2.183	82.084	15.734
	9	2.475	72.793	24.732
	12	2.636	74.765	16.554
	15	2.602	77.196	20.202
	18	1.013	77.407	16.543
	21	--	77.500	22.500
	24	1.854	78.764	17.417
	27	3.120	74.280	20.354
	30	2.528	79.620	15.069

éxito, considerando que se llegó a la obtención de los correspondientes derivados de la piridina, lo que significa que la propuesta conceptual inicial, de manera operativa está funcionando y con cada ejemplo realizado se generaliza.

Acerca de un análisis de los resultados de las tablas 7 y 8, cabe hacer mención, en primer lugar, que para algunos datos el margen de error experimental es considerable, lo cual es atribuido principalmente a la falta de un adecuado proceso de homogeneización de las mezclas de reacción. Sin embargo, en ambas tablas se pueden apreciar algunas tendencias claras de la forma de reacción en estas dos reacciones.

Este comportamiento diferente al habitual puede tener una explicación considerando las investigaciones realizadas por Vanden Eynde y colaboradores, acerca de reacciones de oxidación de 1,4-dihidropiridinas, y en particular de la 3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-4-propil-1,4-dihidropiridina, tanto en fase homogénea como heterogénea, empleando permanganato de potasio como agente oxidante⁹⁶. Algunas interesantes generalizaciones se pueden retomar de estos autores, para poder aplicarlas en los resultados del presente trabajo. Dentro de otras ideas, ellos concluyen lo siguiente:

- a) Se obtiene la piridina alquilada, como producto normal de la reacción, cuando la oxidación se realiza en fase homogénea (total solubilidad del agente oxidante en el disolvente empleado).
- b) Conforme la solubilidad del permanganato de potasio disminuye en el medio de la reacción, entonces se incrementa un proceso competitivo entre dos rutas posibles de reacción para generar las piridinas alquilada y desalquilada, incrementándose cada vez más la producción de la última.
- c) Cuando el agente oxidante es insoluble en el medio de la reacción, exclusivamente se obtiene la piridina desalquilada (anormal, en este caso).
- d) En la reacción de oxidación de la 3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-4-nonilpiridina en benceno, en donde el permanganato de potasio es parcialmente soluble, además de la formación de la mezcla de las piridinas, detectaron la formación de nonano, octadecano y otros alcanos mayores, así como nonilbenceno y otros alquilbencenos. Con estos datos, los autores proponen un mecanismo de reacción vía radicales libres, por lo que de esta manera el radical alquilo formado puede llevar a cabo diferentes reacciones de acoplamiento, o también

puede reiniciar el proceso de formación de otro radical libre, como en una etapa de propagación.

- e) Para llevar a cabo la reacción de desalquilación es suficiente con el empleo de cantidades catalíticas de KMnO_4 .
- f) A menor temperatura de reacción, entonces se favorece la formación de la piridina normal (alquilada, en estas reacciones).

De esta manera, se pueden realizar algunas analogías entre estos argumentos y los resultados obtenidos en el presente trabajo, como son:

Con base en los resultados de las tablas 7 y 8, en donde se determina la formación de la mezcla de piridinas normal y anormal, se propone que el agente oxidante presente en la mezcla de reacción, ácido nítrico formado *in situ*, sea parcialmente soluble en el medio de reacción, ya que aunque no se emplea algún disolvente en las reacciones, se puede considerar al agua que contiene la arcilla bentonítica en los espacios interlaminares para producir este proceso parcial de solubilidad, lo cual está en el sentido de lo planteado en el inciso b) propuesto por los autores citados. De esta manera, se puede explicar la formación de la mezcla de las piridinas en cada reacción.

También, es posible considerar que es baja la concentración del ácido nítrico que se forma, ya que no llega a afectar a los aldehídos empleados para dar los correspondientes ácidos carboxílicos, pero suficiente para disparar el proceso oxidativo vía radicales libres (incisos d y e).

En otro reporte⁹⁷, Vanden Eynde y colaboradores realizan la oxidación de una serie de 1,4-dihidropiridinas bajo diferentes condiciones de reacción (con dióxido de manganeso o con 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) como agentes oxidantes, en presencia de diclorometano y a temperatura ambiente, con agitación magnética o con el empleo de energía de ultrasonido). Dentro de los resultados por ellos obtenidos, cabe destacar los siguientes:

El producto de oxidación de las dihidropiridinas conteniendo un grupo isopropilo o bencilo dan lugar a la formación de la piridina desalquilada (piridina normal), con muy buenos rendimientos de reacción, cuando se emplea al MnO_2 como agente

oxidante, y proponen un mecanismo de reacción polar. Sin embargo, en ambos casos se obtiene la piridina alquilada (piridina "anormal") cuando se emplea la DDQ como agente oxidante, también con muy buenos rendimientos de reacción, proponiendo para este caso un mecanismo reacción vía radicales libres.

Con estos antecedentes, el comportamiento mostrado en el presente trabajo para las reacciones con los butiraldehídos se puede interpretar en base a una competencia entre dos rutas, una iónica responsable de dar origen a la piridina normal en ambas reacciones, la alquilada, para el caso del *n*-butiraldehído, y la piridina desalquilada, para el caso del *h*-butiraldehído. Además, se presenta una posible segunda ruta vía radicales libres responsable de generar las correspondientes piridinas "anormales" en cada caso.

III.3.4. Reacción con Benzaldehído.

En la Tabla 9 se muestran los resultados obtenidos según la metodología empleada, para el caso del empleo del benzaldehído como sustrato.

En este caso y por primera vez en este tipo de reacciones se reporta la eliminación de un grupo arilo durante el proceso oxidativo para la obtención de piridinas a partir de las dihidropiridinas obtenidas *in situ*, ya que en todos los informes previos se indica que los sustituyentes aromáticos siempre son retenidos.

Estos resultados, además de su relevancia química, manifiestan la importancia del método presentado en este trabajo, ya que abre un canal diferente acerca de las formas convencionales de reacción, considerando que con estas rutas diferentes de reacción se amplían las posibilidades de transformar, estudiar y de conocer acerca de los procesos involucrados, para lograr una generalización más completa acerca de ellos, además de contemplar el estudio de otros procesos bajo una óptica química diferente a la tradicional.

Tabla 9. Obtención de Piridinas con Benzaldehído.

R	t (min)	Y (%)	%XIII (Phyol)	%XIV (Phyol)
Ph	3	33.618	65.084	1.299
	6	14.429	51.508	34.063
	9	19.210	19.249	61.541
	12	7.710	37.146	55.144
	15	15.945	5.834	74.650
	18	7.577	2.277	88.653
	21	3.976	12.197	82.211
	24	--	33.070	66.930
	27	--	33.082	66.918
	30	--	33.397	66.603

Por otro lado, cabe resaltar que los resultados corresponden a la media aritmética de 3 eventos realizados para la misma reacción y para cada caso se logró detectar la falta de congruencia entre los mismos, es decir, que no existe una reproducibilidad de los resultados en cuanto a los porcentajes de conversión, ya que se obtienen datos diferentes y en ocasiones sin una relación lógica. Este comportamiento es atribuido principalmente a la falta de una homogeneización de las mezclas de reacción, la cual no es alcanzada de forma adecuada, no tanto por una falta de precaución experimental, sino por una dificultad dada por el mismo estado físico de los sustratos y reactivos en la mezcla de reacción original, lo que puede dar lugar a la formación *in situ* del ácido nítrico de manera no uniforme en

la misma mezcla, comprometiendo su acción química a determinados espacios o zonas.

Estos inconvenientes, además de que no deben de eclipsar la importancia química del método, podrán llegar a ser excluidos mediante el empleo de una metodología experimental más apropiada.

Acerca del tipo de reacción efectuada, una revisión bibliográfica y hemerográfica realizada sobre la reacción de obtención de piridinas, revela que este método es original y novedoso, ya que no se encontró reportado algún trabajo de investigación en donde se obtengan las piridinas como producto final en un solo paso vía el método de Häntzsch para 1,4-dihidropiridinas.

En este trabajo se demuestra nuevamente el carácter catalítico de la arcilla bentonítica empleada en reacciones orgánicas, ya que se realizaron, además, ensayos bajo las mismas condiciones de reacción en las que se obtuvieron los resultados de las tablas 6 a la 9, pero sin el uso de la bentonita y en todos esos casos no se llegó a detectar la formación de la correspondiente piridina. Además, el no empleo de disolventes en la mezcla de reacción incrementa la importancia de la arcilla en el proceso, ya que resulta ser la única instancia para que se puedan llevar a cabo las colisiones entre los reactivos y sustratos.

La síntesis directa de piridinas mediante el método presentado lleva a la formación de las piridinas esperadas en cada caso, alquiladas o desalquiladas, además de que también se llega a la formación, y de manera importante, de las piridinas "anormales" o no esperadas.

También, dentro de diferentes expectativas que se pueden marcar acerca de esta nueva reacción, se considera probable que con cambios en las condiciones de reacción (tiempo de reacción, empleo de arcilla activada, concentración del nitrato de amonio, entre otras) se podría llegar a la generación de la piridina anormal como único producto de reacción, o en su caso como una reacción de mayor selectividad. En algunos tiempos de la reacción con el *n*-butiraldehído se llega a detectar este comportamiento.

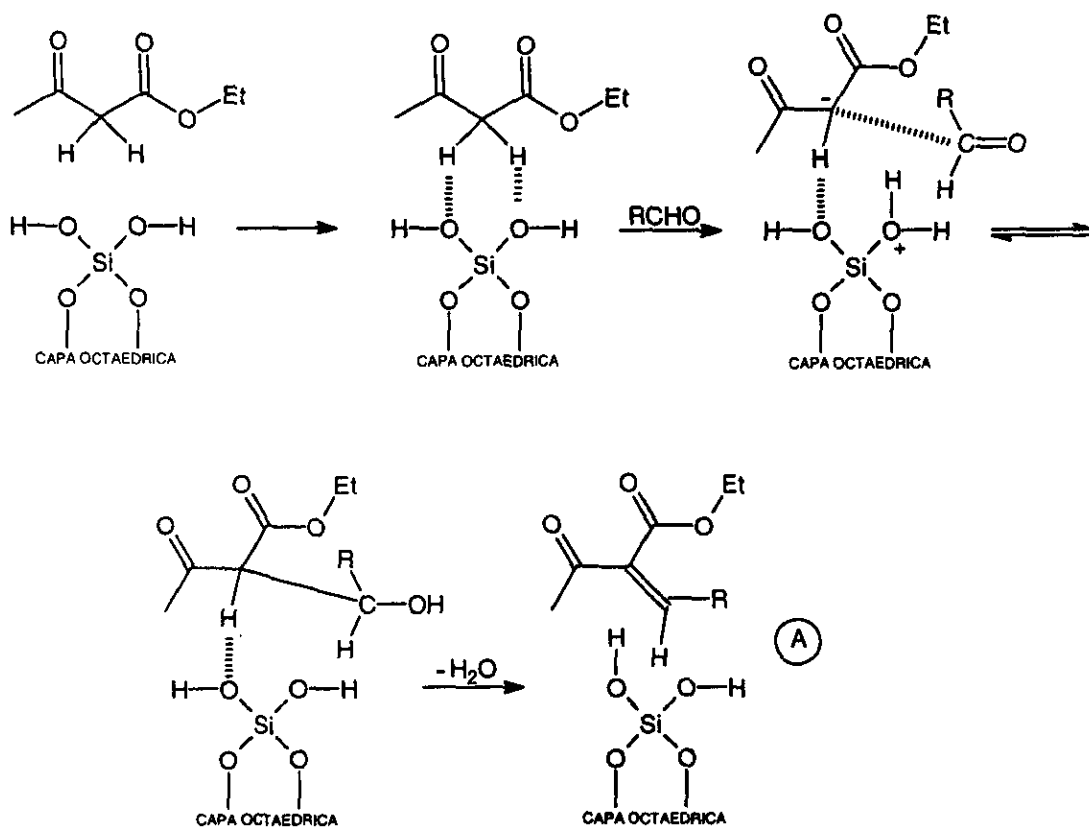
Con lo anterior, es posible considerar que mediante estrategias y diseños sintéticos adecuados, algunos reactivos pueden llegar a presentar comportamientos químicos dobles" o triples (o múltiple, en el mejor de los casos) en una misma reacción y a voluntad" del investigador, entendiéndose por esto último a una acción que integra la preparación, el conocimiento, la experimentación y la intención, entre otras actitudes y aptitudes, y no solo como un acto del alma del individuo.

Esta concepción diferente de la química puede llegar a consolidar una metodología moderna, novedosa y productiva, llena de ingenio y de retos para el investigador actual.

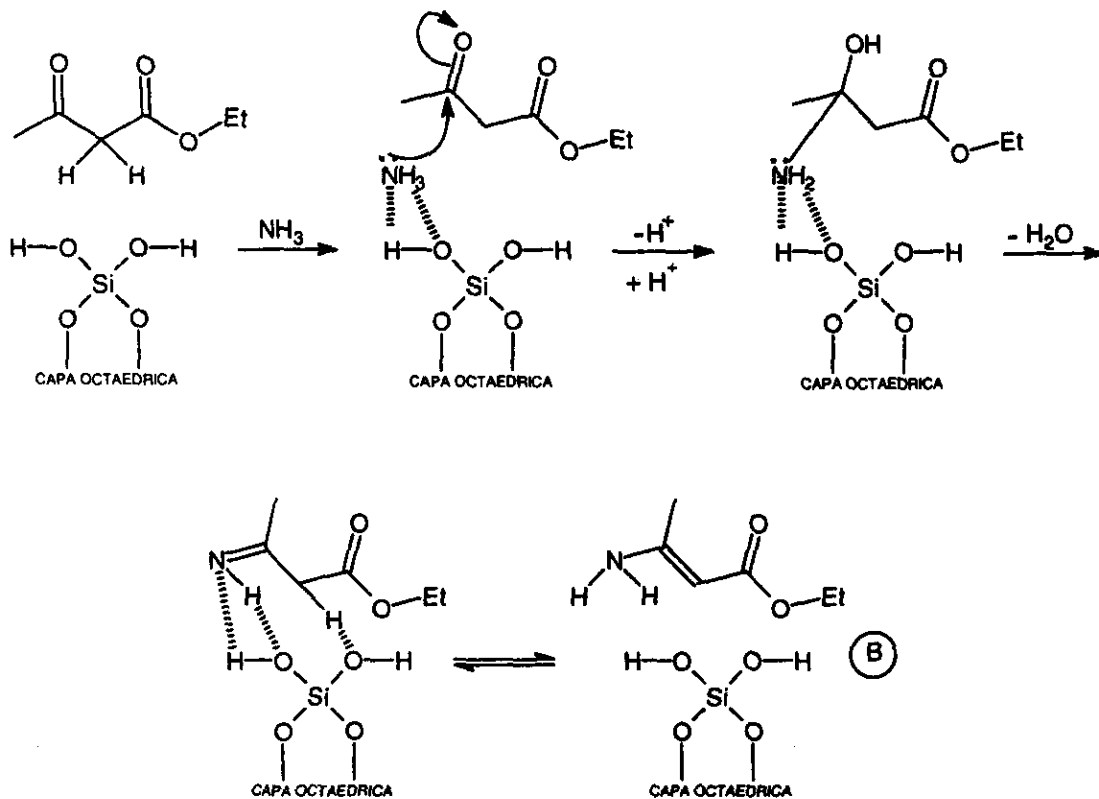
Finalmente, se propone el mecanismo de reacción bajo las condiciones de reacción empleadas en este trabajo. En el esquema 9, se contempla inicialmente la formación del intermediario de reacción producto de la condensación de Knoevenagel (A) entre un mol del acetoacetato de etilo y un aldehído general. Posteriormente, en el esquema 10 se propone la formación de la enamina (B), producto de la tautomería imina-enamina de la base de Schiff generada de la reacción entre un mol del acetoacetato de etilo con el amoniaco generado *in situ* a partir del nitrato de amonio. En el esquema 11, se muestra la propuesta de condensación entre A y B, para formar el derivado de la 1,4-dihidropiridina.

Posteriormente, se propone el mecanismo de reacción para la oxidación de la 1,4-dihidropiridina mediante la acción del ácido nítrico presente en la mezcla de reacción. Considerando las dos rutas oxidativas propuestas anteriormente, en el esquema 12 se presenta la propuesta para la ruta iónica. En este sentido, se conoce que cuando los iones nitrato se emplean como agentes oxidantes en medio ácido diluido, entonces es transformado a óxido nítrico con la formación de agua durante el proceso.⁹⁵

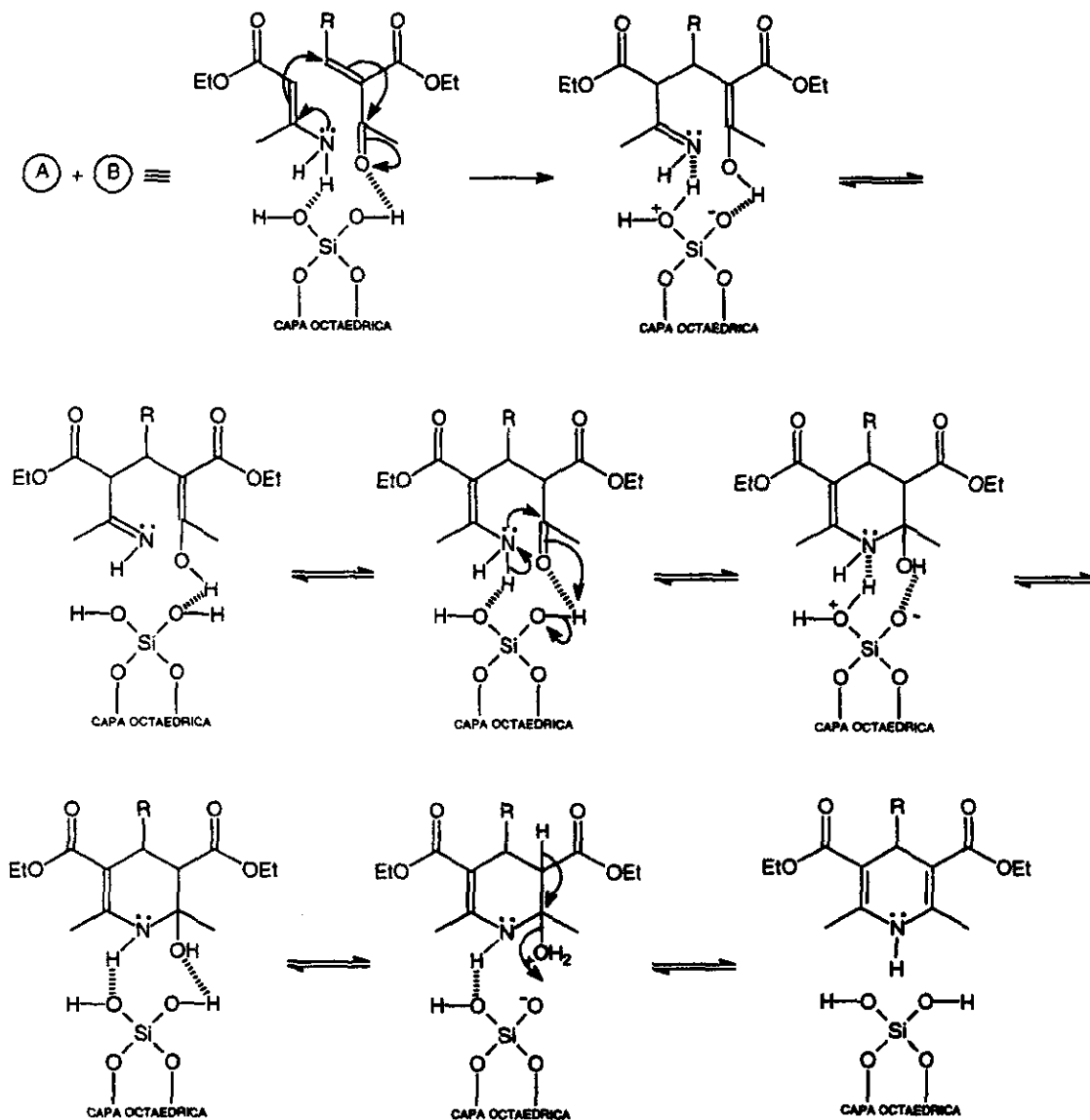
Esquema 9.



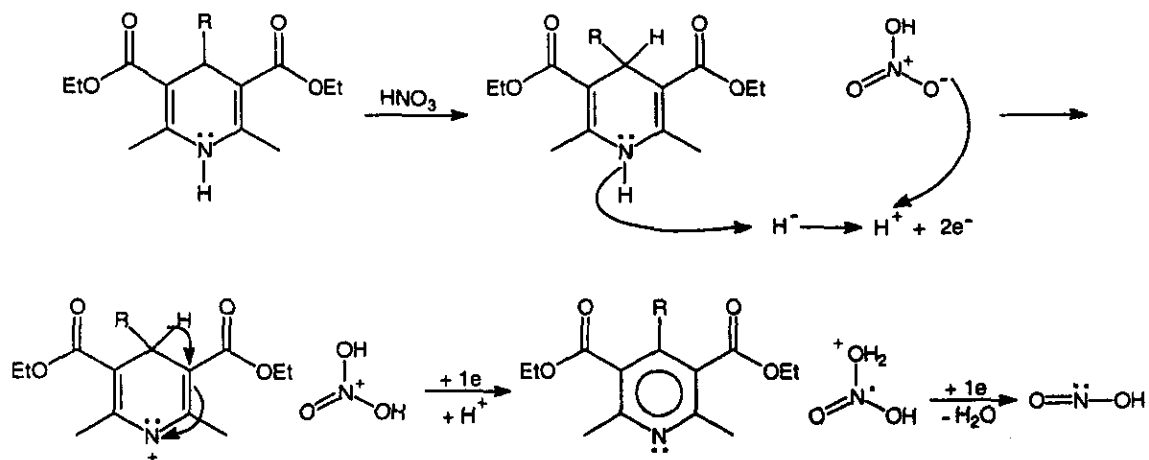
Esquema 10.



Esquema 11.



Esquema 12.



Así, en el esquema 12 se propone la formación de ácido nitroso, que se sabe es el primer estado reducido de los iones nitrato bajo las condiciones propuestas. Luego, como expone Brady, el ácido nitroso es reducido a óxido nítrico bajo las mismas condiciones de reacción (esquema 14).

Estas dos reacciones consecutivas se pueden expresar como se muestra en el esquema 13, resultando la expresión correspondiente a la reacción global.

Esquema 13.

1ª. Reacción



2ª Reacción

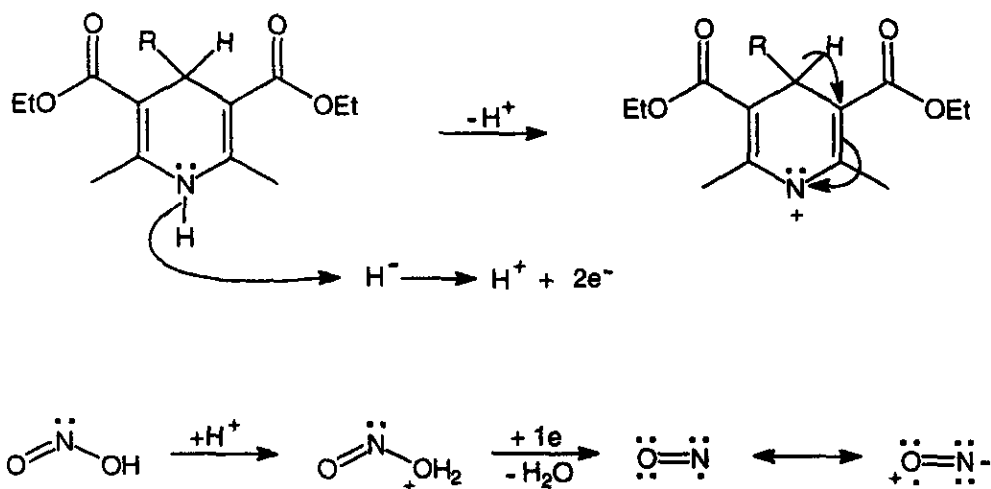


Reacción Global



(DHP = derivado de la 1,4-dihidropiridina; Py = derivado de la piridina)

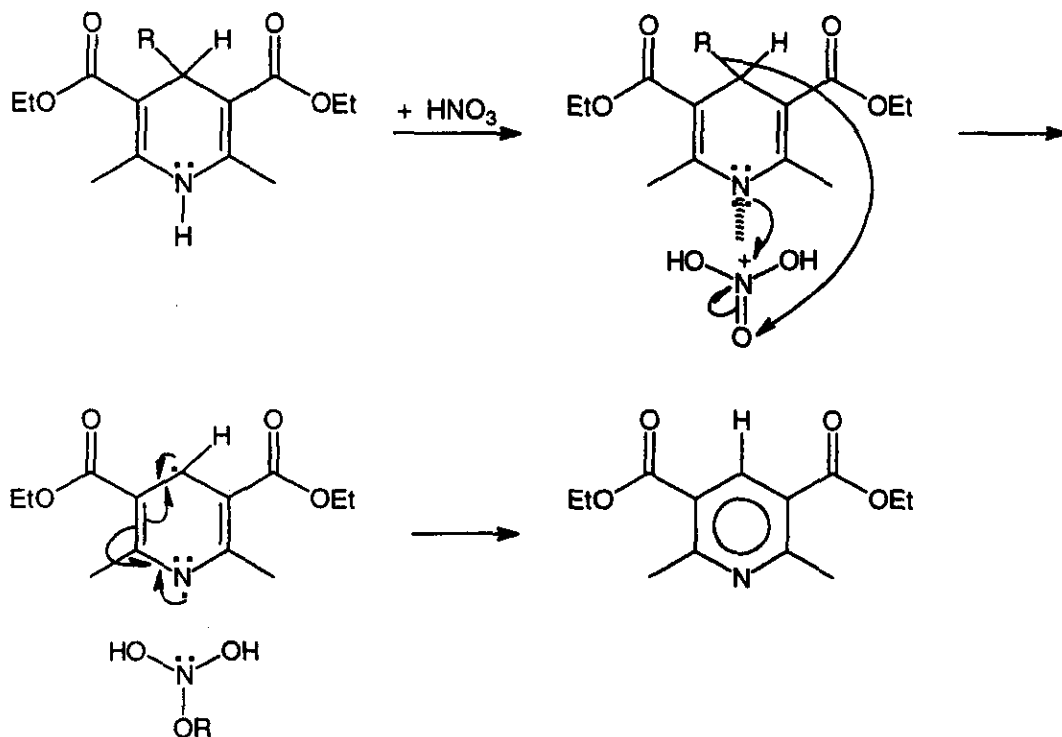
Esquema 14.



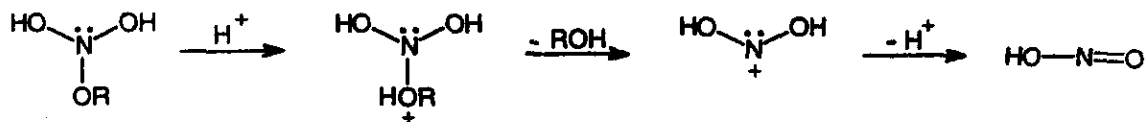
Por otro lado, también se presenta la propuesta del mecanismo de reacción para la ruta vía radicales libres, esquema 15, en donde se considera la pérdida del sustituyente en posición 4 de la 1,4-dihidropiridina, como se mencionó anteriormente.

En este caso se plantea la formación del derivado de la piridina desalquilada además de la formación de un intermediario de reacción que proviene de la migración de un radical libre R de la dihidropiridina hacia el ion nitrato original. Este intermediario de reacción, podría reaccionar, como se muestra en el esquema 16, para originar la formación de un alcohol como subproducto de reacción. Sin embargo, para el caso de la reacción con el benzaldehído, por cromatografía en capa fina y cromatografía de gases no se logró detectar la formación de fenol en la mezcla final de reacción, por lo que se considera no cierta esta posibilidad de reacción.

Esquema 15.



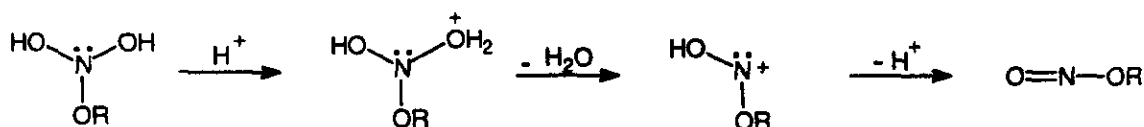
Esquema 16.



También, como se expuso antes, el grupo fenilo no fue detectado mediante técnicas cromatográficas como parte del sistema bifenilo, ni tampoco como benceno, posibles subproductos de reacción vía radicales libres.

Por lo anterior, se propone la formación de un nitrito de alquilo para este tipo de reacciones, como se muestra en el esquema 17.

Esquema 17.



Además de las evidencias experimentales anteriores, esta propuesta se basa en el conocimiento de que, de manera general, los nitritos de alquilo son sistemas estables y presentan puntos de ebullición bajos.^{98, 99}

De esta manera y bajo las condiciones de reacción para los procesos que se realizaron, estos subproductos de reacción serían evaporados.

Con todo lo anterior, es evidente que esta nueva forma de reacción contempla alternativas sintéticas diferentes a las tradicionales, además de un comportamiento químico inquietante y particular, que debe de seguir siendo estudiado, analizado y complementado para una mejor comprensión y conocimiento del mismo.

III.5. CONCLUSIONES

- Se presenta un método novedoso para la generación de derivados de la piridina mediante una modificación a la síntesis de Hantzsch para 1,4-dihidropiridinas, utilizando una arcilla natural, energía de microondas y en ausencia de disolvente.
- Se propone un comportamiento doble del nitrato de amonio en una misma reacción, lo que abre las expectativas para desarrollar estrategias sintéticas que contemplen una función química múltiple de los reactivos en procesos químicos.
- Las reacciones con formaldehído y acetaldehído producen las piridinas esperadas según los argumentos para un mecanismo de reacción polar.
- Las reacciones con n-butiraldehído, isobutiraldehído y benzaldehído dan lugar a la formación de mezclas de piridinas alquilada y desalquilada, mediante dos rutas de reacción: una polar y otra vía radicales libres.
- Por primera vez, y como un proceso importante, se informa acerca de la desarilación (fenilo) oxidativa para la formación de derivados de la piridina.
- Se propone continuar con el estudio de la reacción de desarilación con otros aldehídos y otras condiciones de reacción, a fin de lograr una parametrización lógica de los resultados obtenidos.

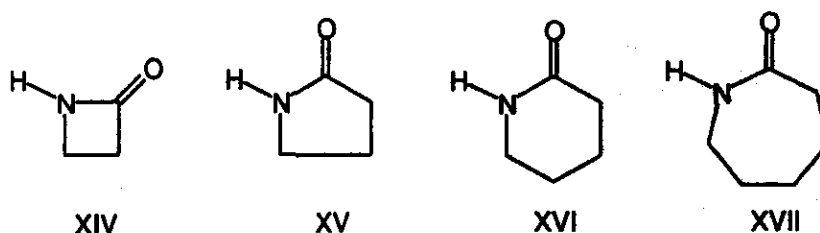
Capítulo IV.
Contribución a la síntesis de la
 ϵ -Caprolactama

IV. CONTRIBUCIÓN A LA SÍNTESIS DE LA ϵ -CAPROLACTAMA

IV.1. Marco de Referencia.

Las amidas cíclicas, o lactamas, son arreglos atómicos que se clasifican con base al tamaño del anillo que se encuentran formando, anteponiendo a la palabra lactama una letra griega. Así, la β -lactama corresponde a una estructura cíclica de 4 miembros (XIV), la γ -lactama a una de 5 miembros (XV), la δ -lactama a una de 6 miembros (XVI), la ϵ -lactama a una estructura de 7 miembros (XVII), etc. (esquema 18).

Esquema 18.



De estas estructuras, dos son las que presentan una relevante importancia en diferentes áreas. Una de ellas, la β -lactama, se saben bien que es el sitio

activo de diferentes antibióticos, como las penicilinas y las cefalosporinas, entre otros. Por otro lado, la ϵ -lactama, mejor conocida como ϵ -caprolactama en alusión al ácido caproico del cual se deriva, es empleada a nivel mundial como monómero para la producción del Nylon 6¹⁰⁰.

El descubrimiento del carácter polimérico de la ϵ -caprolactama revolucionó el campo textil de las fibras sintéticas, debido a que su polímero se puede obtener de forma más simple que su similar Nylon 6-6. En la actualidad, el Nylon 6 ocupa la primera posición en la producción mundial, dadas las ventajas que posee sobre el Nylon 6-6, tales como: recuperación elástica, afinidad tintórea, estabilidad térmica y un menor punto de fusión, lo que implica una considerable diferencia en la aplicación de energía térmica, factor importante para llevar a cabo la polimerización¹⁰¹.

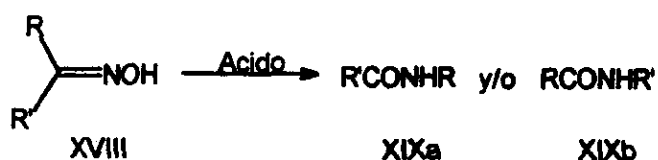
En los últimos años, se han encontrado interesantes e importantes aplicaciones al polímero de la ϵ -caprolactama, no sólo en la industria textil sino también en otras áreas, debido a su resistencia a la abrasión y elasticidad, las cuales mantiene a temperaturas altas y bajas, además de presentar una excelente adhesión al hule y una muy buena adaptabilidad de moldeo y extrusión. Por lo anterior, el Nylon 6 es empleado en grandes cantidades en la elaboración de cuerdas de llantas para vehículos pesados, aislamiento para cables eléctricos, elaboración de tubos industriales, engranes, válvulas, etcétera¹⁰²⁻¹⁰⁴.

En la actualidad, dos son los métodos que generalmente se emplean para la obtención de la ϵ -caprolactama, a nivel industrial y de laboratorio. El primero, y el más utilizado es mediante la reacción de Transposición de Beckmann a partir de la oxima de la ciclohexanona, o de la ciclohexanona misma en presencia de clorhidrato de hidroxilamina; el segundo, utiliza como sustrato al ácido 6-aminocaproico.

IV.1.1. Síntesis de ϵ -Caprolactama mediante la Transposición de Beckmann.

La reacción de isomerización de una cetoxima o aldoxima (XVIII) a la correspondiente amida (XIXa y XIXb) se descubrió en 1886 por E. Beckmann y es conocida como la transposición de Beckmann¹⁰⁵ (esquema 19).

Esquema 19.



R,R' = H, Alquilo, Arilo

Esta reacción se realiza mediante la acción catalítica de un agente ácido de Brönsted o de Lewis. Los agentes ácidos más comúnmente empleados son ácido sulfúrico concentrado, pentacloruro de fósforo, ácido clorhídrico en mezcla con ácido acético/anhídrido acético, tricloruro de aluminio, tricloruro férrico y tribromuro de aluminio.

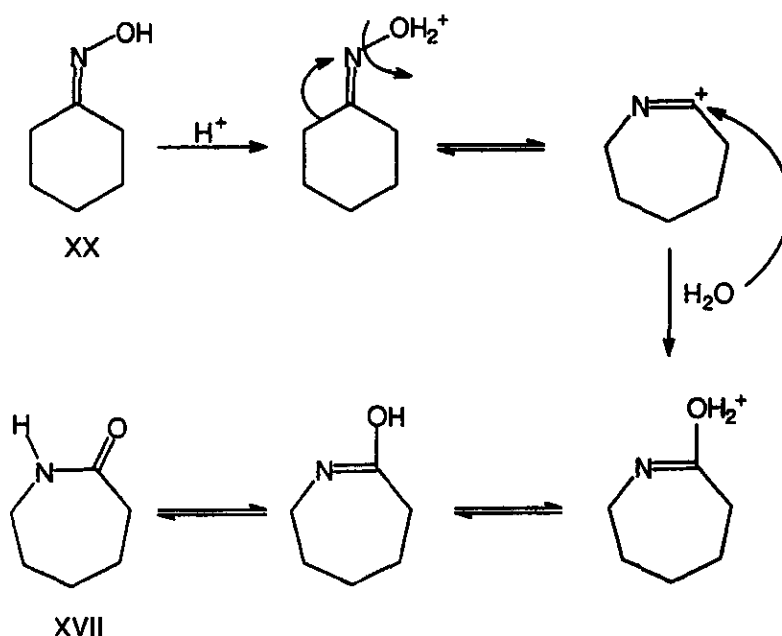
El mecanismo de reacción propuesto consiste en una migración que generalmente es estereoespecífica, de manera que el grupo migrante está colocado en posición *anti* al oxhidrilo de la oxima, aunque se han reportado datos que indican una migración del grupo *syn*¹⁰⁶.

Para el caso de la reacción de la oxima de la ciclohexanona (XX) para la obtención de la ϵ -caprolactama (XVII), se propone la secuencia mostrada en el esquema 20.

Otra ruta de síntesis, parte de la ciclohexanona en presencia de hidroxilamina y ácido sulfúrico¹⁰⁷⁻¹¹¹, en donde se llevan a cabo la formación *in situ* de la oxima y la transposición de Beckmann. También, ha sido preparada utilizando un nitroalcano como fuente de hidroxilamina, mediante una reducción

electrolítica del mismo ¹¹². Por otro lado, cuando la sal de sodio del acinitrociclohexano se adiciona en ácido sulfúrico caliente en presencia de azufre, se produce la ϵ -caprolactama ¹¹³. En este caso, se propone que la oxima intermediaria es formada por la reducción de la sal empleada. ¹¹⁴

Esquema 20.

