

Irradiación infrarroja: una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la química verde

René Miranda,¹ Olivia Noguez,¹ Benjamín Velasco,¹ Gabriel Arroyo,¹ Guillermo Penieres,¹ Joel Omar Martínez¹ y Francisco Delgado²

ABSTRACT (Infrared irradiation: An alternative for reaction activation and its contribution to Green Chemistry) In this work, we present a review covering reactions activated by means of infrared irradiation, with the following features of the reaction: solvent-less conditions, the employment of a bentonitic clay as either catalyst or reaction medium; furthermore, since multicomponent reactions are considered as green approaches, several of them are also discussed. Almost all the reactions included, correspond to a decade of work of our research group, and they are offered as a contribution to Green Chemistry.

KEYWORDS: Green Chemistry, infrared irradiation, multicomponent reactions, catalysis, bentonitic clay

1. Introducción

En el último siglo, la urbanización, el avance tecnológico y la contaminación derivada de la actividad humana han dado como resultado una rápida transformación del planeta, alterando la vida misma. Al respecto, se entiende por contaminación a la introducción de agentes biológicos, químicos o físicos a un medio al que no pertenecen, causando una modificación desfavorable en la composición natural de éste, manifestándose esta problemática en los tres medios naturales: aire, agua y suelo (Albert, 1994). La preocupación por la situación del medio ambiente ha hecho que en los últimos años surja un nuevo enfoque en el campo de la química, particularmente, en la química orgánica, cuyo objetivo principal consiste en prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o de carácter docente, conformándose así el contexto de la llamada Química Verde a través de los doce principios que la constituyen (Anastas, 1998). La Química Verde supone una acción mucho más allá de lo que sería únicamente el hecho de un correcto tratamiento de los residuos potencialmente contaminantes que puedan generarse en cualquier proceso químico. Mediante ella se pretende evitar, en la medida de lo posible, la formación de residuos contaminantes, además de propiciar la economía de tiempo y de re-



Figura 1. Disciplinas que conforman la Química Verde.

ursos. Ésta debe ser considerada una disciplina conformada por varias especialidades de la química (figura 1).

De acuerdo al contexto anterior, en los últimos años se han diseñado diversos procesos químicos, en donde se contempla el seguimiento de los principios de la Química Verde, dentro de los cuales la implementación de fuentes de energía alternas a la térmica, le ha proporcionado un toque innovador a la química orgánica sintética (Varma, 1999).

El objetivo de la presente revisión es describir las aplicaciones y resultados de una de las energías de activación que ha utilizado nuestro grupo de investigación en la química orgánica sintética con un enfoque ecológico: la irradiación infrarroja.

2. Reacciones promovidas mediante irradiación infrarroja

Desde su surgimiento, la Química Verde ha contribuido mucho para tratar de preservar el medio ambiente; un ejemplo es la implementación de nuevas fuentes de activación de las reacciones químicas, resaltando las irradiaciones: infrarroja, microondas y la de ultrasonido, procurándose de esta manera que los requerimientos energéticos signifiquen un mínimo de impacto ambiental. Así, nuestro grupo de trabajo ha realizado

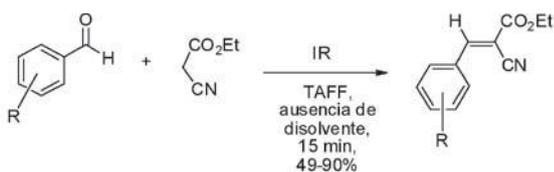
¹ Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1° de Mayo s/n, Colonia Santa María las Torres, 54740 Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México.

Correo electrónico del primer autor: mirruv@yahoo.com.mx

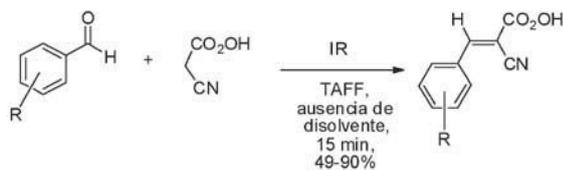
² Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN, Prol. Carpio y Plan de Ayala, 11340 México, DF, México.



