

VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica

Programa de Doctorado:

Química Orgánica en la Industria Químico-Farmacéutica



Intermedios Reactivos en CO₂sc

Memoria que, para optar al grado de Doctor en Química por la Universidad de Valencia, presenta

Thais Delgado Abad

Dirigida por:

Dr. Gregorio Asensio Aguilar

Dra. María Elena González Núñez

Valencia, 2015

Dr. Gregorio Asensio Aguilar, Catedrático de la Universidad de Valencia adscrito al Departamento de Química Orgánica;

Dra. María Elena González Núñez, Profesora titular de la Universidad de Valencia adscrita al Departamento de Química Orgánica

CERTIFICAN:

Que Dña. Thais Delgado Abad ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada:

Intermedios Reactivos en CO₂sc

dentro del Programa de Doctorado 325, titulado "Química Orgánica en la Industria Químico-Farmacéutica", y autorizan la presentación de la correspondiente memoria en el Departamento de Química Orgánica, para que se cumplan los trámites reglamentarios para la obtención del título de Doctor en Química.

A efectos oportunos, expiden y firman la presente autorización:

Fdo.: Gregorio Asensio Aguilar

Fdo.: María Elena González Núñez

El trabajo correspondiente a la presente Memoria ha sido financiado con fondos de la Generalitat Valenciana (ACOMP/2012/217), del Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2010-21172), del ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2013-47180-P) y del Ministerio de Ciencia y Tecnología (CSD2007-0006). Agradezco al Ministerio de Educación y Ciencia la beca concedida para la realización de la Tesis Doctoral.

Indice

Resumen	3
1. Introducción.....	5
1.1 Historia.....	7
1.2 CO ₂ sc: propiedades.....	8
1.3 CO ₂ sc como disolvente: parámetros de polaridad.....	11
1.4 CO ₂ sc: estructura e interacciones disolvente-disolvente	13
1.5 Disoluciones en CO ₂ sc: fluctuaciones de densidad e interacciones soluto-disolvente.....	17
1.6 Reacciones en CO ₂ sc.....	25
1.6.1 Reacciones en CO ₂ sc con elevado carácter polar.....	29
2. Objetivos.....	37
3. Resultados y Discusión.....	39
3.1 Capítulo 1.....	43
3.1.1 Introducción.....	43
3.1.2 Resumen de Resultados y Discusión.	60
3.1.3 Conclusiones.....	70
3.2 Capítulo 2.....	73
3.2.1 Resultados y discusión.....	73
3.2.2 Conclusiones.....	91
3.3 Capítulo 3.....	95
3.3.1 Introducción.....	95
3.3.2 Resultados y Discusión.....	100
3.3.3 Conclusiones.....	109
4. Bibliografía.....	111

5.	Parte experimental.....	127
6.	Material Suplementario.....	153

Resumen

Dióxido de carbono supercrítico (CO_2sc) es un medio de reacción alternativo que se considera similar a *n*-pentano o tetracloruro de carbono. Los parámetros de polaridad caracterizan a CO_2sc como apolar ($E_{\text{T}}^{\text{N}}(200 \text{ bar}) = -0.053$), con baja constante dieléctrica ($\epsilon_{(200 \text{ bar})} = 1.5$) y sin capacidad para aceptar puentes de hidrógeno ($\beta = 0$), aunque estas características contrastan con su capacidad disolvente frente a determinados sustratos, particularmente compuestos fluorados, y sus interacciones con los grupos funcionales básicos de moléculas orgánicas, como grupos carbonilo o hidroxilo. El estudio de reacciones orgánicas fuertemente sensibles al disolvente en CO_2sc descrito en el presente trabajo de investigación ha revelado propiedades como disolvente que son inesperadas para los parámetros habituales de polaridad definidos para este medio. Así, CO_2sc promueve reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ de halogenuros de alquilo terciarios y secundarios bencílicos y permite la observación de la química característica de los carbocationes intermedios, como reacciones de Friedel-Crafts con 1,3-dimetoxibenceno, transferencia de hidruro con trietilsilano, intercambio de halógenos o reordenamientos. La viabilidad de las reacciones de bromación electrofílica no catalizada de sistemas aromáticos débilmente activados en CO_2sc demuestra la capacidad ionizante y disociante de este medio, que resulta tan efectivo como ácido trifluoroacético acuoso en la bromación de benceno. La capacidad de CO_2sc para promover la ionización de enlaces covalentes polarizados y la disociación del par iónico resultante, así como para evitar interacciones con intermedios fuertemente electrofílicos, se atribuye al elevado momento cuadrupolar y el carácter ácido pero no básico de Lewis de CO_2 . La capacidad ionizante y disociante de CO_2sc se ve fuertemente afectada por bases de Lewis presentes en el medio de reacción. El estudio de este fenómeno se llevó a cabo mediante reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ de halogenuros de alquilo en CO_2sc en presencia de alcoholes. Los resultados mostraron que la solvatación preferente del alcohol frente al sustrato es el origen de las interferencias observadas en el curso de la reacción.

Summary

Supercritical carbon dioxide ($scCO_2$) is an alternative solvent which is generally considered as similar to *n*-pentane or carbon tetrachloride. Polarity parameters describe $scCO_2$ as a non-polar solvent ($E_T^N(200\text{ bar}) = -0.053$), with low dielectric constant ($\epsilon_{(200\text{ bar})} = 1.5$), and no hydrogen bond acceptor ($\beta = 0$), though these characteristics contrast with the ability of $scCO_2$ to dissolve solutes carrying structural motifs, such as perfluorinated compounds, and to exert significant interactions with basic functions, such as carbonyl or hydroxyl groups. The study of strongly solvent-sensitive chemical reactions in $scCO_2$ described in this research work has revealed solvent properties which are unexpected for the standard polarity parameters defined for this medium. Thus, $scCO_2$ promotes S_N1 reactions of tertiary and secondary benzylic alkyl halides and allows to observe the chemistry of the carbocation intermediates, such as Friedel-Crafts reactions with 1,3-dimethoxybenzene, hydride-abstraction with triethylsilane, halogen exchange reactions, and rearrangements. The viability of uncatalyzed aromatic electrophilic bromination of weakly activated aromatics in $scCO_2$ further supports the ionizing and dissociating abilities of this medium, whose effectivity in the uncatalyzed bromination of benzene is matched only by aqueous trifluoroacetic acid. The ability of $scCO_2$ to promote the ionization of polarized covalent bonds and the dissociation of the resulting ion pair, and to avoid interactions with the strongly electrophilic reaction intermediates, derive from the strong quadrupolar moment and acid but non-basic character of carbon dioxide. The ionizing and dissociating ability of $scCO_2$ strongly depends on the presence of Lewis bases in the reaction medium. This phenomenon was studied by using S_N1 reaction of alkyl halides in $scCO_2$ in the presence of alcohols, which have revealed preferential solvation of alcohols compared with substrates as the origin of the interferences observed in the reaction course.

Introducción

1. Introducción

1.1 Historia

El término fluido supercrítico¹ (FSC) define el estado de un compuesto, mezcla o elemento por encima de su presión crítica (P_C) y de su temperatura crítica (T_C). La Figura 1 muestra el diagrama de fases de CO_2 donde los valores críticos T_C y P_C son $31.1\text{ }^\circ\text{C}$ y 73.8 bar , respectivamente. Puesto que la curva de fusión se extiende por encima de la región supercrítica, un incremento de la presión por encima de este límite provoca su condensación en un sólido. En el caso de CO_2 la presión necesaria para condensar CO_2 a la temperatura crítica es 5700 bar .

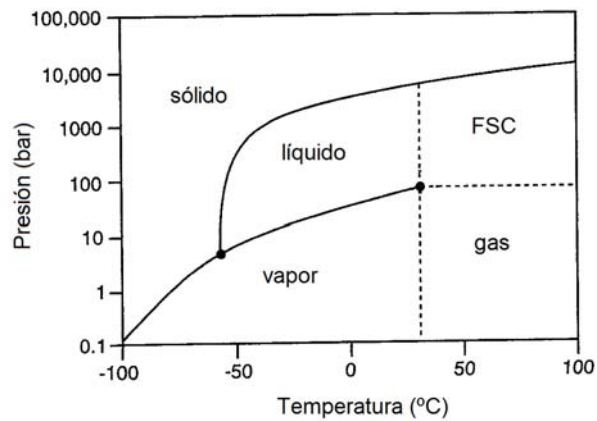


Figura 1. Diagrama de fases de CO_2 : $P_C = 73.8\text{ bar}$, $T_C = 31.1\text{ }^\circ\text{C}$.

La situación del punto crítico varía mucho de unos compuestos a otros (Tabla 1). Así, los hidrocarburos de hasta seis átomos de carbono tienen presiones críticas cercanas a los 45 bar incrementándose la temperatura crítica conforme aumenta el peso molecular. Por otra parte, el aumento de polaridad de los compuestos se traduce en un aumento de la energía necesaria para vencer las fuerzas intermoleculares del líquido y vaporizarlo. En consecuencia, la curva de vaporización se extiende hasta temperaturas más altas y la temperatura crítica aumenta. Así, por ejemplo, el agua, a pesar de su bajo peso molecular, tiene una temperatura crítica de $374.0\text{ }^\circ\text{C}$ debido a las interacciones por puente de hidrógeno.

Tabla 1. Valores críticos de diversas sustancias.

FSC	T _c (°C)	P _c (bar)	FSC	T _c (°C)	P _c (bar)
dióxido de carbono	31.1	73.8	propano	96.7	42.5
metano	-82.6	46.0	etilendiamina	320.0	62.8
metanol	239.5	80.8	<i>n</i> -pentano	196.6	33.7
dimetil éter	126.9	54.0	agua	374.0	220.6

1.2 CO_{2sc}: propiedades

Las propiedades de los fluidos supercríticos² son, en general, intermedias entre las de un gas y las de un líquido y varían con la presión y la temperatura sin mostrar discontinuidades (Tabla 2). Este carácter modificable de las propiedades del medio ofrece interesantes oportunidades de aplicación en distintos procesos. El medio supercrítico más utilizado en procesos de extracción o de síntesis es CO_{2sc} debido a sus accesibles condiciones críticas, su carácter no tóxico, no mutagénico, no carcinogénico, no inflamable y termodinámicamente estable. Los datos que se exponen a continuación se refieren, salvo otra indicación, a CO_{2sc}.