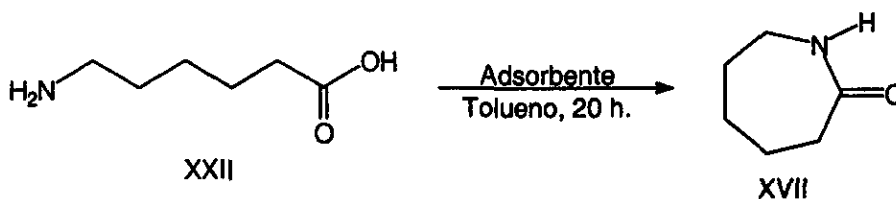


IV.1.2. Síntesis de ϵ -caprolactama a partir del ácido 6-aminocaprónico.

Se conoce que la formación de la ϵ -caprolactama también se puede dar por calentamiento del ácido 6-aminocaprónico, aunque los rendimientos de reacción no siempre son buenos. Para incrementar la producción de la lactama mediante este método, se utilizan diferentes catalizadores. Así, en 1993 Ogawa y colaboradores ¹¹⁵ emplean sílice, alúmina y zeolitas bajo reflujo de tolueno

(esquema 21), para lograr la ciclodeshidratación del ácido 6-aminocapróico (6-ACA), XXII, obteniendo las mejores conversiones (99.1%) con el empleo del 6-ACA adsorbido en zeolita (F-9) y la sílica gel.

Esquema 21.



Para el caso de la sílica gel se observa que a menor concentración de ácido empleada para su adsorción, implica una mayor transformación al producto de reacción. Esto último se explica en base a que una disminución en la cantidad del ácido sobre la sílica gel permite una mejor dispersión del primero sobre la superficie de este material, disminuyendo así, las interacciones intermoleculares entre las moléculas del ácido, logrando por lo tanto, incrementar las interacciones intramoleculares, lo que reditúa en la reacción de ciclodeshidratación.

Ogawa y colaboradores consideran, además, que la sílica gel participa como catalizador para la transformación química deseada y como medio de reacción.

Este panorama general, pone de manifiesto la importancia e interés que presenta en la actualidad la ϵ -caprolactama a nivel industrial, siendo una de las materias primas de mayor demanda. Por esto, se puede entender que hoy en día en muchos países se construyan nuevos centros de producción de Nylon 6, (partiendo en casi todos los casos de la ϵ -caprolactama), en donde se calcula que la demanda mundial de éste aumenta aproximadamente un 2% por año.

IV.2. OBJETIVOS.

1. Proponer una nueva ruta de síntesis para la ϵ -Caprolactama a partir de ciclohexanona e hidroxilamina en ausencia de disolvente, mediante el empleo como catalizador de una arcilla bentonítica mexicana para llevar a cabo la reacción de transposición de Beckmann.
2. Utilizar diferentes formas de energía para la reacción de formación de la ϵ -Caprolactama bajo las condiciones mencionadas y realizar un estudio comparativo de los resultados obtenidos.
3. Proponer un método de optimización de los resultados obtenidos con la arcilla natural.

IV.3. PARTE EXPERIMENTAL.

IV.3.1. Materiales, Reactivos y Equipo.

La ciclohexanona, el clorhidrato de la hidroxilamina, el hidróxido de sodio, el carbonato de sodio y el bicarbonato de sodio utilizados fueron grado reactivo y se usaron directamente de su presentación comercial. Se utilizó una muestra auténtica grado reactivo de la ϵ -caprolactama como referencia. La arcilla empleada es la llamada Tonsil Actisil FF, de Química SUMEX S.A. de C.V., y es utilizada directamente del envase de presentación comercial.

El curso de las reacciones se determinó mediante cromatografía en capa fina usando cromatofolios de Sílica gel 60 F₂₅₄ marca Merck, como fase estacionaria, acetato de etilo como fase móvil y vapores de yodo como revelador.

Los tiempos de retención y los porcentajes de conversión se determinaron mediante un cromatógrafo de gases marca Hewlett Packard 5890, con una columna capilar de Metilfenilsilicón al 5% de 25 m de longitud, empaque de 1.05 micras y 0.32 mm de ancho, acoplado a un integrador Hewlett Packard 3392A y detector de ionización de flama.

Las diferentes fuentes energéticas empleadas fueron:

Método A (Infrarrojo). Se usó una lámpara de infrarrojo de uso industrial con un foco de 250 W, 125 V, reóstato de 120 V de entrada, 50/60 Hz, 10 amperes, 1.4 KV, 0-120/140 V de salida.

Método B (Microondas). Se empleó un horno doméstico de microondas marca Kenmore modelo DMR 604 a 2450 MHz, a su máxima potencia.

Método C (Ultrasonido). Se empleó un aparato High Intensity Ultrasonic Processor modelo GE600 serie 1711F, de 120 V, 600 W de fuerza y 20 KHz de frecuencia.

Método D (Térmico). Se usó una mantilla de calentamiento comercial conectada a un reóstato.

Los valores de pH de las suspensiones Base-Arcilla, fueron determinados mediante un potenciómetro pHMeter 3305 Jenway, empleando un electrodo combinado de vidrio.

IV.3.2. Desarrollo Experimental.

Preparación de la Oxima de la Ciclohexanona. Se disolvieron 0.5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 30 ml de agua y se le añadieron 2 ml de NaOH al 10% y 0.2 g de ciclohexanona. La mezcla se calienta en baño de vapor durante 10 minutos y posteriormente se enfría en baño de hielo, hasta la cristalización del producto, el cual se recrystaliza de etanol. Esta muestra se emplea como referencia para la cuantificación de las reacciones por cromatografía de gases.

Procedimiento General para la obtención de ϵ -Caprolactama. Una mezcla de 0.2 g (2 mmol) de ciclohexanona, 0.1 g (3 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina, 9g de la arcilla bentonítica y 1 g del compuesto alcalino (NaOH, Na_2CO_3 ó NaHCO_3) o sin la base, se agitó magnéticamente, en ausencia de disolvente, y se irradió en lapsos de 3 minutos hasta completar los 30 minutos (tiempo óptimo de conversión). Posteriormente, la mezcla se extrajo 3 veces con 20 ml de acetona cada una, se filtró sobre celita y se lavó con acetona; el filtrado se concentró a vacío y se tomó una muestra e inyectó en un aparato de cromatografía de gases, para la determinación de los porcentajes de conversión.

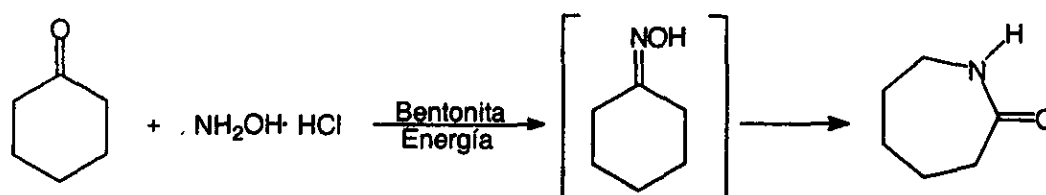
Medición del pH de suspensiones Base-Arcilla. A 9g de la arcilla bentonítica se le agregaron 1g del compuesto básico (NaOH, Na_2CO_3 ó NaHCO_3) y 90ml de agua destilada. La mezcla se agitó magnéticamente durante 10 minutos y posteriormente se determinó el valor de pH.

IV.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Tomando en cuenta el carácter ácido de la arcilla bentonítica manifestado en diferentes informes de reacciones orgánicas, como se mencionó anteriormente, fue como se decidió su empleo como sustituto del catalizador ácido generalmente requerido en la transposición de Beckmann.

Los resultados obtenidos para en la preparación de la ϵ -caprolactama empleando diferentes formas de energía, en ausencia de disolventes en la mezcla de reacción y con el empleo de una arcilla bentonítica (esquema 22), se muestran en la tablas 10-13 y en las correspondientes gráficas.

Esquema 22.



Del análisis de estos resultados es posible obtener información valiosa con respecto a las reacciones realizadas. Así, se puede suponer que la formación de la ϵ -caprolactama, efectivamente procede a través de la formación y reacción *in situ* de la oxima de la ciclohexanona.

Otro aspecto relevante de este comportamiento resalta en la gran diferencia de porcentaje de conversión a la ϵ -caprolactama en cada caso (aunque

Tabla 10. Energía: Infrarrojo

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% ϵ -Caprolactama
3	100	0	0
6	93.292	1.526	5.232
9	83.288	1.283	15.426
12	73.334	1.040	25.626
15	63.380	0.797	35.823
18	53.426	0.554	46.020
21	43.472	0.311	56.217
24	33.518	0.068	66.414
27	23.500	0	76.765
30	13.192	0	86.808

Gráfica 1.

INFRARROJO

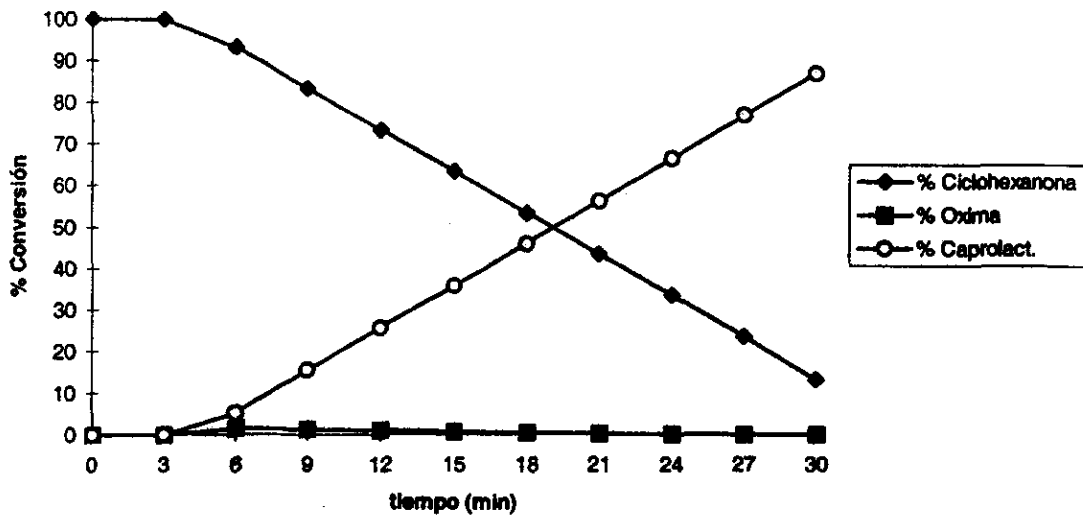


Tabla 11. Energía: Microondas

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% ϵ -Caprolactama
3	97.400	2.600	0
6	98.256	1.735	0
9	98.434	1.566	0
12	98.886	1.114	0
15	97.138	1.097	1.765
18	99.200	0.800	1.600
21	99.060	0.939	0.001
24	99.181	0.819	0
27	98.693	1.306	0.001
30	95.844	1.762	2.394

Gráfica 2.

MICROONDAS

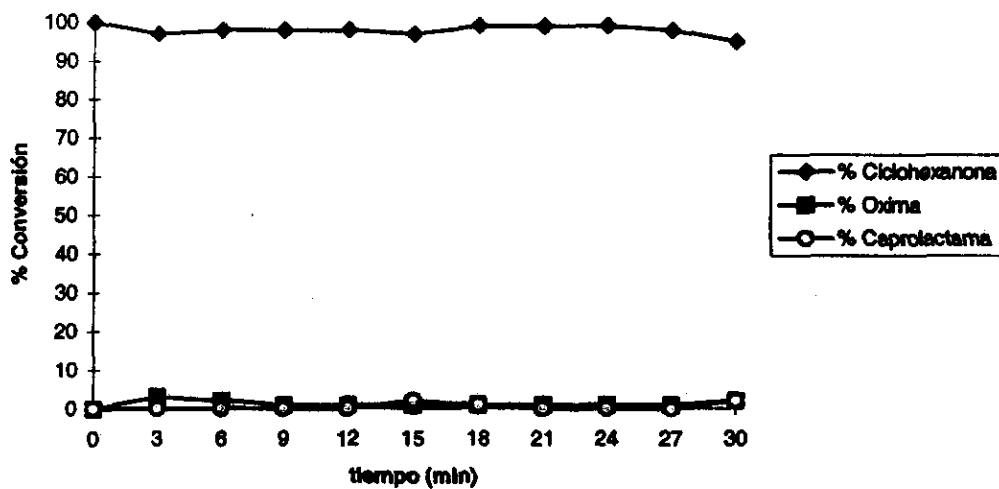


Tabla 12. Energía: Ultrasonido

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% ϵ -Caprolactama
3	96.590	3.283	0.127
6	86.900	12.979	0.121
9	77.210	22.675	0.115
12	67.520	32.371	0.109
15	57.830	42.067	0.103
18	48.140	51.763	0.097
21	38.450	61.459	0.091
24	28.760	71.155	0.085
27	19.070	80.851	0.079
30	9.380	90.547	0.073

Gráfica 3.

ULTRASONIDO

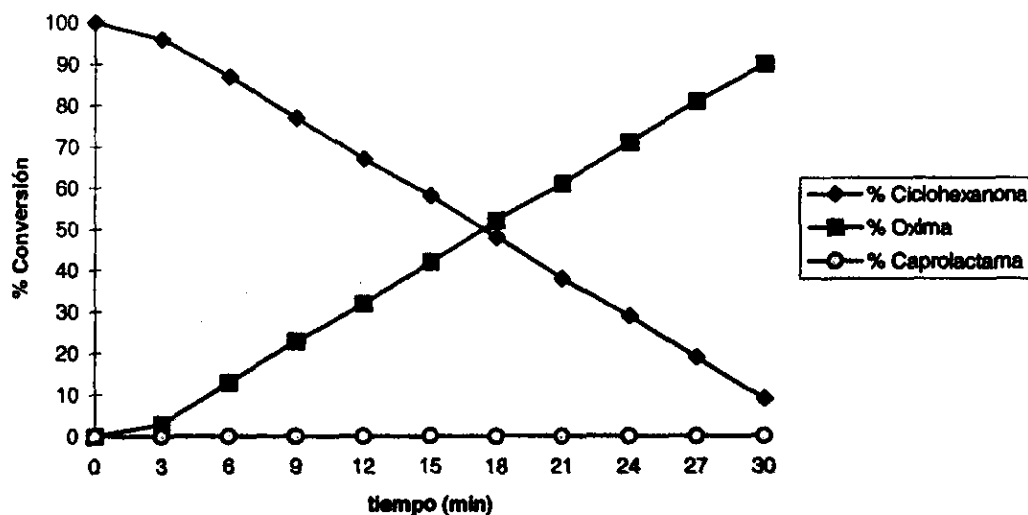
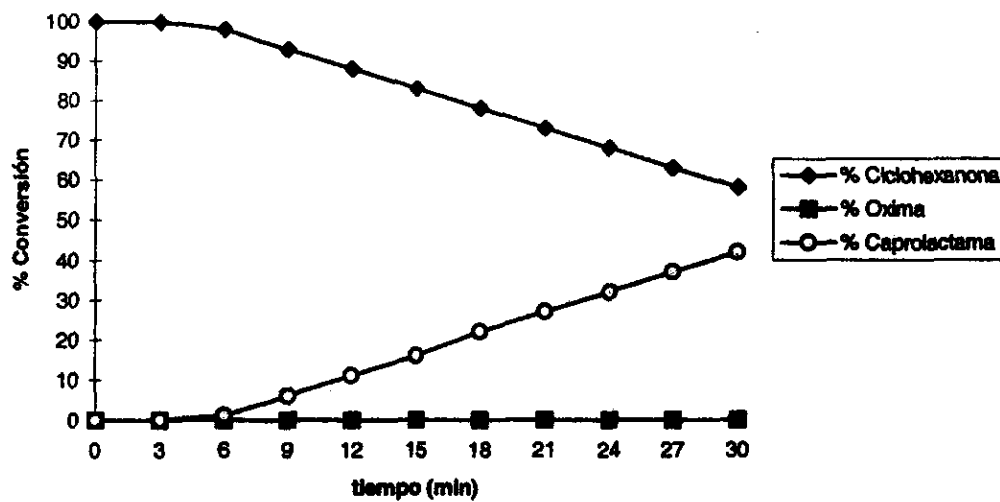


Tabla 13. Energía: Térmica

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% ϵ -Caprolactama
3	100	0	0
6	98.532	0	1.468
9	93.498	0	6.502
12	88.464	0	11.536
15	83.430	0	16.570
18	78.396	0	21.604
21	73.362	0	26.638
24	68.328	0	31.672
27	63.294	0	36.706
30	58.260	0	41.740

Gráfica 4.

TERMICO



llegue a formarse, como se discutirá más adelante), donde de manera clara se contempla que los resultados obtenidos con el empleo de la energía de infrarrojo marcan la tendencia a favorecer, y de manera efectiva, la formación de la amida cíclica.

Después de 30 minutos utilizando la radiación de infrarrojo, los resultados de porcentaje de conversión no variaron considerablemente, por lo que se consideró que a este tiempo corresponde la máxima conversión a la lactama y se decidió establecer este tiempo como el límite óptimo con las diferentes fuentes de energía.

Por otro lado, también es evidente que las radiaciones de microondas y ultrasonido en nada favorecen la formación de la lactama esperada, por lo que no son alternativas adecuadas para lograr este objetivo del presente trabajo.

Sin embargo, cabe destacar que la reacción con ultrasonido genera, y de manera importante, a la oxima de la ciclohexanona, lo que puede llegar a considerarse como un método innovador para la generación de este sistema, el cual puede llegar a ser generalizado.

Este comportamiento es relevante ya que anteriormente se había informado acerca de la reacción inversa, es decir, la regeneración de compuestos carbonílicos a partir de las oximas correspondientes¹¹⁶⁻¹¹⁸ con el empleo de la misma arcilla bentonítica y energía térmica, resultando, además, que en pocos casos se da la formación de la amida correspondiente, producto de una reacción de transposición de Beckmann.

Con estos antecedentes y con el comportamiento encontrado en el presente trabajo con energía de ultrasonido, se comienza a deducir un gran valor intrínseco sobre la forma de energía empleada, ya que lo que en una reacción es el sustrato y el producto correspondiente con el uso de una forma energética, para la misma reacción es lo contrario con el uso de otra forma energética diferente.

Tomando en cuenta lo anterior, resulta claro para nosotros que con el empleo de energía térmica no se haya detectado la formación de la oxima de la ciclohexanona, resultando en la lógica posibilidad de que en la mezcla de reacción

se de la formación de ella y ésta posteriormente sea reconvertida al compuesto carbonílico original o pueda dar lugar a la reacción de transposición de Beckmann.

Este importante y trascendente comportamiento sugiere, por lo tanto, la posibilidad de que durante la reacción se puedan dar 2 rutas sintéticas, una vez que la oxima de la ciclohexanona ha sido generada *in situ*, y que son:

- a) La reacción de transposición de Beckmann y la consecuente formación de la ϵ -Caprolactama; o
- b) La reacción de regeneración del grupo carbonilo, lo que aparentemente se detectaría de manera global como "no reacción", en estos casos.

Por eso, se puede considerar que la forma de energía empleada para la reacción en estado seco entre la ciclohexanona y el clorhidrato de la hidroxilamina en presencia de una arcilla bentonítica, es de gran importancia, ya que puede actuar como un factor de selectividad de las posibles rutas de síntesis que se pueden dar bajo las condiciones de reacción empleadas y, por lo tanto, de los posibles productos de reacción.

Se puede concluir que la reacción de transposición de Beckmann se ve favorecida, y de manera importante, con la energía de infrarrojo, que la formación de la oxima de la ciclohexanona se forma como producto principal con la energía de ultrasonido y que la regeneración del compuesto carbonílico a partir de la oxima formada *in situ* es el proceso prioritario con la energía de microondas. Finalmente, para el caso del método térmico, se manifiesta una baja selectividad de las dos posibilidades, ya que ambas rutas de reacción se dan en una relación de aproximadamente 1:1 a los 30 minutos de reacción.

Una vez contemplado el comportamiento de la reacción para la obtención de la ϵ -caprolactama con las diferentes formas de energía bajo las condiciones mencionadas, se estableció como meta la de tratar de incrementar el porcentaje de conversión de la lactama modificando las condiciones de reacción hasta el momento empleadas, y determinar nuevamente la acción de las diferentes fuentes energéticas.

Así, dentro del universo de posibilidades de cambio, se eligió aquella que se refiere al medio ácido proporcionado por la arcilla usada, para ahora emplear condiciones neutras o básicas.

Como se mencionó anteriormente, en la versión original de la reacción de transposición de Beckmann se establece que ésta se ve favorecida en un medio ácido; sin embargo, existen informes de que la misma reacción también se lleva a cabo de manera efectiva bajo condiciones neutras.

Un ejemplo reciente de lo anterior es la reacción de obtención de la ϵ -caprolactama a partir de la oxima de la ciclohexanona empleando una zeolita neutra como catalizador, además de otra con carácter ácido, en un tiempo de reacción de 10 horas (Tabla 14)., realizada en 1993 por Sato y colaboradores.¹¹⁹

Tabla 14. Obtención de ϵ -caprolactama en presencia de zeolitas como catalizador

Zeolita	Relación Si/Al	Acidez (mmol/g)	% Conversión	% Selectividad
Z-1	40	297	38	45
Z-2	1640	8	100	86

De estas evidencias se destacan importantes observaciones acerca de la naturaleza del catalizador empleado, en el sentido de que la acidez de éste manifiesta el poder catalítico para la obtención de la ϵ -caprolactama. Así, se determina que a menor acidez del catalizador, lo que implica una mayor relación Si/Al en el mismo, entonces la conversión al producto esperado es mayor. Este comportamiento lo atribuyen los autores principalmente a dos aspectos:

a) El sitio activo en el catalizador para que se lleve a cabo la reacción de transposición de Beckmann no es un sitio ácido fuerte en este caso, sino que es una entidad neutra de silanol sobre la superficie externa del catalizador.

b) El proceso de desorción es más efectivo sobre la zeolita con menor acidez, aumentando de esa manera el porcentaje de selectividad de este catalizador para la obtención de la ϵ -caprolactama.

Considerando el trabajo de Sato, fue que se decidió disminuir el carácter ácido de la arcilla añadiendo diferentes compuestos básicos a la mezcla de ciclohexanona, clorhidrato de hidroxilamina y bentonita, para medir el efecto de este cambio en los porcentajes de conversión de la ϵ -caprolactama, de la formación de la oxima de la ciclohexanona y de la aparente "no reacción" de la ciclohexanona (regeneración de la misma a partir de la oxima).

Si bien es cierto que los antecedentes de Sato y colaboradores se marcan con el empleo de un catalizador inorgánico diferente a la bentonita, también es cierto que ambos sistemas inorgánicos se asemejan por la presencia de los grupos silanol en su estructura, los cuales han sido señalados en muchas ocasiones como el sitio activo de ambos catalizadores.

La adición de los compuestos básicos elegidos (NaOH , Na_2CO_3 y NaHCO_3) se remite a contemplar dos estrategias de trabajo:

- a) Generar condiciones neutras en la mezcla de reacción.
- b) Alcanzar condiciones básicas.

La elección de los compuestos básicos enunciados contempló a sistemas con el mismo catión, con el fin de que la interpretación de los resultados no dependieran de la naturaleza del mismo, además de la generación de mezclas de reacción con diferente magnitud en carácter básico.

La metodología de adsorción de piridina o amoniaco, técnicas usadas generalmente para la determinación de la acidez de sistemas sólidos, involucra un pretratamiento de la muestra a flujo continuo en atmósfera de oxígeno durante 24 horas a una temperatura entre 400-500 °C, para después someterla a alto vacío (10^{-5} torr), y finalmente agregar la piridina o el amoniaco para la medición que se requiere.¹²⁰

Por la razón anterior, la medición de la acidez de la arcilla bentonítica con los compuestos básicos utilizados en este trabajo no fue medida con estas técnicas, ya que no reflejarían de manera efectiva la presencia de ellos, dado que bajo esas condiciones de trabajo, las bases se descomponen rápidamente.

Por eso, se realizó la determinación del carácter básico de las correspondientes mezclas mediante la técnica de medición del pH de una suspensión de la arcilla y la base al 10% en solución acuosa lo cual proporciona una buena aproximación de los valores a medir.

Ya que una de las intenciones en esta parte del trabajo era la de llegar a un sistema neutro, se eligió al bicarbonato de sodio como el compuesto básico para este fin (por ser la base más débil de la 3 elegidas), considerando que posteriormente, el empleo de la misma cantidad en peso de carbonato de sodio y de hidróxido de sodio darían lugar a la formación de sistemas básicos.

Mediante la experimentación, se llegó a determinar que bajo las condiciones mencionadas, 9g de la arcilla requirieron de 1g de bicarbonato para dar un valor de pH neutro.

Con este parámetro determinado, se empleó la misma cantidad de las otras bases bajo las mismas condiciones, encontrándose así diferentes valores de pH para cada caso (tabla 15).

Tabla 15. Valores de pH de suspensiones acuosas Base-Arcilla (25 °C)

Ninguna	3.27
NaHCO_3	7.00
Na_2CO_3	8.74
NaOH	12.28

De esta manera, se realizaron las reacciones con el empleo de energía de infrarrojo, microondas, ultrasonido y térmica, con los sistemas NaOH/Bentonita, Na_2CO_3 /Bentonita y NaHCO_3 /Bentonita, bajo la misma metodología seguida con la arcilla sin el empleo de alguna base.

A continuación se presentan los resultados obtenidos, según el compuesto básico usado.

Sistema NaOH/Arcilla (pH= 12.28).

Los resultados correspondientes se muestran en las tablas 16-19 y gráficas anexas.

Para el caso de la energía de infrarrojo, aunque inicialmente se encuentra una tendencia a la mayor formación de la oxima sobre la lactama, a tiempos mayores (15 a 30 minutos) se contempla que la regeneración del compuesto carbonílico es la ruta preferente.

En el caso de la energía de microondas, también se contempla que la producción de la amida cíclica es nula predominando a tiempos cortos la formación de la oxima. Como en el caso anterior, los datos muestran la tendencia hacia la regeneración del compuesto carbonílico.

Para la reacción con energía de ultrasonido, además de la no formación de la lactama, solamente se detecta que se favorece inicialmente la formación de la oxima la que a tiempos mayores es reconvertida a la ciclohexanona, como ruta de transformación preferida.

Con el uso de energía térmica es más evidente la competencia entre las reacciones de transposición de Beckmann y la de regeneración de la ciclohexanona, ambas a partir de la oxima, la cual se forma en mayor porcentaje

Tabla 16. Energía: Infrarrojo, Base: NaOH

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% ϵ -Caprolactama
3	58.176	33.532	8.292
6	64.290	28.588	7.122
9	70.404	23.644	5.952
12	76.510	18.700	4.790
15	100	0	0
18	100	0	0
21	100	0	0
24	100	0	0
27	100	0	0
30	100	0	0

Gráfica 5.

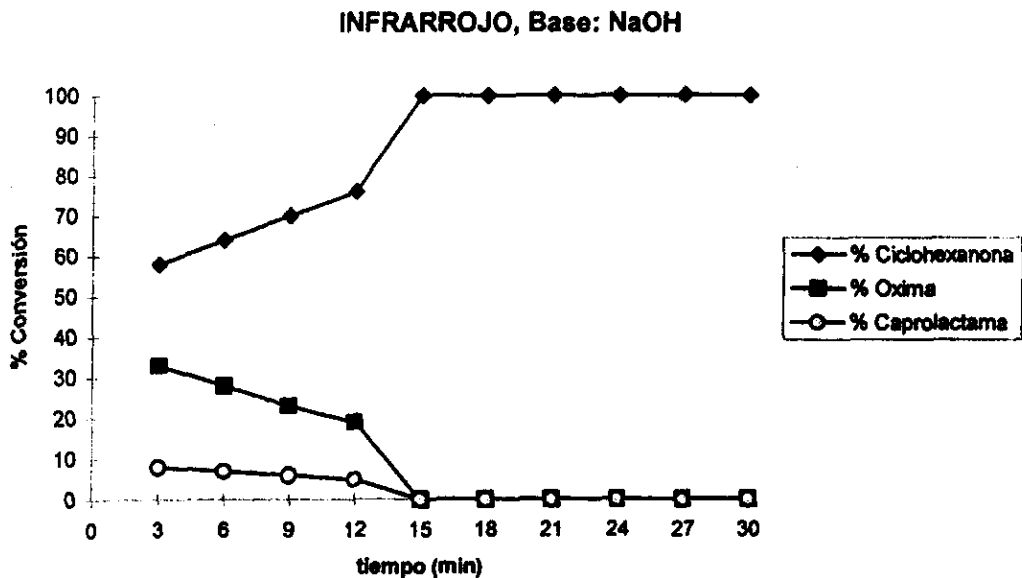


Tabla 17. Energía: Microondas, Base: NaOH

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% ϵ -Caprolactama
3	55.514	44.076	0.410
6	58.550	39.936	1.514
9	61.586	37.956	0.458
12	64.622	34.896	0.482
15	67.658	31.836	0.506
18	70.694	28.776	0.530
21	73.730	25.936	0.334
24	76.766	22.656	0.578
27	79.802	19.596	0.602
30	82.838	16.536	0.626

Gráfica 6.

MICROONDAS, Base: NaOH

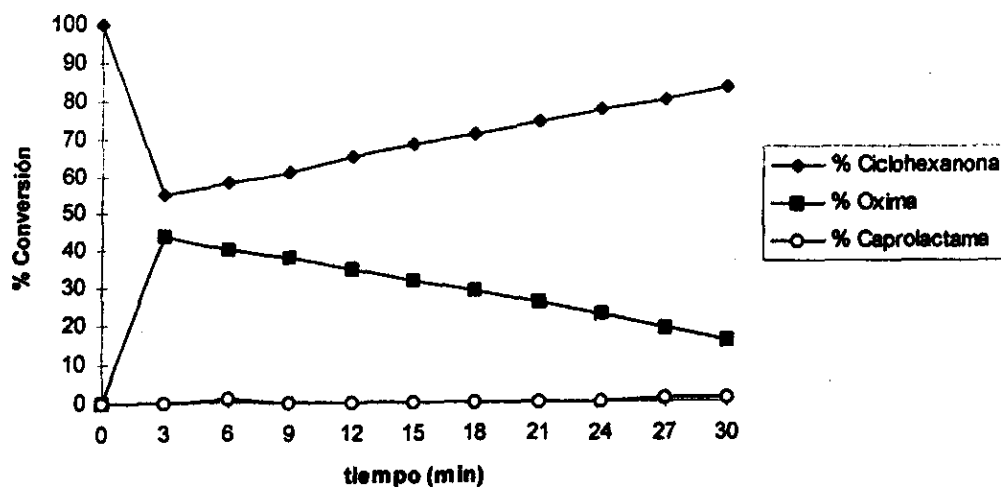


Tabla 18. Energía: Ultrasonido, Base: NaOH

t. (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% ϵ -Caprolactama
3	74.775	24.291	0.934
6	72.279	27.411	0.310
9	59.643	40.313	0.044
12	58.101	41.465	0.434
15	62.631	36.993	0.376
18	61.078	38.248	0.674
21	72.070	27.486	0.444
24	70.596	29.230	0.174
27	69.037	30.548	0.415
30	77.797	22.454	0.251

Gráfica 7.

ULTRASONIDO, Base: NaOH

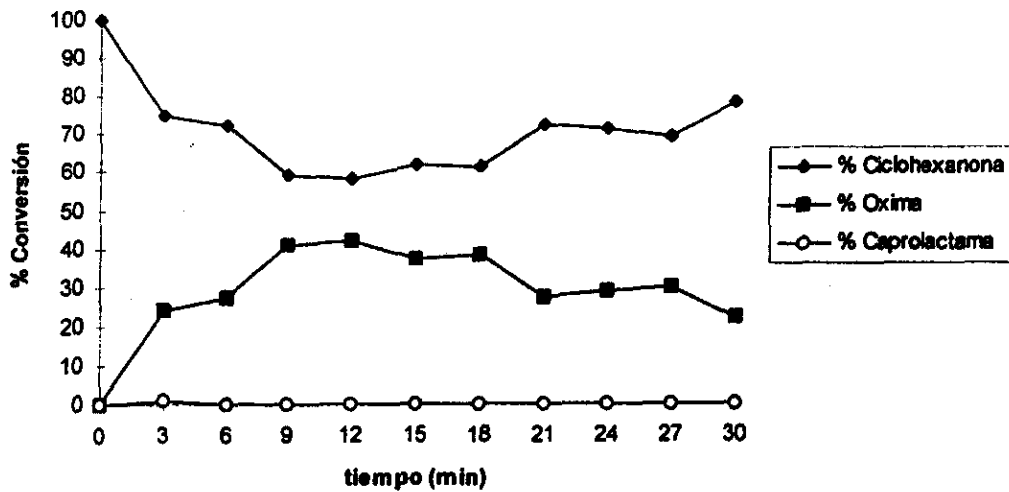
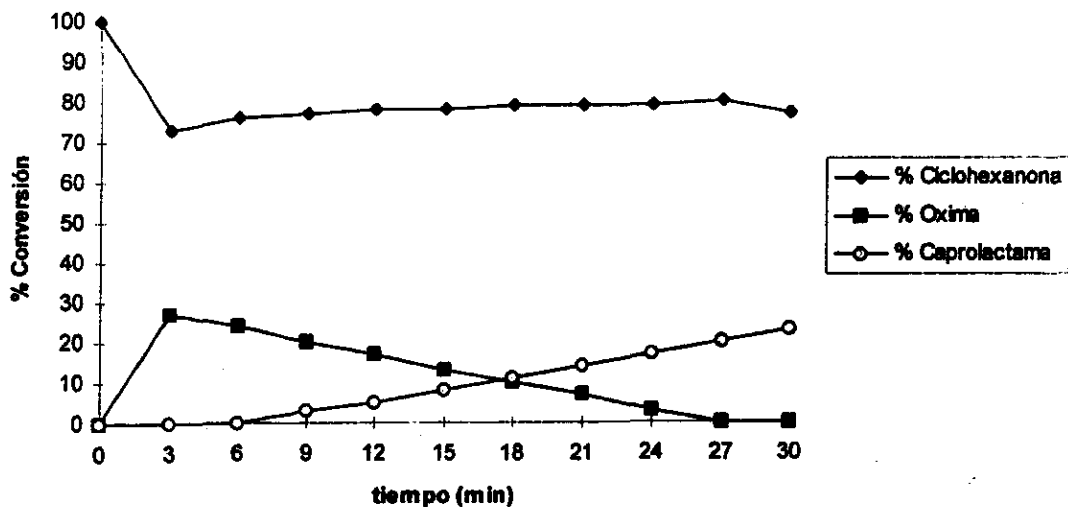


Tabla 19. Energía: Térmico, Base: NaOH

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% ϵ -Caprolactama
3	72.924	27.076	0
6	76.335	23.665	0
9	77.127	20.254	2.619
12	77.619	16.843	5.538
15	78.111	13.432	8.457
18	78.603	10.021	11.376
21	79.095	6.610	14.295
24	79.587	3.199	17.214
27	79.867	0	20.133
30	76.948	0	23.052

Gráfica 8.

TERMICO, Base: NaOH



de conversión a tiempos cortos de reacción, sin que a los mismos tiempos se detecte la formación de la ϵ -caprolactama; sin embargo, conforme aumenta el tiempo, la conversión a la oxima disminuye gradualmente hasta llegar a 0%, mientras que la conversión a la amida va en aumento y la presencia de la ciclohexanona es, en promedio, la misma desde tiempos iniciales hasta los 30 minutos.

Como conclusión, mediante el empleo del sistema NaOH/Arcilla, como sistema con carácter netamente básico, en ningún caso se favorece la formación de la ϵ -caprolactama, aunque si se contemplan tendencias a favorecer alguna de las formas de reacción descritas, como el proceso preferido según la forma de energía empleada.

Sistema Na_2CO_3 /Arcilla (pH= 8.74)

El empleo de un sistema con menor carácter básico, da comportamientos bien definidos para cada tipo de forma de energía usada, como se muestra en las tablas 20-23.

Por ejemplo, cuando se emplea la energía de infrarrojo nuevamente se define el proceso propuesto de competencia para que la oxima genere a la ϵ -caprolactama o regenere a la ciclohexanona, ya que a tiempos cortos de reacción la oxima ha sido producida hasta en un 16% de conversión y solo trazas de la lactama, manifestándose así que la energía cedida al sistema no ha sido la suficiente para alcanzar la formación de la amida. Con el aumento del tiempo se cambia la relación entre ambas, llegando inclusive a formarse 39% de la última, lo que es, por un lado, un proceso más adecuado para la formación de ésta en comparación con el sistema del NaOH con infrarrojo y, por otro lado, refleja que con el tiempo se llega a alcanzar la energía para la transformación a la ϵ -caprolactama, bajo las condiciones de reacción empleadas.

Tabla 20. Energía: Infrarrojo, Base: Na_2CO_3

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% Caprolactama
3	83.686	16.151	0.163
6	81.154	14.297	4.549
9	78.622	12.444	8.934
12	76.090	10.589	13.321
15	73.558	8.741	17.701
18	71.026	6.881	22.093
21	68.494	5.027	26.479
24	63.562	5.573	30.865
27	63.430	1.519	35.051
30	60.200	0.500	39.300

Gráfica 9.