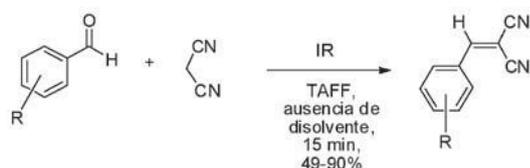
Esquema 1.



$\text{R} = \text{H}, p\text{-NO}_2, m\text{-NO}_2, o\text{-NO}_2, p\text{-N}(\text{Me})_2, p\text{-OH}, p\text{-OMe}, o\text{-OMe}, p\text{-F}, p\text{-Cl}, o\text{-Cl}, p\text{-Br}$

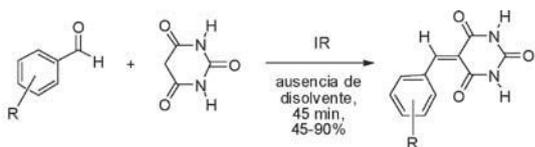


$\text{R} = \text{H}, p\text{-NO}_2, m\text{-NO}_2, o\text{-NO}_2, p\text{-N}(\text{Me})_2, p\text{-OH}, p\text{-OMe}, o\text{-OMe}, p\text{-F}, p\text{-Cl}, o\text{-Cl}, p\text{-Br}$



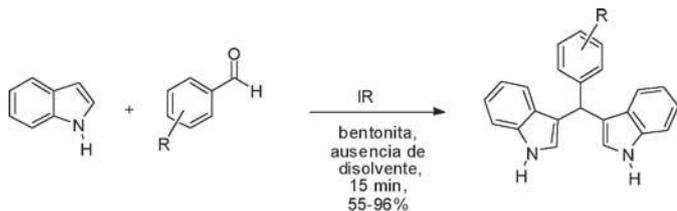
$\text{R} = \text{H}, p\text{-NO}_2, m\text{-NO}_2, o\text{-NO}_2, p\text{-N}(\text{Me})_2, p\text{-OH}, p\text{-OMe}, o\text{-OMe}, p\text{-F}, p\text{-Cl}, o\text{-Cl}, p\text{-Br}$

Esquema 2.



$\text{R} = \text{H}, 2\text{-OMe}, 2\text{-Cl}, 4,4'\text{-N}(\text{Me})_2, 4\text{-Me}, 4\text{-OMe}, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 2,3\text{-metilendioxi}, 2,3,4\text{-trimetox}$

Esquema 3.



$\text{R} = \text{H}, p\text{-Me}, p\text{-OMe}, p\text{-N}, \text{N}(\text{Me})_2, p\text{-CO}_2\text{Et}, m\text{-CN}, m\text{-NO}_2, p\text{-NO}_2$

Esquema 4.

contribuciones desde hace una década, siendo los resultados los que se presentan de manera resumida a continuación.

2.1. Condensación de Knoevenagel

La condensación de Knoevenagel, catalizada por bases, ha tenido una amplia aplicación en la química orgánica sintética (Knoevenagel, 1894). En los últimos años existe un creciente interés por los productos de Knoevenagel, ya que muchos de ellos presentan actividad biológica (Dvir, 1991). Así, la α -cianotiocianamida ha mostrado poseer efectos antiproliferativos sobre los queratinocitos humanos. Por otro lado, algunos derivados del ácido caféico han actuado como inhibidores de la 12-lipogenasa, responsable del desarrollo de la arterioesclerosis (Shiraishi, 1989). En la actualidad existe una demanda por nuevas metodologías para la obtención de estos productos, bajo condiciones tolerables a grupos funcionales sensibles y que involucren manipulaciones más sencillas y eficientes. Existen pocos trabajos para llevar a cabo la formación de enlaces C–C sin previa activación aniónica, en este sentido, nuestro grupo ha trabajado en la condensación entre metilenos activos (malonato de dietilo, malononitrilo, cianoacetamida, ácido cianoacético, ácido barbitúrico y 2,2-dimetil-1,3-dioxa-4,6-diona o ácido de Meldrum) con aldehídos aromáticos empleando como catalizador una arcilla bentonítica mexicana conocida comercialmente como Tonsil Actisil FF (TAFF), irradiación infrarroja como fuente de activación y en ausencia de disolvente (Delgado, 1995; Obrador, 1998; Alcerrec, 2000; Vázquez, 2004; Noguez-Córdova, 2009) (esquemas 1 a 3).