Tabla 2. Propiedades de los fluidos supercríticos comparadas con las de los líquidos y los gases.

Propiedad	Gas	FSC	Líquido
Densidad (g cm ⁻³)	10 ⁻³	0.1-1	1
Difusividad (cm ² s ⁻¹)	10 ⁻¹	10 ⁻³ -10 ⁻⁴	<10 ⁻⁵
Viscosidad (g cm ⁻¹ s ⁻¹)	10 ⁻⁴	10 ⁻³ -10 ⁻⁴	10 ⁻²

Las propiedades solvatantes de un fluido están muy relacionadas con su densidad. En el caso de los fluidos supercríticos la densidad aumenta de forma continuada con la presión. El cambio es drástico en las inmediaciones del punto crítico y se hace más gradual a presiones mayores (Figura 2). Por ejemplo, para valores de temperatura reducida³ (T_r) entre 0.9 y 1.2, un incremento de 1 unidad en la presión reducida³ (P_r) provoca un cambio en la densidad reducida³ (ρ_r) de 0.1 a 2.5, similares a los de un gas y los de un líquido, respectivamente (Figura 3a).

El poder solvatante de CO_2sc es directamente proporcional a su densidad de manera que el parámetro de Hildebrand^{4,5} depende de la presión, oscilando entre 1 y 8 en el intervalo de presiones de 70-200 bar (Figura 2).

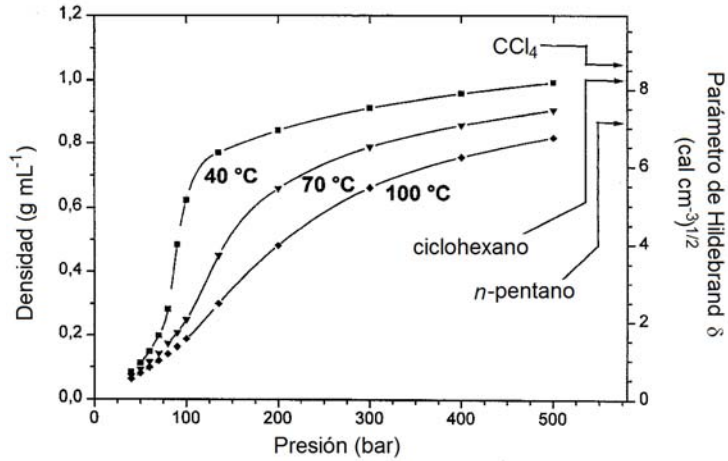


Figura 2. Densidad y poder solvatante de CO_2sc en función de la presión y la temperatura.

La constante dieléctrica (ϵ) es uno de los parámetros ajustables de los fluidos supercríticos que afectan a su capacidad como disolventes. La constante dieléctrica varía con la presión de forma similar a la densidad, si bien la magnitud del cambio es mayor para los fluidos más polares (Figura 3b). Así, por ejemplo, la constante dieléctrica del agua disminuye desde 87.7 hasta 6 al pasar de condiciones normales a las condiciones críticas mientras que en el caso de CO_2 apenas varía en un intervalo extenso de presión.

Las propiedades de transporte de los fluidos supercríticos son más próximas a las de un gas que a las de un líquido (Tabla 2) y pueden modificarse también mediante cambios de presión o temperatura. Así, la difusividad de CO_2sc es entre 1 y 2 órdenes de magnitud superior a la de un disolvente convencional en el intervalo 70-200 bar de presión y 40-100 °C de temperatura (Figura 3c). La viscosidad de CO_2sc es también inferior a la de un líquido en toda la región supercrítica (Figura 3d). Incluso a presiones entre 300 y 400 bar la viscosidad es

Introducción

de 0.09 cP, un orden de magnitud inferior al valor propio de un líquido. Estas características son de gran interés para su aplicación en procesos de extracción, cromatografía o catálisis heterogénea.

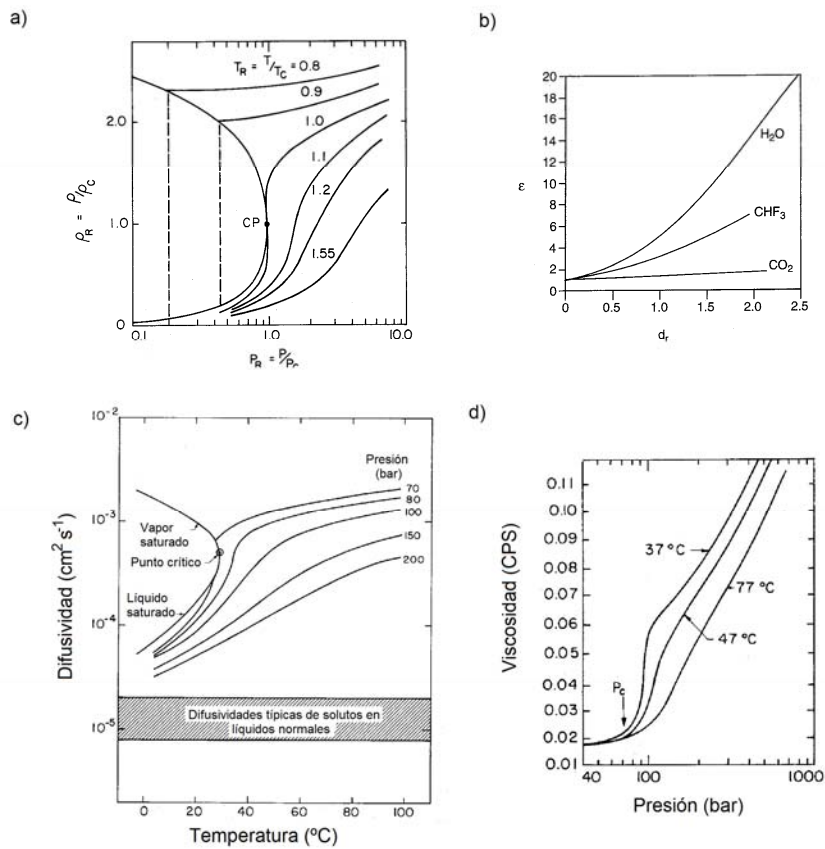


Figura 3. Variación de a) la densidad reducida en las proximidades del punto crítico; b) la constante dieléctrica en función de la densidad reducida; c) la difusividad con la temperatura y d) la viscosidad con la presión.

Las propiedades macroscópicas ajustables de CO_2sc , sus condiciones críticas fácilmente accesibles, su carácter inerte, no tóxico, no mutagénico, no carcinogénico, no inflamable, y su bajo coste, han propiciado el desarrollo de numerosas aplicaciones en procesos de extracción^{2a,6} y cristalización,⁷ particularmente para el tratamiento de compuestos termolábiles, en la síntesis y procesado de polímeros,⁸ síntesis y dispersión de nanopartículas,⁹ y procesado de distintos materiales. Aunque las posibilidades de CO_2sc como disolvente alternativo para reacciones químicas se han investigado extensamente en el contexto de la Química Verde, sus propiedades disolventes a nivel microscópico no son todavía bien comprendidas.

1.3 CO_2sc como disolvente: parámetros de polaridad

En general, CO_2sc se considera como un disolvente apolar similar a hidrocarburos saturados o tetracloruro de carbono, con los que comparte momento dipolar cero y baja constante dieléctrica. Sin embargo, las propiedades de CO_2sc como soluto y disolvente difieren en ocasiones de las expectativas basadas en estos parámetros. Por ejemplo, la baja solubilidad en CO_2sc de hidrocarburos saturados con cadenas más largas de 12 átomos de carbono,¹⁰ la mayor solubilidad en agua de CO_2 comparado con monóxido de carbono CO , o la elevada solubilidad de compuestos fluorocarbonados en CO_2sc ¹¹ son indicativas de la capacidad de CO_2 para establecer interacciones polares con solutos y disolventes.

La polaridad de CO_2sc ha sido determinada mediante medidas solvatocrómicas empleando distintas escalas empíricas de polaridad. Los parámetros de Dimroth-Reichardt ($E_T(30)$), que mide la magnitud de las interacciones soluto-disolvente, y de KamLet-Taft (π^*), que mide la relación dipolaridad/polarizabilidad de un disolvente,¹² varían con la presión oscilando $E_T(30)$ entre 30 y 32 Kcal mol^{-1} y π^* entre -0.05 y -0.48 en el intervalo de 74-200 bar. Estos valores son similares a los medidos para disolventes como hexano, ciclohexano, tetracloruro de carbono o disulfuro de carbono. El valor de E_T^N , que estima la capacidad del disolvente de establecer interacciones no específicas (interacciones soluto-disolvente que promedian en la totalidad de la cavidad del

Introducción

soluto y consideran el disolvente como un continuo polarizable) y específicas (interacciones soluto-disolvente localizadas y direccionales como dipolo-dipolo, carga-dipolo, puentes de hidrógeno) con el soluto, para CO_2sc varía entre los valores -0.068 y 0.116 dependiendo de la densidad.^{12,13}

Los parámetros de KamLet-Taft, α y β , que miden la capacidad de donación y aceptación de puentes de hidrógeno respectivamente,¹⁴ han sido establecidos como aproximadamente cero para CO_2sc a 44.85 °C y en un rango de presión de 981-2795 bar. En base a estos parámetros, CO_2sc es considerado como un disolvente incapaz de intervenir en la formación de puentes de hidrógeno.

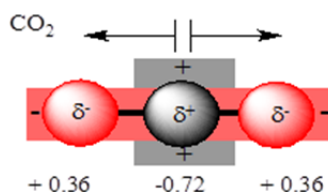
El coeficiente de difusión¹⁵ en CO_2sc ha sido estudiado mediante métodos de simulación molecular-dinámico *ab initio* y métodos de simulación molecular Car-Parrinello, determinándose su valor en $2.29 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ y $2.17 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$, respectivamente. Mediante la técnica de dispersión de Taylor-Aris,¹⁶ se ha comprobado que el coeficiente de difusión para distintos alcanos (*n*-butilbenceno, *n*-pentilbenceno, 1-fenilhexano, 1-feniloctano y 1-fenildodecano) que no forman puentes de hidrógeno, disminuye al aumentar su tamaño y peso.