INFRARROJO, Base: Na_2CO_3

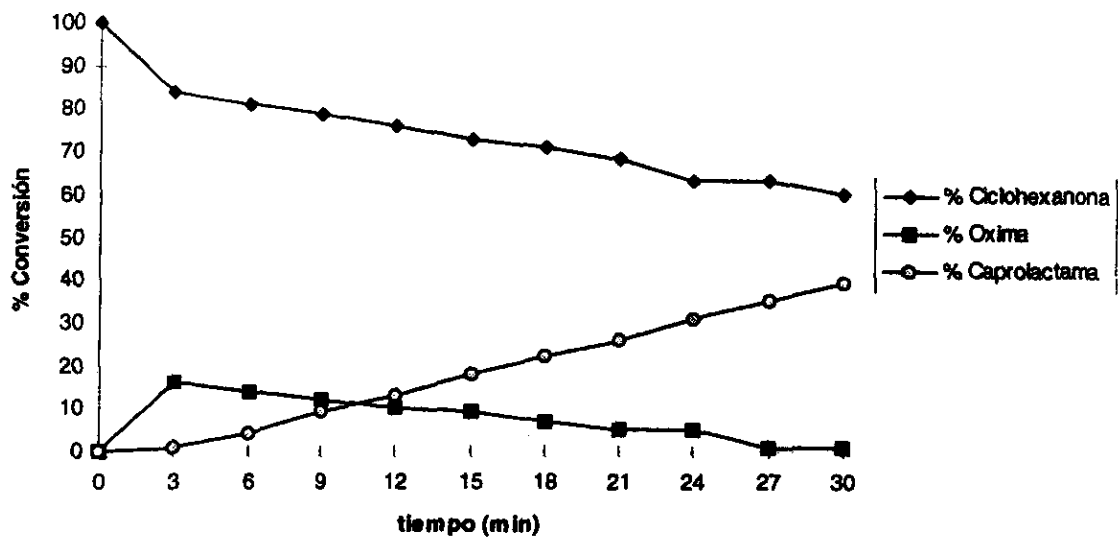


Tabla 21. Energía: Microondas, Base: Na_2CO_3

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% Caprolactama
3	100	0	0
6	100	0	0
9	94.958	2.938	2.104
12	89.516	2.452	8.032
15	84.074	1.966	13.960
18	78.632	1.480	19.888
21	73.190	0.994	25.816
24	67.748	0.508	31.744
27	62.306	0.022	37.672
30	56.264	0	43.736

Gráfica 10.

MICROONDAS, Base: Na_2CO_3

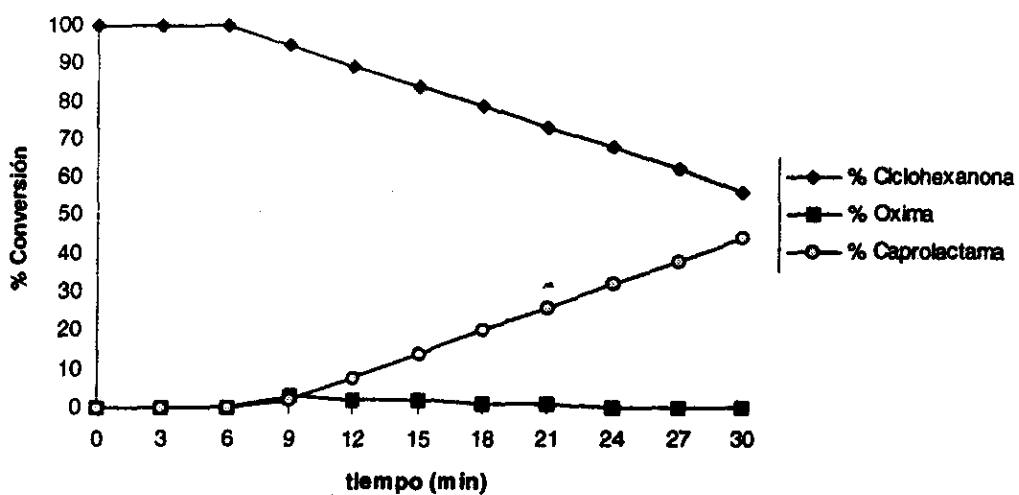


Tabla 22. Energía: Ultrasonido, Base: Na_2CO_3

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% Caprolactama
3	80.724	19.243	0.333
6	80.233	19.505	0.262
9	72.114	27.694	0.192
12	55.979	43.279	0.742
15	55.000	42.308	2.692
18	56.497	43.502	0
21	56.147	43.794	0.059
24	68.690	31.257	0.053
27	58.938	40.879	0.183
30	58.449	41.397	0.154

Gráfica 11.

ULTRASONIDO, Base: Na_2CO_3

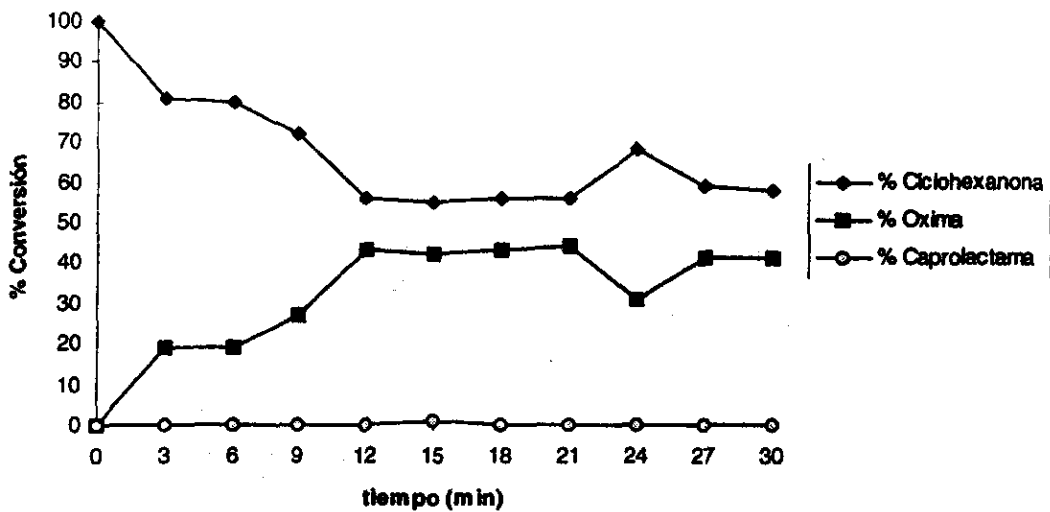
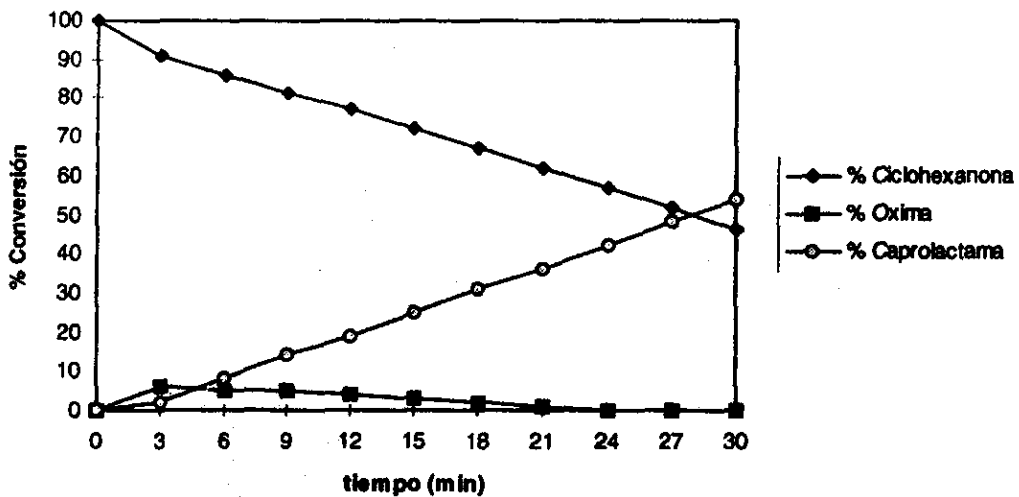


Tabla 23. Energía: Térmico, Base: Na₂CO₃

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% Caprolactama
3	91.253	6.422	2.325
6	86.405	5.567	8.028
9	81.557	4.712	13.731
12	76.709	3.857	19.434
15	71.861	3.002	25.137
18	67.013	2.147	30.840
21	62.165	1.292	36.543
24	57.317	0.437	42.246
27	52.051	0	47.949
30	46.348	0	53.652

Gráfica 12.

TERMICO, Base: Na₂CO₃



Con el uso de microondas y dado que el porcentaje de conversión de la lactama siempre va en aumento conforme avanza la reacción, al mismo tiempo en que los porcentajes de la oxima y de la ciclohexanona disminuyen, se deduce que la reacción de transposición es la forma de reacción favorecida. Este mismo comportamiento se observa con el uso de energía térmica, aunque en este caso la conversión a la amida cíclica es en mayor proporción.

En el caso del empleo de ultrasonido, en nada se favorece la formación de la ϵ -caprolactama como lo indican los porcentajes de conversión, mientras que se observa una clara tendencia a favorecer la formación de la oxima como producto principal de la reacción.

Sistema NaHCO_3 /Arcilla (pH= 7.00).

Los resultados obtenidos para el uso de bicarbonato de sodio en la mezcla de reacción se muestran en las tablas 24-27.

De manera clara se contempla que bajo las condiciones de reacción y con el uso de energía de infrarrojo, se llega a establecer un nuevo método para la obtención de la ϵ -caprolactama con excelentes porcentajes de conversión en tiempos de reacción cortos, comparados con los informados en la literatura química especializada, con la observación adicional de que de todas las formas de reacción realizadas en el presente trabajo, las condiciones neutras marcadas en este caso son las mejores y originan la ruta más selectiva para alcanzar el objetivo implantado.

Además, en este caso es importante señalar la baja producción de la oxima en todos los tiempos de reacción, lo que es indicativo de la reactividad de la misma hacia la formación de la amida.

Tabla 24. Energía: Infrarrojo, Base: NaHCO_3

t (min)	% Clorhexanona	% Oxima	% Caprolactama
3	84.228	3.347	12.365
6	74.220	3.014	22.766
9	64.152	2.681	33.167
12	54.084	2.348	43.568
15	44.016	2.015	53.969
18	33.948	1.682	64.370
21	23.880	1.349	74.771
24	13.812	1.016	85.172
27	3.744	0.683	95.573
30	3.626	0	96.374

Gráfica 13.

INFRARROJO, Base: NaHCO_3

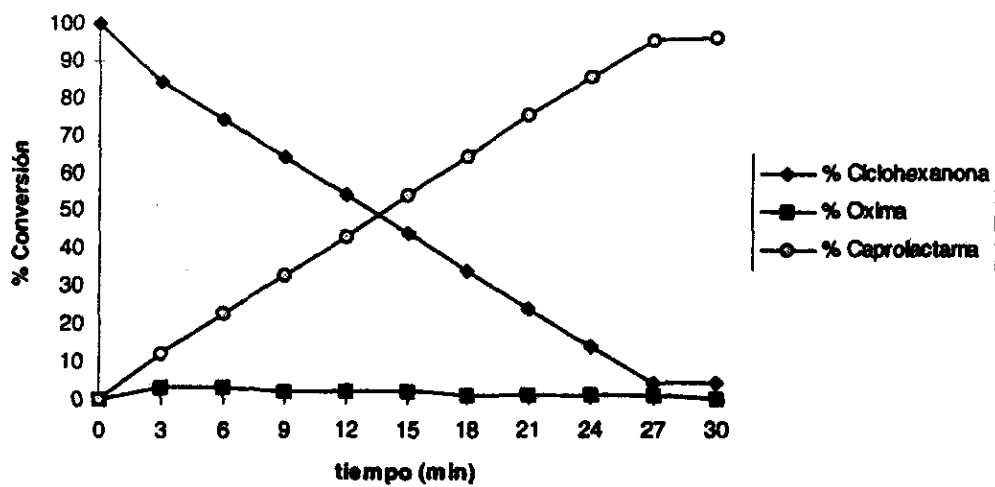


Tabla 25. Energía: Microondas, Base: NaHCO_3

t (min)	% Ciclohexanona	g (min)	Caprolactama Grams
3	90.012	7.745	2.243
6	90.438	9.562	0
9	89.488	6.685	3.827
12	87.192	6.649	6.159
15	86.675	7.083	6.242
18	90.591	5.474	3.935
21	89.634	0.728	9.638
24	89.238	1.278	9.484
27	94.556	0.749	4.695
30	87.874	4.733	7.393

Gráfica 14.

MICROONDAS, Base: NaHCO_3

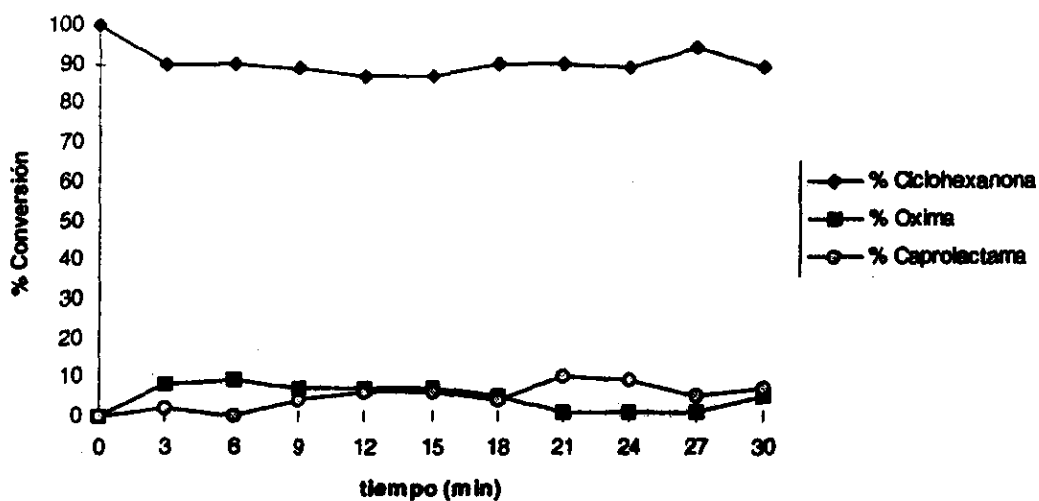


Tabla 26. Energía: Ultrasonido, Base: NaHCO_3

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% Caprolactama (g/ml)
3	92.951	5.810	1.239
6	87.482	11.117	1.401
9	82.013	16.424	1.563
12	76.544	21.731	1.725
15	71.075	27.038	1.887
18	65.606	32.345	2.049
21	60.137	37.652	2.211
24	54.668	42.959	2.373
27	49.199	48.266	2.535
30	43.730	53.373	2.697

Gráfica 15.

ULTRASONIDO, Base: NaHCO_3

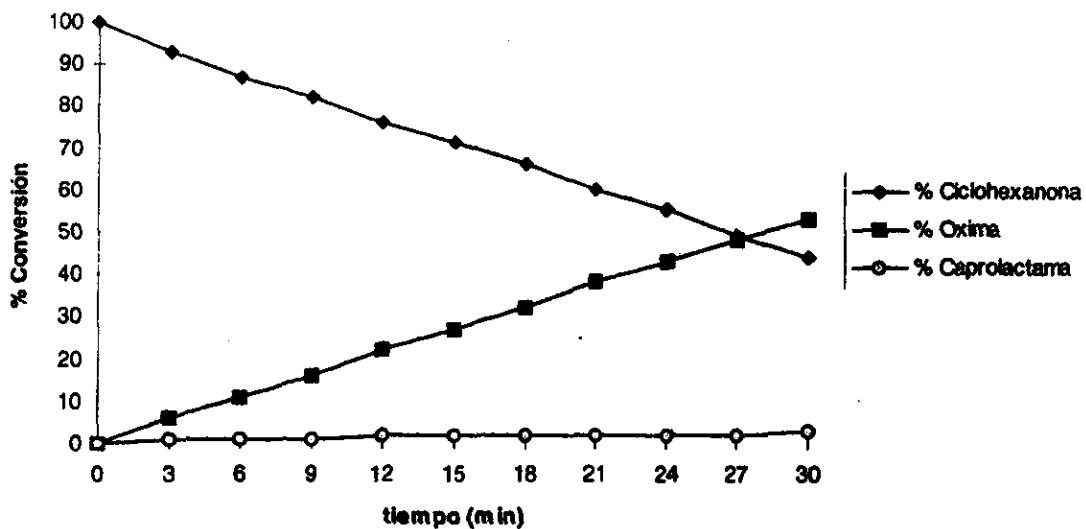
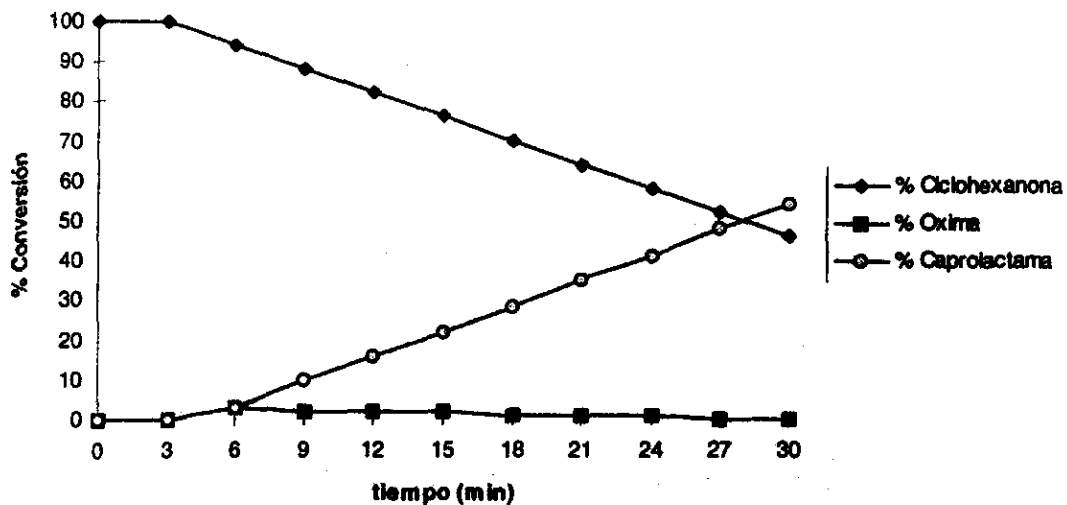


Tabla 27. Energía: Térmico, Base: NaHCO_3

t (min)	% Ciclohexanona	% Oxima	% Caprolactama
3	100	0	0
6	94.156	2.935	2.909
9	88.117	2.572	9.311
12	82.078	2.209	15.713
15	76.039	1.846	22.115
18	70.000	1.483	28.517
21	63.961	1.120	34.919
24	57.922	0.757	41.321
27	51.883	0.394	47.723
30	45.875	0.000	54.125

Gráfica 16.

TERMICO, Base: NaHCO_3



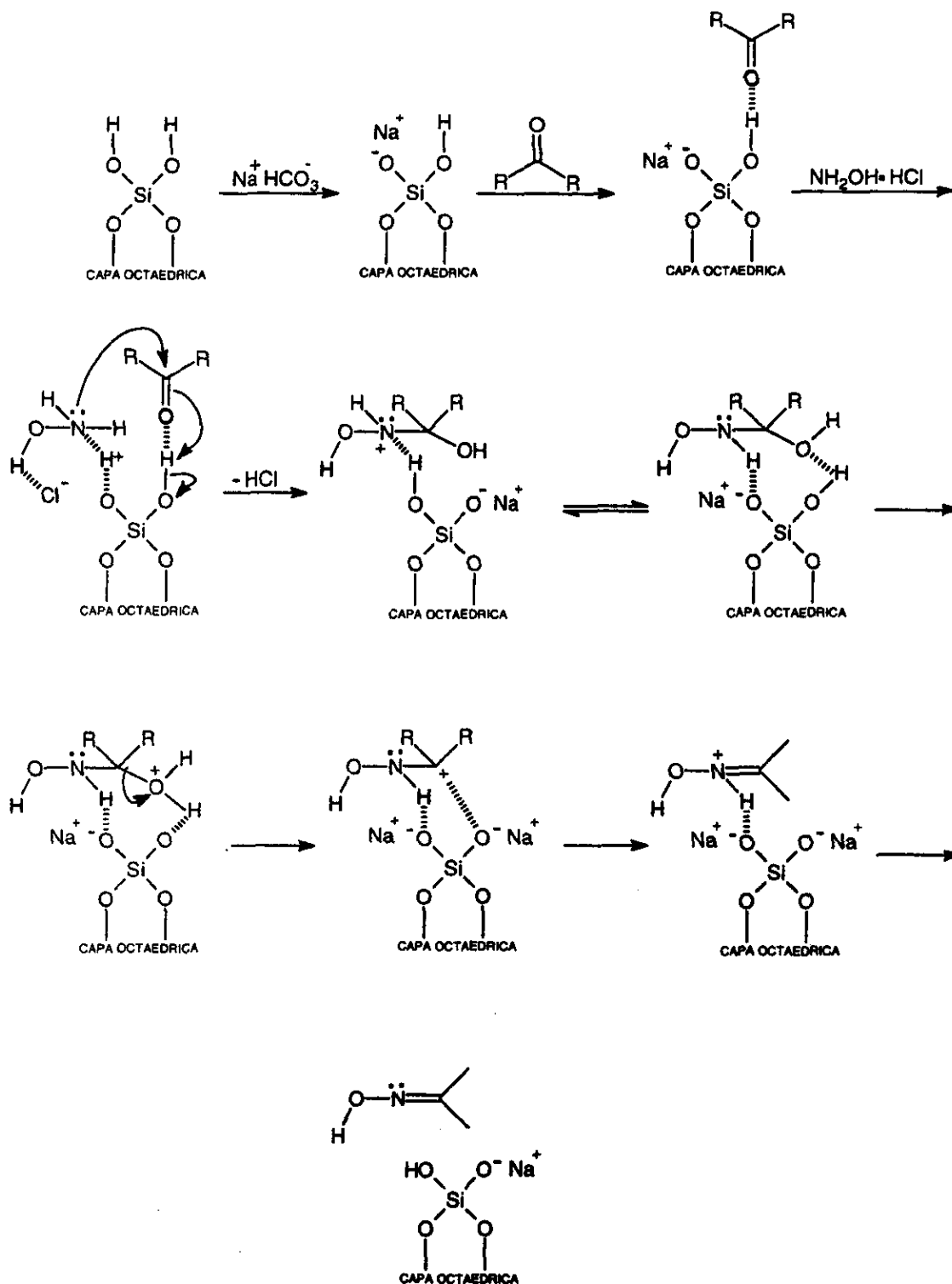
Dadas las características anteriores, es posible proponer el mecanismo de reacción que justifique los resultados bajo estas condiciones de reacción, como se muestra en los esquemas 23 y 24).

Por otro lado, con el empleo del NaHCO_3 y con el uso de energía de microondas, se presenta nuevamente el caso de competencia entre los procesos de transposición de Beckmann *versus* regeneración del compuesto carbonílico, ya que los porcentajes de conversión de la oxima van disminuyendo conforme avanza el tiempo de reacción. En este caso, se observa claramente que la reacción de formación de la ciclohexanona es la favorecida.

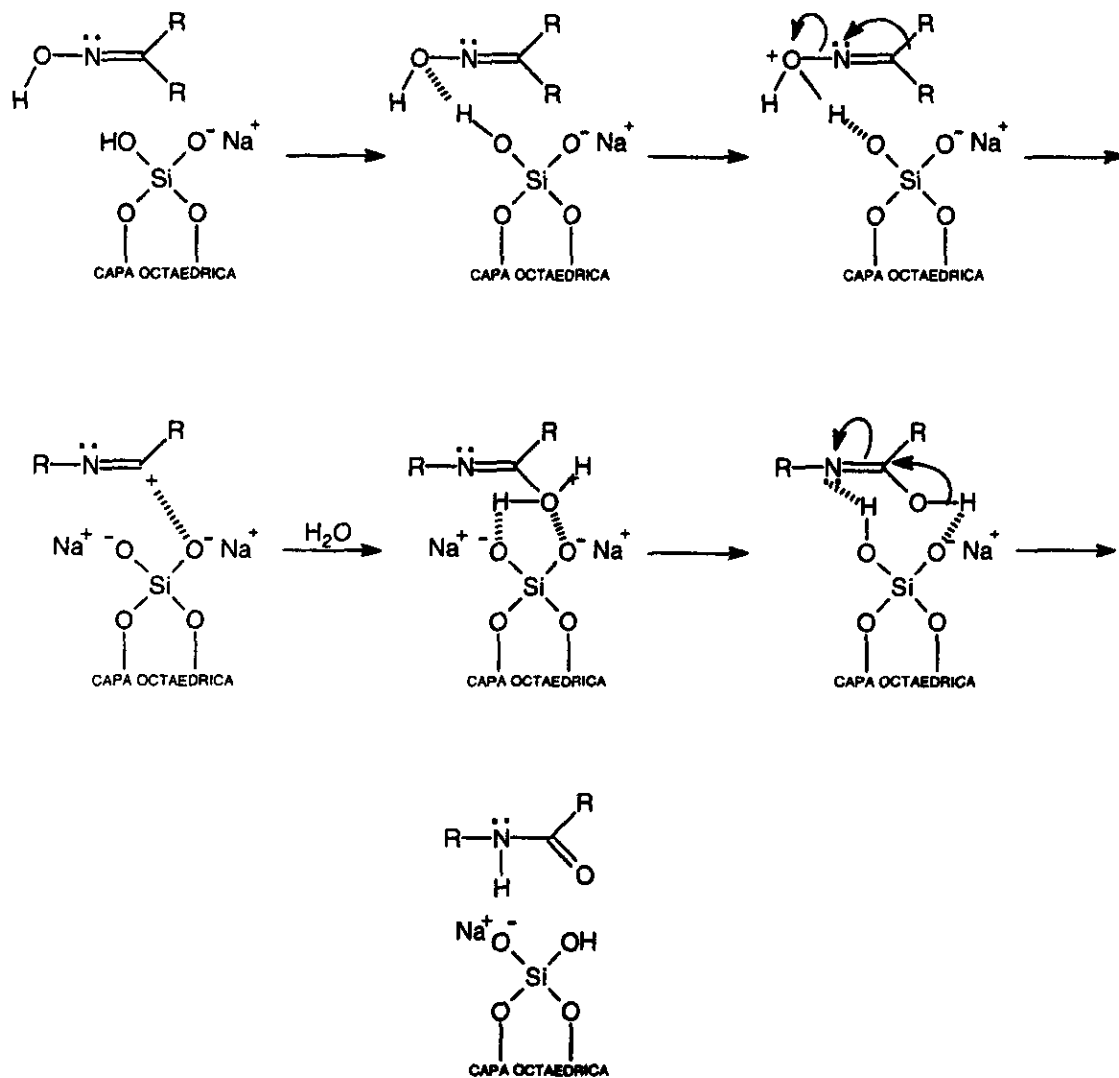
Esta misma competencia se vuelve a encontrar para el caso del uso de energía térmica; sin embargo, en este caso la relación entre las dos formas de reacción se da linealmente durante toda la reacción, llegando a ser aproximadamente de 1:1 a los 30 minutos de reacción. Este argumento se basa en el comportamiento de los porcentajes de conversión de la oxima durante los tiempos de reacción marcados, como se mencionó anteriormente, ya que es variable su valor hasta llegar a 0% a los 30 minutos de reacción.

Finalmente, para el caso del empleo de ultrasonido solamente se contempla la reacción de formación de la oxima de la ciclohexanona como el evento relevante, ya que los porcentajes de conversión de ella siempre aumentan conforme al tiempo, en la misma medida en que disminuyen los de la ciclohexanona, además de que la ϵ -caprolactama es formada con muy bajos porcentajes de conversión.

En base a lo expuesto anteriormente, se considera que la forma de energía empleada para la reacción en estado seco entre la ciclohexanona y el clorhidrato de la hidroxilamina en presencia de una arcilla bentonítica, es de gran importancia, ya que actúa como factor de selectividad de las posibles rutas de reacción que se pueden dar bajo las condiciones de reacción empleadas y, por lo tanto, de los correspondientes productos de reacción.



Esquema 23. Mecanismo de Reacción propuesto para la Reacción de Síntesis de la Oxima de la Ciclohexanona



Esquema 24. Mecanismo de Reacción propuesto para la Reacción de Síntesis de la ϵ -Caprolactama

Bajo la propuesta anterior, se favorece la reacción de transposición de Beckmann (energía de infrarrojo), la reacción de formación de la oxima de la ciclohexanona (energía de ultrasonido) o la regeneración de la ciclohexanona a partir de la oxima de la misma (energía de microondas). Para el caso del método térmico, se manifiesta una competencia entre la ruta de transposición con la de regeneración del compuesto carbonílico, llegando a darse una relación de 1:1 entre ellas.

IV.5. CONCLUSIONES

- Se presenta una forma innovadora para la obtención de la ϵ -Caprolactama con buenos porcentajes de conversión y en tiempos de reacción más cortos que los reportados en la literatura química, a partir de la ciclohexanona y clorhidrato de hidroxilamina, sin el empleo de disolvente en la mezcla de reacción, en presencia de una arcilla bentonítica con carácter ácido y empleando energía de infrarrojo.
- Mediante el uso de otras formas de energía y bajo las mismas condiciones de reacción, se propone que la fuente de energía representa un factor de selectividad entre dos procesos químicos en competencia para la transformación de la oxima de la ciclohexanona formada *in situ*, encontrando que con microondas se favorece la reacción de regeneración del compuesto carbonílico, con ultrasonido se llega a la oxima mencionada como producto principal y que con energía térmica se da una competencia de casi 1:1 a tiempos más grandes de reacción, entre la ruta de transposición de Beckmann y la regeneración de la ciclohexanona.
- El empleo de una arcilla neutra bajo irradiación de energía de infrarrojo favorece la obtención de la ϵ -Caprolactama con excelentes porcentajes de conversión, los cuales son mayores que el caso de la arcilla comercial ácida, bajo las mismas condiciones de reacción.
- El uso de sistemas básicos con la presencia de la arcilla bentonítica no representan ser una buena opción para la generación de la ϵ -Caprolactama, aunque en algunos casos se dan comportamientos bien definidos de selectividad de los procesos en competencia mencionados.

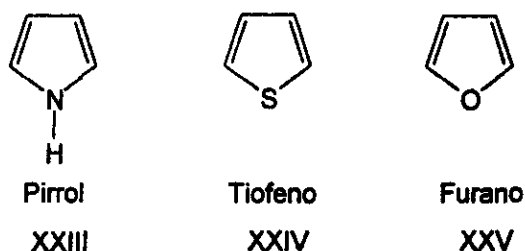
Capítulo V.
Contribución a la síntesis de
pirroles

V. CONTRIBUCIÓN A LA SÍNTESIS DE PIRROLES POR EL MÉTODO DE PAAL-KNORR

V.1. Marco de Referencia.

En química heterocíclica, dentro de los sistemas de 5 miembros insaturados el pirrol, el tiofeno y el furano y los derivados de ellos son los sistemas más importantes en química y abundantes en la naturaleza (esquema 25).

Esquema 25.



Con el descubrimiento y subsecuente comercialización del antibiótico pirrolnitrin [3-(3-Cloro-2-nitrofenil)cloropirrol], la búsqueda de otros sistemas pirrólicos con actividad farmacológica ha tendido hacia la investigación para encontrar nuevos métodos sintéticos para construir el sistema del pirrol.¹²¹

La gran distribución de derivados del pirrol en la naturaleza es indicativa de la facilidad con que este sistema cíclico es formado. Se cree que esto es debido,

en parte, al cambio favorable de la entropía para la formación del anillo de 5 miembros y a la estabilización por resonancia del sistema aromático resultante.

Varios son los métodos que se conocen en la actualidad para la generación de derivados del pirrol. Dentro de ellos destacan la síntesis de Häntzsch¹²² y la de Paal-Knorr^{123,124}, debido a que en ambos casos los sustratos y reactivos son generalmente accesibles a laboratorios de docencia o de investigación.

Para el caso particular de la síntesis de pirroles por el método de Paal-Knorr, el diseño sintético consiste en la reacción de condensación de 1,4-dicetonas con aminas primarias alifáticas o aromáticas; sin embargo, esta reacción se ha extendido también para el empleo de hidrazinas, hidroxilaminas, amidas y sulfonamidas para dar 1-amino, 1-hidroxi, 1-carbonil y 1-sulfonilpirroles, respectivamente.

Debido a la simplicidad y a la facilidad para la adquisición de γ -dicetonas, el uso de la síntesis de Paal-Knorr para la preparación de pirroles es la forma más reportada en la literatura química. Esta reacción generalmente se lleva a cabo bajo condiciones de catálisis ácida, en donde el ácido acético es el más comúnmente utilizado, aunque también se han realizado reacciones empleando cloruro de titanio(IV) para casos en donde se requiere preparar pirroles con sustituyentes voluminosos en posición 1,2 y 5¹²⁵. Además, en algunas reacciones no se requiere de catalizador alguno y simplemente mezclando la dicetona con amoniaco líquido ha sido suficiente.

Se ha llegado a demostrar que un átomo de nitrógeno como único grupo funcional unido a un grupo sustituyente relativamente grande, pero estéricamente compacto y de naturaleza hidrocarbonada, puede conferir valiosas y potentes propiedades farmacológicas sobre una molécula, por ejemplo la mecamilamina (3- β -metilamino-2,2,3-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano) y la pempidina (1,2,2,6,6-Pentametilpiperidina), que son potentes drogas para el tratamiento de la hipertensión, y la amantadina (1-Aminoadamantano), el primer agente antiviral aprobado por la FDA (Foods and Drugs Administration -Administración para los Alimentos y Fármacos- de los Estados Unidos de América).

Para la preparación de estas aminas estéricamente compactas la síntesis de Paal-Knorr ofrece atractivas posibilidades como estrategia a seguir (vía posterior reducción de los pirroles 1,2,5 trisustituídos obtenidos).

Mediante el procedimiento clásico para la reacción de Paal-Knorr en donde la amina y la dicetona son calentados en cantidades equimoleculares en presencia de trazas de un catalizador ácido, en alcohol o sin disolvente, durante 24 horas; se han logrado preparar diferentes pirroles con esta característica estérica marcada o intermedia.

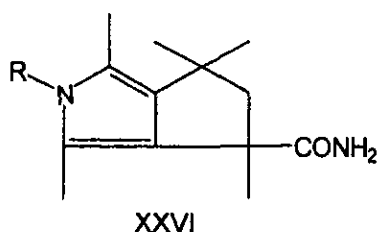
Un segundo procedimiento de ciclización tipo Paal-Knorr más fuerte que el método clásico para la síntesis de pirroles estéricamente compactos involucra el uso de un disolvente que forma azeótropo con agua, como el tolueno, benceno o heptano y una trampa Dean-Stark, malla molecular, carburo de calcio o algún otro sistema desecante, para proveer un medio anhidro continuo a la mezcla de reacción.

Un tercer procedimiento y todavía más drástico para la síntesis de estos sistemas compactos es con el empleo de tetracloruro de titanio, usado como ácido de Lewis para incrementar la electrofilicidad del átomo de carbono de la función carbonilo y para atrapar el agua producida.

V.1.1. Importancia sintética de 2,5-Dimetilpirroles.