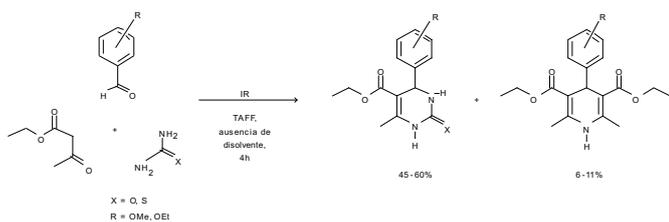
2.2 Promoción de reacciones de multicomponentes

Sin duda alguna, las reacciones de multicomponentes resultan ser unas de las más atractivas en el desarrollo de la Química Verde, dado que se ahorran disolventes y materiales durante la purificación de intermediarios, evitando así la generación de residuos, cumpliendo con otro de sus principios: reducir el uso de sustancias auxiliares; esto se debe a que la cantidad de disolvente que se requiere es comparativamente mucho menor que para un proceso en varias etapas. Hemos estudiado reacciones de multicomponentes modificadas al promoverlas con irradiación de infrarrojo y en ausencia de disolventes, como las reacciones de Hantzsch (1,4-dihidropiridinas), Biginelli (dihidropirimidin-2-onas), así como la reacción de Fischer para formación de indoles.

2.2.1 Obtención de diindolilmetanos

En esta investigación, se estableció una ruta alternativa y ambientalmente benigna para la síntesis selectiva de varios aril-3,3'-diindolilmetanos, a partir del indol y de una serie de aldehídos aromáticos (Penieres, 2003). Las correspondientes reacciones de sustitución electrofílica aromática procedieron con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos, empleando irradiación infrarroja como fuente de activación y bentonita como catalizador en ausencia de disolvente (esquema 4).

Con base en los buenos resultados obtenidos mediante



Esquema 5.

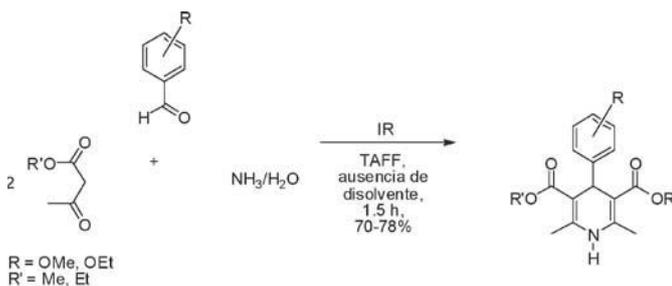
esta metodología y considerando también el antecedente de que el diindolilmetano más sencillo, R = H (esquema 4), conocido como DIM, presenta actividad anticancerígena importante, especialmente contra cáncer de próstata, de mama y cervical, se procedió a realizar la síntesis de una serie de diindolilmetanos *N*-metil sustituidos, y evaluar la actividad anti-tumoral *in vitro* de los mismos, empleando células de linfoma murino L5178Y, encontrando resultados interesantes sobre la actividad apoptótica (Velasco, 2008).