Las propiedades macroscópicas que definen a CO_2sc como disolvente establecen que es un medio no polar, con nula capacidad de formación de puentes de hidrógeno. Sin embargo, los datos experimentales plantean discrepancia con sus propiedades macroscópicas, indicando que CO_2 ejerce interacciones intermoleculares significativas que no son detectadas con los ensayos solvatocrómicos convencionales.

En los siguientes apartados se describen las interacciones moleculares disolvente-disolvente y disolvente-soluto en CO_2sc y sus consecuencias en la estructura del medio.

1.4 CO₂sc : estructura e interacciones disolvente-disolvente

La molécula de CO₂ es lineal, con longitud de enlace C-O 1.167 Å, y distancia O-O de 2.33 Å, y muy baja polarizabilidad, 17.19 a.u.¹⁷ Aunque CO₂ posee momento dipolar cero, es una molécula lineal con dipolos de enlace orientados en direcciones opuestas, que dan lugar a un momento cuadrupolar elevado de -14.3×10^{40} Cm² (Figura 4).¹⁸ La deslocalización de los pares de electrones de los átomos de oxígeno sobre el grupo carbonilo adyacente da origen a la baja basicidad de Lewis de CO₂ y a su reducida afinidad protónica (130.9 kcal mol⁻¹).¹⁹



Momento cuadrupolar -14.3×10^{40} Cm²

Figura 4. Representación del momento cuadrupolar de la molécula de CO₂sc.

La distribución de carga parcial negativa sobre los átomos de oxígeno y carga parcial positiva sobre el átomo de carbono central, es complementaria y comparable a la que presenta la molécula de agua (Figura 5), si bien la geometría y la naturaleza de los átomos implicados son diferentes para ambos compuestos. Esta observación indica que, si bien la suma vectorial de los dipolos de enlace de CO₂ es cero, esta circunstancia no debe ser relevante para el establecimiento de interacciones intermoleculares disolvente-disolvente.

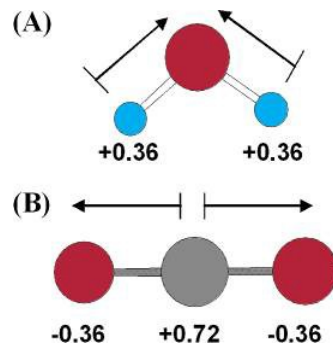


Figura 5. Dipolos de enlace y cargas atómicas (CHELPG) en los átomos individuales de (A) H₂O y (B) CO₂.

En relación con las interacciones intermoleculares en CO₂sc, cabe señalar que fluidos a presión y temperaturas superiores a sus valores críticos son compresibles, es decir, no llegan a condensarse en una fase líquida por incremento de la presión. Dado que el proceso de compresión supone un incremento de la densidad del fluido, una compresibilidad elevada significa que el cambio de energía libre asociado al incremento de densidad es pequeño. A nivel microscópico, este fenómeno supone que el cambio de energía libre asociado a una fluctuación de densidad en el seno del fluido es bajo, ya que el aumento de entropía debido a la transición de una molécula aislada a una región de densidad más alta, se compensa con la estabilización que proporciona un mayor número de interacciones intermoleculares favorables. Esta circunstancia origina fluctuaciones de densidad en estos medios. En la Figura 6 se ilustran las fluctuaciones de la densidad local en el seno de un fluido supercrítico en dos dimensiones. El intervalo o tamaño de las regiones con distinta densidad se hace evidente a nivel macroscópico cuando se alcanza el punto crítico y se forman dos fases.

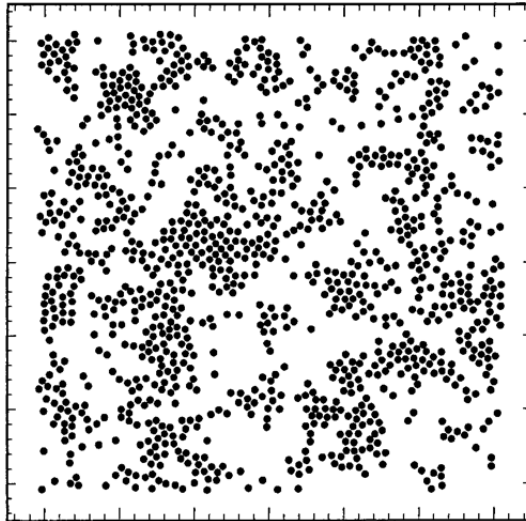


Figura 6. Modelo teórico de la configuración en dos dimensiones de las fuerzas Lennard-Jones de un fluido supercrítico a T_r 1.17 y ρ_r 0.86.

En el régimen compresible, donde el intervalo o tamaño de las regiones de alta y baja densidad es de magnitud mesoscópica (escala que incluye un millar de moléculas del medio y que permite estudiar propiedades promedio como densidad y carga de un material), el entorno microscópico alrededor de una molécula específica de CO_2 o de soluto en un instante particular dependerá de la región en la que ésta reside. Análogamente, el microentorno de un soluto probablemente difiera del entorno macroscópico promedio, denominado generalmente como seno del disolvente. En un medio compresible, las moléculas de soluto pueden alterar significativamente la densidad del disolvente en su entorno. Las consecuencias de estas interacciones se describen en el siguiente apartado.

Las interacciones intermoleculares y la estructura de CO_2sc a distintos valores de presión han sido objeto de estudios mediante difracción de rayos X^{20} y de neutrones,²¹ espectroscopía Raman,²² RMN,²³ y simulaciones teóricas de dinámica molecular *ab initio*.²⁴ Los resultados han establecido dos geometrías principales para las interacciones intermoleculares en CO_2sc . La primera de ellas supone una geometría en forma de T ligeramente distorsionada, donde el átomo de carbono de una de las moléculas de CO_2 interactúa con el átomo de oxígeno de la segunda, situada en el plano ecuatorial de la primera (Figura 7a), con una

distancia entre los átomos de carbono y oxígeno del orden de 3.2 Å. En la segunda geometría las moléculas de CO₂ adoptan una disposición paralela y ligeramente desplazada para aproximar sus respectivos átomos de carbono y oxígeno con densidades de carga opuestas (Figura 7b).

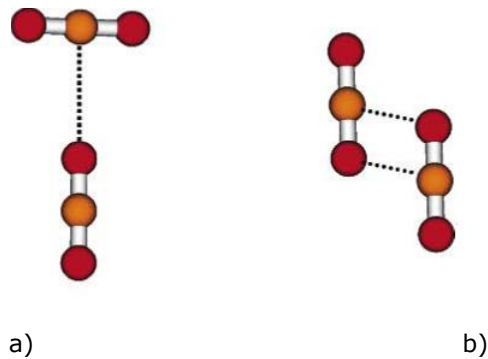


Figura 7. Geometrías optimizadas para a) configuración en forma de T distorsionada, y b) disposición paralela y ligeramente desplazada del dímero de CO₂.¹⁸

Tomando como referencia una molécula de CO₂, las moléculas vecinas más próximas adoptan predominantemente una geometría en forma de T, mientras que la geometría paralela desplazada se va haciendo más importante al aumentar la distancia. El aumento de la presión incrementa la estructura y el número de moléculas en la primera esfera de coordinación de cada molécula de CO₂, y su geometría se hace similar a la observada para CO₂ sólido (Figura 8). En particular, se han observado ligeras desviaciones en el ángulo O-C-O y en la longitud C-O que dan lugar a un momento dipolar molecular instantáneo distinto de cero (0.15-0.26 D). Las moléculas de CO₂ polarizadas y distorsionadas por estas interacciones disolvente-disolvente ejercen interacciones más fuertes con otras moléculas de CO₂ dando lugar a agregaciones y a fluctuaciones de densidad.

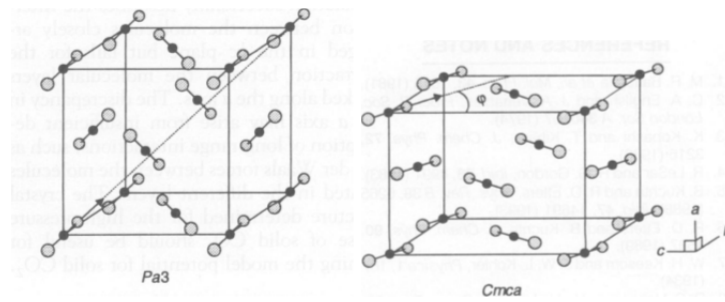


Figura 8. Representación de CO₂ sólido.

1.5 Disoluciones en CO₂sc: fluctuaciones de densidad e interacciones soluto-disolvente

La presencia de solutos en un fluido supercrítico puede alterar la distribución de densidad en el medio.²⁵ Las primeras evidencias de este fenómeno surgieron con la medida de los volúmenes molares parciales de distintos solutos en medios supercríticos, que mostraron valores extremadamente grandes y negativos.²⁶ Posteriormente, las propiedades locales de los medios supercríticos se estudiaron mediante medidas espectroscópicas de moléculas cuyas líneas espectrales se desplazan en respuesta a las propiedades del disolvente,²⁷ como por ejemplo, espectros de absorción UV-visible^{28a-j} e infrarrojo,^{28k-m} EPR,^{27b,28n-p} emisión de fluorescencia,^{28b,h,q-t} o RMN, entre otros. Los resultados mostraron que las magnitudes observadas correspondían a una densidad del disolvente mayor que la establecida para el medio supercrítico en las condiciones de trabajo, indicando la existencia de una región de alta densidad de disolvente alrededor del soluto (Figura 9). Algunos estudios mostraron también que determinados solutos dan lugar a volúmenes molares parciales positivos que indicaban una densidad de disolvente alrededor del soluto menor que para la masa del disolvente,²⁹ aunque estos casos son menos comunes. El aumento de la densidad local del disolvente alrededor del soluto surge principalmente de las interacciones directas soluto-disolvente. Las interacciones soluto-soluto también dan lugar a fluctuaciones en la distribución del soluto en el seno de la disolución que también se detectan experimentalmente.^{28d,e,30} Estas regiones de densidad aumentada alrededor de las moléculas de soluto en un fluido supercrítico se denominan “clusters”, aunque esta terminología ha sido cuestionada puesto que sugiere una agregación estable de un

cierto número de moléculas de disolvente, cuando en realidad se trata de un fenómeno dinámico más próximo al concepto de esfera de solvatación.