Diferentes 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituídos son precursores sintéticos de varios agentes antiseoretos y contra úlceras, del tipo de la estructura XXVI, en donde R puede ser hidrógeno, alquilo, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, hidroxilo o aminoalquilo ¹²⁶. Otros 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituídos, como por ejemplo cuando el sustituyente es bencilo, presentan un efecto antiinflamatorio. ¹²⁷

Un uso importante en síntesis orgánica que se ha encontrado a la preparación de 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituídos es como grupo protector de aminas. Breukelman y colaboradores ¹²⁸ deseaban proteger a una amina primaria



de tal forma que con el empleo de *n*-BuLi o LiNPr₂ pudieran llegar a formar un carbanión y realizar una reacción con un agente electrofílico. Además, el grupo protector debería ser estable a nucleófilos fuertes (por ejemplo un reactivo de Grignard), al calentamiento con base (por ejemplo KOH 5M) y a condiciones ácidas durante el trabajo experimental (por ejemplo HCl 4M a 20 °C durante 1 hora). Ellos encontraron que ninguno de los grupos protectores generalmente empleados eran adecuados, como carbamatos, amidas, enaminas, iminas, etc.^{129,130}

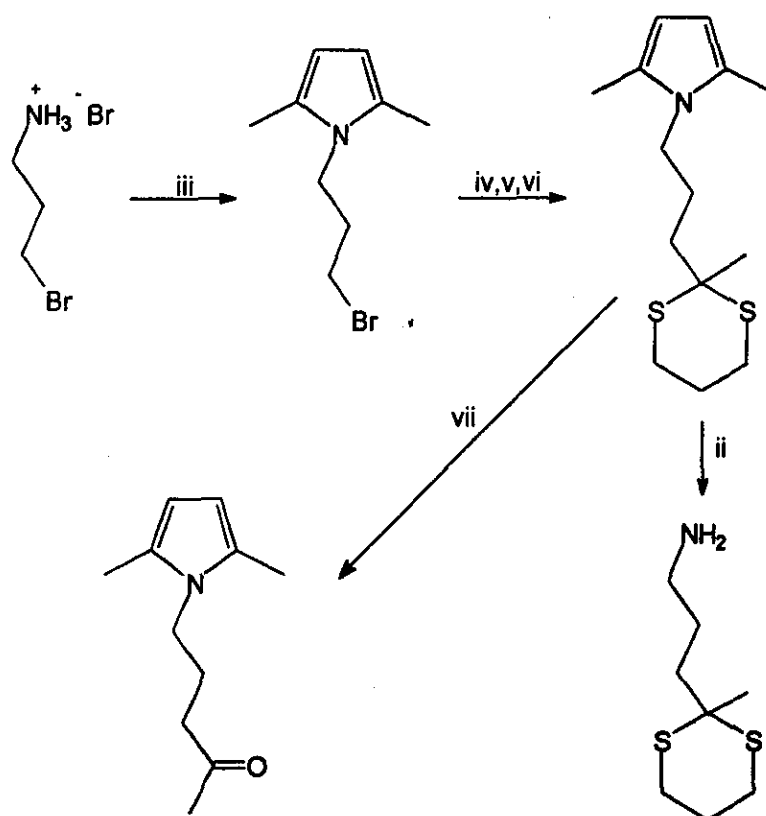
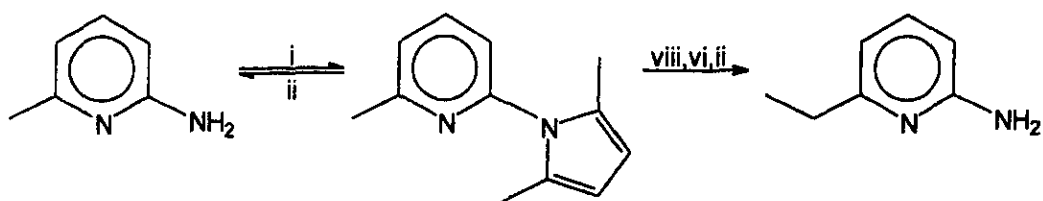
Otros grupos más recientemente empleados que involucran la sustitución del enlace N-H por el enlace N-Si protegen adecuadamente contra bases fuertes cuando son empleadas con disolventes orgánicos, como es el caso de la formación de derivados N,N-bis(trimetil)silil de diferentes anilinas^{131, 132}; sin embargo, en medio acuoso este grupo es fácilmente eliminado o bien en metanol a reflujo estas sililaminas también liberan fácilmente a las aminas correspondientes.

El método diseñado por Breukelman *et al* se basa en dos reacciones, que son:

- a) La conversión de aminas primarias a los correspondientes 2,5-dimetilpirroles N-sustituidos, mediante la reacción de Paal-Knorr, y
- b) La conversión de 2,5-dimetilpirroles a la dioxima del succinilaldehído, mediante el tratamiento con hidroxilamina.

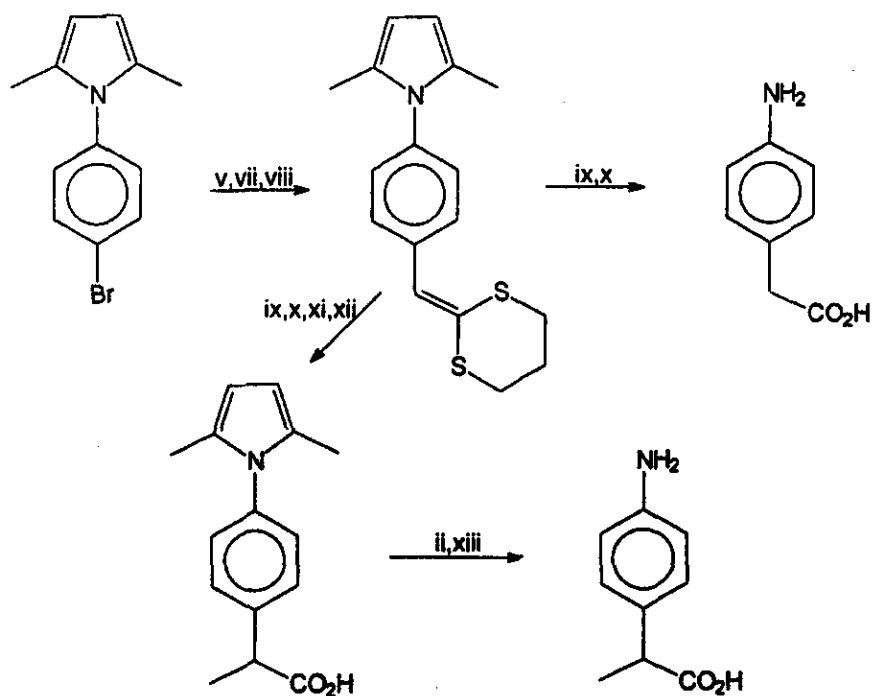
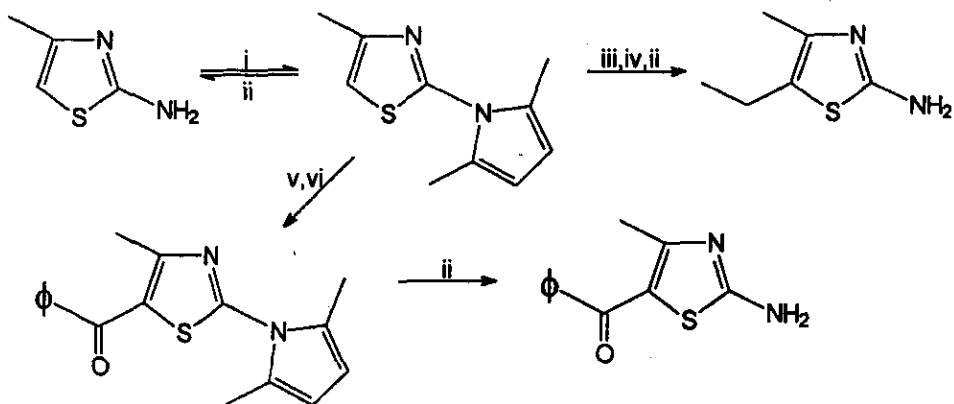
A manera de ejemplo, en los esquemas 26 y 27 se presentan algunas reacciones realizadas por estos investigadores.

Esquema 26.



i), $\text{MeCO}(\text{CH}_2)_2\text{COMe}/\text{AcOH}/\text{benceno o tolueno}$; ii) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (3-5 moles)/ EtOH , calor; iii) $\text{MeCO}(\text{CH}_2)_2\text{COMe}/\text{KOH}$ (0.95 moles); iv) $\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{SCHLi}$; v) $n\text{BuLi}$; vi) MeI ; vii) $\text{HgCl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; viii) LiN/Pr_2 .

Esquema 27:

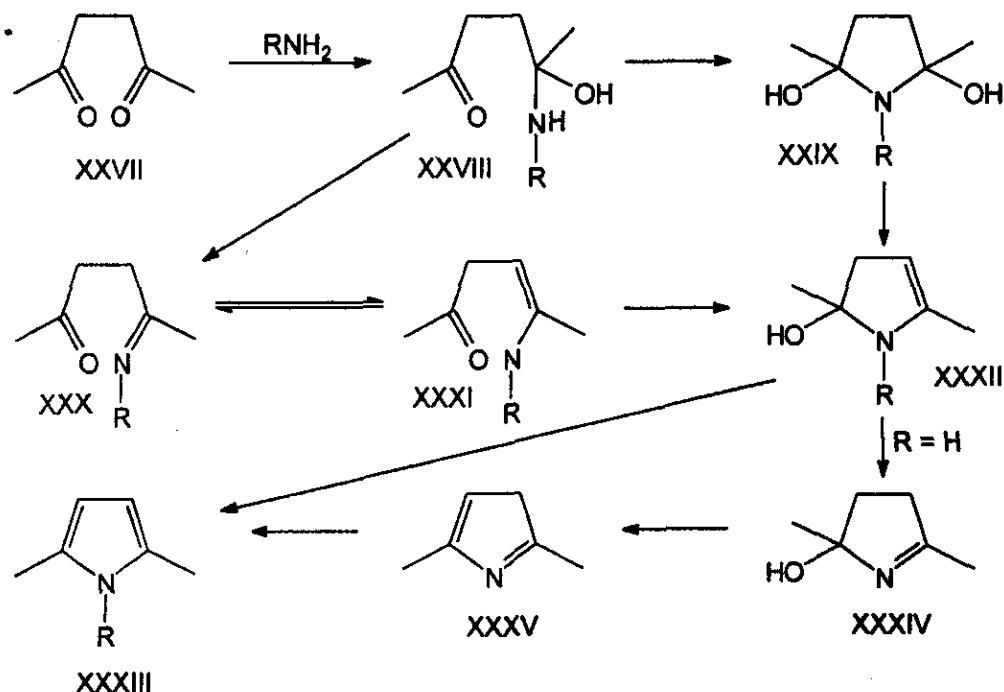


i) $\text{MeCO}(\text{CH}_2)_2\text{COMe}/\text{AcOH}/\text{benceno}$ o tolueno, calor; ii) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (3-5 moles)/ EtOH , calor; iii) $n\text{BuLi}$; iv) EtI ; v) $n\text{BuLi}$; vi) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$, luego HCl a T. amb. durante 8 horas; vii) Me_2NCHO ; viii) $\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{SC}(\text{SiMe}_3)\text{Li}$; ix) $\text{HgCl}_2/\text{MeOH}$; x) KOH/EtOH ; xi) $\text{LiN}i\text{P}r_2$; xii) EtI ; xiii) H^+/EtOH .

V.1.2. Mecanismo de Reacción de la Síntesis de Paal-Knorr para pirroles.

Se han realizado una serie de estudios para poder diseñar una propuesta del mecanismo de reacción para la síntesis de Paal-Knorr para pirroles. Así, mediante estudios de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C Katritzky y colaboradores¹³³ han obtenido evidencias para este proceso (esquema 28).

Esquema 28.



En este esquema se propone la formación del aminoalcohol XXVIII a partir de la interacción entre la amina y la 2,5-hexanodiona; este intermediario, posteriormente da lugar a la formación de la iminocetona XXX, la cual se encuentra en equilibrio con la enaminocetona XXXI. Esta última entidad, mediante un ataque nucleofílico intramolecular al grupo carbonilo por parte de la amina para

producir el sistema cíclico XXXII, el cual por una deshidratación produce la estructura final del pirrol 2,5-dimetil *N*-sustituido XXXIII.

Además, se propone que la formación de la estructura XXVIII y que la transformación de XXXI para dar XXXII son los pasos lentos de la reacción, aunque se piensa que en medio ácido, el paso determinante de la reacción es la formación de XXVIII, ya que la deshidratación para formar la imina XXX generalmente es rápida. También, la formación del anillo aromático final de manera significativa acelera la conversión de XXXII.

Más recientemente, Chiu y Sammes^{134, 135} ha reportado el aislamiento del intermediario XXXIV para el caso de la reacción entre dicetonas y amoníaco líquido, por lo que en estos casos se propone la ruta alternativa XXXII→XXXIV→XXXV→XXXIII.

V. 2. OBJETIVOS.

1. Proponer un método alternativo a la reacción de Paal-Knorr para la síntesis de 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituidos, mediante el empleo de una arcilla bentonítica como medio de reacción y como catalizador, en ausencia de disolvente en la mezcla de reacción y con el empleo de luz infrarrojo como fuente de energía.
2. Interpretar el comportamiento químico de diferentes aminas, en base a su naturaleza alifática o aromática, así como del efecto de los sustituyentes sobre el anillo en las últimas.

V.3. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS.

VI.3.1. Materiales y Equipo.

Las aminas empleadas en la experimentación, así como la acetnilacetona son grado reactivo analítico y no fueron purificados. La arcilla bentonítica utilizada fue la llamada comercialmente Actisil FF de Química SUMEX S.A. de C.V. La lámpara de infrarrojo utilizada es de uso comercial marca Osram de 250W.

El avance de las reacciones se determinó por cromatografía en capa fina con cromatofolios Alugram Sil G/UV254, con hexano y acetato de etilo como fase móvil y vapores de yodo como revelador.

Los porcentajes de conversión se determinaron con un equipo de cromatografía de gases marca Varian modelo Start 3400 con detector de ionización de flama y nitrógeno como gas acarreador, empleando una columna BD-WAX de 30 metros de longitud y un diámetro interno de 0.53 mm, con un grosor de película de 1 mm, de temperatura límite de 20-230 °C y una presión de columna de 5 psi, bajo las siguientes condiciones de operación:

$T_1 = 100\text{ °C}$, $t_1 = 5\text{ min}$, con un gradiente de 50 °C/min .

$T_2 = 150\text{ °C}$, $t_2 = 1\text{ min}$, con un gradiente de 20 °C/min .

$T_3 = 200\text{ °C}$, $t_3 = 6\text{ min}$.

$T_{\text{inyector}} = 220\text{ °C}$, $T_{\text{detector}} = 250\text{ °C}$, con una atenuación de 8 y un rango de 9 °C .

Los productos de reacción se identificaron por la técnica de Espectrometría de Masas de impacto electrónico a un potencial de ionización de 70 eV, con un aparato JEOL JMS-SX102A.

La técnica de Espectrofotometría de Infrarrojo se realizó en un equipo Nicolet-Magna-IR 750.

Además, se obtuvieron los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C , con un equipo marca Varian modelo ST a 200 y 300 MHz,

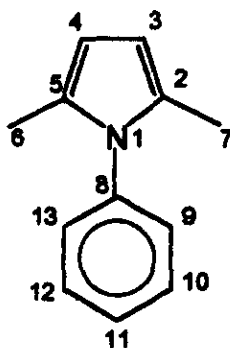
empleando como referencia interna al tetrametilsilano y como disolventes CDCl_3 o acetona deuterada.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Los cálculos teóricos se realizaron empleando el programa AM1 del paquete MOPAC 6.0 de Mecánica Molecular.

VI.3.2. Metodología General.

Se mezclaron 1mmol de la acetonilacetona, 1mmol de amina y 2g de la arcilla bentonítica en un matraz de bola conectado a un refrigerante en posición de reflujo. La mezcla se irradió con la lámpara de infrarrojo y se hizo un seguimiento de la reacción por cromatografía en capa fina hasta la desaparición de los reactivos. En este punto se determinó el porcentaje de conversión por cromatografía de gases. Posteriormente, se agregó etanol a la mezcla, se filtró y se lavó con etanol. Se agregaron unas gotas de 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNFH) para comprobar la no existencia de compuestos carbonílicos. Luego, se agregó acetona para consumir la 2,4-DNFH sin reaccionar, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales formados fueron purificados por recristalización. Se determinó el punto de fusión y se caracterizó por técnicas espectroscópicas.



1-Fenil-2,5-Dimetilpirrol (XXXVI)

Fórmula Molecular: $C_{12}H_{13}N$

Peso Molecular: 171 g/mol.

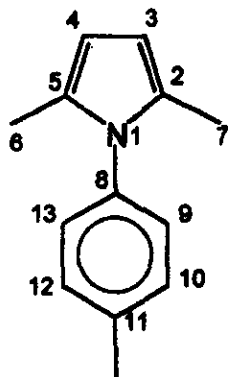
Punto de Fusión: 82 °C

E. Infrarrojo (Espectro 4), solución $CHCl_3$, cm^{-1} : 1599, 1519, 1497, 1403, 751.

EM-IE (Espectro 5), m/z : 171 (M^+), 170 (M^+-H , P.B.), 156 (M^+-Me), 129, 115, 85, 77 ($C_6H_5^+$).

R.M.N. 1H (Espectro 6), $CDCl_3$, δ ppm: 7.23-7.49 (m, 5H, C_6H_5), 5.95 (s, 2H, H_3 y H_4), 2.07 (s, 6H, CH_3).

R.M.N. ^{13}C (Espectro 7), $CDCl_3$, δ ppm: 138.9 (C_8), 128.9 (C_2 , C_5), 128.6, 128.1, 127.5 (C_9-C_{13}), 105.6 (C_3 , C_4), 12.9 (C_6 , C_7).



1-(4-Metilfenil)-2,5-dimetilpirrol (XXXVII)

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{15}N$

Peso Molecular: 185 g/mol.

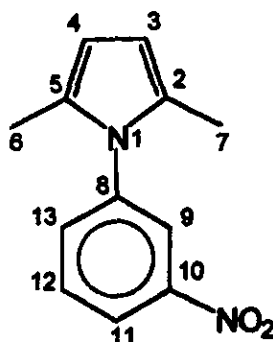
Punto de Fusión: 33 °C.

E. Infrarrojo (Espectro 8), solución $CHCl_3$, cm^{-1} : 1516, 1405, 753.

EM-IE (Espectro 9), m/z : 185 (M^+), 184 (M^+-H , P.B.), 170 (M^+-Me), 168 (170-2H).

R.M.N. 1H (Espectro 10), Acetona- d_6 , δ ppm: 7.05-7.09 (d, 2H, H_{fenilo}), 7.28-7.32 (d, 2H, H_{fenilo}), 5.77 (s, 2H, H_3 y H_4), 2.38 (s, 3H, CH_3 -fenilo), 1.95 (s, 6H, 2 CH_3).

R.M.N. ^{13}C (Espectro 11), Acetona- d_6 , δ ppm: 138.8 (C_8), 137.6 (C_{11}), 131.2 (C_{10} y C_{12}), 128.9 (C_2 y C_5), 128.8 (C_9 - C_{13}), 106.5 (C_3 y C_4), 21.2 (CH_3), 12.9 (C_6 y C_7).



1-(3-Nitrofenil)-2,5-dimetilpirrol (XXXVIII)

Fórmula Molecular: $C_{12}H_{12}N_2O_2$.

Peso Molecular: 216.

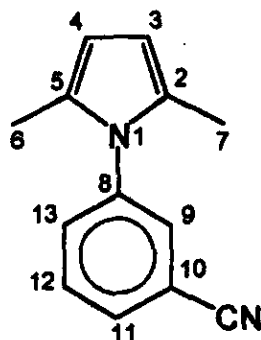
Punto de Fusión: 75 °C.

E. Infrarrojo (Espectro 12), solución $CHCl_3$, cm^{-1} : 1533, 1486, 1397, 1351, 748.

EM-IE (Espectro 13), m/z : 216 (M^+ , P.B.), 215 (M^+-H), 201 (M^+-Me), 170 (M^+-NO_2), 169 (170-H), 155 (170-Me), 154 (155-H).

R.M.N. 1H (Espectro 14), Acetona- d_6 , δ ppm: 7.6-8.3 (m, 4H, H_{arom}), 5.83 (s, 2H, H_3 y H_4), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3).

R.M.N. ^{13}C (Espectro 15), Acetona- d_6 , δ ppm: 149.3 (C_{10}), 140.7 (C_8), 135.1 (C_{12}), 131.0 (C_{13}), 128.6 (C_2 y C_5), 123.5 (C_9), 123 (C_{11}), 107.5 (C_3 y C_4), 13.2 (C_6 y C_7).



1-(3-Cianofenil)-2,5-dimetilpirrol (XXXIX)

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{12}N_2$.

Peso Molecular: 196 g/mol.

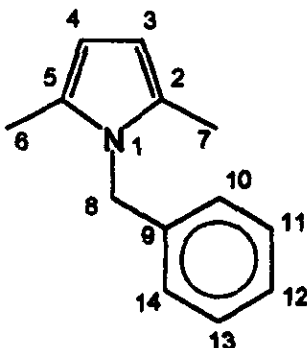
Punto de Fusión: 44 °C.

E. Infrarrojo (Espectro 16), solución $CHCl_3$, cm^{-1} : 2242 (CN), 1488, 1435, 1394, 759.

EM-IE (Espectro 17), m/z: 196 (M^+), 195 (M^+-H , P.B.), 181 (M^+-Me), 155 (181-CN), 102 ($C_6H_4CN^+$).

R.M.N. 1H (Espectro 18), Acetona- d_6 , δ ppm: 7.57-7.89 (m, 4H, C_6H_4), 5.81 (s, 2H, H_3 y H_4), 1.98 (s, 6H, $2CH_3$).

R.M.N. ^{13}C (Espectro 19), Acetona- d_6 , δ ppm: 141.0 (C_8), 134.1 (C_{12}), 132.4 (C_{13}), 132.3 (C_9), 131.5 (C_{11}), 128.6 (C_2 y C_5), 114.1 (C_{10}), 107.5 (C_3 y C_4), 13.0 (C_6 y C_7).



1-Bencil-2,5-dimetilpirrol (XL)

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{15}N$.

Peso Molecular: 185 g/mol.

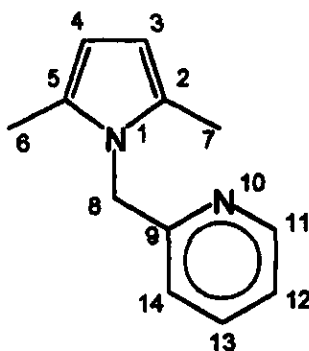
Punto de Fusión: 15 °C.

E. Infrarrojo (Espectro 20), solución $CHCl_3$, cm^{-1} : 1657, 1408, 1356, 757.

EM-IE (Espectro 21), m/z : 185 (M^+), 184 (M^+-H), 135, 91 ($C_7H_7^+$, P.B.), 77 ($C_6H_5^+$).

R.M.N. 1H (Espectro 22), Acetona- d_6 , δ ppm: 7.2-7.4 (m, 5H, C_6H_5), 5.73 (s, 2H, H_3 y H_4), 5.05 (s, 2H, CH_2), 2.2 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3).

R.M.N. ^{13}C (Espectro 23), Acetona- d_6 , δ ppm: 140.0 (C_9), 129.5, 129.4, 126.8 (C_{10} - C_{14}), 127.9 (C_2 y C_5), 106.2 (C_3 y C_4), 47.0 (C_8), 12.4 (C_6 y C_7).



1-(2-Piridinilmetil)-2,5-dimetilpirrol (XLI)

Fórmula Molecular: $C_{12}H_{14}N_2$.

Peso Molecular: 186 g/mol.

Punto de Fusión: 42 °C.

E. Infrarrojo (Espectro 24), solución $CHCl_3$, cm^{-1} : 1592, 1438, 1411, 770, 752.

EM-IE (Espectro 25), m/z : 186 (M^+), 185 (M^+-H), 171 (M^+-Me), 94 ($C_8H_8N^+$), 93 (94-H, P.B.), 92 (Py- CH_2^+).

R.M.N. 1H (Espectro 26), Acetona- d_6 , δ ppm: 8.50-8.54 (dt, 1H_{Py}), 7.61-7.70 (td, 1H_{Py}), 7.17-7.24 (tq, 1H_{Py}), 6.44-6.50 (dq, 1H_{Py}), 5.75 (s, 2H, H₃ y H₄), 5.09 (s, 2H, CH₂), 2.09 (s, 6H, 2CH₃).

R.M.N. ^{13}C (Espectro 27), Acetona- d_6 , δ ppm: 159.6 (C₉), 150.0 (C₁₁), 137.8 (C₁₃), 128.0 (C₂ y C₅), 122.8 (C₁₄), 120.6 (C₁₂), 106.5 (C₃ y C₄), 49.2 (C₈), 12.4 (C₆ y C₇).

V. 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Este método alternativo para la síntesis de 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituidos mediante una modificación a la Síntesis de Paal-Knorr, que se caracteriza por el empleo de un catalizador inorgánico, el uso de energía proporcionada por irradiación de infrarrojo y el no empleo de disolvente en la mezcla de reacción (esquema 29) arrojó los resultados que se muestran en la tabla 28.

Esquema 29.

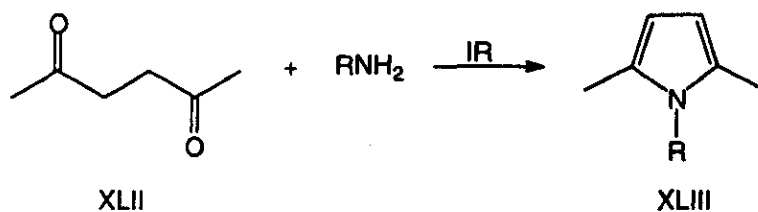


Tabla 28. Tabla de Resultados para la Obtención de 2,5-dimetilpirroles *N*-Sustituidos

C_6H_5	3	93
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	2	93
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	7	88
<i>m</i> -CNC ₆ H ₄	3	98
CH ₂ C ₆ H ₄	1	94
2-CH ₂ C ₅ H ₄ N	4	98

En principio, de estos resultados cabe destacar los tiempos cortos de reacción encontrados, que si son comparados con los reportados por diferentes grupos de trabajo (30-60 minutos) se podrá contemplar la considerable disminución en ellos. Cada tiempo, considerado como óptimo, corresponde cuando por cromatografía en capa fina no se detectó la presencia de los sustratos empleados en la reacción realizada, ni tampoco se formó un sólido colorido al agregar 2,4-DNFH en solución de alcohol a la mezcla de reacción.

Otra característica, la que generalmente es alcanzada por todos los métodos sintéticos para estos sistemas heterocíclicos y que también es importante dentro de este nuevo método, son los buenos a excelentes porcentajes de conversión encontrados, en los tiempos marcados.

Así, de inicio resaltan las características anteriores como parte del método presentado en este trabajo, las cuales siempre son metas a alcanzar en cualquier tipo de transformación química. Además, es de notar la simplicidad del trabajo experimental realizado, lo que todavía hace más atractiva a esta nueva ruta sintética para la obtención de 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituídos.

De esta forma, se puede considerar a esta nueva forma de reacción como:

- a) Un método sintético general de 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituídos, y
- b) Un nuevo método de protección de aminas primarias, en base a la propuesta de Breukelman¹²⁷.

Fuera de las bondades anteriormente señaladas para el método mostrado en este trabajo, es importante puntualizar acerca de los resultados presentados en la tabla 28; así, un análisis de los mismos, llevan a considerar una serie de ideas que permiten una justificación lógica con respecto a ellos.

De esta manera, los resultados alcanzados mediante esta nueva metodología de síntesis pueden ser razonados en base a la naturaleza alifática o aromática de las aminas primarias empleadas, así como del tipo y posición del sustituyente sobre el anillo aromático, para el caso de las anilinas usadas.

De acuerdo a esta naturaleza, se sabe que de manera general, las aminas alifáticas presentan mayor capacidad nucleofílica que las aminas aromáticas o

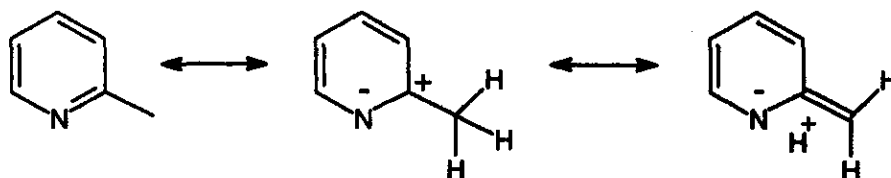
anilinas, por el hecho de que en las últimas el par de electrones sin compartir sobre el nitrógeno del grupo amino está deslocalizado con el anillo aromático por un efecto resonante.

Por lo anterior, es comprensible entender que la reacción de condensación entre la 2,5-hexanodiona y la bencilamina sea la más rápida y efectiva de la serie estudiada en porcentaje de conversión.

Por otro lado, la reacción entre la diona y la otra amina alifática elegida para este trabajo, la 2-piridinilmetilamina, muestra un tiempo óptimo de reacción aun mayor que para algunas aminas aromáticas usadas, por lo que el argumento de nucleofilicidad anterior quedaría sin validez. Sin embargo, para explicar este comportamiento, se llegaron a considerar dos argumentos que aunque similares, presentan diferencias sustanciales sobre el comportamiento de esta amina en la mezcla de reacción que permiten una justificación a lo encontrado.

Por un lado, este comportamiento se puede explicar considerando para esta amina el efecto de hiperconjugación equivalente al que se ha propuesto para el caso de la α -picolina y que se muestra en el esquema 30.

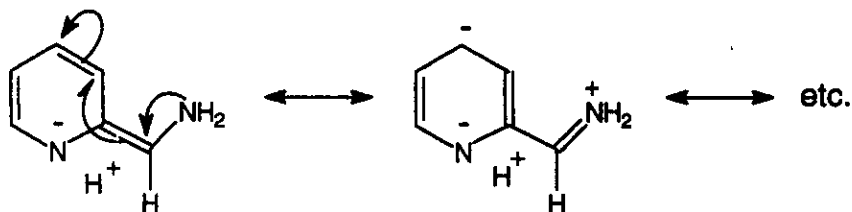
Esquema 30



De esta forma, si uno de los átomos de hidrógeno de la α -picolina es sustituido por un grupo amino, entonces se tiene a la 2-piridinilmetilamina, en donde por las razones expuestas el átomo de nitrógeno del grupo amino no

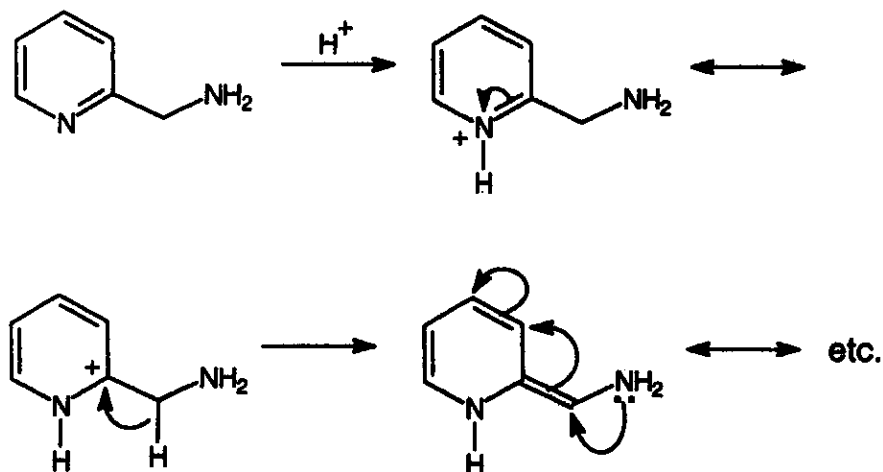
presenta alto grado nucleofílico como se muestra en el esquema 31; esto provoca que la reacción con la acetnilacetona sea menos rápida comparada con la otra amina alifática.

Esquema 31



Por otro lado, este comportamiento también puede ser razonado en base a las estructuras que se llega a formar en caso de que el nitrógeno del anillo de piridina fuese protonado en la mezcla de reacción, para dar lugar a las estructuras presentadas en el esquema 32.

Esquema 32.



En ambos casos, las estructuras que se forman presentan gran similitud, aunque se prefiere considerar la segunda posibilidad (esquema 32) como la de más peso específico, ya que ésta es soportada aun por una serie de cálculos teóricos que se presentan más adelante.

Con respecto a las anilinas empleadas, también se puede llegar a establecer una correlación estructura-reactividad en base a los tiempos medidos y a los porcentajes de conversión medidos. Así, se toma como referencia los resultados obtenidos para la reacción con la anilina (3 minutos de reacción y 93% de conversión).

Para el caso en donde se emplea a la *p*-toluidina, los 2 minutos de reacción y el porcentaje de conversión medido, representa el comportamiento de un grupo electrodonador débil, que aunque no cambia el porcentaje de conversión, si llega a disminuir el tiempo óptimo de reacción.

Las otras dos anilinas que se utilizaron, presentan grupos electroattractores, nitro y ciano, en posición *meta* en ambos casos. De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que aun en esa posición la presencia del grupo nitro es importante para la reacción, ya que aumenta el tiempo de reacción a más del doble de la referencia y presenta una disminución en el porcentaje del producto obtenido. Este comportamiento se explica en base al fuerte efecto inductivo -I del grupo nitro, el cual llega a manifestarse en el nitrógeno del grupo amino presente.

Por último, los resultados con la presencia del grupo ciano en posición *meta* de la otra anilina, no manifiestan de manera efectiva ningún efecto comparado con los encontrados para la referencia utilizada, lo que indica un comportamiento como un grupo electroattractor más débil que el grupo nitro.

De manera adicional a los argumentos arriba presentados, y como apoyo al comportamiento mostrado en las diferentes reacciones, se decidió realizar un estudio teórico acerca del posible estado de transición en el paso lento en cada una, empleando el método semiempírico AM1 (del paquete MOPAC 6.0 para PC), tomando en consideración los siguientes parámetros:

a) Se realizan los cálculos considerando al paso lento de la reacción. Para esto, se parte de la idea de Katritzky y colaboradores¹³³, en donde plantean que en medio ácido el paso determinante de la reacción es la formación de la hidroxiamina (XXVIII), que resulta de la colisión entre la 2,5-hexanodiona y la amina correspondiente.

b) Los cálculos teóricos consisten en la determinación de la energía de cada una de las geometrías que se forman a diferentes distancias ($r_{C_1-N_1}$), desde una inicial de 3Å entre el átomo de carbono C_1 de uno de los grupos carbonilo de la diona y el átomo de nitrógeno N_1 de la amina originales (ésta indica que aun no existe interacción entre ambas entidades), hasta la distancia en donde se forma el estado de transición en el paso lento. A manera de ejemplo, en la figura 7 se muestra la geometría optimizada de estado de transición para la reacción entre la anilina y la 2,5-hexanodiona.

c) Se determina la diferencia de energía (ΔE) entre cada paso con respecto a la energía inicial, para cada amina empleada y se grafican estos valores con respecto a la coordenada de reacción.

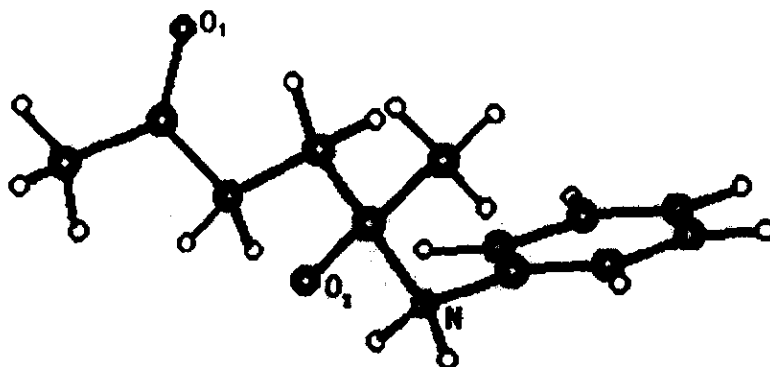


Figura 7. Geometría del Estado de Transición para la reacción entre la 2,5-hexanodiona y la anilina, empleando el método de AM1

Una vez construida la matriz Z para cada sistema reaccionante, se realizan los cálculos correspondientes, resultando los datos reportados en las tablas 29 y 30, los cuales se presentan también en la gráfica 17 y en la gráfica 18 (ampliación de las coordenadas de reacción 9-16 de la gráfica anterior).

De estos datos teóricos, cabe resaltar lo siguiente:

- i) Se deduce el carácter electroatrayente de los sustituyentes nitro y ciano, originando a los estados de transición con mayor diferencia de energía con el estado inicial, lo que sugiere que la formación de los correspondientes intermediarios de reacción con estructura de XXVIII en la mezcla de reacción correspondiente requiere de mayor energía de activación y, por lo tanto, mayor tiempo de reacción.
- ii) El carácter electrodonador débil del grupo metilo en la *p*-toluidina no refleja, de manera teórica, una gran influencia en la reacción con respecto al compuesto referencia, la anilina, por lo que se espera para ambos casos mucha similitud en su comportamiento en cuanto a tiempos de reacción.
- iii) Con respecto a las aminas alifáticas, la benzilamina muestra un comportamiento esperado en cuanto a que presenta un carácter nucleofílico más pronunciado que las anilinas empleadas, por lo que la formación del estado de transición para este evento contempla una menor energía de formación.

Así, de lo señalado en los puntos anteriores se puede establecer una correlación con los datos experimentales en función de que efectivamente el sistema con mayor energía de activación para el paso lento de la reacción corresponde a la reacción con la *m*-Nitroanilina, por lo que se explica así el mayor tiempo de reacción y el menor porcentaje de conversión al producto correspondiente.

Entre la anilina, sistema de referencia, y la *p*-Toluidina se establece una correlación muy aproximada entre los datos teóricos calculados y los datos experimentales medidos, ya que si se contempla un comportamiento muy parecido entre ambas, siendo ligeramente menor el ΔE de la segunda, lo que explica el menor tiempo de reacción para el caso de la *p*-Metilanilina.