2.2.2. Estudio de la competencia entre los ésteres de Biginelli vs. Hantzsch

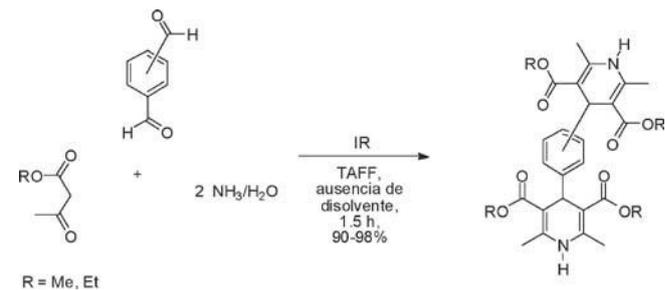
Nuestros informes sobre reacciones de multicomponentes continuaron con el estudio de la competencia entre las reacciones de Biginelli vs. Hantzsch, al llevar a cabo la reacción entre una serie de aldehídos, acetoacetato de etilo y urea o tiourea empleando bentonita como catalizador, y como fuente de activación la irradiación infrarroja, en ausencia de disolvente. Los resultados muestran la formación de dos productos de reacción, las dihidropirimidin-2-onas (Biginelli) y 1,4-dihidropiridinas (Hantzsch), en donde bajo las condiciones de reacción elegidas se favorece la reacción de Biginelli (Osnaya, 2003). La formación de los productos de Hantzsch se explicó a través de la descomposición de la urea o tiourea a amoniaco (esquema 5).

2.2.3. Producción de mono- y bis-ésteres de Hantzsch

En complemento al estudio anterior, recientemente se validó un método selectivo para la obtención de una serie de *mono*-1,4-dihidropiridinas (esquema 6) y *bis*-1,4-dihidropiridinas (esquema 7) (Gómez, 2007). En esta reacción de cuatro componentes y para evitar la competencia con la reacción de Biginelli, se recurrió al hidróxido de amonio como fuente de am-



Esquema 6.



Esquema 7.

niaco, además de benzaldehído, acetoacetato de etilo o metilo, utilizando irradiación infrarroja, en ausencia de disolventes.

En relación a las *bis*-dihidropiridinas, se hace apropiado mencionar que éstas mostraron un efecto hipertensivo y vasodilatador significativo, siendo los más acentuados para los regioisómeros *meta* (Gómez-Pliego, 2006). Además, cabe señalar que dichos compuestos en estudio no son fotosensibles, en consecuencia representan una ventaja sobre la nifedipina. En lo general, las transformaciones se realizaron por medio de irradiación infrarroja, en ausencia de disolvente, dándose origen a los productos con muy buenos rendimientos (>90%) en tiempos cortos de reacción.

2.2.4. Producción de ésteres de tipo bis-Biginelli

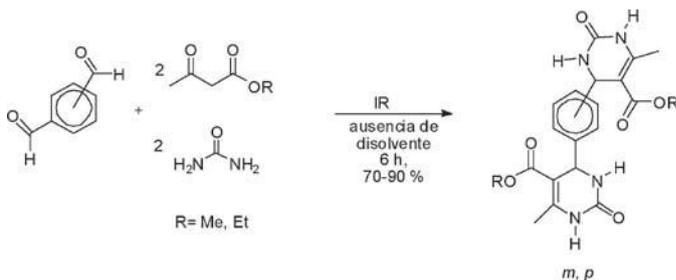
Asimismo, también se ha llevado a cabo la formación de una serie de nuevos ésteres del tipo *bis*-Biginelli, en ausencia de disolvente, usando irradiación infrarroja como fuente de activación y sin uso de catalizador (esquema 8) (Noguez-Córdova, 2009).