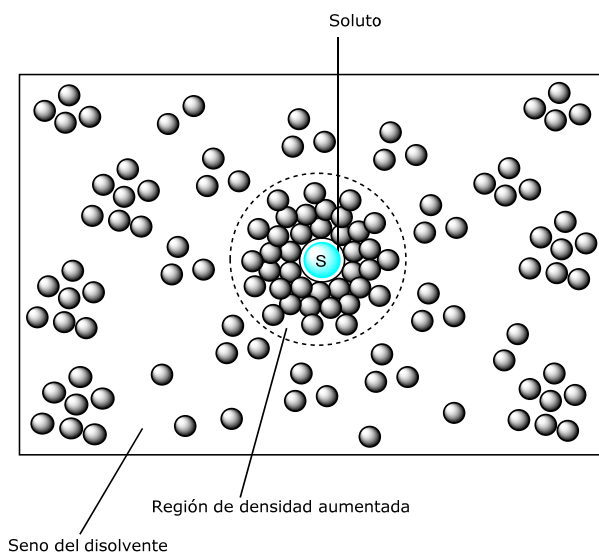
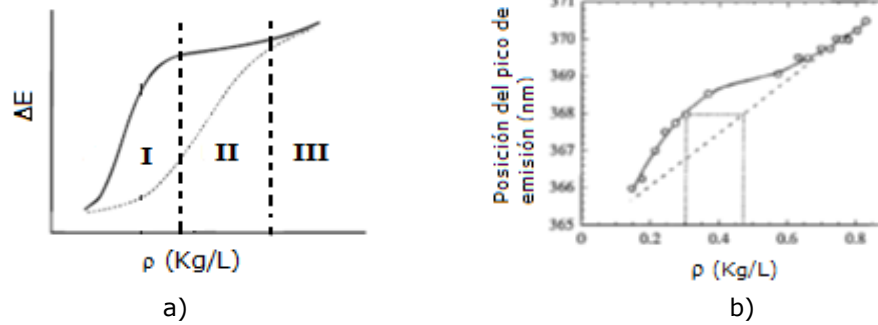


Figura 9. Representación del efecto de moléculas de soluto en el seno de CO_2sc .

El incremento de la densidad local alrededor de solutos que ejercen interacciones atractivas con el disolvente depende de la densidad del medio supercrítico, y esta relación da lugar a una dependencia característica entre los desplazamientos espectroscópicos u otras magnitudes observables experimentalmente con la presión o la densidad del medio supercrítico.^{27b,28n, 31} La Figura 10 muestra la variación observada de la energía de solvatación del soluto en función de la densidad del seno del disolvente y el comportamiento esperado para la misma densidad (Figura 10a), y la posición del pico de emisión de fluorescencia de antraceno en CO_2sc en un intervalo de densidades reducidas 0.3-1.8 comparado con la tendencia prevista para la densidad del seno del disolvente (Figura 10b).^{28b}



Figuras 10. a) Variación de la energía de solvatación del soluto observada en función de la densidad de un fluido supercrítico (línea sólida) y comportamiento esperado para la densidad del medio (línea discontinua); b) Emisión fluorescente de antraceno en CO_2sc a distintas densidades del fluido experimental (línea sólida) y estimada (línea discontinua).

Este comportamiento es cualitativamente similar para todos los sistemas soluto-disolvente con interacciones atractivas. Los resultados descritos definen una primera región a densidades del disolvente bajas en la que se observa un rápido incremento de la magnitud observada (Figura 10, zona I), seguida de una región de relativa invariancia a densidades superiores a la densidad crítica (Figura 10, zona II) y, posteriormente, una región de incremento suave de la magnitud observada cuando la densidad local se aproxima a la densidad del seno del disolvente (Figura 10, zona III). El origen de la invariancia observada en la región media (Figura 10, zona II) se debe a que la compresibilidad del disolvente a baja presión/densidad permite la formación de regiones de densidad aumentada que completan las primeras esferas de solvatación del soluto. El posterior incremento de la presión/densidad no altera significativamente esta densidad local hasta que la densidad del disolvente comience a exceder la densidad local. El posterior incremento en la magnitud observada debe surgir de la compresión de la esfera de disolvente local por el fluido externo conforme el seno del disolvente alcanza densidades similares a una fase líquida.

La escala de tiempo para la persistencia de las moléculas de disolvente en la región de densidad local aumentada alrededor del soluto es un factor importante para evaluar eventuales efectos del medio supercrítico sobre la velocidad o selectividad de una reacción química. Los estudios de simulación de dinámica molecular han permitido establecer una vida media de 1-10 ps para los "clusters" o esferas de solvatación en medios supercríticos.³² Estas estimaciones se confirmaron experimentalmente en los estudios de algunas reacciones controladas por difusión, como la formación y emisión de excímeros de pireno en CO_2sc ,³³ las reacciones de intercambio de espín de radicales nitroxilo en etano, hexano y metanol supercríticos,³⁴ y la aniquilación triplete-triplete de benzofenona en CO_2sc , etano y fluoroforno supercríticos. Estos resultados muestran que las regiones de densidad local aumentada alrededor del soluto (*clusters*) en medios supercríticos no interfieren en el proceso de difusión, de acuerdo con la gran diferencia en sus respectivas escalas de tiempo. Las moléculas de disolvente que forman parte de la esfera de solvatación del soluto se intercambian con moléculas de disolvente muy rápidamente y son prácticamente indiferentes al lento movimiento de las moléculas de soluto.

Las interacciones soluto-disolvente son claves para la aplicación de CO_2sc como medio de extracción o de procesos químicos. Etanol es quizá el aditivo más extensamente utilizado³⁵ para modificar las propiedades disolventes de CO_2sc y, por ello, las interacciones etanol- CO_2 han sido objeto de amplia investigación desde los puntos de vista espectroscópico³⁶ y teórico.³⁷ Los resultados han puesto en evidencia interacciones ácido-base de Lewis entre el átomo de oxígeno del alcohol con el átomo de carbono de CO_2 , y la formación de puente de hidrógeno entre el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo y el átomo de oxígeno de CO_2 (Figura 11).

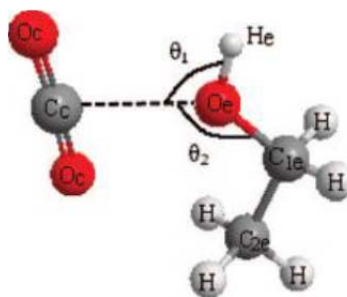


Figura 11. Ilustración de la interacción ácido-base de Lewis entre las moléculas de etanol y de dióxido de carbono.

La interacción ácido-base de Lewis provoca una considerable desviación de la linealidad en la molécula de CO_2 , que puede atribuirse a la deslocalización de la densidad electrónica sobre los átomos de oxígeno de CO_2 .³³ Por otra parte, la interacción ácido-base de Lewis etanol- CO_2 incrementa la densidad de carga positiva sobre el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo, lo que favorece la interacción por puente de hidrógeno entre ambas especies. La existencia de interacciones atractivas etanol- CO_2 da lugar a fluctuaciones de densidad en las inmediaciones de las moléculas de soluto, ya que las moléculas de CO_2 polarizadas por el soluto ejercen interacciones con otras moléculas de CO_2 más fuertes que las moléculas de CO_2 no perturbadas, dando así lugar a una esfera de solvatación con una densidad más alta que en el seno del disolvente. El estudio de disoluciones de etanol en CO_2sc mediante RMN- ^1H ha puesto de manifiesto que el aumento en la densidad local alrededor de las moléculas de etanol sigue la misma dependencia de la densidad en el seno del disolvente descrita anteriormente (Figura 12).^{36a}

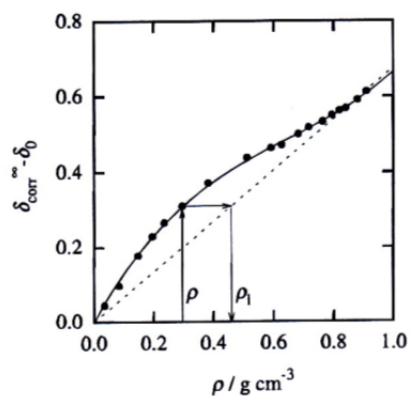


Figura 12. Densidad local de CO₂ alrededor de etanol a 313.3 K (línea sólida) y en función de la densidad del medio (línea punteada).

Por otra parte, la interacción etanol-CO₂ y la esfera de solvatación que ésta genera bloquea las interacciones por puente de hidrógeno etanol-etanol en disoluciones diluidas ($\chi < 0.5$), aunque la formación de agregados soluto-soluto aumenta al disminuir la temperatura al incrementar la fracción molar de etanol en CO₂sc (Figura 13).^{36d}

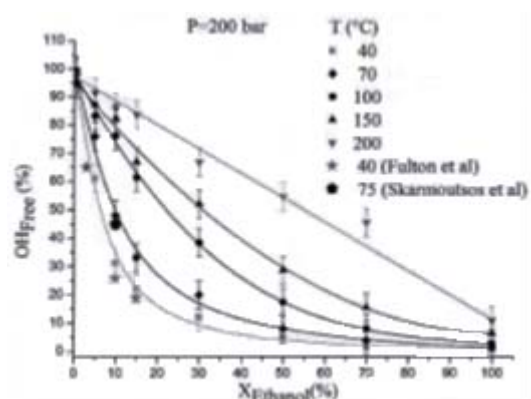
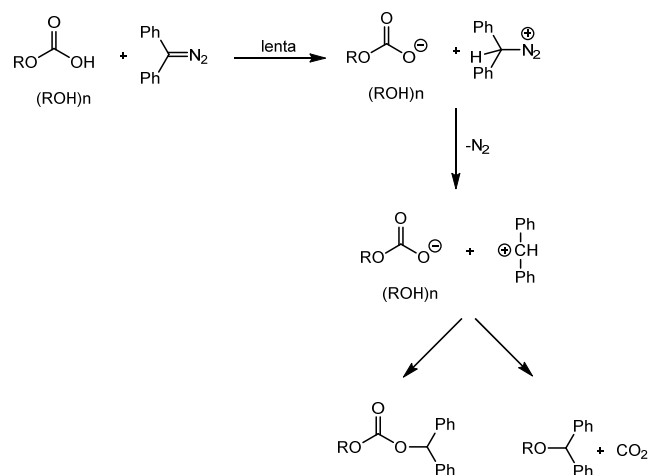


Figura 13. Evolución del porcentaje de grupos OH libres en función de la fracción molar de etanol a la presión de 200 bar.