Tabla 29. Cálculos de Energía para la formación de XXVIII

IC ₁ -N ₁ (Å)	Anilina		p-Metilanilina		m-Nitroanilina	
	E	ΔE ^a	E	ΔE	E	ΔE
3.0	-75.399	0	-82.865	0	-71.987	0
2.9	-75.105	0.294	-82.645	0.220	-71.556	0.431
2.8	-74.615	0.784	-82.233	0.632	-70.931	1.056
2.7	-73.930	1.469	-81.529	1.336	-70.095	1.892
2.6	-71.668	2.731	-80.319	2.546	-68.707	3.280
2.5	-70.737	4.662	-78.390	4.475	-66.684	5.303
2.4	-68.093	7.306	-75.631	7.234	-63.794	8.193
2.3	-64.452	10.947	-72.040	10.825	-59.947	12.040
2.2	-60.046	15.353	-67.673	15.192	-55.286	16.701
2.1	-55.139	20.260	-62.830	20.035	-50.109	21.878
2.0	-50.179	25.220	-57.668	25.197	-44.760	27.227
1.9	-45.709	29.690	-53.414	29.451	-39.886	32.101
1.8	-42.102	33.297	-49.827	33.038	-35.852	36.135
1.7	-39.331	36.068	-47.044	35.821	-32.565	39.422
1.6	-36.210	39.189	-43.957	38.908	-28.859	43.128
1.5	-30.408	44.991	-38.200	44.665	-23.348	48.639

$$^a \Delta E = E_n - E_{\text{inicial}}$$

E y ΔE en Kcal mol⁻¹

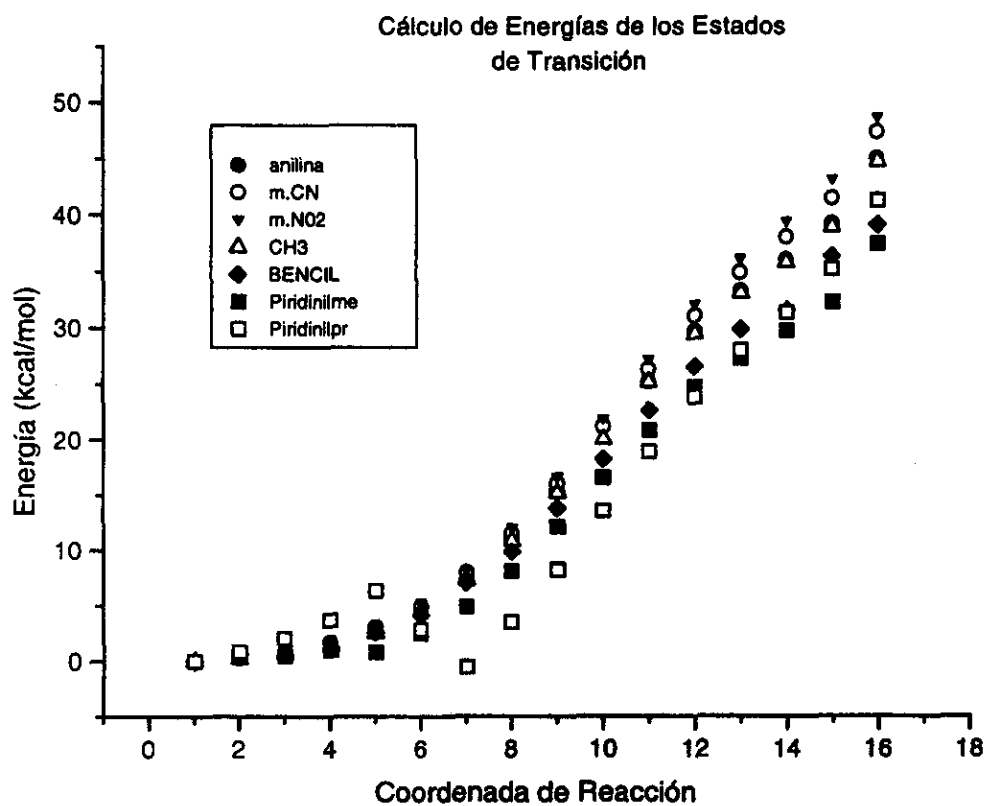
Tabla 30. Cálculos de Energía para la formación de XXVIII

RC ₁ -N ₁ (Å)	m-Giainoanilina		Benzilamina		2,2-Dimetilpirrol	
	E	ΔE ^a	E	ΔE	E	ΔE
3.0	-43.903	0	-78.456	0	-67.617	0
2.9	-43.520	0.383	-77.845	0.611	-67.399	0.218
2.8	-43.015	0.888	-77.957	0.499	-67.122	0.495
2.7	-42.225	1.678	-77.310	1.146	-66.628	0.989
2.6	-40.884	3.019	-75.871	2.585	-66.786	0.831
2.5	-38.954	4.949	-74.366	4.090	-65.110	2.507
2.4	-35.885	8.018	-71.420	7.036	-62.727	4.890
2.3	-32.350	11.553	-68.597	9.859	-59.499	8.118
2.2	-27.833	16.070	-64.639	13.817	-55.490	12.127
2.1	-22.723	21.180	-60.184	18.272	-51.022	16.595
2.0	-17.574	26.329	-55.777	22.679	-46.742	20.875
1.9	-12.849	31.054	-51.920	26.536	-42.910	24.707
1.8	-8.982	34.921	-48.603	29.853	-39.993	27.624
1.7	-5.855	38.048	-46.895	31.561	-37.845	29.772
1.6	-2.441	41.462	-43.150	36.308	-35.373	32.244
1.5	3.436	47.339	-39.350	39.106	-30.182	37.435

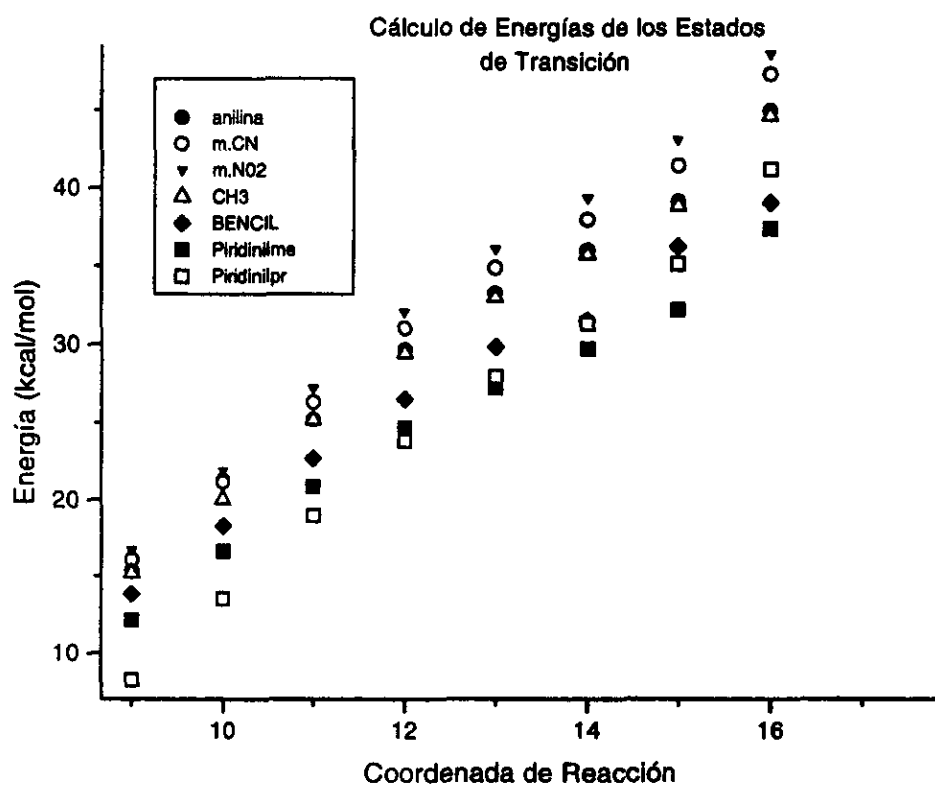
$$^a \Delta E = E_n - E_{\text{inicial}}$$

E y ΔE en Kcal mol⁻¹

Gráfica 17.



Gráfica 18.



Sin embargo, la correlación entre los datos teóricos y experimentales no parecen estar muy relacionados para el caso de la *m*-Cianoanilina, ya que los datos reales muestran un comportamiento equivalente a del la anilina, mientras que los datos calculados sugieren una mayor energía de activación para el paso lento de la reacción. Entonces, se puede deducir que para la reacción con esta anilina el efecto del grupo ciano en posición *meta* es de menor magnitud al esperado.

Para el caso de la amina alifática bencilamina, los datos experimentales y los calculados se correlacionan perfectamente en el sentido de que al reaccionar en el tiempo más corto, se sugiere un energía de activación menor para el paso lento de la reacción que para las reacciones con las aminas aromáticas, lo que nuevamente soporta un mayor carácter nucleofílico del grupo amino y, por lo tanto, una reacción más efectiva sobre la diona empleada.

Pero, por otro lado, para el caso de la reacción con la 2-(Aminometil)piridina se observa un comportamiento experimental diferente a los cálculos realizados, ya que inclusive, estos últimos datos sugieren que la reacción con esta amina debería de ser más rápida y efectiva que aun con la bencilamina, mostrando una energía de formación del complejo activado menor a la de esta última amina.

Estas observaciones llegaron a sugerir que debe de ser una entidad diferente, desde el punto de vista de comportamiento químico, la que en el proceso real esté interviniendo en el paso determinante de este proceso químico.

Es por lo anterior que se sugiere que la entidad que puede estar participando en el proceso sea la 2-(Aminometil)piridina protonada en el nitrógeno del sistema heterocíclico. Esta posibilidad se plantea partiendo del hecho de que en el medio de la reacción participa la arcilla bentonítica que presenta características ácidas, como se mostró anteriormente.

Con este planteamiento en mente, fue como se calculó la energía y el diferencial de la energía para el estado de transición del paso lento de la reacción como en los casos anteriores. De esta manera se obtienen los datos mostrados en la tabla 31, los cuales se encuentran incluidos en las gráficas 17 y 18, como Piridinilpr (sistema piridínico protonado).

Tabla 31. Cálculo Teórico de E y ΔE para la
2-(Aminometil)piridina-H⁺

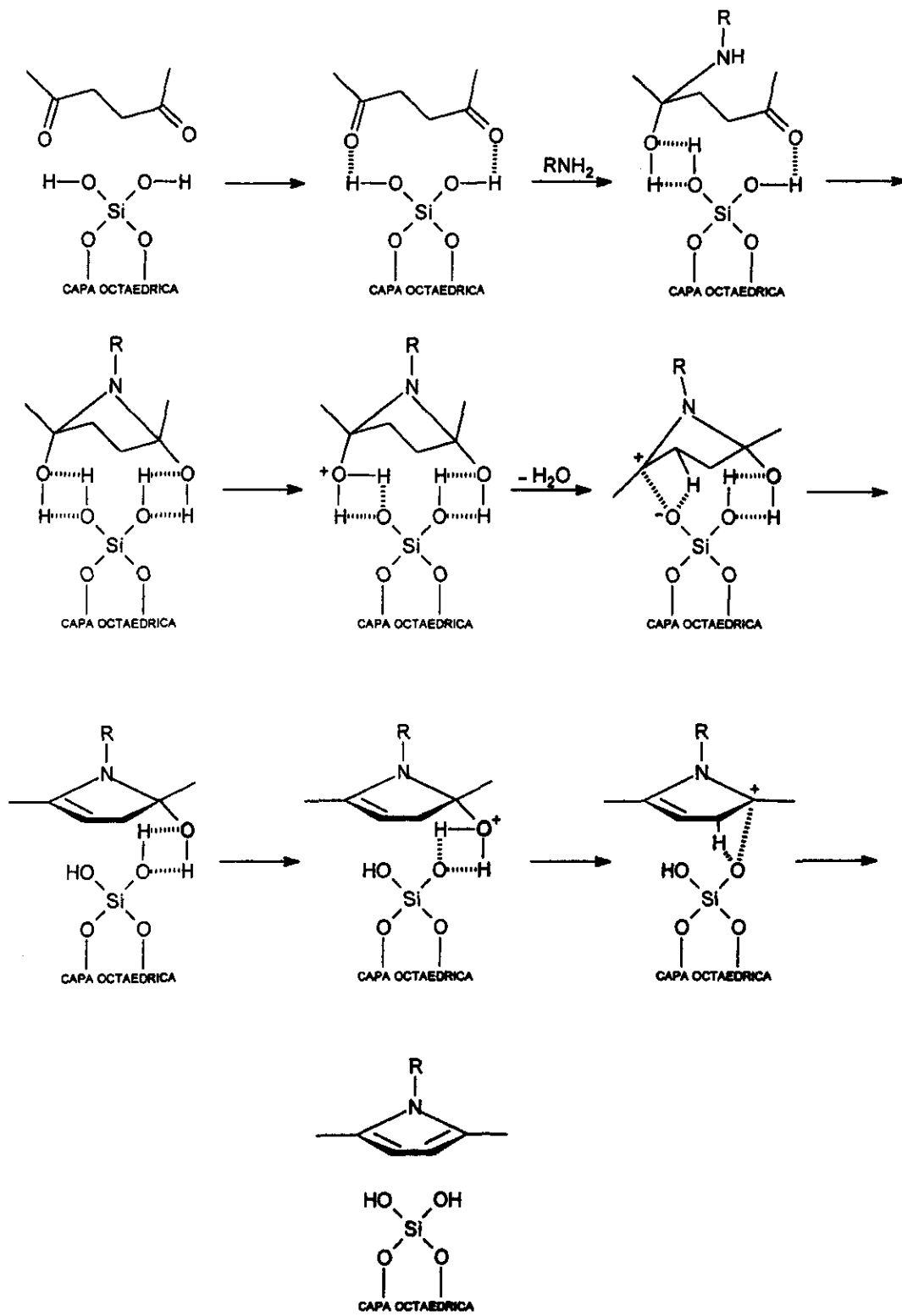
RC ₁ -N ₁ (Å)	2-(Aminometil)piridina-H ⁺				
	E	ΔE^a	(Å)	E	E
3.0	78.325	0	2.2	86.581	8.256
2.9	79.188	0.863	2.1	91.866	13.541
2.8	80.378	2.053	2.0	97.255	18.930
2.7	81.991	3.666	1.9	102.172	23.847
2.6	84.673	6.348	1.8	106.295	27.970
2.5	81.116	2.791	1.7	109.702	31.377
2.4	77.809	-0.516	1.6	113.515	35.190
2.3	81.807	3.482	1.5	119.582	41.257

^a $\Delta E = E_n - E_{inicial}$
E y ΔE en Kcal mol⁻¹

Los datos teóricos registrados para esta entidad protonada, muestran un comportamiento más apegado a los datos experimentales medidos, ya que ahora la energía de activación para el paso de interés presenta un valor mayor que en el caso del mismo sistema sin protonar. Sin embargo, el ΔE a una distancia de 1.5Å para el sistema protonado, muestra un valor aun menor que para la reacción con la anilina y la *p*-Toluidina, lo que no está de acuerdo con los resultados reales obtenidos. Así, se sugiere que sea una entidad equivalente a la forma protonada la que participe en el proceso real de la reacción.

Con todo lo anterior, se sugiere un probable mecanismo de reacción general para la formación de los correspondientes productos de reacción en presencia de la arcilla bentonítica y bajo las condiciones de reacción especificadas anteriormente (esquema 33).

Esquema 33.



De manera adicional al trabajo presentado y discutido hasta el momento, se consideró también el importante antecedente de que, en muchas ocasiones, la formación de los pirroles se realiza rápidamente aun con el solo contacto de los reactivos¹²⁴. Por esto, se decidió realizar las mismas reacciones presentadas anteriormente, bajo el mismo procedimiento experimental general, trabajando con los tiempos óptimos de reacción encontrados, pero sin la presencia de la arcilla.

La finalidad de esta parte del trabajo es la establecer de manera puntual la acción de la arcilla en los procesos estudiados. Así, fue como se obtuvieron los resultados que se presentan en la Tabla 32.

Tabla 32. Tabla de Resultados para la Obtención de 2,5-dimetilpirroles *N*-Sustituidos

R	t (min)	% Conversión	
		Con Arcilla	Sin Arcilla
C ₆ H ₅	3	93	30
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	2	93	52
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	7	88	--
<i>m</i> -CNC ₆ H ₄	3	98	36
CH ₂ C ₆ H ₄	1	94	91
2-CH ₂ C ₅ H ₄ N	4	98	36

Estos nuevos resultados demuestran de manera evidente la influencia que ejerce la arcilla bentonítica sobre esta modificación a la reacción de Paal-Knorr para pirroles, así como la diferencia del carácter nucleofílico de las aminas empleadas.

De manera particular cabe resaltar los casos de la bencilamina y de la *m*-Nitroanilina. Para la primera amina se presenta un comportamiento en tiempo de reacción y porcentaje de conversión similar con la bentonita o en ausencia de ésta. Este comportamiento se atribuye inequívocamente a la gran magnitud del carácter nucleofílico de la amina alifática y a la facilidad con que la reacción procede. Para el segundo caso, el nulo resultado obtenido en ausencia de la arcilla, contempla de manera conjunta tanto el bajo carácter nucleofílico de esa amina, como la influencia determinante de la bentonita en estas reacciones.

Con la misma intención, estos argumentos se pueden aplicar para los casos de la reacción con la anilina y con la *m*-Cianoanilina, en donde ahora el porcentaje de conversión es aproximadamente un tercio del encontrado para con el uso de la arcilla, lo que nuevamente indica una baja influencia del grupo ciano en el comportamiento nucleofílico del grupo amino en esa amina, resultando su comportamiento muy similar a la misma anilina.

De manera también evidente se muestra el comportamiento de la *p*-Toluidina, es decir, que aun con la presencia del grupo electrodonador débil el porcentaje de conversión es un poco más de la mitad del encontrado para cuando se emplea la arcilla, lo que indica ese incremento en carácter nucleofílico comparado con la anilina, pero con esa disminución drástica en la conversión al pirrol correspondiente debido a la ausencia de un medio propicio para la reacción, proporcionado por la arcilla cuando ésta se encuentra presente en la mezcla de reacción.

Finalmente, la reacción con la 2-(Aminometil)piridina expresa nuevamente que la entidad reactiva para que se lleve a cabo de manera favorable el paso determinante de la reacción debe de ser una entidad química diferente al mismo sustrato, como se discutió anteriormente, ya que la amina como tal solamente da un tercio de conversión con respecto al valor encontrado cuando la reacción se efectúa en presencia de la arcilla bentonítica.

Es necesario recordar que estas reacciones fueron realizadas en ausencia de disolvente, por lo que además de marcar el poder catalítico propuesto para la arcilla en este tipo de eventos, se hace indispensable mencionar que proporciona

el medio heterogéneo adecuado para que las transformaciones esperadas se puedan lograr bajo las condiciones de reacción usadas.

Por otro lado, la caracterización estructural de los productos de reacción se realizó mediante el empleo de técnicas espectroscópicas comunes. Debido a la similitud en la estructura de los compuestos generados, es por lo que se puede observar en los espectros de cada técnica y de cada producto de reacción que existe un comportamiento equivalente de éstos.

Así, a manera de ejemplo se discute a continuación la caracterización espectroscópica correspondiente al 1-(2-Piridinilmetil)-2,5-dimetilpirrol, ya que de los compuestos obtenidos, éste no se encontró reportado en la literatura química.

En espectrofotometría de infrarrojo se conoce que los pirroles 1,2,5 trisustituídos presentan bandas de absorción muy fuertes alrededor de 750 cm^{-1} , las cuales se asignan a los modos bending fuera del plano de los átomos de hidrógeno de las posiciones 3 y 4 del núcleo del pirrol. El aumento en la intensidad de esta banda implica un aumento en la concentración del pirrol presente. Así, generalmente estas bandas se emplean para el reconocimiento de una entidad de esta naturaleza.

De esta manera, en el infrarrojo (espectro 21) se observa principalmente una banda intensa en 752 cm^{-1} asignada al sistema $\text{HC}_3\text{-C}_4\text{H}$ del anillo del pirrol, característica de este tipo de sistemas aromáticos.

En el espectrometría de masas (espectro 22), se presenta un pico en m/z 186 que corresponde al ion molecular de la muestra. En m/z 185 se observa un fragmento abundante, asignado a la pérdida de un átomo de hidrógeno del ion molecular. El pico en m/z 171 se asigna a la pérdida de un grupo metilo a partir del ion molecular. Un fragmento en m/z de 94 es originado por la unidad estructural $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}]^+$ proveniente del anillo del pirrol. Además, el pico base se observa en m/z 93, característico de una entidad equivalente al ion tropilio, generada de la unidad Py-CH_2^+ .

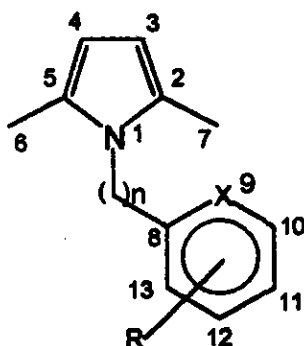
En Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (espectro 23), se puede observar un patrón de señales característico de una unidad de piridina monosustituída, es decir, una señal cuarteto de doble centrada en 8.53 ppm que integra para 1 H, correspondiente al hidrógeno sobre el carbono α al nitrógeno de la entidad piridínica; una señal triple de doble centrada en 7.66 ppm que integra para 1 H que es asignada al hidrógeno en carbono γ del mismo sistema piridínico; en 7.21 ppm se centra una señal triple de cuarteto que es producida por el hidrógeno adyacente a los dos hidrógenos anteriores; también en esta región se centra una señal doble de cuarteto en 6.47 ppm que integra para 1 H y que se asigna al otro hidrógeno β de la piridina monosustituída.

A campo más alto, en 5.75 ppm se observa una señal simple que integra para 2 H, asignada a los hidrógenos sobre los carbonos 3 y 4 del anillo del pirrol; en 5.09 ppm se detecta otra señal simple que también integra para 2 H, correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno. Finalmente, en 2.09 ppm se observa una señal simple que integra para 6 H que es asignada a los hidrógenos de los 2 grupos metilo presentes.

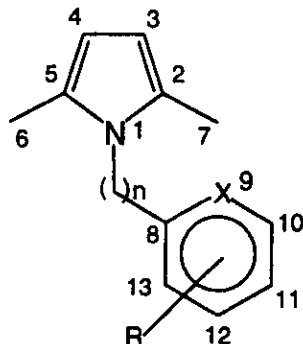
Finalmente, en el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C (espectro 24), la señal que se encuentra en 159.650 ppm se asigna al carbono *ipso* al grupo metileno del anillo de la piridina; en 150.064 ppm aparece la señal causada por el otro carbono α del anillo piridínico; también, del mismo anillo de 6 miembros se encuentra una señal en 137.787 ppm correspondiente al carbono γ . Se asigna la señal en 128.064 ppm a los carbonos base de los grupos metilo del anillo del pirrol; los carbonos β del anillo de la piridina se asignan en 122.855 y 120.585 ppm, para C_{14} y C_{12} de la estructura XLI, respectivamente. Los carbonos 3 y 4 de la misma estructura, se asignan en 106.474 ppm. También, en la zona de carbonos con hibridación sp^3 , aparece una señal en 49.246 correspondiente al grupo metileno, y una última señal en 12.458 ppm asignada a los carbonos de los grupos metilo.

En las Tablas 33 y 34 se muestran las asignaciones de las señales para los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C , respectivamente, para cada derivado del pirrol.

Tabla 33. Desplazamiento (ppm) de la señales en R.M.N. ^1H de XXXVI-XLI



	R = H	R = pMe	R = mNO ₂	R = oMe	R = H	R = H
H ₃ -H ₄	5.95	5.75	5.83	5.73	5.73	5.75
H ₆ -H ₇	2.07	2.09	2.09 y 2.01	2.22 y 2.09	2.20 y 2.08	2.09
(CH ₂) _n	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 1 5.05	n = 1 5.09
H ₉ -H ₁₃	X = C 7.23-7.49	X = C 6.47-8.52	X = C 7.6-8.3	X = C 6.86-7.72	X = C 7.20-7.40	X = N 6.47-8.53

Tabla 34. Desplazamiento (ppm) de la señales en R.M.N. ^{13}C de XXXVI-XLI


C_2	128.67	128.90	128.60	128.60	127.90	128.06
C_3	105.59	106.50	107.50	107.50	106.20	106.47
C_4	105.59	106.50	107.50	107.50	106.20	106.47
C_5	128.67	128.90	128.60	128.60	127.90	128.06
C_6	12.93	12.90	13.20	13.00	12.40	12.45
C_7	12.93	12.90	13.20	13.00	12.40	12.45
C_8	138.94	138.80	140.70	141.00	140.00	159.65
C_9	128.17	128.80	123.50	132.30	126.8	--
C_{10}	128.96	131.20	149.30	114.10	129.50	150.06
C_{11}	127.54	137.60	123.00	131.50	126.80	120.58
C_{12}	128.96	131.20	135.10	134.10	129.50	137.78
C_{13}	128.17	128.80	131.00	132.40	129.40	122.85
$(\text{CH}_2)_n$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 1$ 47.00	$n = 1$ 49.24
R	--	Me 21.20	--	CN 118.5	--	--

V.5. CONCLUSIONES

- Se presenta una forma alternativa para la síntesis de 2,5-dimetilpirroles *N*-sustituidos, mediante un trabajo experimental sencillo y con tiempos cortos de reacción, así como de excelentes porcentajes de conversión, con el empleo de una arcilla bentonítica nacional como catalizador y medio de reacción, en ausencia de disolventes y con el uso de energía de infrarrojo.
- Se abre un campo importante en la química de los grupos protectores para aminas primarias, así como posiblemente para su desprotección, empleando catálisis heterogénea como otra alternativa eficiente y rápida.
- Se muestra la función fundamental que presenta la arcilla en las reacciones realizadas, tanto como medio apropiado para que los eventos se realicen, así como de catalizador de los mismos.
- El estudio teórico realizado sobre esta reacción, lleva a una aproximación más cercana al comportamiento real y permite proponer un mecanismo de reacción en base a los datos de energía del estado de transición en cada caso, en particular para la reacción en donde participa la 2-Aminometilpiridina.

Capítulo VI.
Conclusiones Generales

CONCLUSIONES GENERALES

- Se presentan ejemplos de reacciones de síntesis de compuestos heterocíclicos en ausencia de disolvente y con el empleo de diversas formas de energía.
- Se presentan diferentes formas sintéticas de compuestos heterocíclicos, caracterizándose cada una por los excelentes porcentajes de conversión a los correspondientes productos de reacción, en tiempos cortos de reacción. Asimismo, se hace hincapié en que el trabajo experimental mediante el empleo de catalizadores inorgánicos insolubles se facilita en gran proporción con respecto a los métodos convencionales de síntesis.
- Se considera importante la participación de la arcilla bentonítica, tanto como catalizador de las reacciones, así como de medio de reacción para las mismas.
- Se pone de manifiesto la importancia que presenta el uso de sistemas inorgánicos en síntesis orgánica, como una forma alternativa y efectiva de reacción.
- Es importante señalar el origen nacional de la arcilla bentonítica, además de su bajo costo comercial, lo que hace atractivo su empleo en reacciones químicas.
- Se reporta por primera vez la síntesis directa de piridinas vía el método de Hantzsch con buenos porcentajes de conversión y en tiempos cortos de reacción.
- El sistema NH_4NO_3 /Bentonita se presenta como un nuevo reactivo para la generación de piridinas mediante el método de Hantzsch, presentando, además, la ventaja de que no requiere un tratamiento previo de soporte del reactivo en la arcilla.
- Se presenta el comportamiento químico doble del nitrato de amonio, ya que se comporta tanto como fuente química de amoníaco para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas *in situ*, además de proporcionar el ácido nítrico necesario para la oxidación de las mismas entidades y generar los correspondientes compuestos heteroaromáticos.

- Se muestra que en el nuevo método para la obtención de piridinas en algunos eventos existe una competencia entre dos rutas sintéticas posibles, para producir las piridinas "normales" y las piridinas "anormales" (ruta iónica y ruta vía radicales libres, respectivamente).
- Se presenta un nuevo método directo para la obtención de la ϵ -caprolactama a partir de la reacción entre la ciclohexanona, clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de la arcilla bentonítica.
- La formación de la ϵ -caprolactama en el presente reporte se favorece cuando el carácter ácido catalítico es disminuido por la presencia de bases débiles como el bicarbonato de sodio.
- Mediante las condiciones de reacción empleadas se determina la formación de la oxima de la ciclohexanona *in situ* como intermediario de reacción.
- Se propone una competencia entre dos posibles formas de reacción para la oxima de la ciclohexanona, que puede ser mediante una transposición de Beckmann, para la generación de la ϵ -caprolactama, o mediante una reacción de regeneración del compuesto carbonílico. alguna de estas dos rutas se ve favorecida por la energía aplicada en forma de luz infrarroja, microondas, térmica o ultrasonido. Por lo tanto, se establece una selectividad en la formación de cada producto dependiendo de las condiciones de reacción empleadas.
- Se presenta una nueva forma adecuada y versátil para la formación de 2,5-dimetilpirroles N-sustituídos, como producto final o como grupo protector de aminas primarias, mediante la acción catalítica de la arcilla bentonítica y la energía proporcionada por la luz infrarroja.
- Se presenta la formación de un nuevo compuesto heterocíclico, 1-Piridinilmetil-2,5-dimetilirrol, que por su estructura se considera de interés para estudios biológicos y/o farmacológicos.
- La importancia potencial de esta alternativa de transformaciones químicas se hace cada vez realidad, en la medida de los excelentes resultados que suelen

obtenerse, quedando solamente la participación del químico para diseñar nuevas y diferentes estrategias de reacción.

Referencias

Referencias

1. J.M. Domínguez e I. Schifter, "*Las Arcillas: El Barro Noble*", Fondo de Cultura Económica, La Ciencia 109, México D.F., **1992**.
2. A.B. Searle, "*Refractory Materials*", Griffin Ed., Londres, **1984**.
3. J.M. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1673.
4. W.C. Knight, *Eng. Mining. J.*, **1898**, 66, 491.
5. McGraw-Hill Editors, "*Encyclopedia of Geological Sciences*", McGraw-Hill, New York, **1978**.
6. P.C. Wright, *J. Geol. Soc. Aust.*, **1968**, 15, 347.
7. R.E. Grim, "*Clay Mineralogy*", 2nd. Ed., McGraw-Hill, New York, **1968**.
8. W.A. Deer, R.A. Howie and T. Zussman, "*An Introduction to the Rock- Forming Minerals*", Longman Ed., Londres, **1966**.
9. L.G. Berry, B. Mason and R.V. Dietrich, "*Mineralogy: Concepts, Descriptions, Determinations*", 2nd. Ed., W.H. Freeman and Co., San Francisco, **1983**.
10. T. Pinnavaia, *Science*, **1983**, 220, 365.
11. J.M. Domínguez, A. Montoya, L. de Pablo, L.A. Gómez and I. Schifter, *Rev. Inst. Mex. Petrol.*, **1991**, 23, 52.
12. "*Tonsil. Tierras Decolorantes Superactivas*", Tonsil Mexicana, S.A. de C.V., Puebla, **1979**.
13. A. Cabrera, D. Vázquez, L. Velasco and M. Salmón, *J. Mol. Cat.*, **1992**, 75, 101.
14. A. Cornelis and P. Lazlo, *Janssen Chimica Acta Special Ed.*, **1992**, 21.
15. J.M. Thomas, *Angew. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1673.
16. P.Laszlo, *Acc. Chem. Res.*, **1986**, 19, 121.
17. a) L. Harwood and T. Claridge, "*Introduction to organic Spectroscopy*", Oxford University Press, Oxford, **1997**.
18. F.S. Crawford, "*Waves*" Berkeley Physics Course, Vol. 3, McGraw-Hill, New York, **1968**.

19. J.P. Lorimer and T. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 239.
20. J. Lindley and T. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 275.
21. Y. Goldberg, R. Sturkovich and E. Lukevics, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 597.
22. P. Boudjouk, *J. Chem. Educ.*, **1989**, *63*, 427.
23. C. Einhorn, J. Einhorn and J.L. Luche, *Synthesis*, **1989**, 787.
24. W. Richards and A.L. Lomis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, *49*, 3086.
25. S. Moon, *Chemtech.*, **1987**, 434.
26. J.L. Luche and J.C. Damiano, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7926.
27. J.L. Luche, C. Einhorn, J. Einhorn and J.V. Sinisterra, *Tet. Lett.*, **1990**, *31*, 4125.
28. J.L. Luche, C. Einhorn, J. Einhorn and J.V. Sinisterra, *Tet. Lett.*, **1990**, *31*, 4129.
29. C. Strauss and R. Trainor, *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1665.
30. H. Kingston and L. Jessie, "Introduction to microwave sample preparation", A.C.S., Washington D.C., **1988**.
31. R.N. Gedye, F.E. Smith and K.C. Westaway, *Can. J. Chem.*, **1988**, *66*, 17.
32. R.N. Gedye, F.E. Smith, K.C. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge and J. Rousell, *Tet. Lett.*, **1986**, *27*, 279.
33. R.N. Gedye, F.E. Smith and K.C. Westaway, *Can. J. Chem.*, **1991**, *69*, 706.
34. D. Villemin, B. Alloum and B. Labiad, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 386.
35. E. Gutiérrez, A. Loupy, G. Bram and E. Ruiz-Hitzky, *Tet. Lett.*, **1989**, *30*, 945.
36. W.C. Sun, P. Guy, J.H. Jahngen, E.F. Rossomando and E.G. Jahngen, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4414.
37. S.D. Pollington, G. Bond, R.B. Moyes, D.A. Whan, J.P. Candlin and R. Jennings, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1313.
38. R. Laurent, A. Laporteire, J. Dubac, J. Berlan, S. Lefeuvre and M. Andhuy, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 7099.
39. K.D. Raner, C.R. Strauss, F. Vyskoc and L. Mokbel, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 950.

40. E.B. Wilson, J.C. Decius and P.C. Cross, "*Molecular Vibrations. The Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*", McGraw-Hill Inc., New York, 1955.
41. G.K. Conn and D.G. Avery, "*Infrared Methods. Principles and Applications*", Academic Press, New York, 1960.
42. R.A. Smith, F.E. Jones and R.P. Chasmar, "*The Detection and Measurement of Infrared Radiation*", Oxford at the Clarendon Press, London, 1958.
43. J.G. Alvarado R., "*Síntesis Directa de Nitrilos a partir de Aldehídos y de Amidas a partir de cetonas utilizando una Bentonita Mexicana*", Tesis Licenciatura, Químico, FES Cuautitlán-UNAM, 1992.
44. M. Landa, "*Aplicación del Método de Irradiación Infrarroja para la Condensación en Fase Sólida entre el Ester Malónico y Aldehídos Aromáticos utilizando una Arcilla Bentonítica como Catalizador*", Tesis de Licenciatura, Químico, FES Cuautitlán-UNAM, 1993.
45. A. Daza G., "*Reacciones de Condensación de Knövenagel entre la 2-Cianoacetamida y Aldehídos Aromáticos, Catalizadas con una Arcilla Bentonítica en Ausencia de Disolventes*", Tesis Licenciatura, Química, FES Cuautitlán-UNAM, 1996.
46. M. Castro A., "*Obtención de Bencilidenmalononitrilos utilizando una Arcilla Bentonítica como Catalizador e Irradiación Infrarroja como Fuente de Energía*", Tesis Licenciatura, Químico, FES Cuautitlán-UNAM, 1997.
47. R. Camarena, A.C. Cano, F. Delgado, N. Zúñiga and C. Alvarez, *Tet. Lett.*, 1993, 34, 6857.
48. G. Penieres, R. Miranda, J. García, J.M. Aceves and F. Delgado, *Heterocyclic Commun.*, 1996, 2, 401.
49. M. Salmón, G. Penieres, R. Miranda and C. Alvarez, *J. Heterocyclic Chem.*, 1981, 18, 1475.
50. A. Ortega and E. Maldonado, *Heterocycles*, 1989, 29, 635.
51. A. Cabrera, C. Márquez, N. Rosas, R. Miranda, E. Angeles, M. Salmón and R. Lozano, *Gazz. Chim. Ital.*, 1990, 120, 1.
52. E. Maldonado, C. Márquez and A. Ortega, *Phytochemistry*, 1992, 31, 2527.

-
53. A.L. Pérez, M.B. Caballero, A. Ortega, R. Gabiño and A. Romo de Vivar, *Planta Médica*, **1994**, *60*, 263.
54. M. Velasco B., "*Isomerización de Epóxidos, Empleando una Arcilla Mexicana como Catalizador*", Tesis de Licenciatura, Q.F.B., FES Cuautitlán-UNAM, **1995**.
55. R. Miranda, H. Cervantes and P. Joseph-Nathan, *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 153.
56. G. Franco M., "*Tioderivados del 3-Formilalcanfor promovidos por una Arcilla Bentonítica; Posible Alternativa de Aldehídos α,β -Insaturados*", Tesis de Licenciatura, Química, FES Cuautitlán-UNAM, **1993**.
57. A. Gaspar M., "*Reordenamiento del Ester Metansulfónico derivado del β -Ditiolano de la Alcanforquinona*", Tesis de Licenciatura, Química, FES Cuautitlán, **1993**.
58. M. Vargas, G.A. Arroyo, R. Miranda, J.M. Aceves, B. Velasco and F. Delgado, *Heterocyclic Commun.*, **1998**, *4*, 21.
59. M. Jiménez Castro, "*Oxidación de Dihidropiridinas con Carbonato de Plata soportado en Bentonita. Modificación a la Síntesis de Häntzsch*", Tesis de Licenciatura, Químico, FES Cuautitlán-UNAM, **1986**.
60. S. Chiapa N., "*Desalquilación Oxidativa de 1,4-Dihidropiridinas con Carbonato de Plata Soportado en una Arcilla Bentonítica*", Tesis de Licenciatura, Q.F.B., FES Cuautitlán-UNAM, **1991**.
61. C. Alvarez, F. Delgado, O. García, S. Medina and C. Márquez, *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 619.
62. F. Delgado, C. Alvarez, O. García, G. Penieres and C. Márquez, *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 2137.
63. C. Gutiérrez C. y R. Martínez R., "*Nuevas Alternativas de Oxidación de Esteres de Häntzsch*", Tesis de Licenciatura, Química, FES Cuautitlán-UNAM, **1992**.
64. O. García, C. Cano and C. Alvarez, *Tet. Lett.*, **1993**, *34*, 623.