2.2.5. Obtención de ésteres de Meldrum

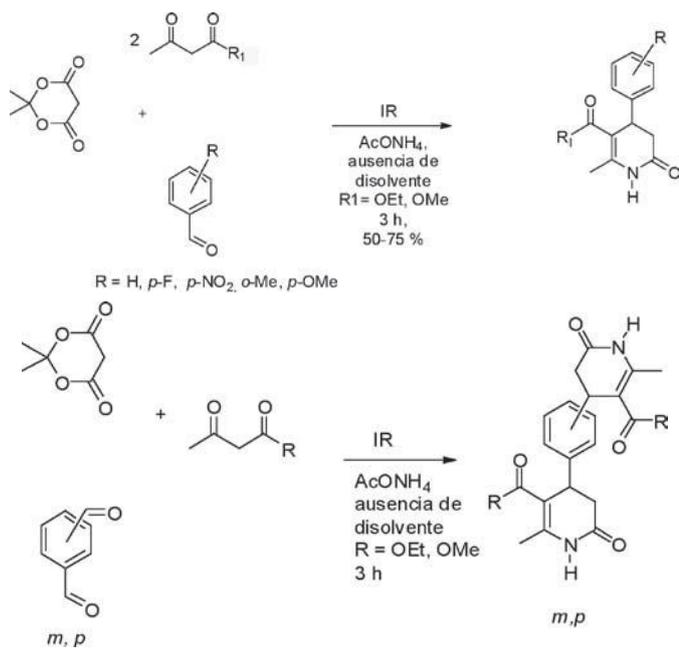
En otro trabajo se informa de un nuevo acercamiento verde, para efectuar la obtención de 3,4-dihidropirimidonas, empleando ácido de Meldrum, utilizando irradiación infrarroja, en ausencia de disolvente (Noguez-Córdova, 2009). Los rendimientos obtenidos fueron moderados (50-75%) y en tiempos cortos de reacción.

2.3 Acercamiento verde en la química de la perezona

Un estudio comparativo realizado sobre la reactividad de la perezona y la isoperezona frente a una serie de tioles: *i*-Prop-SH, *n*-BuSH, PhSH, BnSH (esquemas 10 y 11) en reacciones de tandem de adición 1,4/oxidación, usando irradiación infra-



Esquema 8.

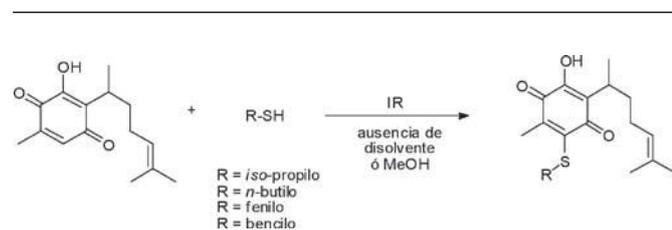


Esquema 9.

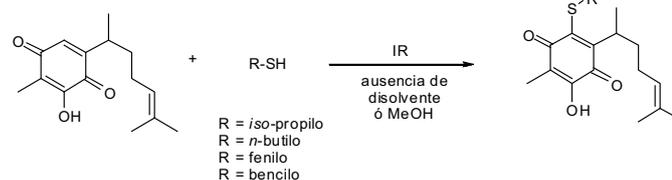
roja, en condiciones de ausencia o presencia de disolvente, obteniéndose los novedosos derivados en moderados rendimientos (Martínez, 2008).

2.4 Obtención de derivados de quinolina

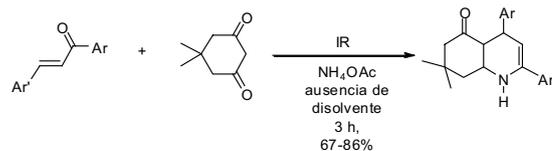
Recientemente, un grupo de investigación del Colegio de Química y Ciencia Medio Ambiental de la República Popular de China, interesados por nuestros resultados, se dio a la tarea de realizar la síntesis de derivados sustituidos de quinolina por medio de la condensación de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, 1,3-diaril-2-propen-1-onas y acetato de amonio e irradiación infrarroja, en ausencia de disolvente, obteniendo las correspondientes moléculas objetivo (esquema 12), con buenos rendimientos (Shu-Xiang, 2006).



Esquema 10.



Esquema 11.



Ar = a) C₆H₅, b) 4-ClC₆H₄, c) 3,4-(OMe)₂C₆H₃, d) C₆H₅, e) 3,4-(OMe)₂C₆H₃, f) 3-ClC₆H₄, g) 2,4-Cl₂C₆H₃, h) 4-MeC₆H₄, i) 4-MeC₆H₄.

Ar' = a) C₆H₅, b) C₆H₅, c) C₆H₅, d) 4-ClC₆H₄, e) 4-ClC₆H₄, f) C₆H₅, g) C₆H₅, h) 4-ClC₆H₄, i) C₆H₅

Esquema 12.