Introducción

En el caso de dioles, la interacción con CO_2sc puede dar lugar a la ruptura de los puentes de hidrógeno intermoleculares como se ha descrito para etilenglicol, o a su reforzamiento, en el caso de 1,4-butanodiol.^{34g} Por otra parte, el incremento de la densidad de carga positiva sobre el átomo de hidrógeno como consecuencia de la interacción con CO_2 , incrementa el carácter ácido del grupo hidroxilo dando lugar a una reactividad exaltada frente a diazocompuestos que se observa en CO_2sc o en disoluciones de CO_2 en el alcohol correspondiente (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de ácido alquilcarbónico con difenildiazometano.

Los compuestos carbonílicos ejercen también interacciones atractivas con CO_2sc . Así, estudios de espectroscopía infrarroja pusieron de manifiesto interacciones intermoleculares específicas entre CO_2 y polimetilmetacrilato que justifican la dilatación anómala de este polímero en CO_2sc .^{18b} La naturaleza ácido-base de Lewis de la interacción entre el átomo de oxígeno carbonílico del grupo éster y el átomo de carbono de CO_2 se confirmó mediante cálculos *ab initio*.³⁸ Los cálculos teóricos *ab initio* también indicaron la existencia de este tipo de interacción entre acetaldehído y acetato de metilo con CO_2 , asociada con una interacción por puente de hidrógeno débil entre los enlaces C-H adyacentes y uno de los átomos de oxígeno de la molécula de CO_2 coordinada (Figura 14),³⁹ que se

confirmaron experimentalmente mediante espectroscopía Raman, IR y RMN.⁴⁰ Observaciones análogas han sido descritas para las interacciones de CO₂ con fenol⁴¹, β-dicetonas,⁴² policetonas,⁴³ y amidas.⁴⁴ La importancia de las interacciones entre grupos carbonilo y CO₂ se confirmaron con el hallazgo de la elevada solubilidad de carbohidratos poliacetilados en CO₂ líquido y CO_{2sc}, un resultado inesperado en función de los parámetros establecidos para CO_{2sc} como disolvente.⁴⁴

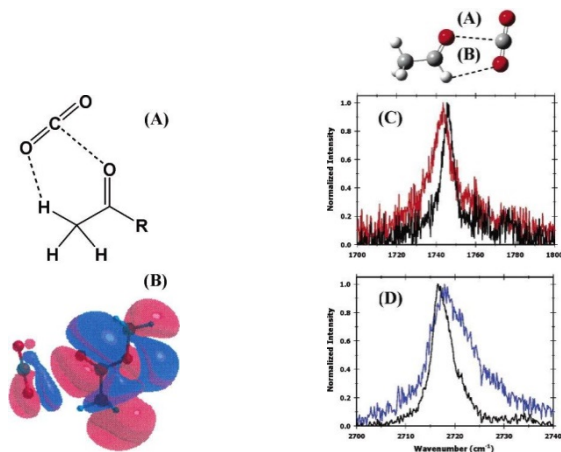


Figura 14. Interacciones cooperativas acido-base de Lewis y enlace de hidrógeno entre acetaldehído y dióxido de carbono (A); Orbital molecular ocupado de mayor energía del complejo acetato de metilo-CO₂ (B); Espectro Raman de acetaldehído en las regiones de vibración del grupo carbonilo (C) y del enlace C-H (D) en He presurizado (líneas negra y roja) y CO₂ (líneas negra y azul).

Por otra parte, la elevada solubilidad de los compuestos perfluorados en CO_{2sc} ha propiciado investigaciones teóricas y experimentales sobre la naturaleza de las interacciones soluto-disolvente.⁴⁶ Los resultados, sin embargo, no han permitido establecer claramente la naturaleza específica o inespecífica de las interacciones intermoleculares en estos casos. Algunos estudios han puesto de manifiesto que los compuestos con grupos halogenados ejercen también interacciones atractivas y repulsivas con CO_{2sc}. Así, estudios de espectroscopía Raman⁴⁷ sobre los isómeros *cis* y *trans* de 1,2-dicloroetano, cálculos *ab initio*⁴⁸ y RMN-¹⁹F⁴⁹ mostraron la afinidad de CO_{2sc} por los sustituyentes halogenados. También mostraron la sensibilidad de la disposición de CO_{2sc} alrededor de los

Introducción

compuestos en función de su estructura, observándose mayor afinidad de CO_2sc por el compuesto *trans* que no presenta polaridad, que por el isómero *cis*.⁴⁷ Estudios de espectroscopía Raman, RMN-¹⁹F y cálculos *ab initio* pusieron de manifiesto la disposición de CO_2 alrededor de los distintos átomos de flúor de hexafluorotolueno o la interacción de CO_2 con benceno o distintos halogenuros de alquilo.⁵⁰

La capacidad de CO_2 para establecer interacciones significativas con aniones halogenuro fue puesta de manifiesto por Neumark y colaboradores^{51,52} mediante espectros fotoelectrónicos de aniones halogenuro en fase gas en presencia de CO_2 . La observación de agregados (*clusters*) $\text{I}^-(\text{CO}_2)$, $\text{Br}^-(\text{CO}_2)$ y $\text{Cl}^-(\text{CO}_2)$ se atribuyó a interacciones ión-cuadrupolo significativamente fuertes para establecer esferas de solvatación con $n= 1-13$, donde las moléculas de CO_2 muestran una desviación de la linealidad significativa, mientras la interacción $\text{F}^-(\text{CO}_2)$ tiene un carácter covalente más alto que para Cl^- , Br^- , I^- .

En resumen, el elevado momento cuadrupolar y carácter ácido de Lewis de CO_2 permiten establecer interacciones intermoleculares significativas con los centros básicos y de densidad de carga negativa de moléculas polares. Estas interacciones polarizan la molécula de CO_2 y la deforman alejándola de la linealidad, de manera que las propiedades de la esfera de solvatación de un soluto en CO_2sc pueden diferir de las establecidas para este medio en las mismas condiciones de presión y temperatura.

1.6 Reacciones en CO_2sc

Las propiedades de transporte y solvatación ajustables de CO_2sc proporcionan ventajas considerables en los procesos de separación y purificación de los productos y en la velocidad de reacción y selectividad de las reacciones químicas. Debido a que CO_2 es un gas no carcinogénico, no tóxico, no inflamable y termodinámicamente estable se han estudiado una amplia variedad de reacciones químicas en CO_2sc con objeto de reducir su impacto medioambiental.

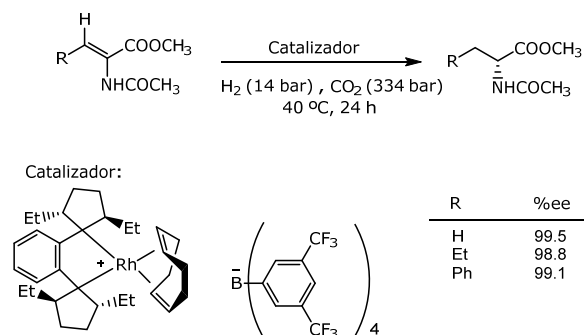
Cabe señalar que la aplicación de CO_2sc en un proceso químico no es tan simple como sustituir el disolvente en el que éste ha sido descrito por CO_2sc , sino que generalmente requiere importantes modificaciones de procedimiento impuestas por el empleo de equipos de alta presión, la baja capacidad disolvente de CO_2sc frente a sustratos iónicos o polares y los problemas técnicos asociados a la implementación del proceso como, por ejemplo, disolución de reactivos y catalizadores, adición de reactivos, aislamiento de productos y recuperación de los catalizadores. La aplicación efectiva de los fluidos supercríticos y, en particular, de CO_2sc en procesos químicos debe ofrecer balances energético, económico y comercial favorables, aportando ventajas químicas, medioambientales o de proceso que superen las inversiones asociadas al equipamiento de alta presión y a la sustitución del proceso original.

Así, el mayor interés reside en aquellos procesos en los cuales el empleo de CO_2sc como medio de reacción aporta claras ventajas en una reacción química respecto al empleo de medios convencionales. Por ejemplo, CO_2sc permite realizar reacciones en condiciones de flujo continuo disminuyendo el tiempo de residencia del sustrato en contacto con el catalizador y evitando reacciones secundarias, contaminación de los productos y pérdida del catalizador. Además, el empleo de condiciones de flujo continuo permite aportar ventajas como el tamaño reducido de los reactores y mayor control de la temperatura y la seguridad. Por otra parte, las reacciones que implican gases son particularmente efectivas en CO_2sc ya que éste ofrece una completa miscibilidad con el reactivo, inhibe la desactivación de catalizadores soportados, mejora el aislamiento y reciclaje de los compuestos soportados y puede mostrar preferencias en cuanto a la selectividad o regioselectividad de una reacción. Efectivamente, las reacciones que implican la utilización de gases son el mejor ejemplo de las ventajas del empleo de CO_2sc como disolvente. A continuación se comentan las reacciones más significativas y de mayor impacto que implican el uso de gases como reactivos en CO_2sc como disolvente.