-
65. G.E. Espinosa P., "Nueva Ruta para la Síntesis de Indoles, Modificación del Método de Fischer", Tesis de Licenciatura, Q.F.B., FES Cuautitlán-UNAM, 1988.
66. R. Cruz-Almanza, F. Pérez-Flores, J. Cárdenas, C. Vázquez and A. Fuentes, *Synth. Commun.*, 1994, 24, 1009.
67. R. Cruz-Almanza, F. Pérez-Flores and C. Lumini, *Heterocycles*, 1994, 37, 759.
68. R. Cruz-Almanza, F. Pérez-Flores, L. Breña, E. Tapia, R. Ojeda and A. Fuentes, *J. Heterocyclic Chem.*, 1995, 32, 219.
69. I. Bonifás A. "Síntesis de Benzimidazoles por Catálisis Heterogénea", Tesis de Licenciatura, Química, FES Cuautitlán-UNAM, 1997.
70. G. Penieres, J.L. Gutiérrez y J.G. García, **resultados aun no publicados.**
71. A. Häntzsch, *Ann. Chem.*, 1882, 215, 1.
72. U. Eisner and J. Kuthan, *Chem. Rev.*, 1972, 72, 1.
73. A.R. Katritzky, D.L. Ostercamp and T.I. Yousaf, *Tetrahedron*, 1986, 42, 5729.
74. A. Ashimori, T. Ono, T. Uchida, Y. Ohtaki, C. Fukuya, M. Watanabe and K. Yokoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, 38, 2446.
75. F. Bossert, H. Meyer and E. Wehinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 762.
76. Balogh, I. Hermeecz, Z. Mészáros and P. Laszlo, *Helv. Chim. Acta*, 1984, 67, 2270.
77. T. Murakami, E. Snek, E. Pop and N. Bodor, *J. Pharm. Sci.*, 1989, 78, 732.
78. F. Englemann, *Ann. Chem.*, 1885, 231, 47.
79. A. Jeanrenaud, *Ber.*, 1888, 21, 1783.
80. E.E. Ayling, *J. Chem. Soc.*, 1938, 1014.
81. J.A. Berson and E. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 444.
82. J.A. Berson and E. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 447.
83. E. Klinsberg, "Heterocyclic Compounds. Pyridine and Derivatives. Part One", Interscience Publishers Inc., New York, 1960.
84. J.L. Kurz, R. Hutton and F.H. Westheimer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, 83, 584.

85. A. Kamal, M. Ahmad, N. Mohd and M. Hamid, *Bull. Soc. Chem. Jap.*, **1964**, 37, 610.
86. E.S. Huyser, J.A. Harmony and F.L. McMillian, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 3176.
87. D.M. Hedstrand, W.H. Kruizinga and R.M. Kellog, *Tet. Lett.*, **1978**, 1255.
88. E. Klinsberg, "*Heterocyclic Compounds. Pyridine and Derivatives. Part Five*", Interscience Publishers Inc., New York, **1984**.
89. A. Cornelis and P. Laszlo, *Synthesis*, **1985**, 969.
90. A. Sausins and G. Duburs, *Heterocycles*, **1988**, 27, 291.
91. J.R. Pfister, *Synthesis*, **1990**, 689.
92. R.H. Böcker and F.P. Guengerich, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1596.
93. B. Loev and K.M. Snader, *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1914.
94. A. Maquestiau, A. Mayence and J.J. Vanden Eynde, *Tet. Lett.*, **1991**, 32, 3839.
95. J.E. Brady, "*General Chemistry*", 5th Ed., John Wiley & Sons, New York, **1990**.
96. J.J. Vanden Eynde, R. D'Orazio and Y. Van Haverbeke, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2479.
97. J.J. Vanden Eynde, F. Delfosse, A. Mayence and Y. Van Haverbeke, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 6511.
98. R.E. Kirck and D.F. Othmer, "*Enciclopedia de Tecnología Química*", Vol. 11, Unión Tipográfica Hispano-Americana, México D.F., **1962**.
99. N. Kornblum, R. Smiley, R. Blackwood and D. Iffland, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6269.
100. R.E. Kirck and D.F. Othmer, "*Encyclopedia of Chemical Technology*", Vol. 2, 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, **1992**.
101. R.E. Kirck and D.F. Othmer, "*Enciclopedia de Tecnología Química*", Vol. 12, Unión Tipográfica Hispano-Americana, México D.F., **1962**.
102. R.E. Kirck and D.F. Othmer, "*Encyclopedia of Chemical Technology*", Vol. 4, 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, **1992**.

103. M.P. Stevens, "*Polymer Chemistry*", 2nd Ed., Oxford University Press, New York, 1990.
104. F.W. Billmeyer, "*Textbook of Polymer Science*", 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1984.
105. E. Beckmann, *Ber.*, 1886, 19, 988.
106. L. Donaruma and W. Heldt, "*Organic Reactions*", 1960, 11, 1.
107. Ruzicka, Goldberg, Hurbin and Boeckenoogen, *Helv. Chim. Acta.*, 1933, 16, 1323.
108. *Chem. Abstr.*, 1956, 50, 15580.
109. A. Bata, *Chem. Abstr.*, 1948, 42, 204.
109. N. Novotny, *Chem. Abstr.*, 1952, 46, 5078.
110. N. Novotny, *Chem. Abstr.*, 1952, 46, 6668.
111. B. Hass and E. Riley, *Chem. Rev.*, 1943, 32, 373.
112. I. Farbenind, *Chem. Abstr.*, 1953, 47, 9998.
113. O. Hopff and O. Schickh, *Chem. Abstr.*, 1955, 49, 7592.
114. G. Donaruma and M. Huber, *J. Org. Chem.*, 1956, 21, 965.
115. H. Ogawa, K. Nozawa and P. Ahn, *Chem. Commun.*, 1993, 1393.
116. M.P. Castañeda A., "*Nitrato de Cobre II Soportado en Bentonita, Nuevo Agente Desoximante*", Tesis de Licenciatura, Química, FES Cuautitlán-UNAM. 1994.
117. C. Alvarez, A.C. Cano, V. Rivera and C. Márquez, *Synth. Commun.*, 1987, 17, 279.
118. F. Delgado, A.C. Cano, O. García, J. Alvarado, L. Velasco, C. Alvarez and H. Rudler, *Synth. Commun.*, 1992, 22, 2125.
119. H. Sato, K. Hirose and Y. Nakamura, *Chem. Lett.*, 1993, 1987.
120. Información proporcionada por el M.C. Luis Cedefio Caero del Departamento de Ingeniería de la Facultad de Química-UNAM.
121. R.A. Jones and G.P. Bean, "*Organic Chemistry. A Series of Monographs*", Vol. 34, The Chemistry of Pyrroles. Academic Press. London, 1977.
122. A. Häntzsch, *Ber.*, 1890, 23, 1474.

123. C. Paal, *Ber.*, **1884**, *17*, 2757.
124. L. Knorr, *Ber.*, **1884**, *17*, 2863.
125. H. S. Broadbent, W.S. Burnham, R.K. Olsen and R.M. Sheeley, *J. Heterocyclic Chem.*, **1968**, *5*, 757.
126. *Chem. Abstr.*, **1975**, *82*, 43169x.
127. *Chem. Abstr.*, **1976**, *84*, 105325.
128. S.P. Breukelman, G.D. Meakins and M.D. Tirel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 800.
129. T.W. Greene, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", John Wiley & Sons, New York, **1981**.
130. J.W. McOmie (ed), J.W. Barton, "*Protective Groups in Organic Chemistry*", Plenum Press, London, **1973**.
131. D.R. Walton, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 1706.
132. S. Djuric, J. Venit and P. Magnus, *Tet. Lett.*, **1981**, *22*, 1787.
133. A.L. Katritzky, T.I. Yousaf and B.C. Chen, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 623.
134. P.K. Chiu, K.H. Lui, P.N. Maini and M.P. Sammes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 109.
135. P.K. Chiu and M.P. Sammes, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3531.

Apéndice I.
Caracterización de la arcilla
(datos experimentales)

USAI, Facultad de Quimica, UNAM

SRS 3000

Analisis de elementos mayoritarios y traza en muestra prensada (10% WAX-C)

Sample: MAG

Measured on 13-Apr-1999 20:07:18

SiO2	Al2O3	Fe2O3	MnO	MgO	CaO	Na2O	K2O	TiO2	P2O5
%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
***** Intensities before recalibration/blank correction *****									
17.8472	8.8865	25.2527	0.6920	1.2338	2.5601	1.4945	4.9665	0.7854	0.2294
***** Concentrations *****									
50.23	17.24	6.87	0.08	2.88	1.35	5.37	3.48	0.73	0.159
SUMA	V	Cr	Co	Ni	Cu	Zn	Rb	Sr	Y
%	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm
***** Intensities before recalibration/blank correction *****									
0.0000	2.4995	0.3199	0.1507	0.8970	0.7397	1.4396	1.7802	1.2958	2.2922
***** Concentrations *****									
88.54	131	96	18	51	30	126	165	147	29
Zr	Ba	Nb	As	Pb	Pb2	Rb2	Sr2	Y2	Ti2
ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	%	%
***** Intensities before recalibration/blank correction *****									
2.1593	0.1994	0.1646	0.2305	0.2765	0.0996	5.4691	3.4339	4.4881	0.9744
***** Concentrations *****									
125	359	17	9	40	28				

USAI, Facultad de Quimica, UNAM

SRS 3000

Analisis de elementos mayoritarios y traza en muestra prensada (10% WAX-C)

Sample: TMG-1

Measured on 13-Apr-1999 21:30:38

SiO2	Al2O3	Fe2O3	MnO	MgO	CaO	Na2O	K2O	TiO2	P2O5
%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
***** Intensities before recalibration/blank correction *****									
23.3094	7.3629	18.1381	0.2529	1.6221	3.0372	0.2967	4.2487	0.6009	0.1961
***** Concentrations *****									
63.49	12.70	4.93	0.03	3.14	1.53	0.82	3.16	0.59	0.132
SUMA	V	Cr	Co	Ni	Cu	Zn	Rb	Sr	Y
%	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm
***** Intensities before recalibration/blank correction *****									
0.0000	5.1859	0.2366	0.0925	0.4647	0.6024	0.8943	1.4170	4.0946	2.0682
***** Concentrations *****									
90.68	282	74	11	25	20	79	130	447	22
Zr	Ba	Nb	As	Pb	Pb2	Rb2	Sr2	Y2	Ti2
ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	%	%
***** Intensities before recalibration/blank correction *****									
3.2150	0.1534	0.0661	0.0787	0.0956	0.0275	5.9078	5.2916	5.5603	0.7656
***** Concentrations *****									
159	422	9	3	10	8				

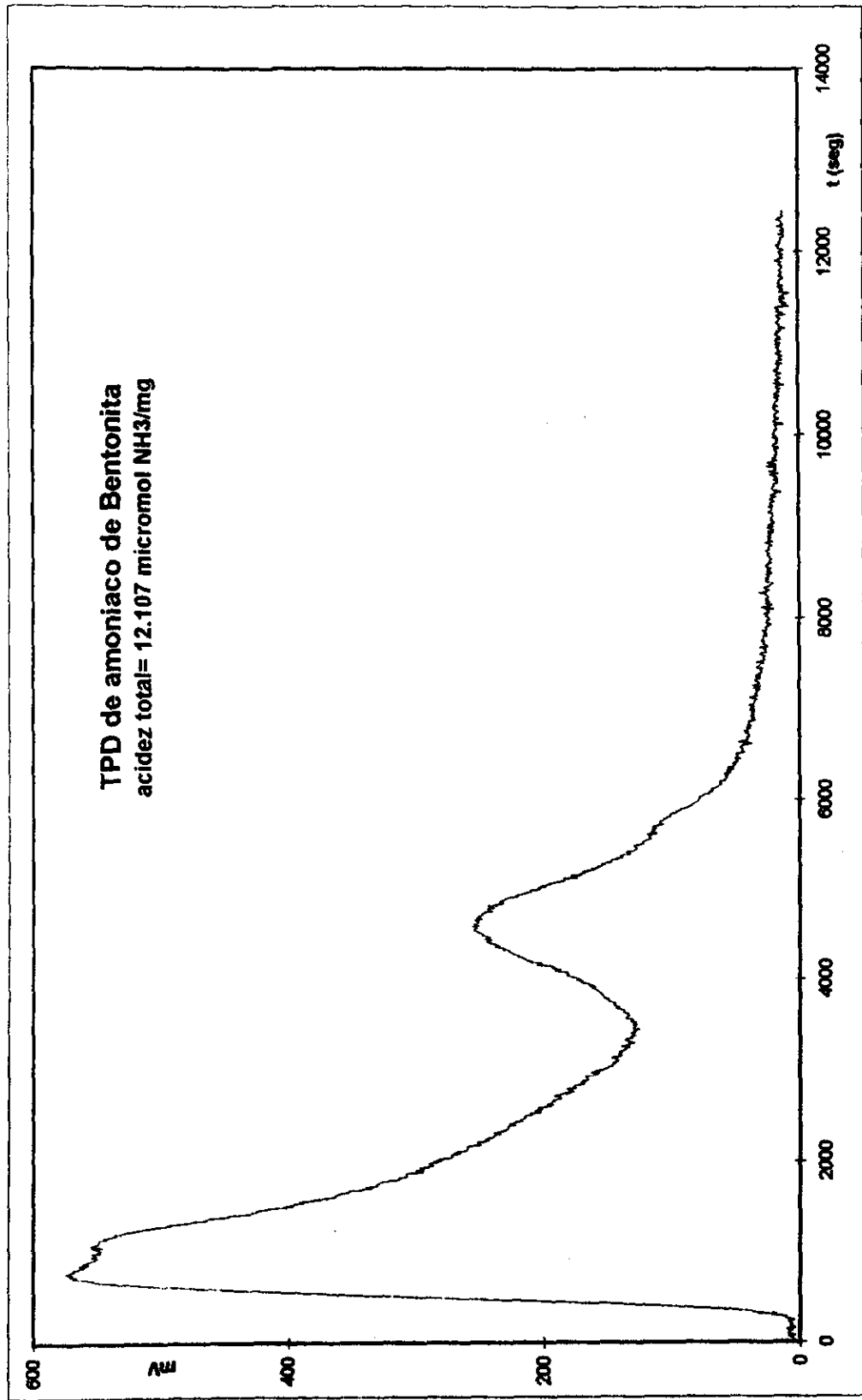
USAI, Facultad de Quimica, UNAM

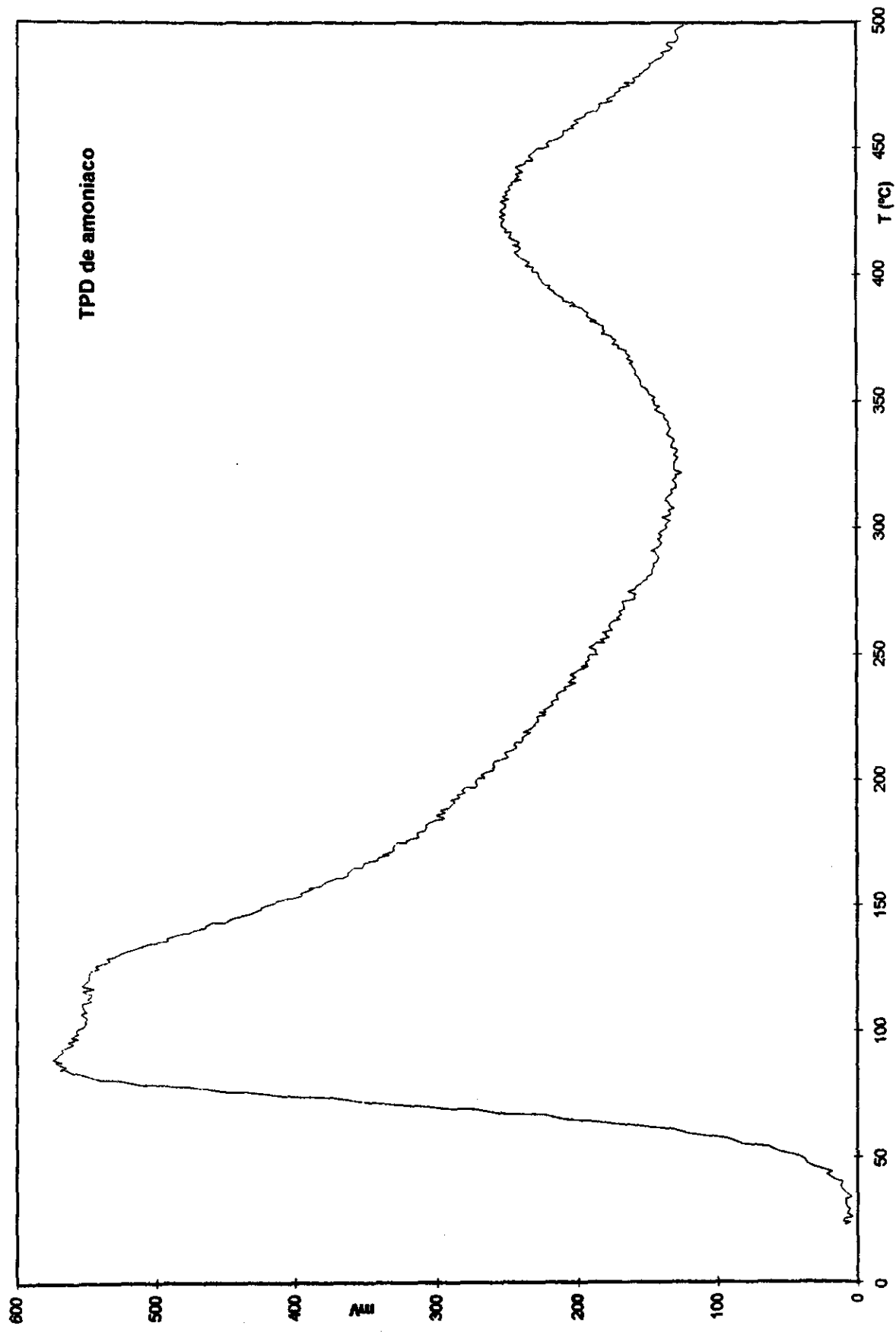
SRS 3000

Analisis de elementos mayoritarios y traza en muestra prensada (10% WAX-C)

Sample: TMG-CVI

Measured on 13-Apr-1999 22:43:30





SAMPLE DIRECTORY/NUMBER: DATA1 /34
SAMPLE ID: Bentonita
SUBMITTER:
OPERATOR: T.K.
UNIT NUMBER: 1
ANALYSIS GAS: Nitrogen

START 10:00:06 11/09/98
COMPL 12:52:31 11/09/98
REPT 13:22:48 11/09/98
SAMPLE WT: 0.1134 g
FREE SPACE: 53.6507 cc
EQUIL INTRVL: 5 sec

SUMMARY REPORT

AREA

BET SURFACE AREA:	161.0740 sq. m/g
SINGLE POINT SURFACE AREA AT P/P ₀ 0.1993:	156.8611 sq. m/g
BJH CUMULATIVE ADSORPTION SURFACE AREA OF PORES BETWEEN 17.0000 AND 3000.0000 A DIAMETER:	148.0879 sq. m/g
BJH CUMULATIVE DESORPTION SURFACE AREA OF PORES BETWEEN 17.0000 AND 3000.0000 A DIAMETER:	170.6664 sq. m/g
MICROPORE AREA:	24.3364 sq. m/g

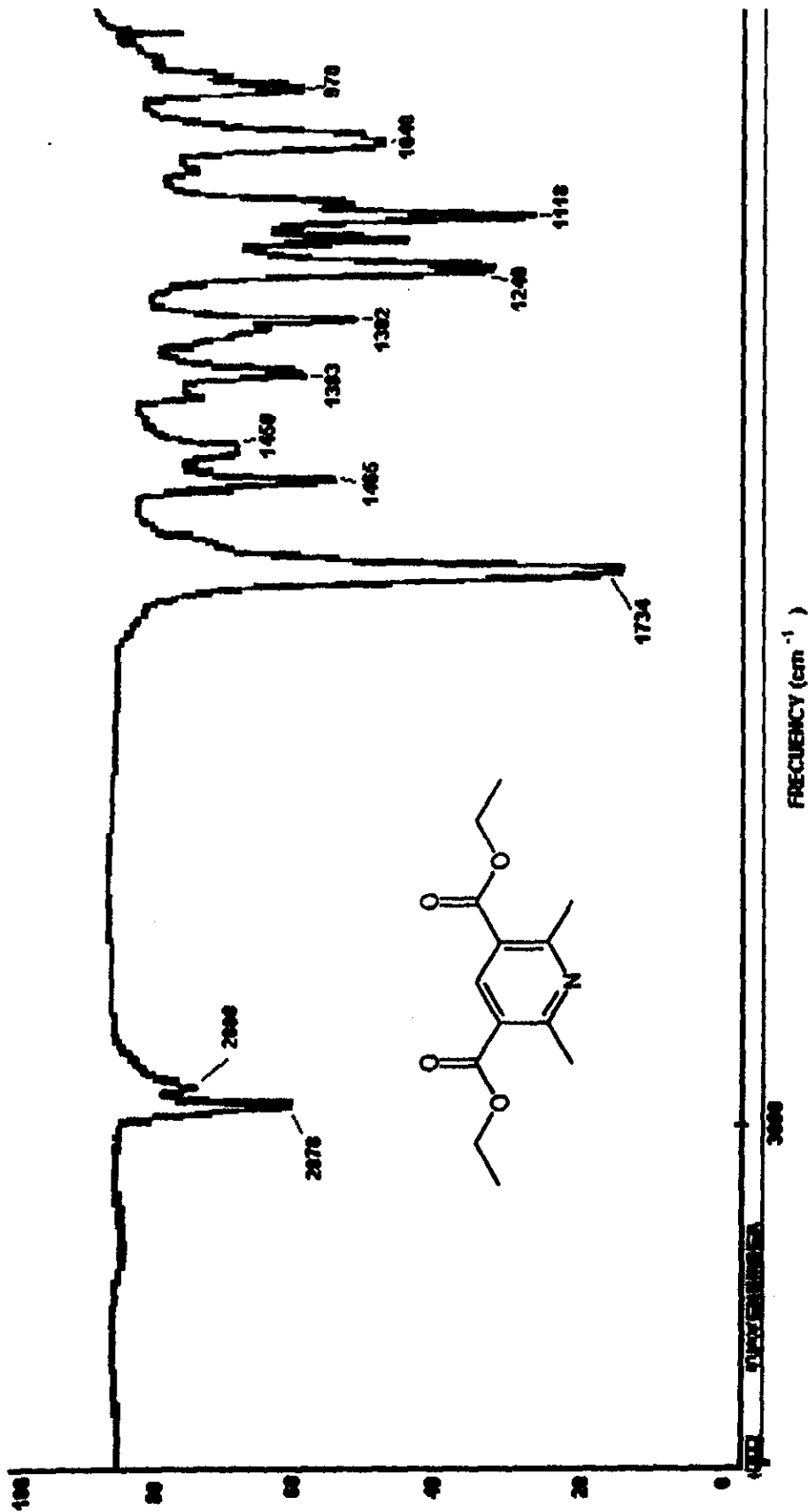
VOLUME

SINGLE POINT TOTAL PORE VOLUME OF PORES LESS THAN 1251.2543 A DIAMETER AT P/P ₀ 0.9843:	0.310419 cc/g
BJH CUMULATIVE ADSORPTION PORE VOLUME OF PORES BETWEEN 17.0000 AND 3000.0000 A DIAMETER:	0.323564 cc/g
BJH CUMULATIVE DESORPTION PORE VOLUME OF PORES BETWEEN 17.0000 AND 3000.0000 A DIAMETER:	0.333791 cc/g
MICROPORE VOLUME:	0.009963 cc/g

PORE SIZE

AVERAGE PORE DIAMETER (4V/A BY BET):	77.0873 A
BJH ADSORPTION AVERAGE PORE DIAMETER (4V/A):	87.3978 A
BJH ADSORPTION AVERAGE PORE DIAMETER (4V/A):	78.2323 A

Apéndice II.
Espectroscopia



Espectro 1

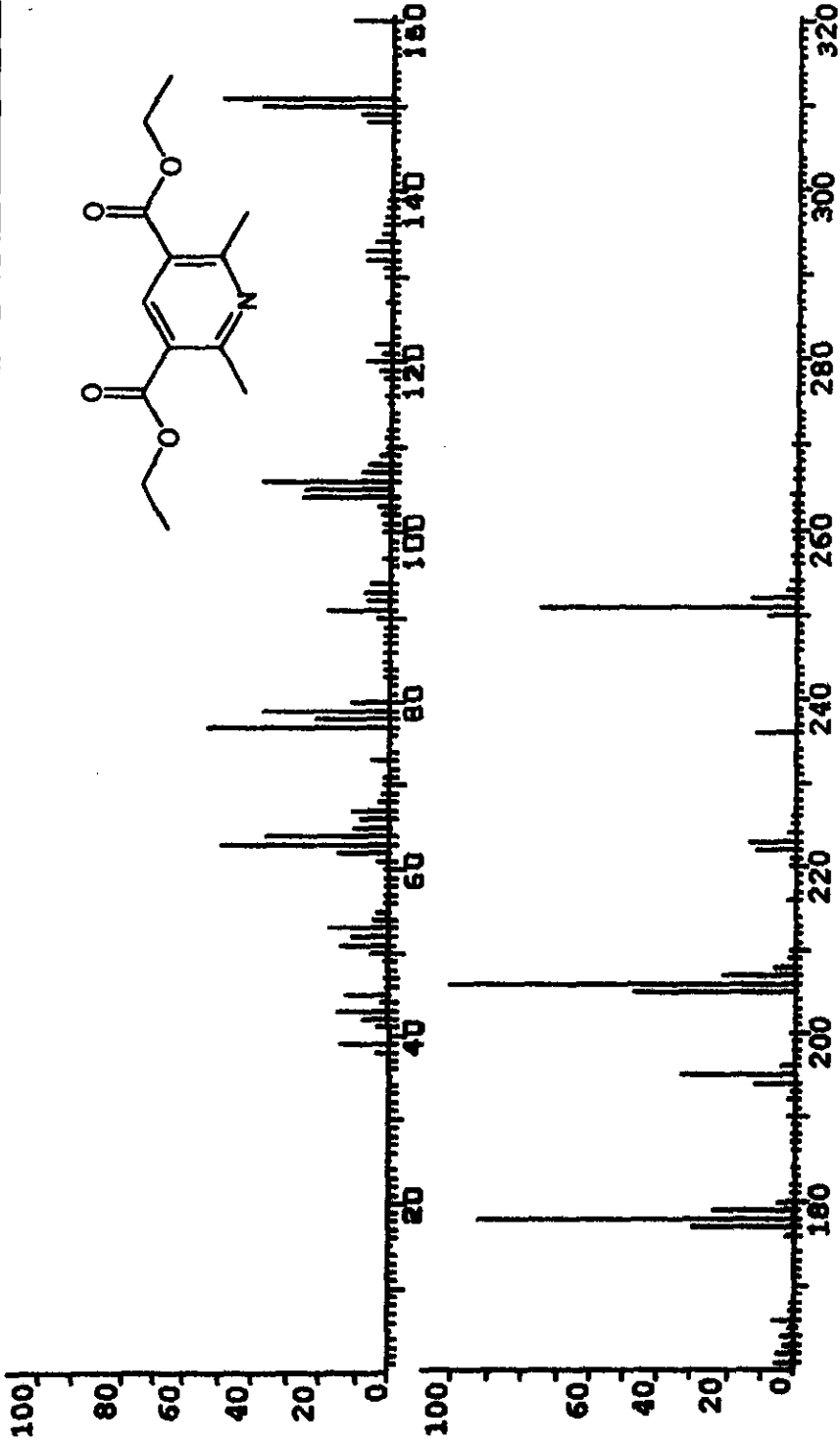
FRM 5003

LARGST 4: 206.1, 100.0
LAST 4: 264.1, .1

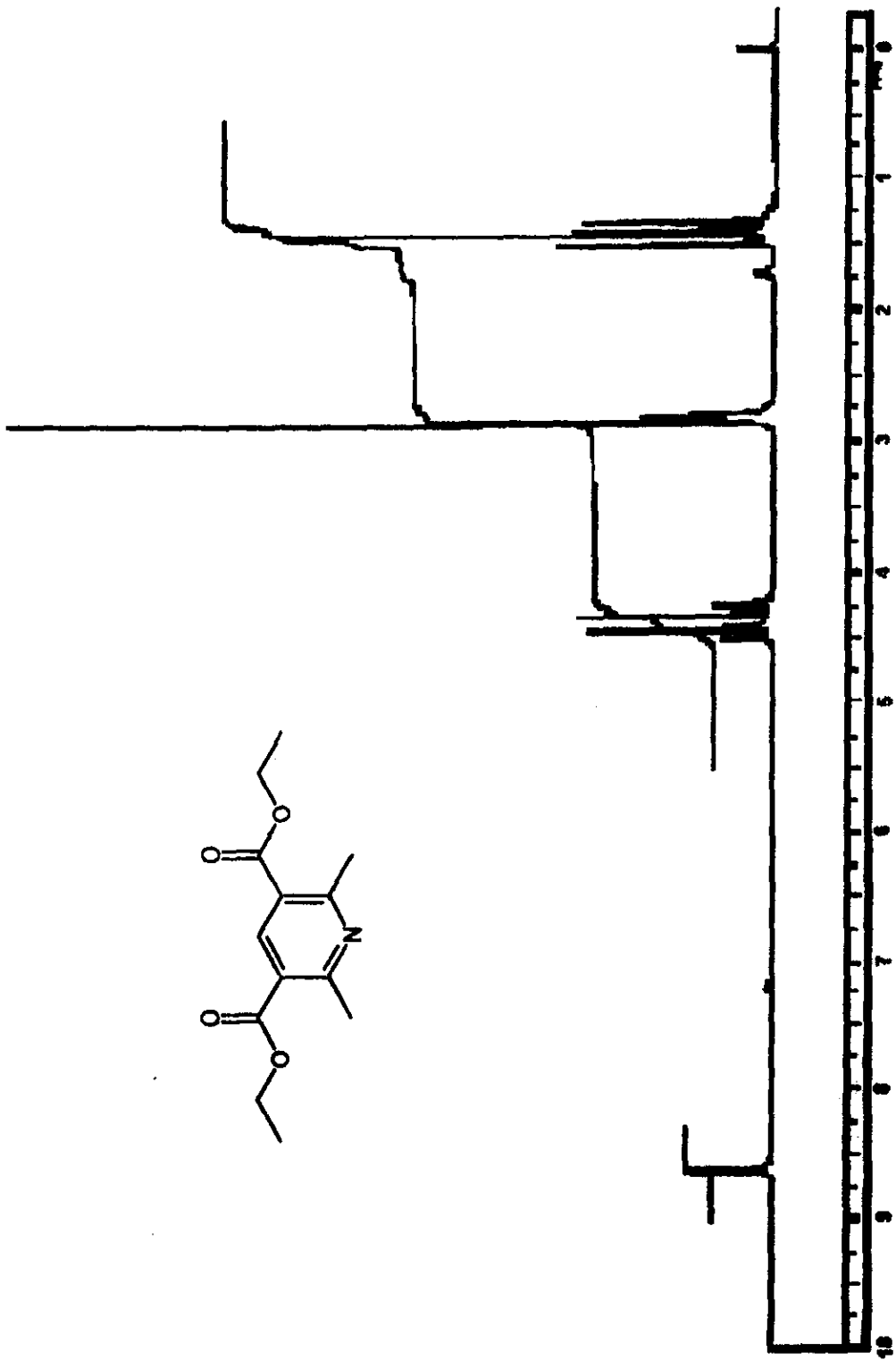
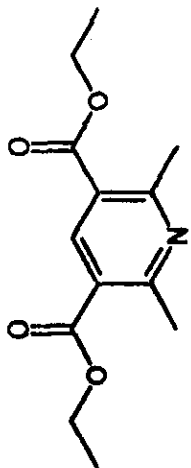
178.1, 91.7
265.1, .1

251.2, 73.8
357.2, .1

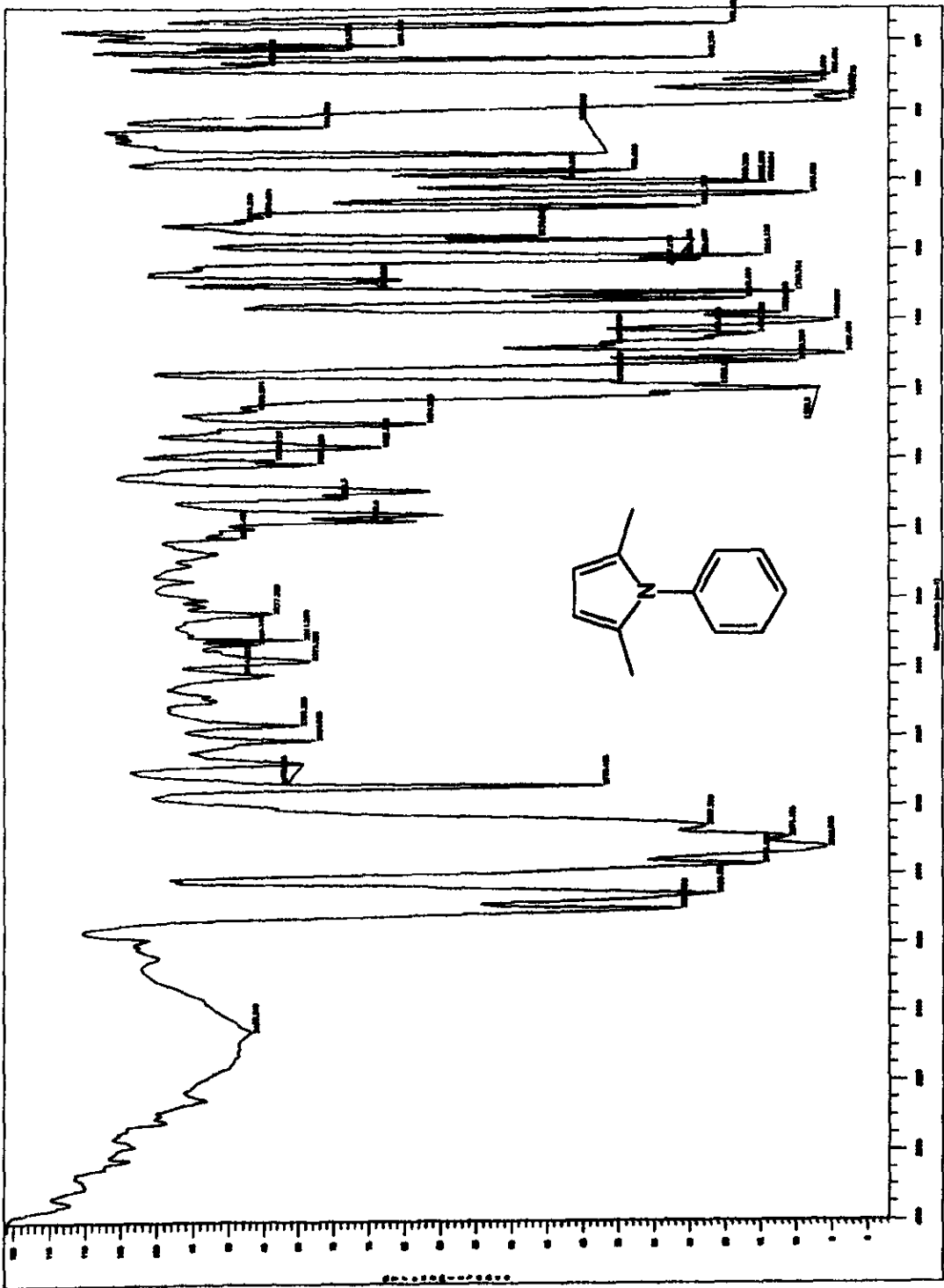
77.1, 53.8
358.3, .1



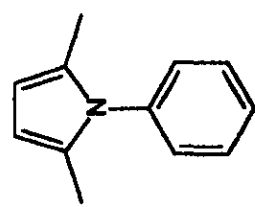
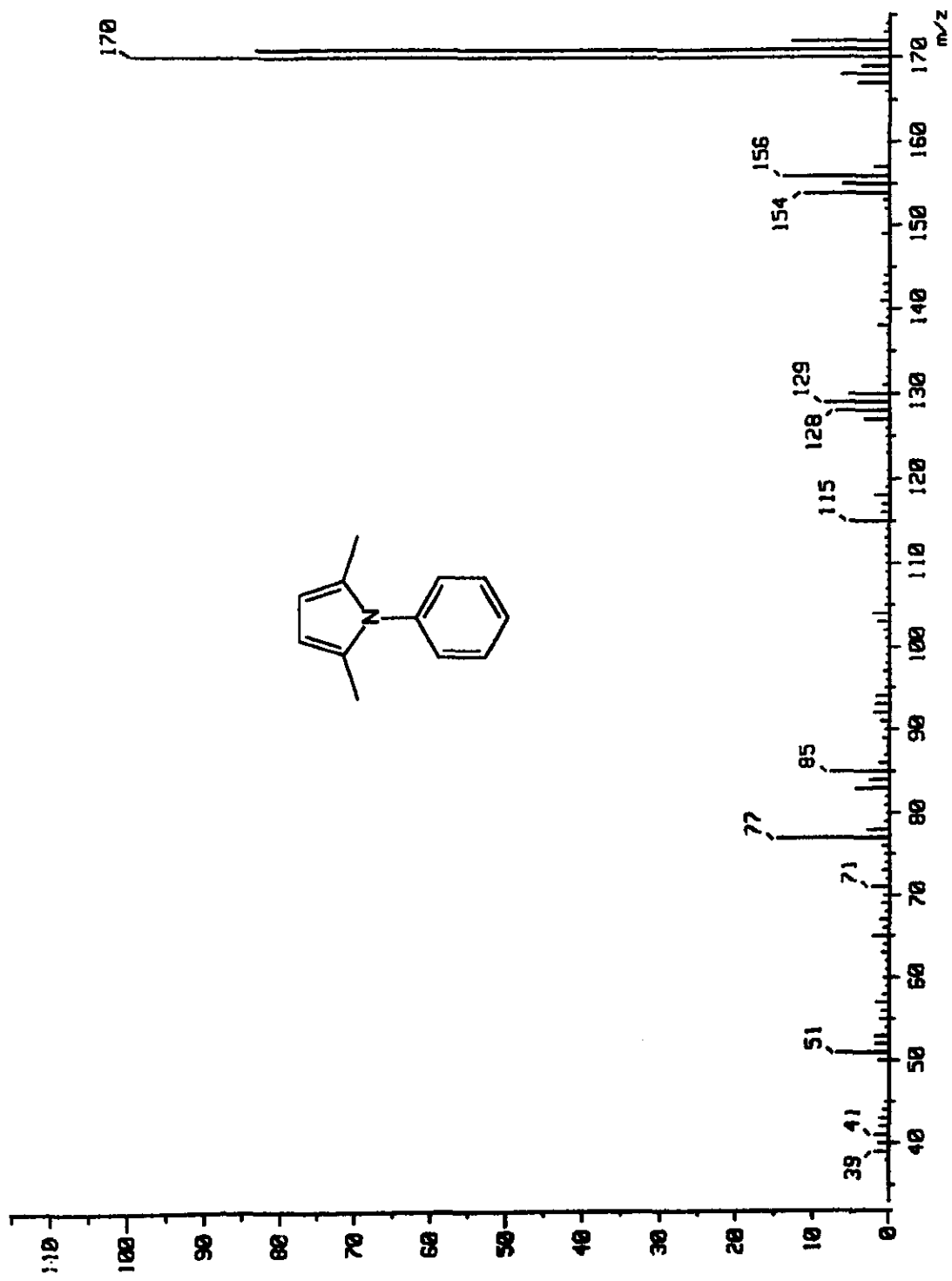
Espectro 2