2.5 Estudio comparativo para la obtención de ε-caprolactama usando diferentes fuentes de activación

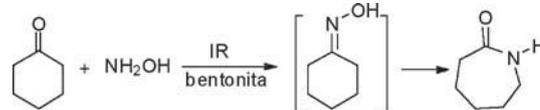
Penieres y colaboradores realizaron la síntesis de ε-caprolactama, monómero del nylon-6, en un solo paso a partir de ciclohexanona e hidroxilamina, empleando energía de microondas, infrarrojo, térmica o ultrasonido, en presencia de una arcilla bentonítica natural como catalizador, soporte de reactivos y medio de reacción, en ausencia de disolventes y a diferentes valores de pH (esquema 13) (Penieres, 1997).

3. Equipo empleado

Al no existir de manera comercial un equipo especializado de irradiación infrarroja para llevar a cabo transformaciones orgánicas, los primeros trabajos fueron realizados utilizando una lámpara de infrarrojo comercial de 250 W adaptada a un recipiente de aluminio; hasta llegar a evolucionar en un reactor diseñado y construido por nuestro grupo de trabajo. Este reactor tiene como base un horno casero de microondas (con el magnetrón dañado y que obviamente se eliminó), instalándose de manera complementaria una lámpara de irradiación infrarroja, aprovechando los demás componentes del horno (agitador, ventilador, gabinete, sistemas de control de tiempo y potencia), así como un voltímetro (figura 2) (Noguez, 2009).

4. Conclusiones

Con estos estudios se ha abierto un panorama interesante para promover reacciones químicas empleando irradiación de infrarrojo, como una alternativa a la energía térmica convencional, a las microondas y al ultrasonido. También es necesario resaltar los resultados obtenidos con el uso de esta fuente energética y el sinergismo que se manifiesta entre ésta con las diferentes condiciones de reacción empleadas, como el uso de un catalizador sólido, el no uso de disolventes y las condiciones heterogéneas en las que generalmente se han realizado las reacciones mostradas. Así, se han originando procesos sintéticos más eficientes y limpios, metodologías experimentales



Esquema 13.

más sencillas y con menores tiempos de reacción, y ambientalmente benignas.

Con base en todo lo anterior, es de esperar que la síntesis orgánica se siga viendo beneficiada con el uso de esta forma energética alternativa y que en un futuro seguramente serán más las publicaciones que la involucren como fuente de activación de las moléculas, debido a las ventajas químicas, ecológicas y económicas que representa su uso.

5. Referencias

Albert, A. y López-Moreno, J.F., *Diccionario de la contaminación*, DF, México: Centro de Ecología y Desarrollo, CECODES, 1994.

Alcerraca, G., Sanabria, R., Miranda, R., Arroyo, G. y Delgado, F., Preparation of benzyldene barbituric acids promoted by infrared irradiation, in the absence of solvent, *Synthetic Communications*, **30**, 1295-1301, 2000.

Anastas, P.T., Warner, J.C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, New York, USA: Oxford University Press, 1998.

Delgado, F., Tamariz, J., Zepeda, G., Landa, M., Miranda, R. y García, J., Knoevenagel condensation catalyzed by a Mexican bentonite using infrared irradiation, *Synthetic Communications*, **25**, 753-759, 1995.

Dvir, A., Milner, Y., Chomsky, O., Gilon, C., Gazit, A. y Levitzki, A., The inhibition of EGF-dependent proliferation of keratinocytes by tyrphostin tyrosine kinase blockers, *The Journal of Cell Biology*, **113**, 857-865, 1991.

Gómez, R., Osnaya, R., Zamora, I., Velasco-Bejarano, B., Arroyo, G., Ramírez-San Juan, E., Trujillo, J., Delgado, F. y Miranda, R., The Hantzsch ester production in a water-based biphasic medium, using infrared irradiation as the activating source, *Journal of the Mexican Chemical Society*, **51**(4), 181-184, 2007.