La primera hidrogenación en CO_2sc en condiciones homogéneas⁵³ fue la hidrogenación de 1,2-difenilciclopropeno en presencia de $\text{MnH}(\text{CO})_5$, aunque más tarde se comprobó que la inserción de CO_2 en el enlace hidrógeno-metal puede inhibir la hidrogenación del sustrato en algunos casos.⁵⁴ El empleo de aditivos⁵⁵ o ligandos tipo piridina o fosfina perfluorados⁵⁶ incrementa la velocidad y

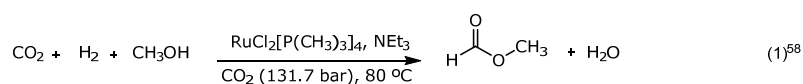
Introducción

selectividad de las reacciones, debido a la mayor solubilidad del catalizador en el medio de reacción. Esta estrategia ha permitido, por ejemplo, llevar a cabo la hidrogenación homogénea enantioselectiva de varias α -enamidas en CO_2sc utilizando un complejo catiónico de rodio con ligandos Et-DuPHOS (Esquema 2), que permitió obtener excesos enantioméricos comparables o superiores a los obtenidos en disolventes convencionales.⁵⁷



Esquema 2. Hidrogenación enantioselectiva de α -enamidas en CO_2sc .⁵⁷

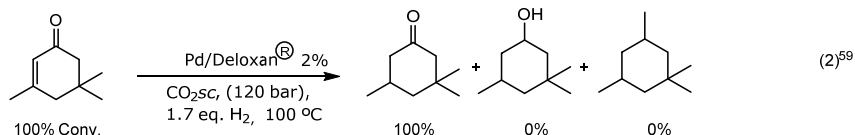
Un proceso de gran interés es la hidrogenación de dióxido de carbono para la producción de ácido fórmico, metanol o metano. Noyori y colaboradores⁵⁸ han estudiado la hidrogenación de CO_2sc en condiciones homogéneas con catalizadores de rutenio y en presencia de agua, metanol o dimetilamina, para dar ácido fórmico, formiato de metilo o dimetilformamida, respectivamente (Ecuación 1). La reacción es muy efectiva, aunque el sistema se ve complicado por el efecto de la proporción de aditivos sobre la velocidad de reacción y la eficiencia del catalizador, y por la aparición de dos fases derivadas de la condensación de los productos.



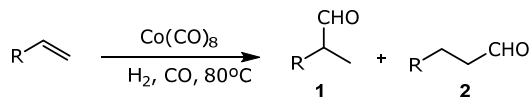
La hidrogenación catalítica en CO_2sc bajo condiciones de flujo continuo se ha llevado a cabo a escala industrial en el caso de la reducción de isoforona a 3,3,5-trimetilciclohexanona (Ecuación 2).⁵⁹ El proceso a nivel de laboratorio resultó también efectivo a gran escala y permitió alcanzar una conversión cuantitativa de isoforona con una producción de $100 \text{ Kg}\cdot\text{h}^{-1}$. El proceso

Introducción

convencional implica la reducción de isoforona a temperaturas elevadas (220-235 °C) en presencia de catalizadores de níquel y no es completamente selectivo para la formación de 3,3,5-trimetilciclohexanona, dando también dihidroisoforona y 3,3,5-trimetilciclohexanol, todos ellos con puntos de ebullición muy similares y, por tanto, difícilmente separables del producto deseado. La reacción en CO_2sc es más eficiente y evita el paso de purificación del producto, por lo que se elimina uno de los inconvenientes del proceso convencional.



La hidroformilación de olefinas es una reacción industrial que, al igual que la hidrogenación, encuentra una importante ventaja de proceso en la completa miscibilidad de los gases con CO_2sc . Las primeras reacciones de hidroformilación de olefinas en CO_2sc en condiciones homogéneas fueron descritas con catalizadores de cobalto⁶⁰ ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$) (Esquema 3) y de rodio.⁶¹ El empleo de ligandos fluorados⁶² o con sustituyentes *tert*-butilo⁶³ en los complejos metálicos incrementa la solubilidad de los catalizadores, reduce la incidencia de reacciones laterales como la hidrogenación o la isomerización de la olefina y favorece la obtención de productos lineales.

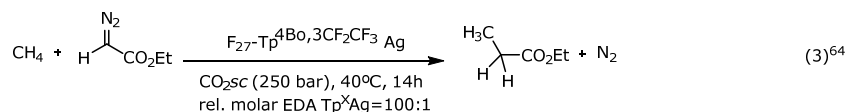


Olefina	medio	P H ₂ (bar)	P CO (bar)	Velocidad (Ms ⁻¹)	Selectividad (2:1)
propeno	CO_2sc , 167.2 bar	56.74	56.74	0.77×10^{-5}	88:12
1-octeno	metilciclohexano	48.64	48.64	1.2×10^{-5}	83:17

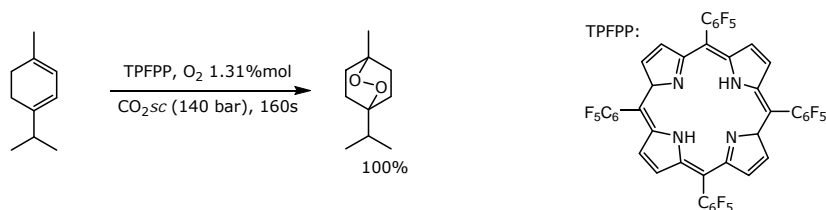
Esquema 3. Reacción de hidroformilación en CO_2sc .⁶⁰

Introducción

Muy notablemente, la miscibilidad de CO_2sc con los gases ha permitido llevar a cabo la funcionalización de metano mediante la inserción de un carbeno catalizada por complejos de plata con ligandos de tipo indazolilborato perfluorados (Ecuación 3).⁶⁴



La miscibilidad de O_2 en CO_2sc ha permitido llevar a cabo la oxidación de alquenos con oxígeno singlete⁶⁵ en presencia de fotosensibilizadores fluorados solubles en el medio. Así, la síntesis de ascaridol por foto-oxidación de α -terpineno con oxígeno molecular singlete en CO_2sc en presencia de porfirina perfluorada alcanzó conversión completa en 160 s (Esquema 4).^{65d} También se ha llevado a cabo la foto-oxidación de citronelol en un microreactor y empleando una fuente de radiación con un dispositivo LED que irradia al reactor a través de una ventana de topacio.^{65d} Estos procesos se han adaptado a las condiciones de flujo continuo con excelentes resultados.

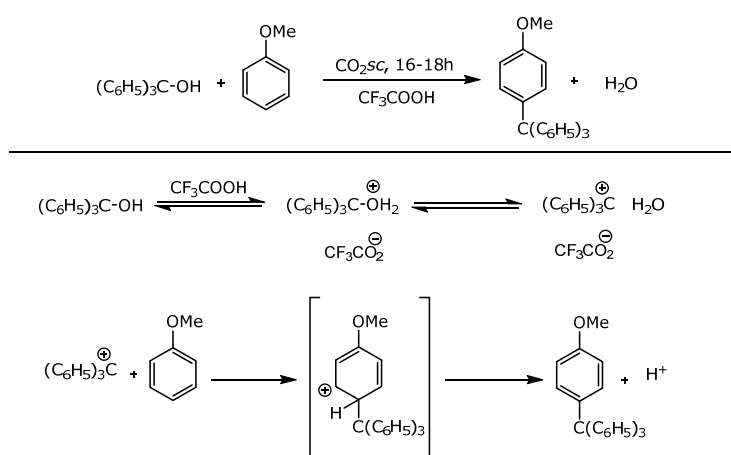


Esquema 4. Reacción de oxidación de α -terpineno con oxígeno molecular en CO_2sc .^{65d}

1.6.1 Reacciones en CO_2sc con elevado carácter polar

De acuerdo con las características como disolvente establecidas para CO_2sc , éste parece ser un medio bastante alejado del ideal para reacciones que implican intermedios con elevado carácter polar. Sin embargo, en la bibliografía se pueden encontrar ejemplos de reacciones de alto carácter polar que tienen lugar de forma favorable en CO_2sc generalmente en presencia de catalizadores ácidos.

Por ejemplo, la existencia de especies carbocatónicas en CO_2sc fue demostrada por Jin y Chateauneuf quienes generaron carbocationes estables (catión trifenilmetilo, catión xantenio y catión 9-fenilxantenio) a partir de alcoholes en condiciones ácidas suaves.⁶⁶ De acuerdo con estos resultados, Chateauneuf y colaboradores⁶⁷ llevaron a cabo una reacción clásica de Friedel-Crafts (Esquema 5) utilizando pequeñas cantidades de ácido trifluoroacético como fuente de protonación, metoxibenceno como nucleófilo y trifenilmetanol como electrófilo. La reacción produjo 83.2 % del producto a 95 °C y 42.4 bar.



Esquema 5. Reacción de Friedel-Crafts de metoxibenceno con trifenilmetanol en presencia de ácido trifluoroacético en CO_2sc .

Olah y colaboradores⁶⁸ han llevado a cabo la alquilación de isobutano con olefinas utilizando CO_2sc como cosolvente, reacción ampliamente utilizada en la industria del petróleo, empleando distintos catalizadores ácidos como HF, poli(fluoruro de hidrógeno)-piridina, H_2SO_4 y ácido trifluorometanosulfónico y estudiando el efecto de distintas proporciones ácido/hidrocarburo. El empleo de CO_2 permite utilizar menores cantidades de ácido, reduciendo significativamente el impacto medioambiental de la reacción.

Introducción

La reacción de Friedel-Crafts catalizada por ácido de Lewis también ha sido llevada a cabo en CO_2sc . Poliakoff y colaboradores⁶⁹ han descrito la alquilación de Friedel-Crafts de fenoles en CO_2sc en condiciones de flujo continuo con $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ como catalizador y olefinas como agente de alquilación. Estas condiciones evitan la desactivación del catalizador observada por los mismos autores⁷⁰ cuando utilizan alcoholes como agentes de alquilación. La reacción se ha llevado a cabo a distintas concentraciones y se ha observado una mayor conversión a bajas concentraciones, con obtención mayoritaria del producto de monoalquilación en posición *orto* (Figura 15).