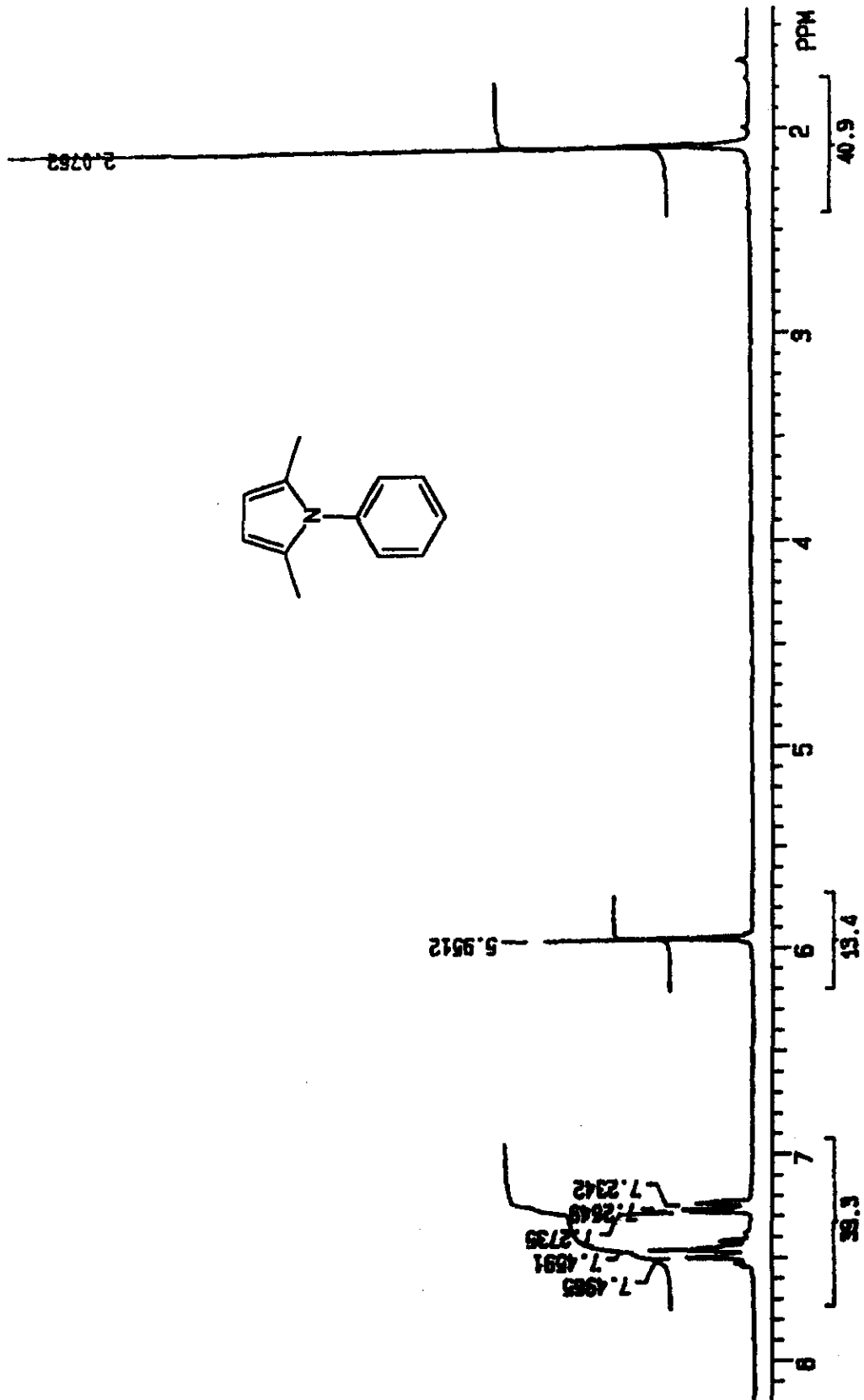
Espectro 3



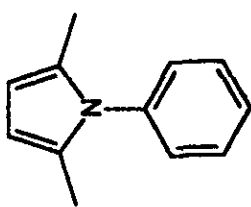
Espectro 4



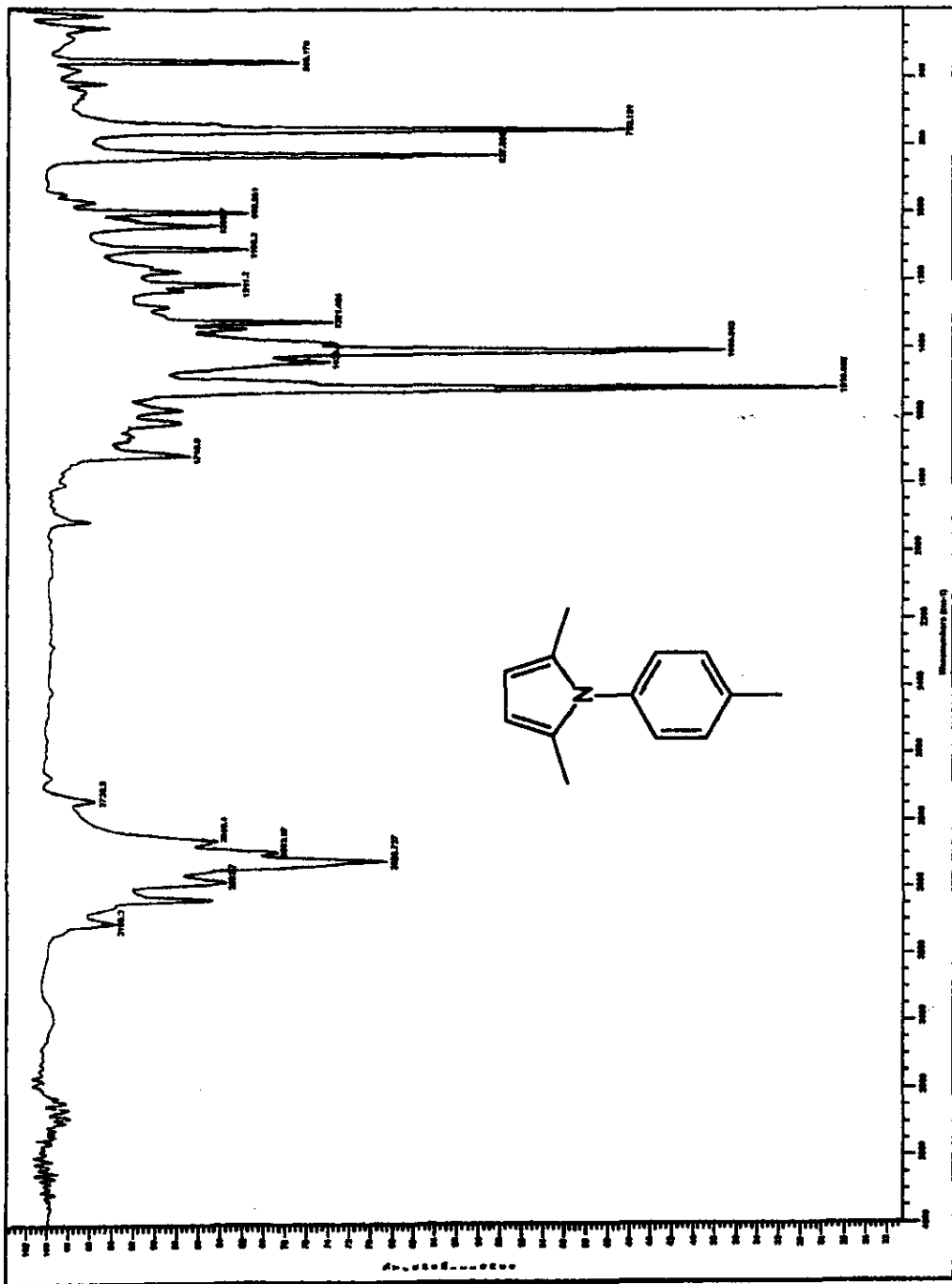
Espectro 5



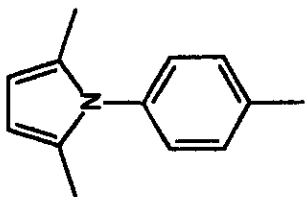
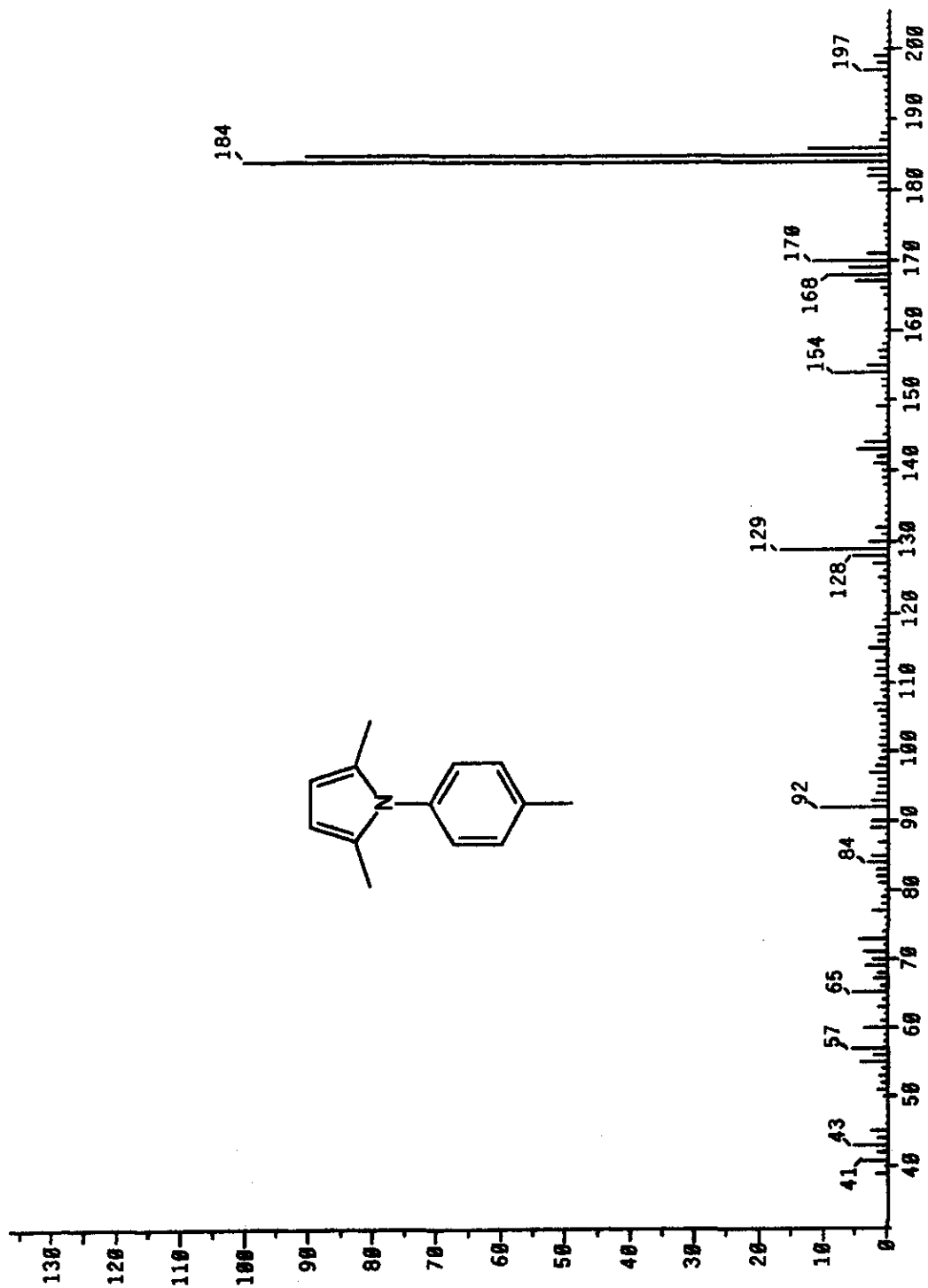
Espectro 6



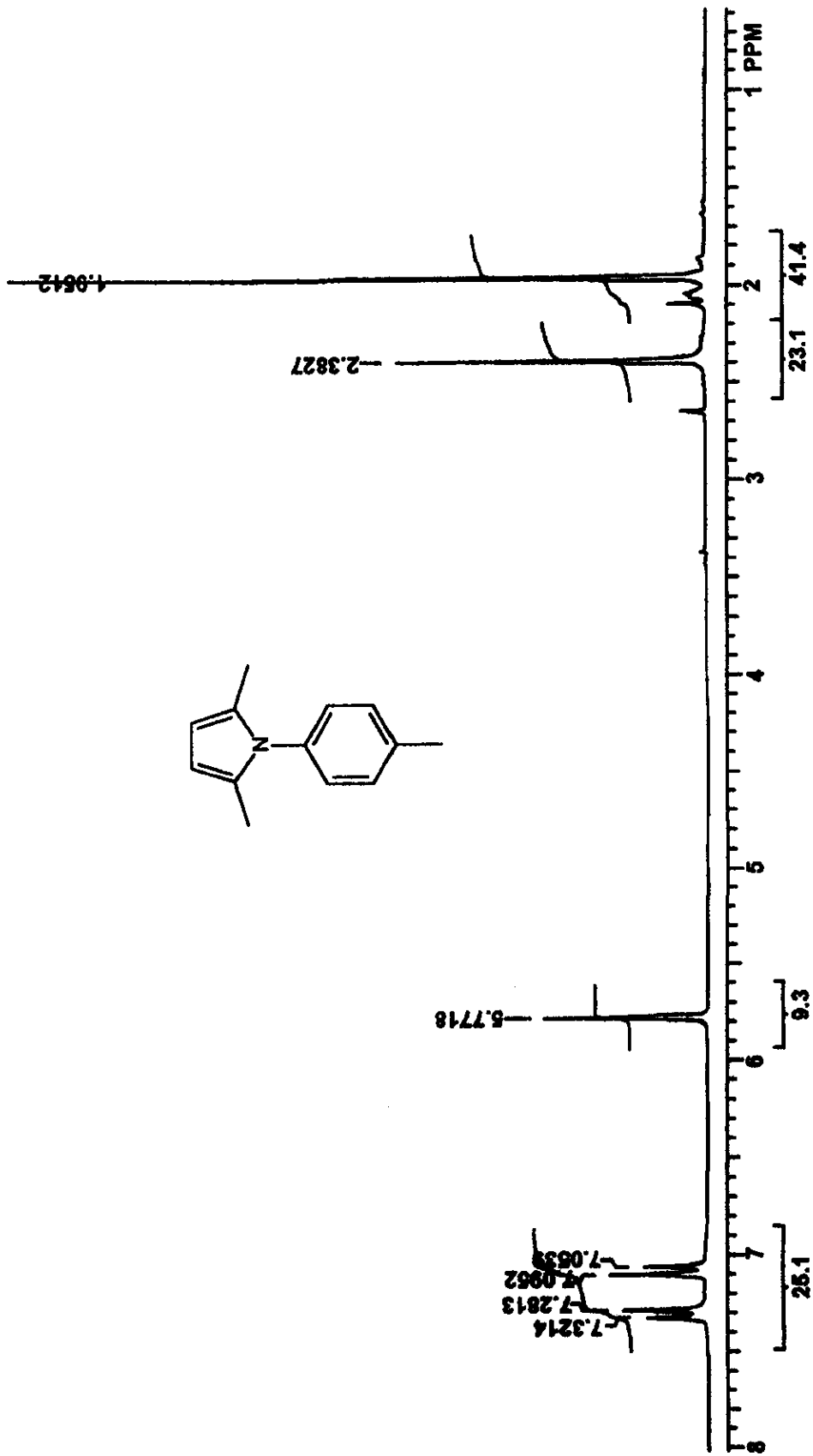
Espectro 7



Espectro 8



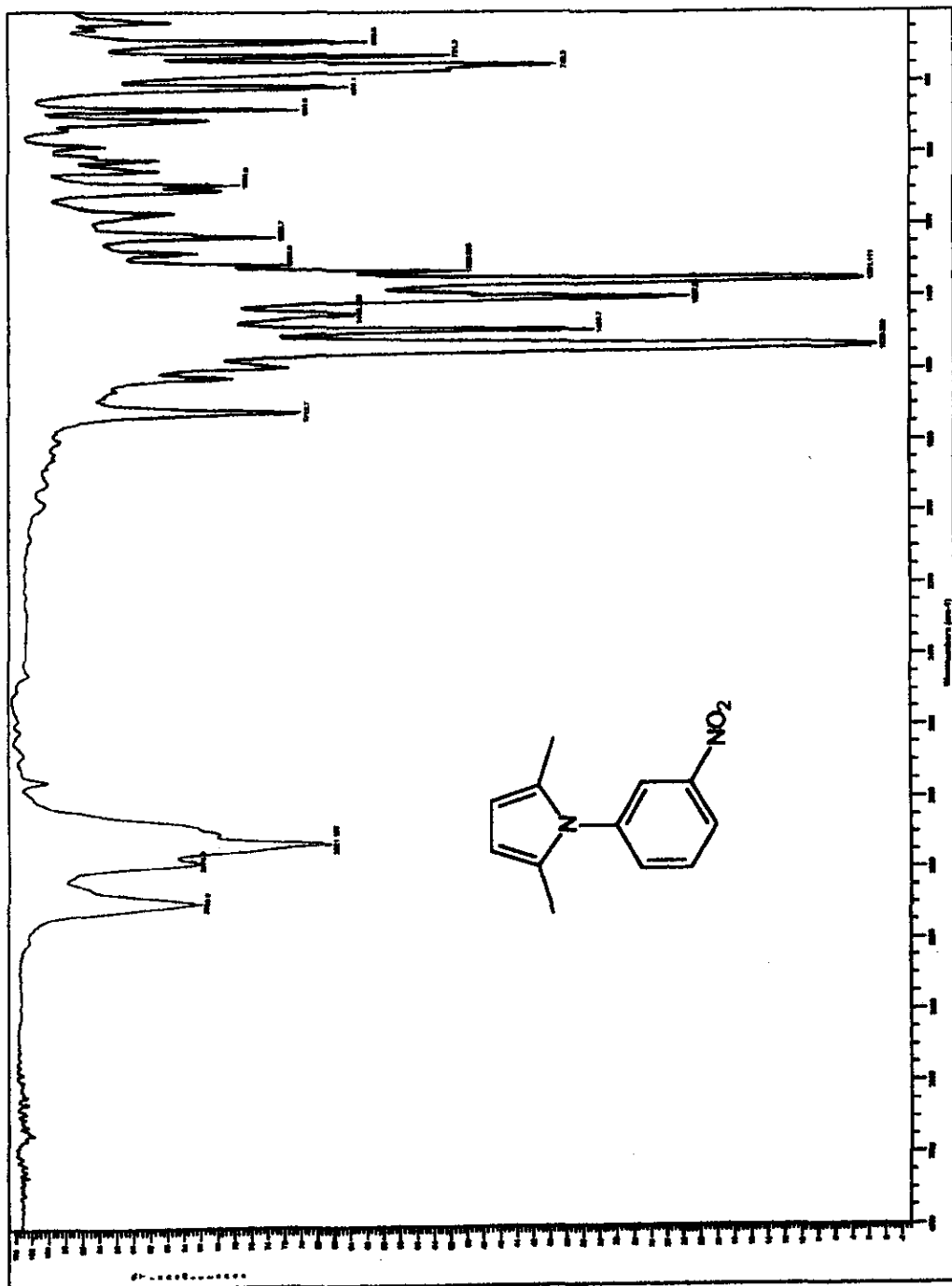
Espectro 9



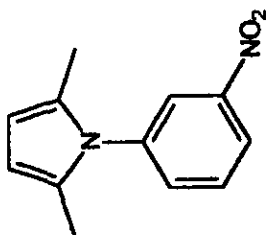
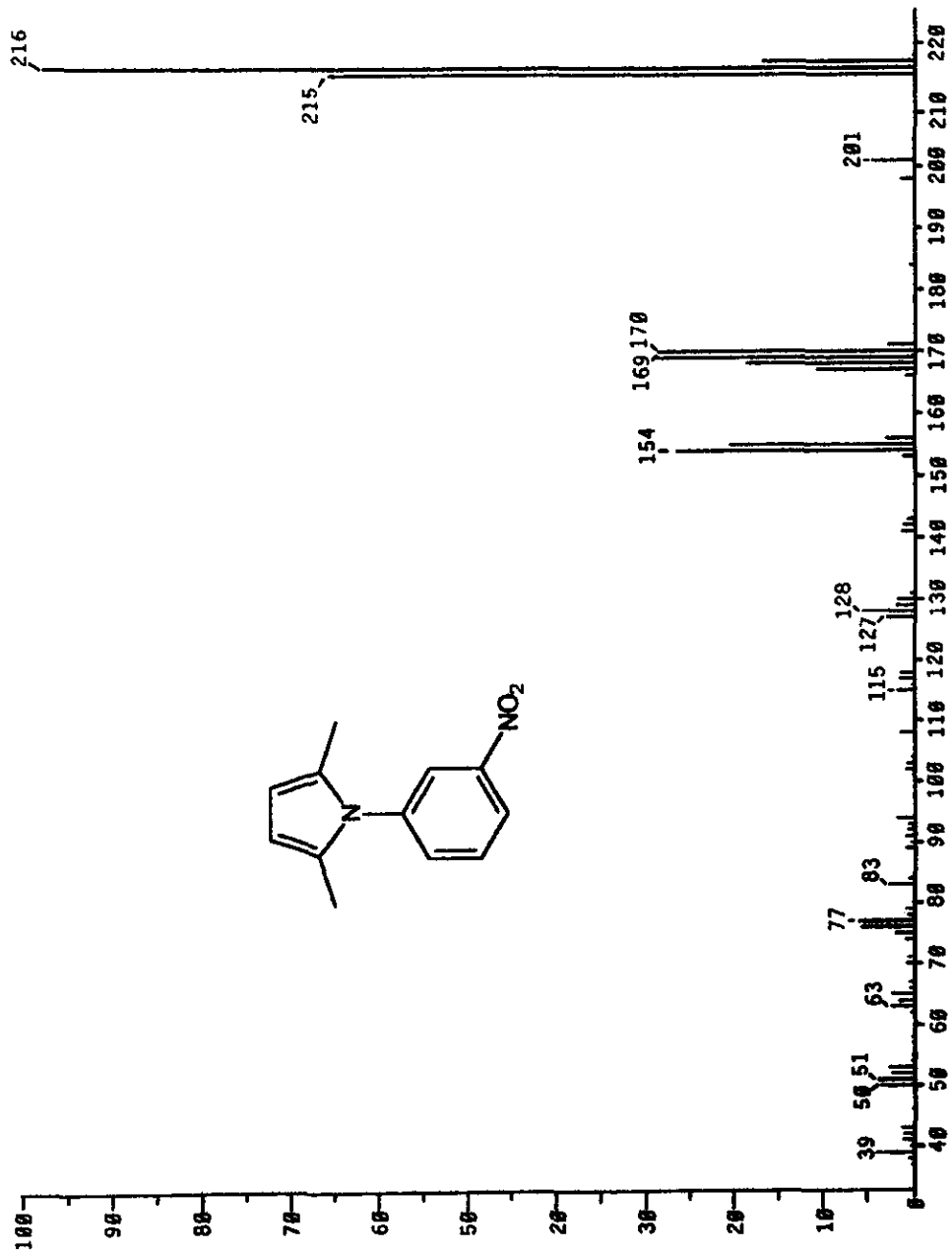
Espectro 10



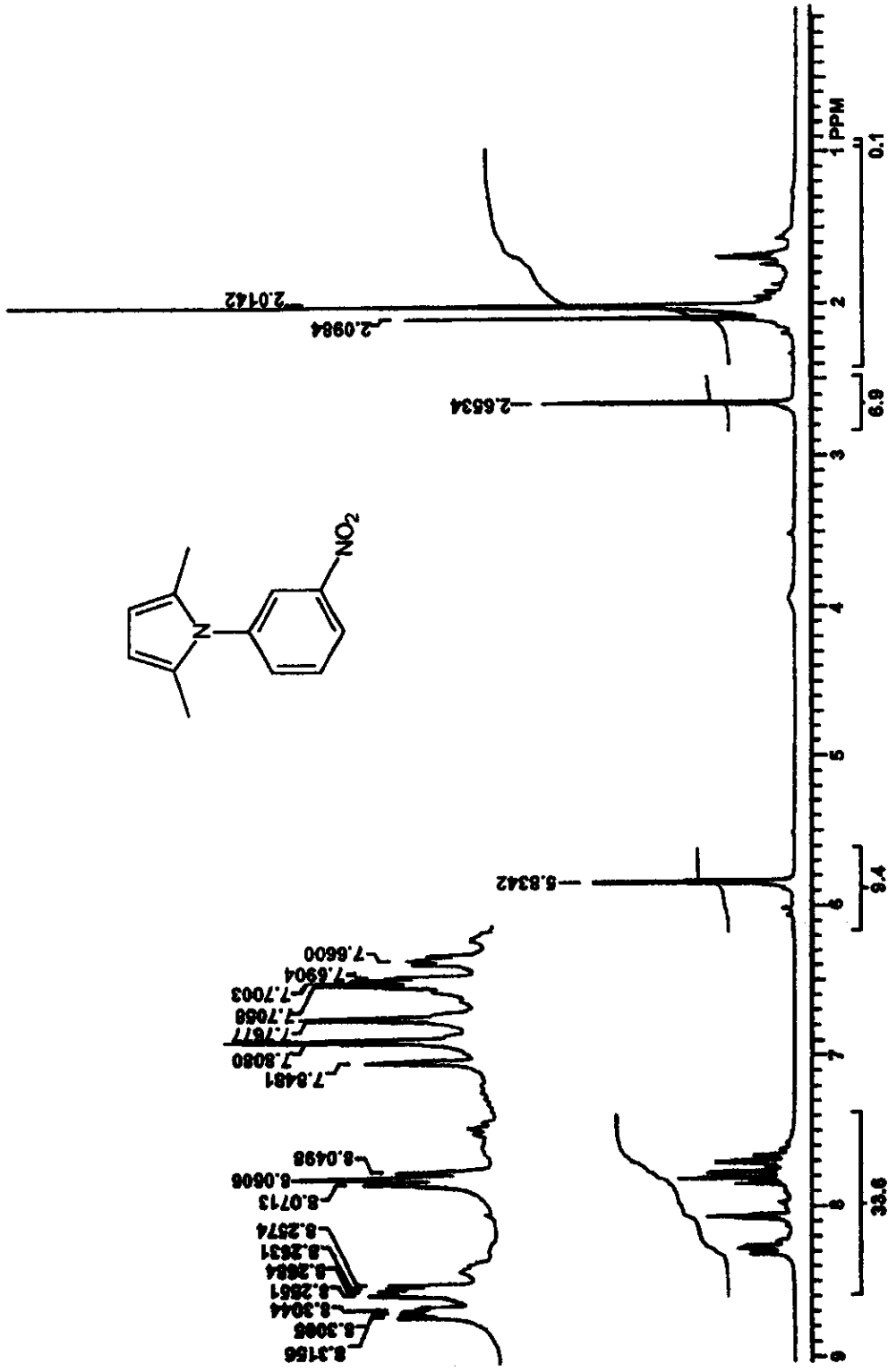
Espectro 11



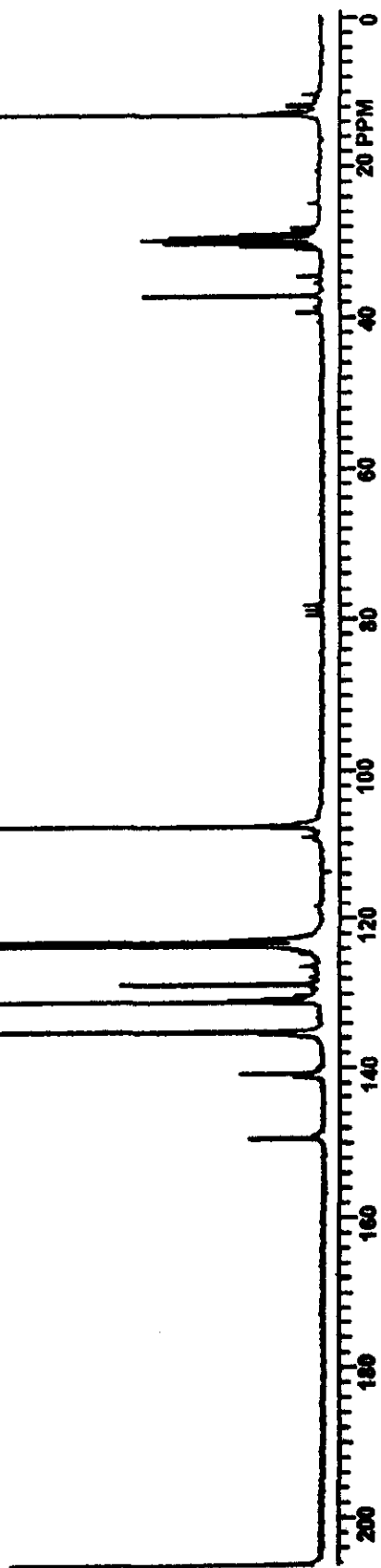
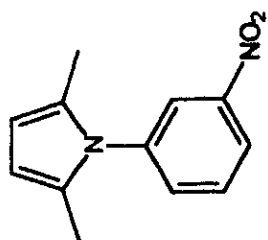
Espectro 12



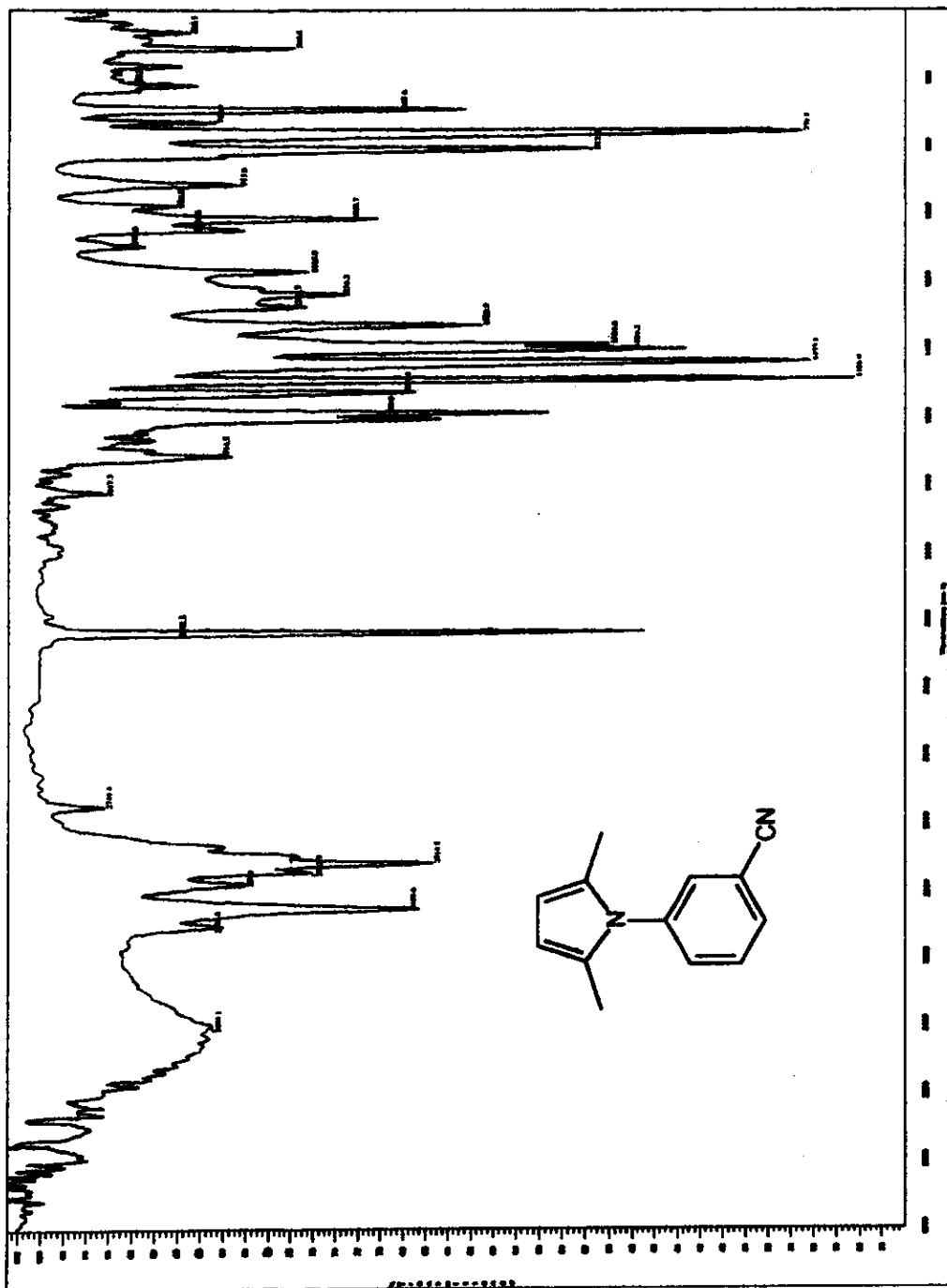
Espectro 13



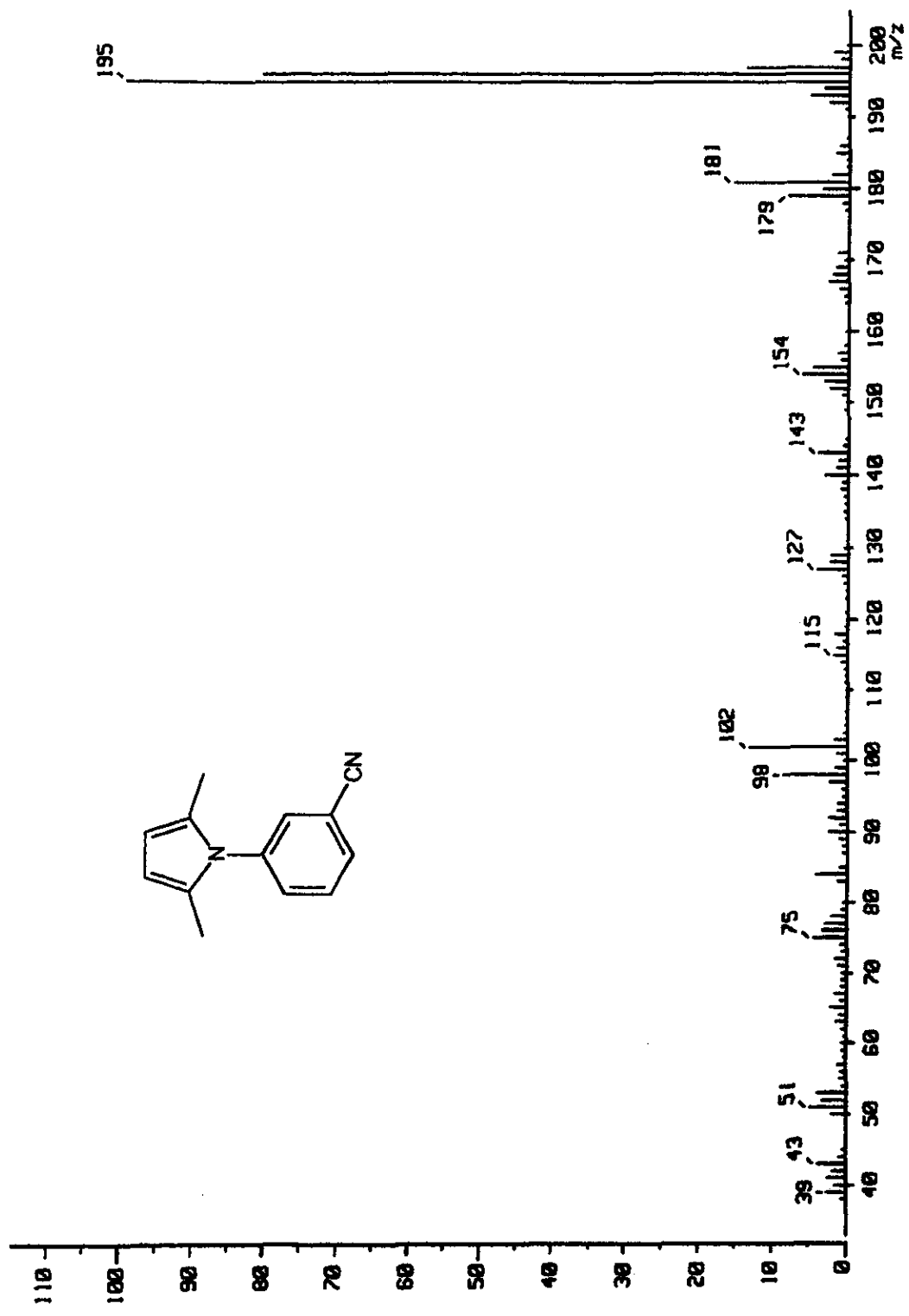
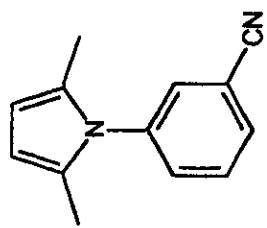
Espectro 14