Gómez, R., Ramírez-San Juan, E., Miranda, R., Villalobos-Molina, R., Delgado, F., Osnaya, R. y Trujillo, J., Vasodilator effects of bis-dihydropyridines structurally related to Nifedipine, *Medicinal Chemistry*, **2**(5), 527-534, 2006.

Knoevenagel, E., Ueber eine darstellungsweise der glutarsäure, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **27**, 2345-2346, 1894.

Martínez, J., Velasco-Bejarano, B., Delgado, F., Pozas, R., Torres Domínguez, H.M., Trujillo, J., Arroyo, G.A. y Miranda, R., Eco-contribution to the chemistry of perezona, a comparative study, using different modes of activation and solventless conditions, *Natural Products Communications*, **3**(9), 1465-1468, 2008.

Noguez, O., García, A., Ibarra, C., Cabrera, A., Aceves, J.M. y Miranda, R., Green synthesis of bis-Biginelli esters, with vasodilatory effects, their mass spectrometric and physical studies, *Trends Organic Chemistry*, **aceptado**, 2009.

Noguez, O., Velasco-Bejarano, B., Riovalle-Morales, F., Francisco, B., Arroyo-Razo, G., Torres, J.M., Delgado, F. y Miranda, R., Design and construction of an infrared irradiation reactor, a mode to promote organic reactions, *OPPI Briefs*, **enviado**, 2009.



Figura 2.

Noguez-Córdova, M.O., Marcelino-Valencia, V., Rodríguez-Cabrera, H., Martín-Hernández, O., Martínez, J.O., Arroyo-Razo, G.A., Pérez-Flores, F.J. y Miranda, R., Eco-production of 3,4-dihydropyrimidones, under solventless conditions, using infrared irradiation as activating mode, *SYNLETT*, **enviado**, 2009.

Obrador, E., Castro, M., Tamariz, J., Zepeda, G., Miranda, R. y Delgado, F., Knoevenagel condensation in heterogeneous phase catalyzed by IR radiation and tonsil actisil FF, *Synthetic Communications*, **28**, 4649-4663, 1998.

Osnaya, R., Arroyo, G., Parada, L., Delgado, F., Trujillo, J., Salmón, M. y Miranda, R., Biginelli vs. Hantzsch esters study under infrared radiation and solventless conditions, *Arkivoc*, **xi**, 112-117, 2003.

Penieres, G., Aceves, J.M., Flores, A., Mendoza, G., García, O. y Álvarez, C., Comparative study of epsilon-Caprolactam synthesis using different energy sources and natural clay as catalyst, *Heterocyclic Communications*, **3**, 507-508, 1997.

Penieres, G., García, J.G., Gutiérrez, J.L. y Álvarez, C., Infrared assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes, *Green Chemistry*, **5**, 337-339, 2003.

Shiraishi, T., Owada, M.K., Tatsuka, M., Yamashita, Y. y Kaunaga, T., Specific inhibitors of tyrosine-specific protein kinases: properties of 4-hydroxycinnamide derivatives in vitro, *Cancer Research*, **49**, 2374-2378, 1989.

Shu-Xiang, W., Shao-Bo, G., Ming-Zhu, G., Ji-Tai, L. y Yun-Fei, D., Infrared irradiation synthesis of substituted 5-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoline derivatives under solvent-free conditions, *E-Journal of Chemistry*, **3**, 159, 2006.

Varma R.S., Solvent-free organic synthesis, using supported reagents and microwave irradiation, *Green Chemistry*, **1**, 43-55, 1999.

Vázquez, M.A., Landa, M., Reyes, L., Miranda, R., Tamariz, J. y Delgado, F., Infrared irradiation: effective promoter of N-benzyldeneanilines under solventless conditions, *Synthetic Communications*, **34**, 2705-2718, 2004.

Velasco, B., Sánchez, L., García, J.G., Miranda, R., Álvarez, C., y Penieres, G., Diindolylmethane derivatives as apoptosis inducers in L5178Y cells, *Journal of the Mexican Chemical Society*, **52**, 224-228, 2008.