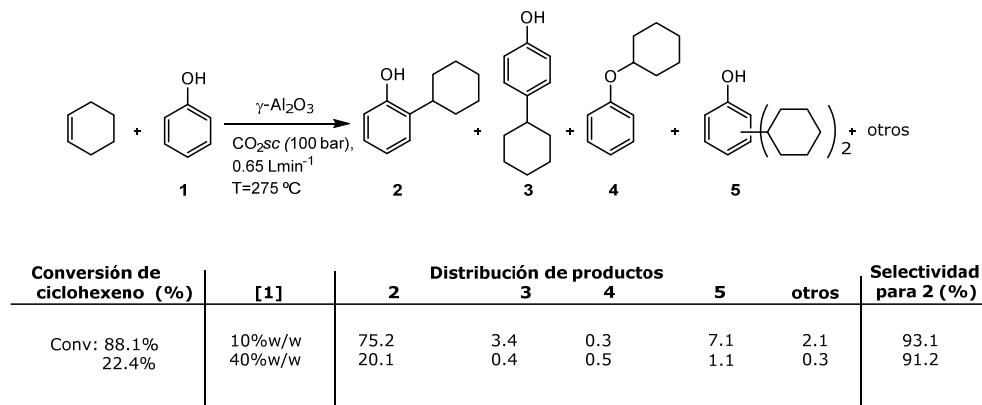
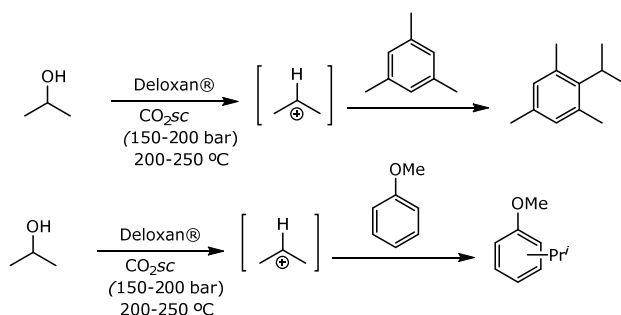


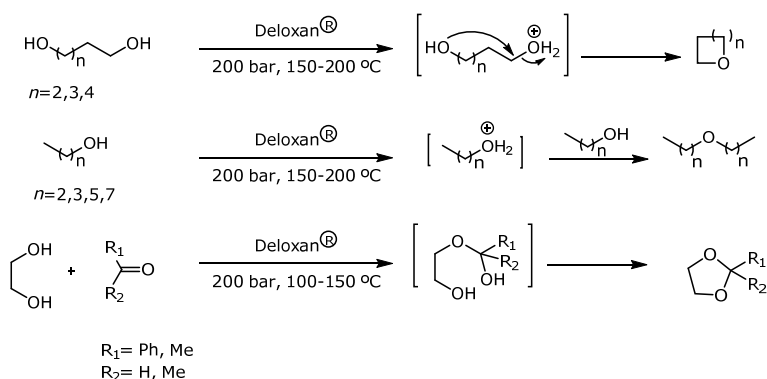
Figura 15. Alquilación de fenol con ciclohexeno utilizando $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ como catalizador.

También se pueden encontrar otros ejemplos de reacciones de tipo Friedel-Crafts mediante el empleo de Deloxan[®] como catalizador ácido,⁷¹ como la reacción de 1,3,5-trimetilbenceno o metoxibenceno con 2-propanol en CO_2sc en condiciones de flujo continuo. La reacción requirió un exceso de 2-propanol para la obtención selectiva del producto de monoalquilación (Esquema 6).



Esquema 6. Reacción de Friedel-Crafts de metoxibenceno y mesitileno con 2-propanol en CO₂sc empleando Deloxan[®] como catalizador ácido.

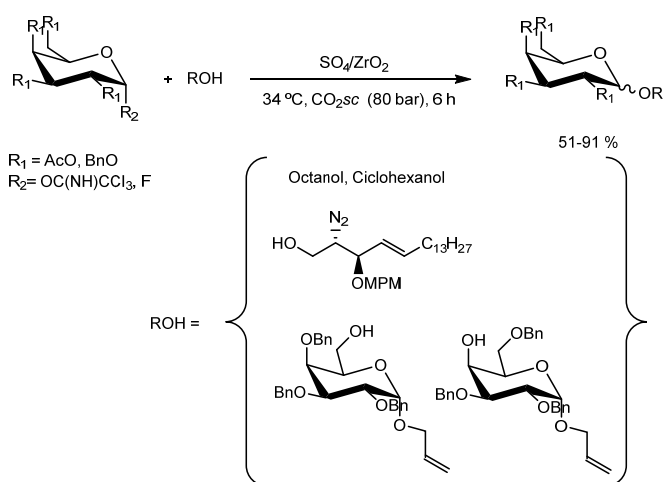
Por otra parte, Poliakoff y colaboradores⁷² han demostrado la viabilidad de la síntesis de éteres con elevada selectividad mediante la deshidratación de alcoholes en CO₂sc utilizando como catalizador Deloxan[®]. La reacción se llevó a cabo disolviendo el alcohol en metanol a 200 bar de presión de CO₂sc y temperaturas iguales o superiores a 100 °C. El empleo de alcoholes ramificados condujo al reordenamiento del alcohol y a la formación de alquenos en el medio de reacción. La reactividad de alcoholes con cetonas permitió la formación de acetales con elevadas conversiones en estas condiciones (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de éteres, cetales y acetales en CO₂sc.

Introducción

Por último, la reacción de glicosidación es una de las reacciones más importantes en la síntesis de glicoconjugados.⁷³ En los últimos años ha aumentado el interés por conseguir un proceso sintético medioambientalmente benigno alternativo a los métodos enzimáticos. Los métodos enzimáticos han sido reconocidos como la estrategia más eficiente y sostenible pero no adecuada para generar grandes cantidades de estos compuestos. Recientemente se ha estudiado^{73g} la reacción de glicosidación en CO_2sc con azúcares acetilados y alcoholes empleando zirconia sulfatada (SO_4/ZrO_2) como superácido soportado reciclable. La reacción heterogénea se llevó a cabo en un reactor con ventana de zafiro con agitación magnética a 34 °C, a 80 bar de presión y durante 6 h. Posteriormente, se lavó el crudo con metanol y se filtró para recuperar el catalizador obteniéndose los productos β -glicosidados con rendimientos de moderados a buenos mostrando la capacidad de CO_2sc para sustentar este tipo de reacciones que implican intermedios altamente polares.



Esquema 8. Reacción de glicosidación de azúcares acetilados en CO_2sc con zirconia sulfatada.

En conclusión, CO_2sc es un medio considerado apolar con baja constante dieléctrica y baja capacidad para formar puentes de hidrógeno. Sin embargo, los estudios comentados en este apartado muestran que reacciones que implican intermedios iónicos o muy polares tienen lugar en este medio. Este hecho sugiere que las propiedades solvatantes de CO_2sc no son aún bien comprendidas. En la presente tesis se pretende poner a prueba la capacidad de CO_2sc como disolvente

Introducción

frente a reacciones que implican intermedios con elevado carácter polar y poder obtener más información sobre la naturaleza de las interacciones intermoleculares soluto-disolvente.

2. Objetivos

2. Objetivos

La comprensión de las características solvatantes de CO_2sc es esencial para diseñar procesos químicos en este medio que puedan ofrecer ventajas aparte de la sustitución de los disolventes orgánicos convencionales. Las características de CO_2sc como disolvente se han investigado mediante desplazamiento solvatocrómico de distintos sustratos y medidas de propiedades físicas en distintas condiciones. Los resultados han mostrado a CO_2sc como un medio no polar, con permitividad relativa similar a *n*-pentano, momento dipolar cero, baja polarizabilidad, momento cuadrupolar elevado y nula capacidad como donador o aceptor de puente de hidrógeno. Estos parámetros, sin embargo, no justifican la observación de interacciones significativas con determinados grupos funcionales polares y la solubilidad de ciertos sustratos en este medio.

El estudio de reacciones químicas en CO_2sc ofrece interesantes oportunidades para explorar las propiedades solvatantes de este medio. Para que una reacción química en CO_2sc proporcione información significativa sobre el disolvente, su mecanismo y el impacto de las interacciones del disolvente con los intermedios y estados de transición deben ser bien conocidos. En este contexto, las reacciones de sustitución nucleofílica ofrecen buenas oportunidades para la investigación de las propiedades solvatantes de CO_2sc siempre y cuando la reacción tenga lugar en este medio.

El objetivo general del proyecto de tesis doctoral fue el estudio de reacciones químicas que implican intermedios iónicos en CO_2sc como herramienta de exploración de las propiedades solvatantes de este medio.

Los objetivos concretos del trabajo se resumen en los siguientes apartados:

- 1) Estudio de reacciones de ionización en CO_2sc en ausencia de catalizadores ácidos.
- 2) Estudio de la solvatación por CO_2sc mediante el seguimiento de la química característica de los intermedios iónicos implicados.
- 3) Interpretación de las propiedades solvatantes de CO_2sc en función de los resultados.

Objetivos

- 4) Ensayo de otras reacciones que impliquen intermedios iónicos o fuertemente polares en CO_2sc y examen de los resultados en función de las propiedades del medio.

En los siguientes apartados de esta memoria se describen los resultados obtenidos en este trabajo.