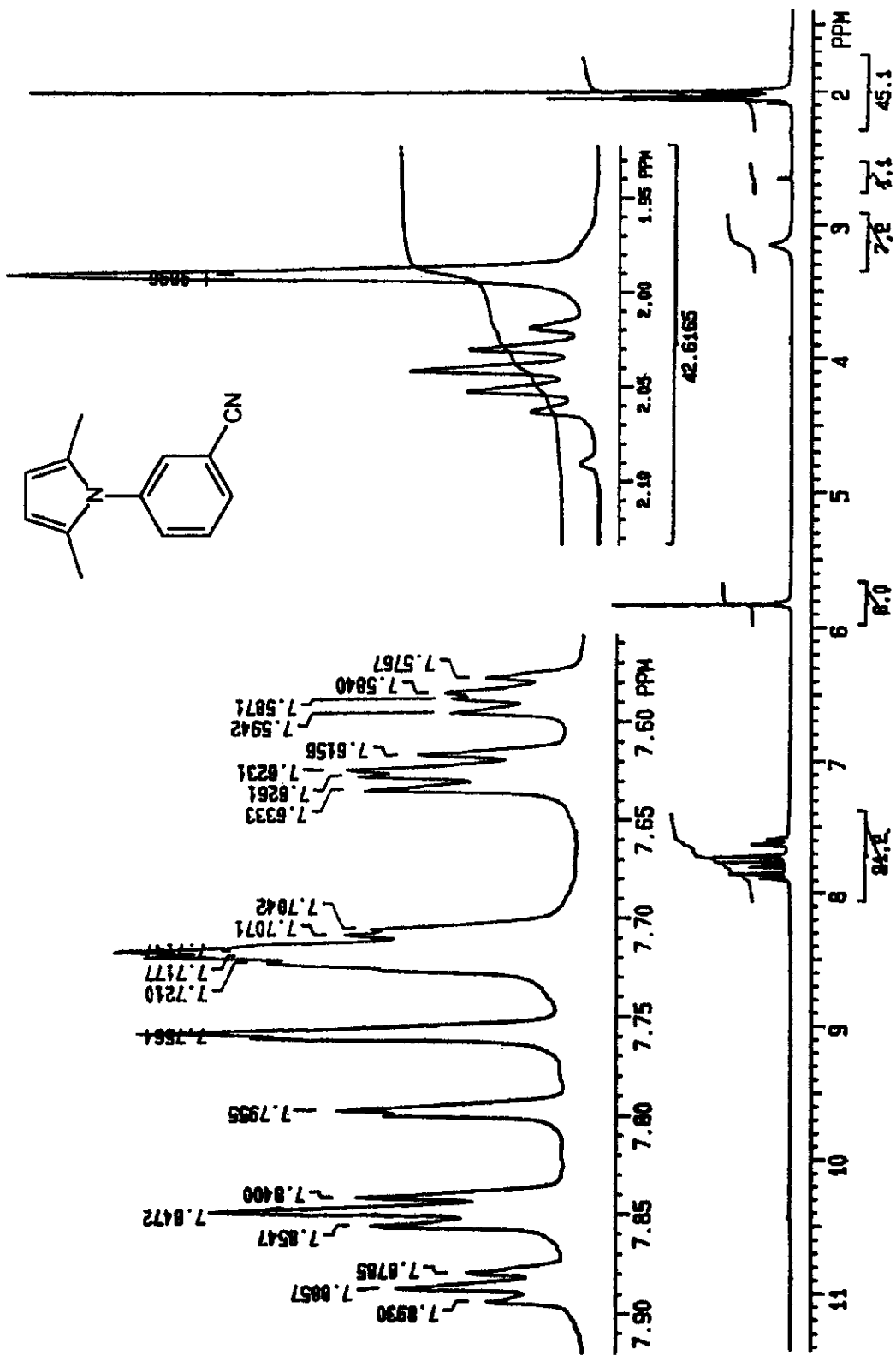
Espectro 15



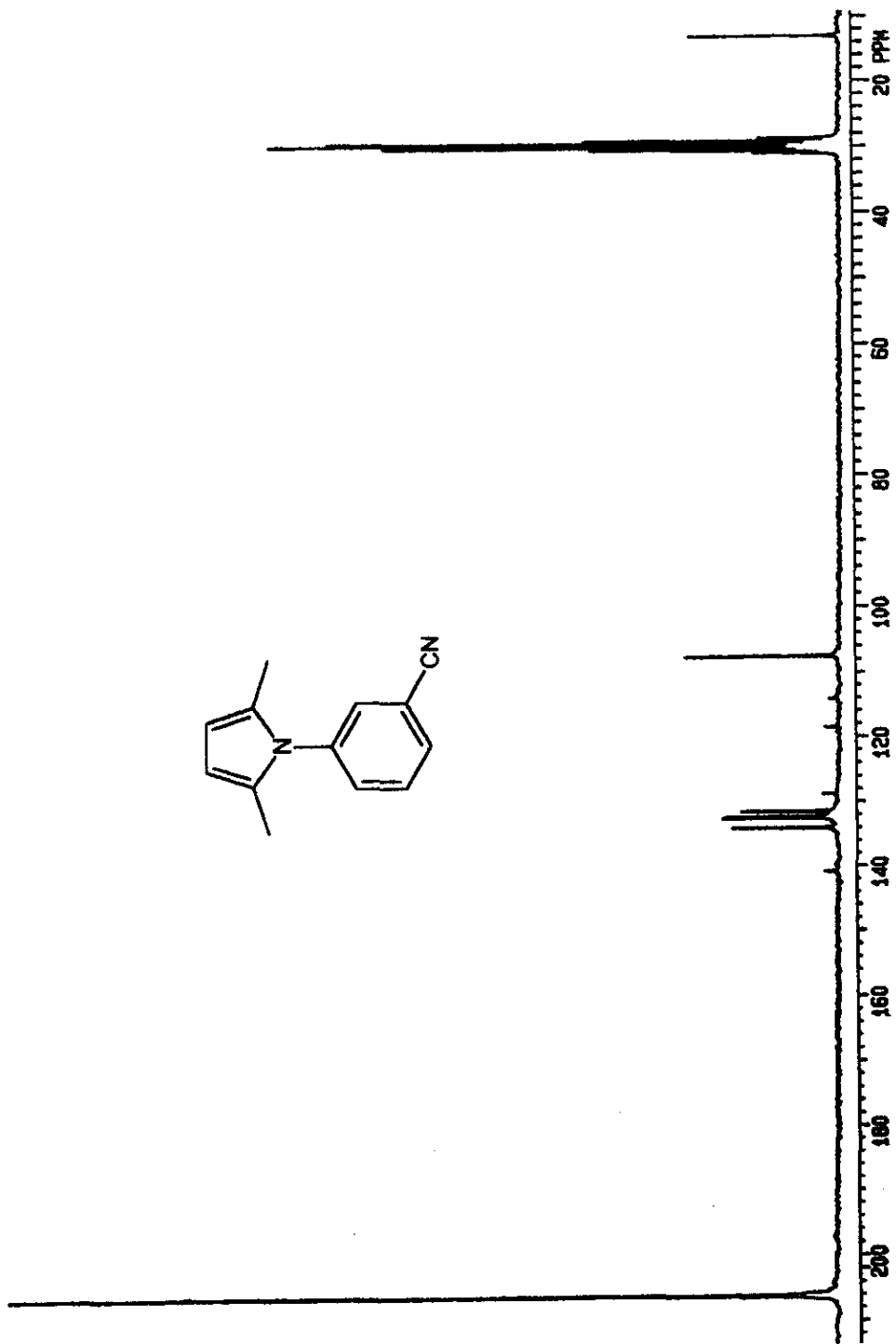
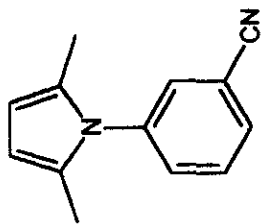
Espectro 16



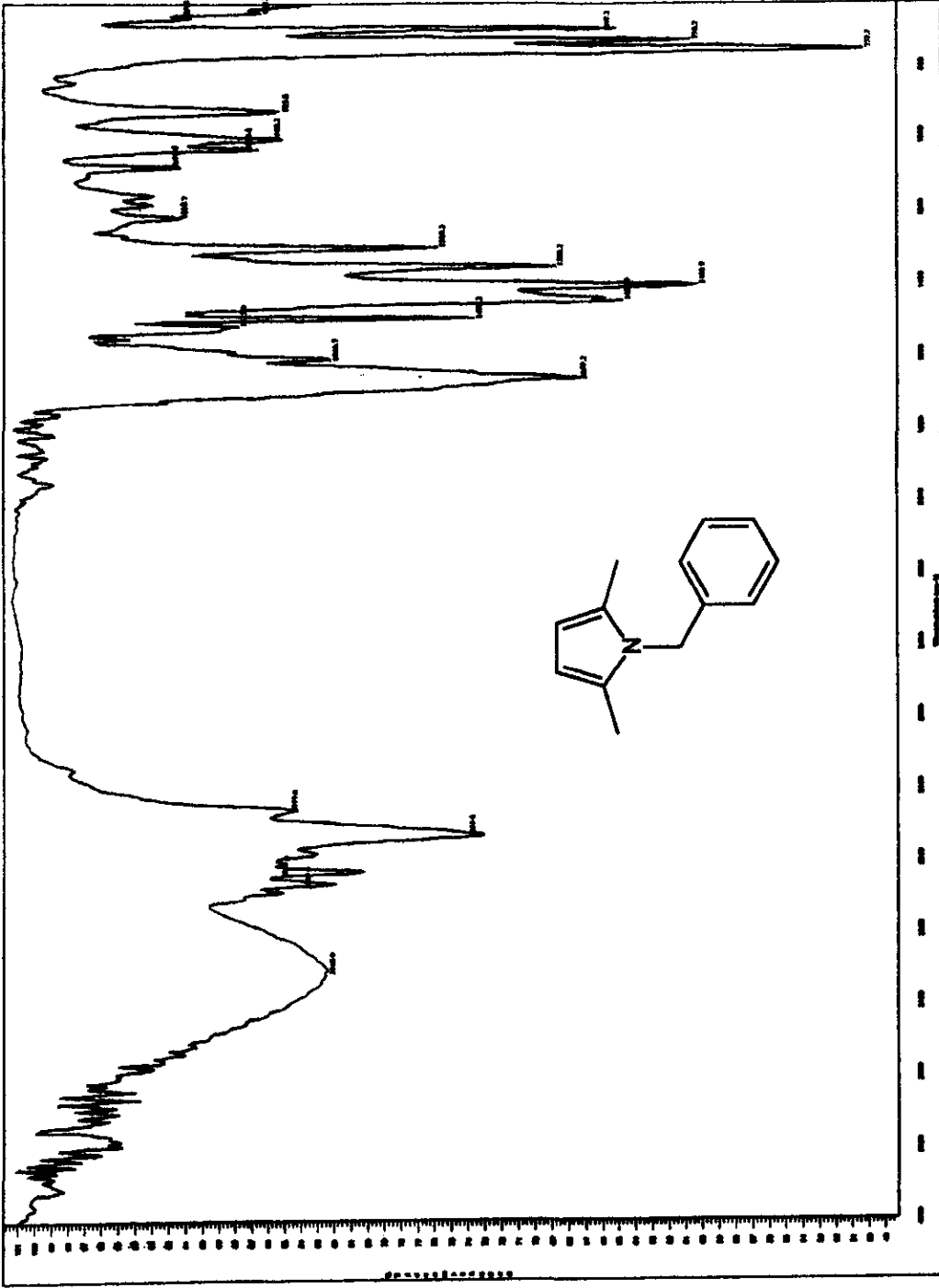
Espectro 17



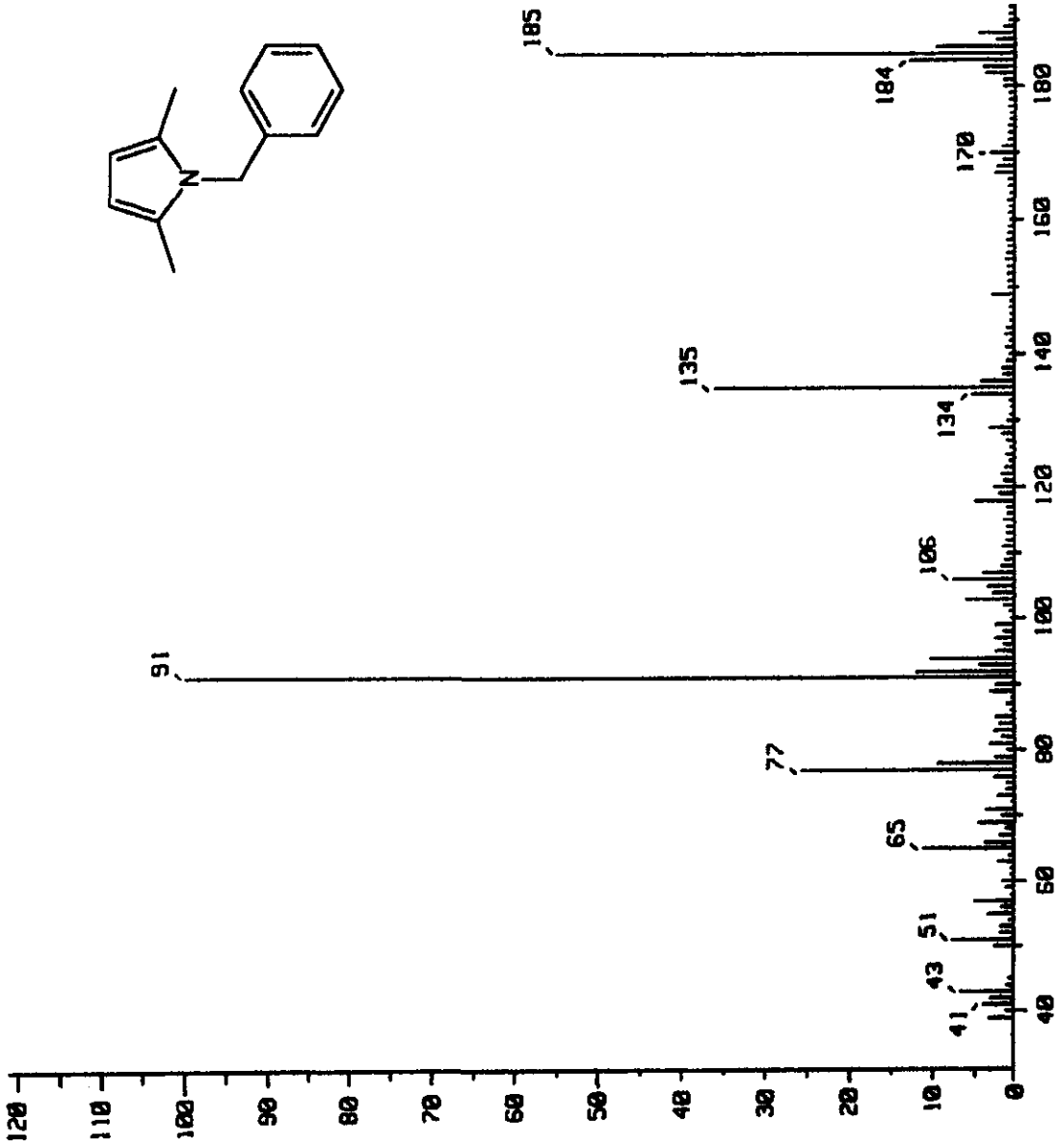
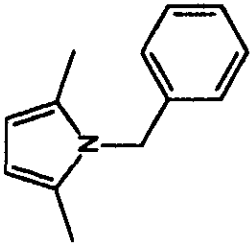
Espectro 18



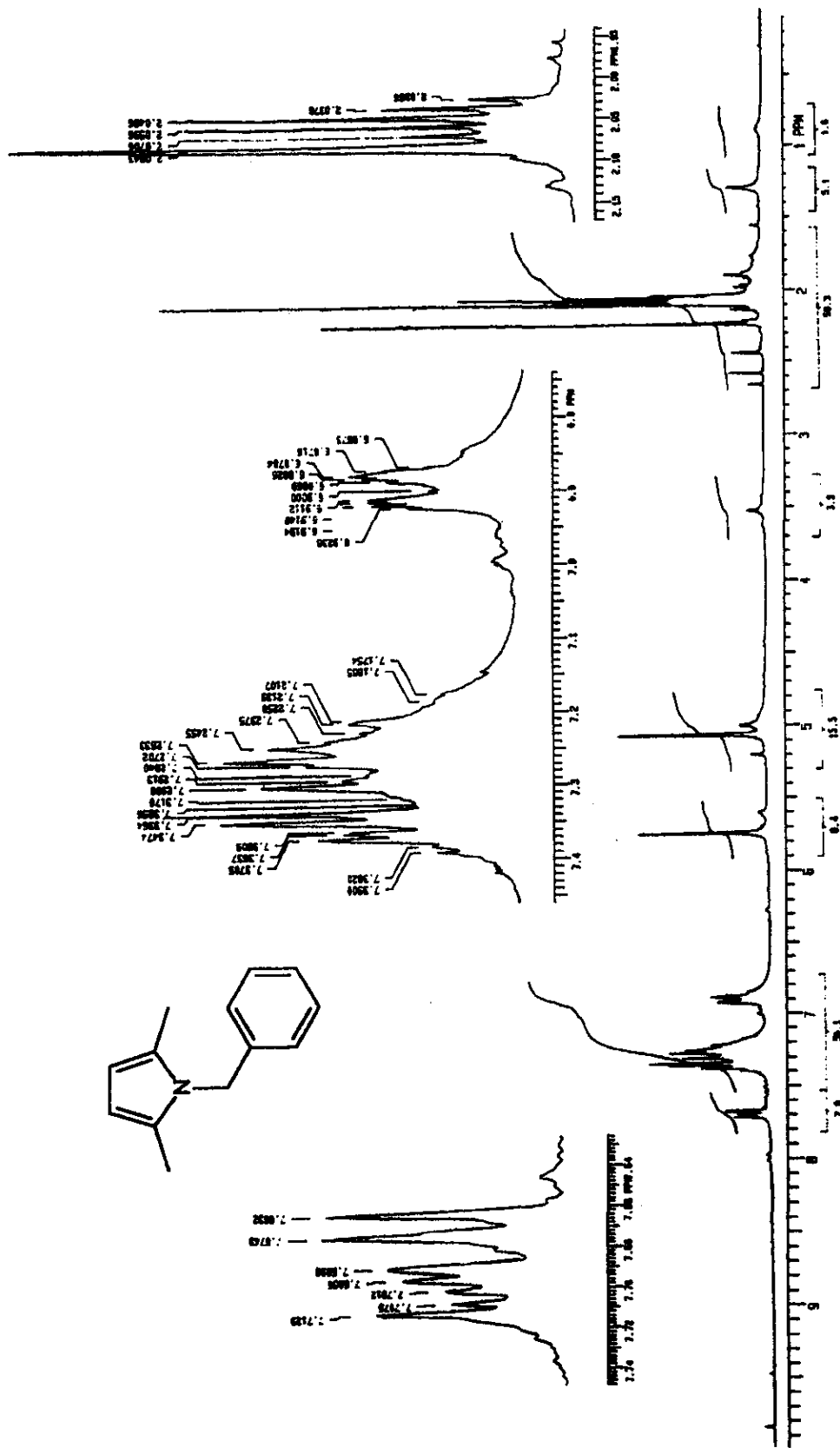
Espectro 19



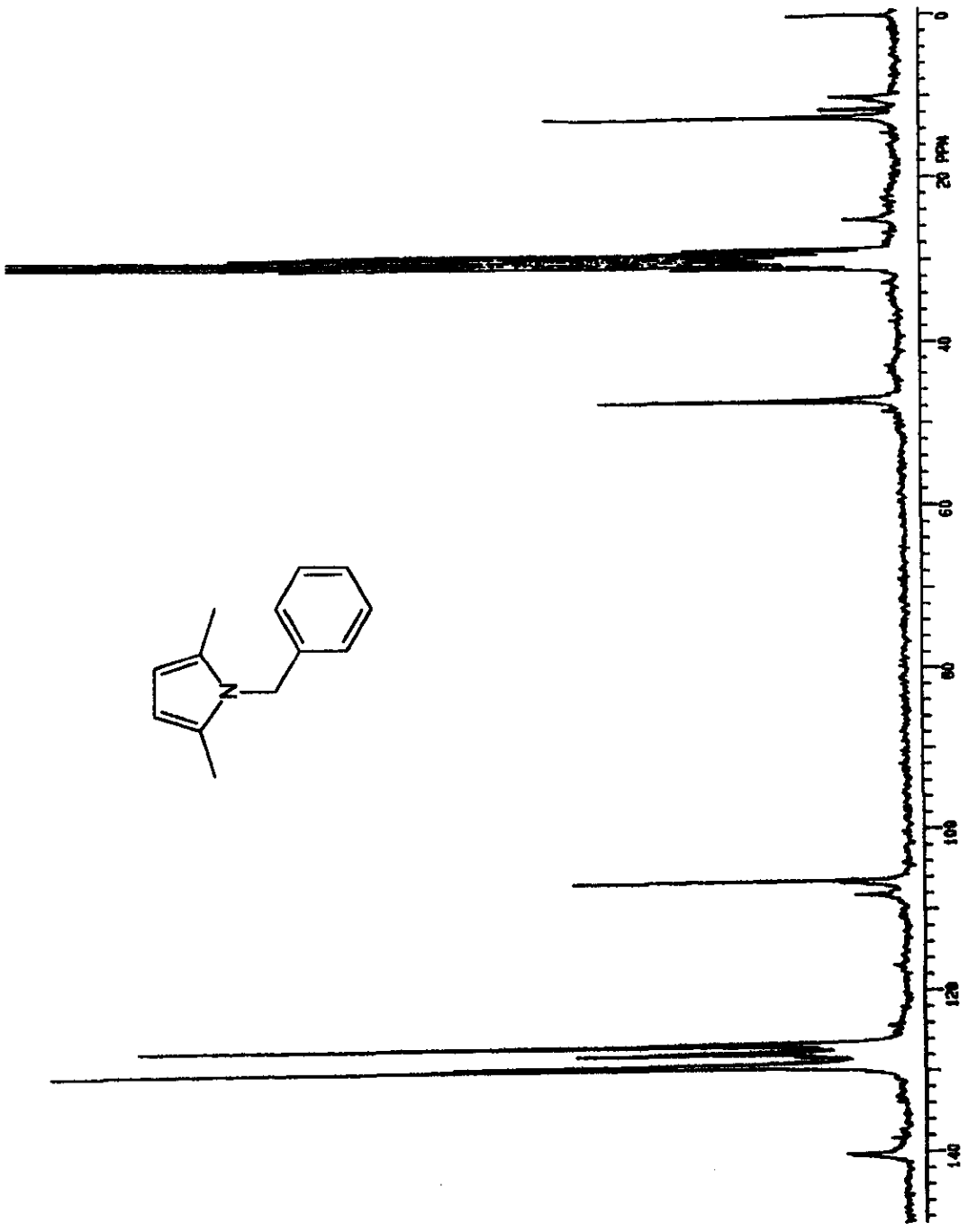
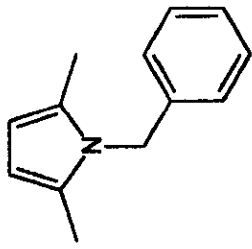
Espectro 20



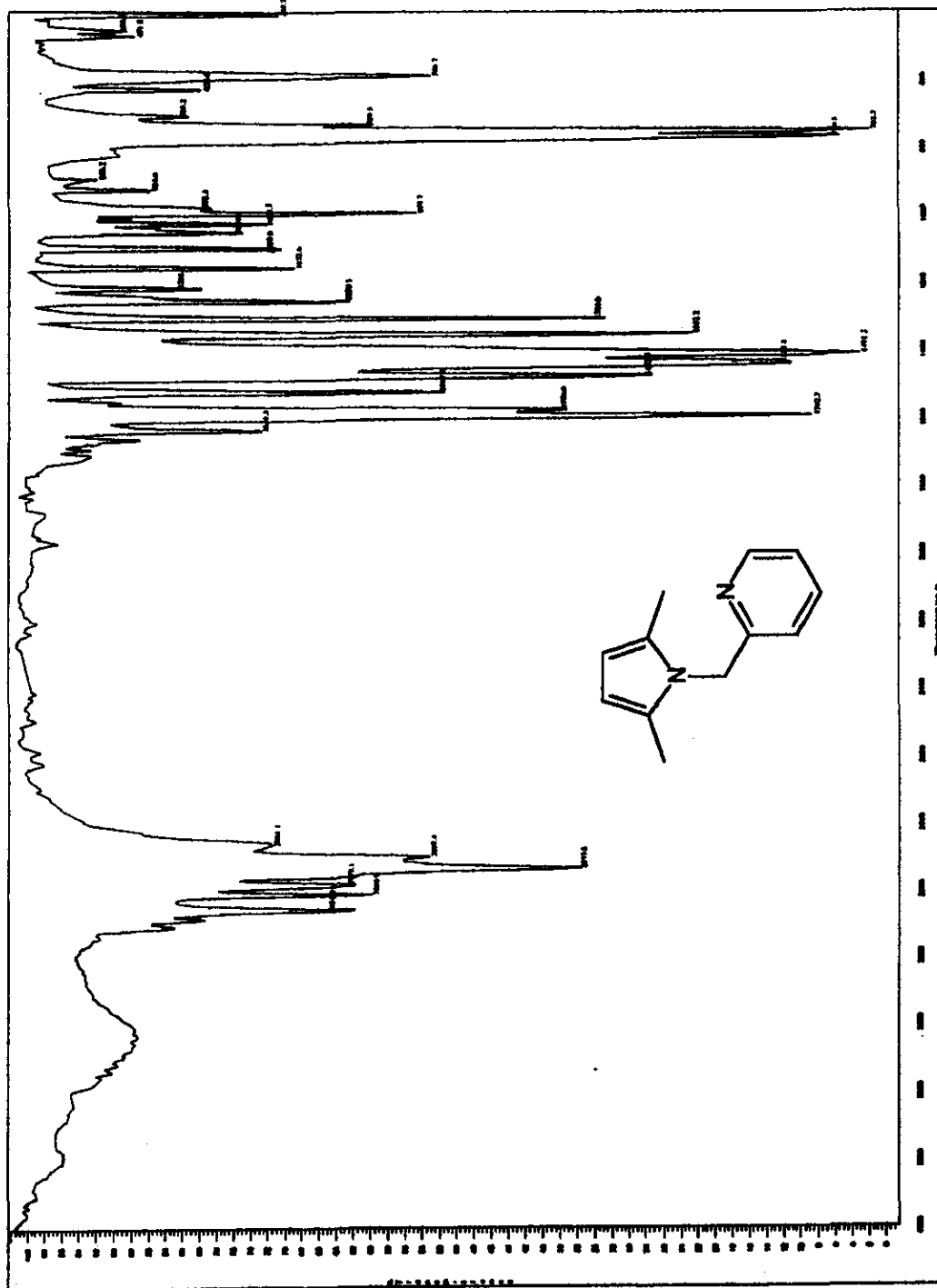
Espectro 21



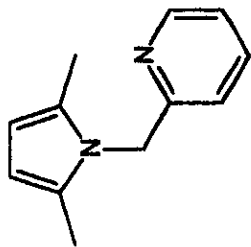
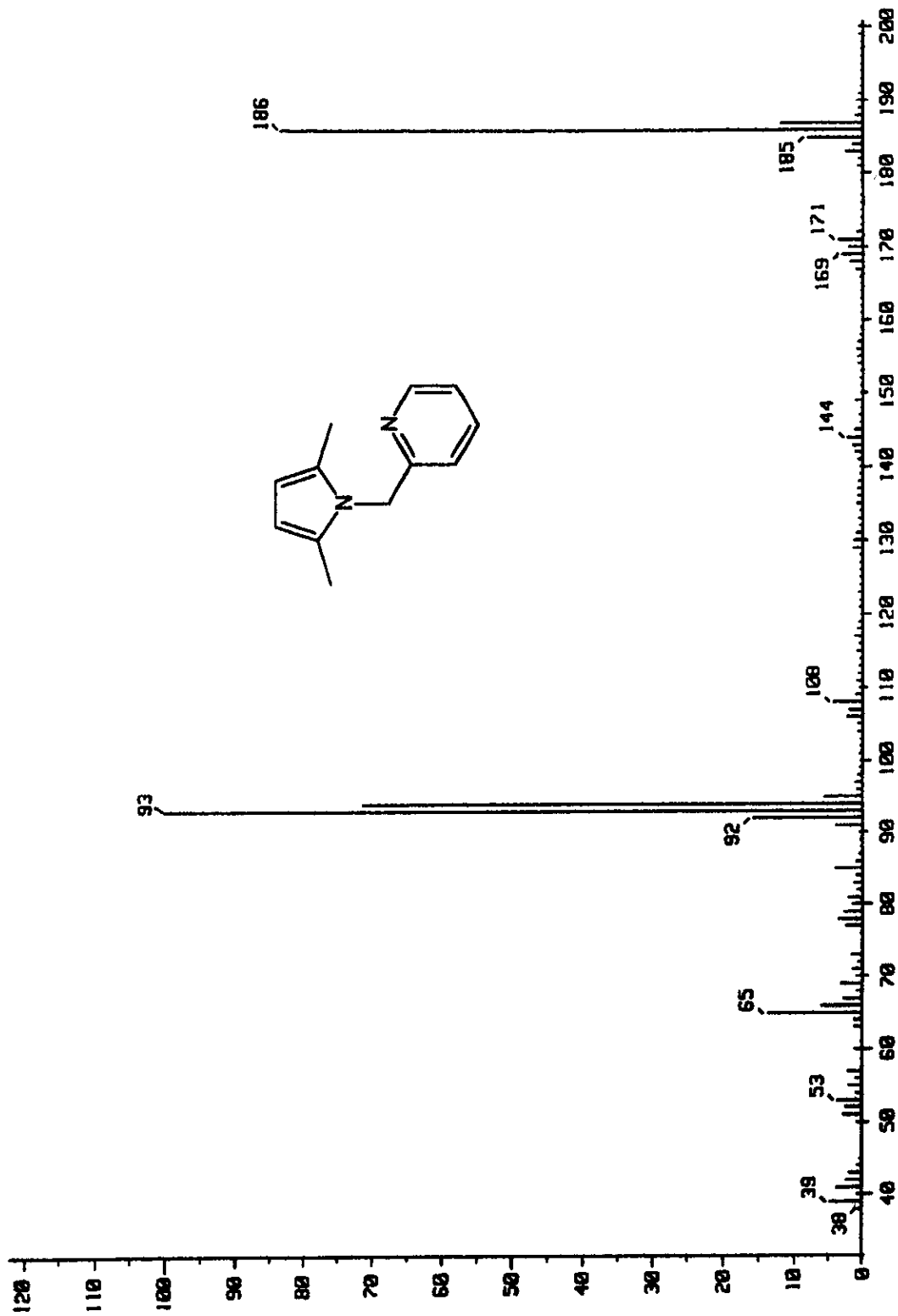
Espectro 22



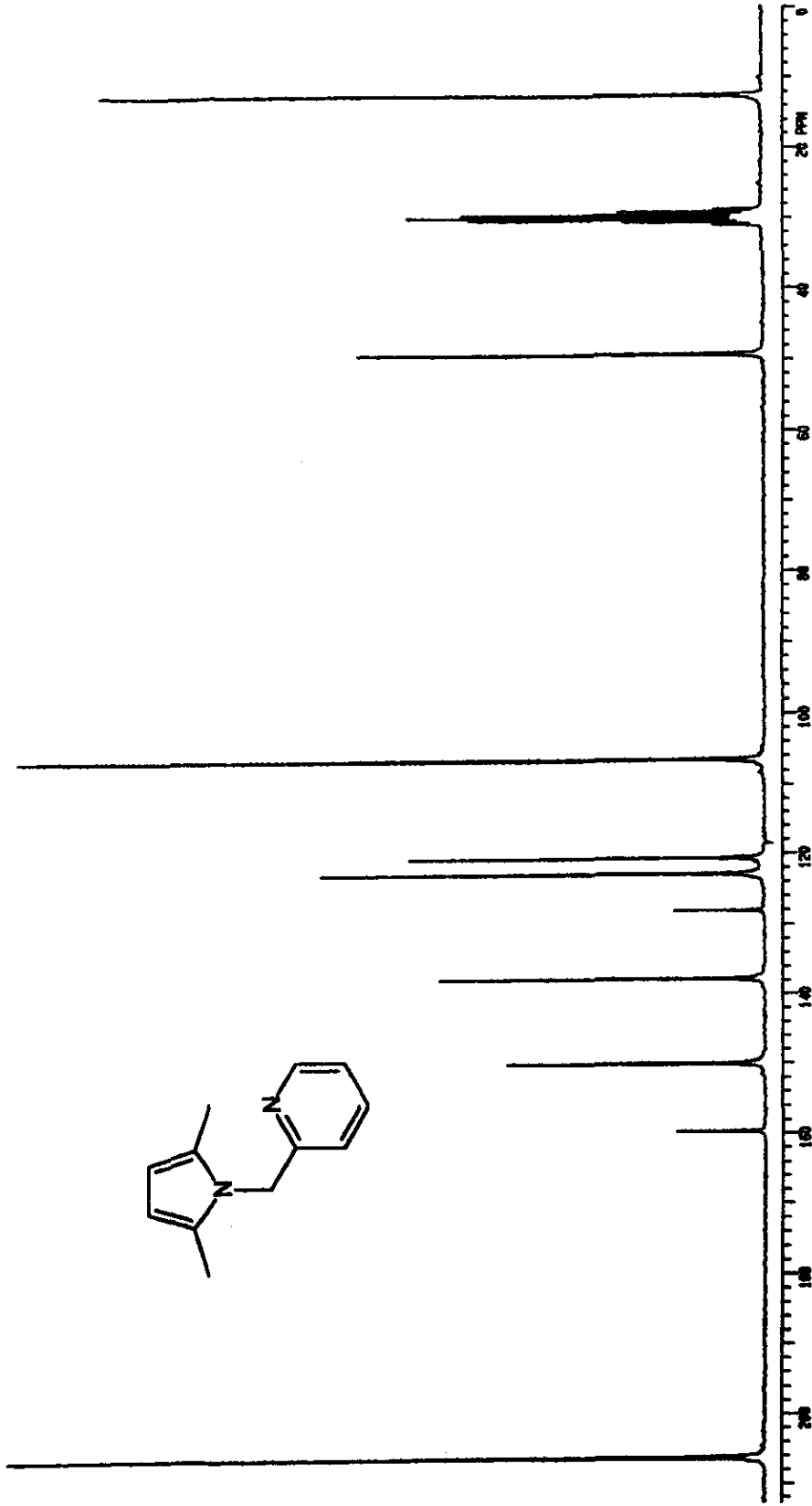
Espectro 23



Espectro 24



Espectro 25



Espectro 27