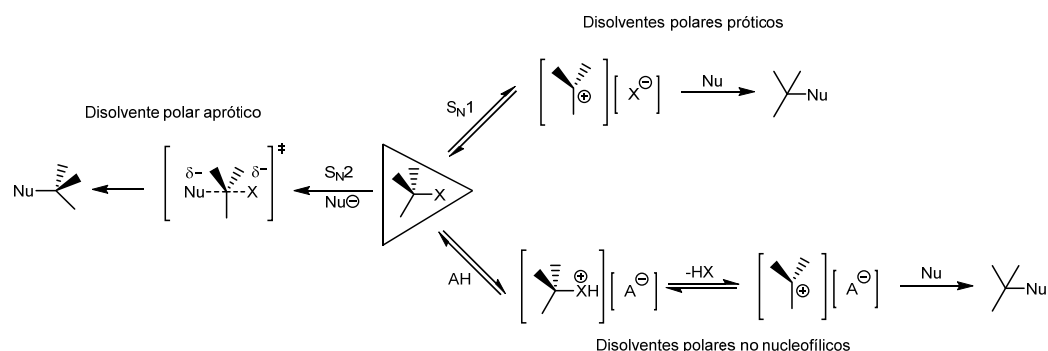
3. Resultados y Discusión

3.1 Capítulo 1

3.1 Capítulo 1

3.1.1 Introducción

La sustitución nucleofílica alifática es una transformación fundamental en Química Orgánica donde un nucleófilo reemplaza un sustituyente unido a un átomo de carbono saturado a través de mecanismos concertado (S_N2) o por pasos (S_N1) (Esquema 9).^{74,75,76} El disolvente es un parámetro crucial en estas reacciones.⁷⁷ Así, las reacciones S_N2 con nucleófilos cargados son más rápidas en disolventes polares no próticos, incapaces de solvatar al nucleófilo, mientras las reacciones S_N1 ocurren en disolventes polares próticos, capaces de promover la ionización del sustrato, y en disolventes polares no básicos y no nucleofílicos, incapaces de interferir con reactivos o intermedios y siendo activadas por ácidos de Brønsted o Lewis.⁷⁴⁻⁷⁷



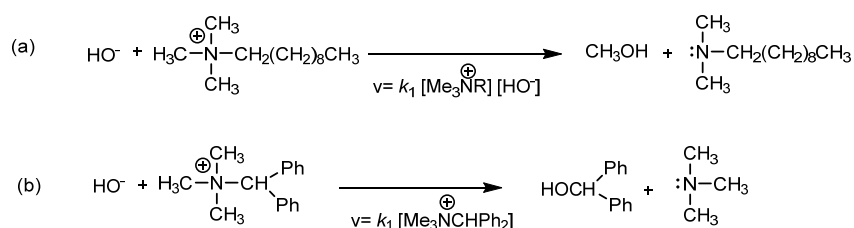
Esquema 9. Representación esquemática de la reacción de sustitución nucleofílica alifática.

Los mecanismos de reacción implicados en la sustitución nucleofílica alifática y los factores que determinan el curso de estas reacciones han sido extensamente estudiados y son, en general, bien conocidos,^{74,75,76} aunque muchos aspectos aún no han sido completamente clarificados y son objeto de investigación en la actualidad. En este contexto, las reacciones S_N1 constituyen una excelente herramienta para estudiar las características de un disolvente⁷⁸ ya que la heterólisis del enlace covalente en la molécula del sustrato en el paso determinante de la velocidad de reacción es muy sensible a la capacidad del

disolvente para estabilizar la progresiva separación de carga del sistema. Con objeto de obtener información sobre las características solvatantes de CO_2sc se planteó el estudio de reacciones heterolíticas en este medio.⁷⁸ En los apartados siguientes se describen aspectos de las reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ relacionados con el papel del disolvente en estos procesos.

Mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ límite

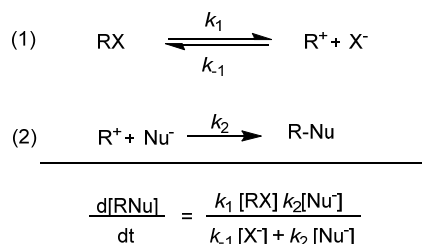
En 1933 Hughes, Ingold y Patel observaron que las reacciones de sustitución nucleofílica sobre sales de amonio cuaternarias seguían leyes cinéticas diferentes dependiendo de la sal de amonio utilizada.⁷⁹ Todas las reacciones estudiadas eran de primer orden para el ion amonio, mientras que algunas eran de primer orden para el nucleófilo, y otras eran independientes de la concentración de éste (Esquema 10). Estas observaciones indicaban mecanismos de reacción distintos en cada caso.



Esquema 10. Reacciones de sales de amonio que implican distintas leyes cinéticas.

En los años siguientes Hughes e Ingold comprobaron⁸⁰ que esta diferencia cinética se daba en una gran variedad de reacciones de sustitución nucleofílica, y que las reacciones cuya velocidad era independiente de la concentración del nucleófilo correspondían a sustratos capaces de formar carbocationes relativamente estables sobre el átomo de carbono unido al grupo saliente. En estos casos, Hughes e Ingold postularon^{77,79} que el grupo saliente abandonaba la molécula llevándose el par de electrones de enlace en el paso determinante de la velocidad de la reacción y que, entonces, el nucleófilo atacaba al carbocación

intermedio (Esquema 11). Puesto que el paso determinante no dependía del nucleófilo, la reacción mostraba una cinética de primer orden.



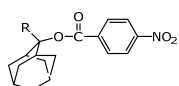
Esquema 11. Representación de la reacción de sustitución alifática mediante un mecanismo S_N1 límite y su ley cinética.

Las reacciones S_N1 límite (Esquema 11) pueden exhibir una cinética distinta de primer orden cuando la reacción se aproxima a la conversión completa, o si se lleva a cabo en presencia de una sal del grupo saliente. Efectivamente, al combinar este mecanismo sencillo en dos pasos con la aproximación del estado estacionario, se obtiene una ley cinética más compleja (Esquema 11) que corresponde a una cinética de primer orden cuando $k_2[\text{Nu}^-] \gg k_{-1}[\text{X}^-]$. Así, las reacciones que se llevan a cabo en presencia de una concentración elevada del grupo saliente X⁻, los términos $k_2[\text{Nu}^-]$ y $k_{-1}[\text{X}^-]$ se hacen competitivos y la reacción exhibe un orden intermedio entre cero y primer orden en el nucleófilo (efecto del ion común).⁸¹ En las reacciones de solvólisis, donde el nucleófilo es el disolvente de la reacción, el término $k_2[\text{Nu}^-]$ es aún mayor que $k_{-1}[\text{X}^-]$ y la reacción muestra una cinética de primer orden. Cabe señalar que la ley cinética de estas reacciones no incluye al disolvente puesto que su concentración puede considerarse constante en la mayoría de los casos. Sin embargo, el disolvente ejerce prácticamente el papel de un reactivo en el paso de ionización y en la solvatación de las especies implicadas, determinando la viabilidad del proceso.

Las reacciones S_N1 límite, que implican la ionización del sustrato para formar un carbocatión intermedio con tiempo de vida suficiente para separarse del grupo saliente (Esquema 11), tienen unas características comunes que son consecuencia de su mecanismo.⁷⁴ En primer lugar, el postulado de Hammond sugiere que el estado de transición del paso determinante de la velocidad de

reacción es similar al carbocatión, de manera que los factores que reduzcan la energía del carbocatión o aumenten la energía del reactivo facilitarán la ionización del sustrato. Así, la velocidad de una reacción S_N1 límite está determinada, principalmente, por la estructura del sustrato. La estabilización del carbocatión intermedio por sustituyentes donadores de electrones y la capacidad del grupo saliente para aceptar el par de electrones del enlace que se rompe, son los factores más importantes (Esquema 12). Los efectos estéricos pueden ser también significativos ya que el cambio en la hibridación del átomo de carbono de sp^3 a sp^2 asociado a la ionización, conlleva un incremento en la separación de los sustituyentes. Así, por ejemplo, la compresión estérica debida a sustituyentes voluminosos en el sustrato favorece la ionización, mientras que las restricciones geométricas que impiden al carbocatión adoptar una estructura plana incrementan la barrera de activación (Esquema 12).

En segundo lugar, el curso estereoquímico de una reacción S_N1 límite resulta de la ausencia de interacción entre nucleófilo y reactivo en el estado de transición, y de la estructura plana del carbocatión intermedio, que permite el ataque nucleofílico por cualquiera de las dos caras a la misma velocidad. En consecuencia, cuando se emplean sustratos enantioméricamente puros cabe esperar que los productos de reacción y el material de partida no reaccionado sean racémicos, aunque en la mayoría de los casos esto no ocurre debido a la intervención de pares iónicos (Esquema 12).⁸²



Velocidad de hidrólisis relativa	
R	k_{rel}
H	1
CH ₃	2.0
CH ₂ CH ₃	15.4
(CH ₃) ₂ CH	20.0
(CH ₃) ₂ CH	67
(CH ₃) ₃ C	4.5x10 ⁵





J. L. Fray, E. M. Eugler, P. V. R. Schleyer *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4628.



Velocidad de solvólisis relativa	
X	k_{rel}
CF ₃ SO ₂ ⁻	1.4x10 ⁸
CH ₃ SO ₃ ⁻	3.0x10 ⁴
I ⁻	91
Br ⁻	14
CF ₃ COO ⁻	2.1
Cl ⁻	1
CH ₃ COO ⁻	1.4x10 ⁻⁶

D. S. Nojo, J. A. Virgilio *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2643.



Curso estereoquímico de la reacción de sustitución	
Condiciones	% inversión
CH ₃ COOK ⁺ /CH ₃ COOH, 50°C	 15
NaN ₃ /CH ₃ OH, 65°C	 56
	 14
Acetona acuosa 80%	 62

L. H. Sommer, F. A. Carey *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 800.
H. L. Goering, S. Chang *Tet. Lett.* **1965**, 3607.

Velocidad realtiva en la reacción con HCOOH a 100°C	
R	k_{rel}
CH ₃	0.58
CH ₃ CH ₂	1.00
(CH ₃) ₂ CH	26.1
(CH ₃) ₃ C	108

L. C. Bateman, E. D. Hugles *J. Chem. Soc.* **1937**, 1187.
L. C. Bateman, E. D. Hugles *J. Chem. Soc.* **1940**, 945.



Velocidad relativa de solvólisis en distintos disolventes	
R	k_{rel}
CH ₃ CH ₂ OH	1
CH ₃ OH	9
HCONH ₂	430
HCOOH	12200
H ₂ O	335000

S. Winstein, A. H. Fainberg *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2770.
S. Winstein, A. H. Fainberg *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5937.

Esquema 12. Ejemplos de solvólisis que ilustran estructura del sustrato, del grupo saliente, del factor estérico, de la estereoquímica y del medio de reacción.

Finalmente, la velocidad del proceso de ionización depende de la estabilización relativa del estado inicial y del estado de transición ejercida por el disolvente.^{77,83} Efectivamente, el cambio en la distribución de densidad electrónica al pasar del reactivo al estado de transición en la heterólisis de un enlace covalente modifica las interacciones del sistema con el disolvente. Conforme aumenta la polaridad del disolvente el estado de transición se estabilizará progresivamente mejor que el estado inicial, y la reacción será más rápida (Figura 16).

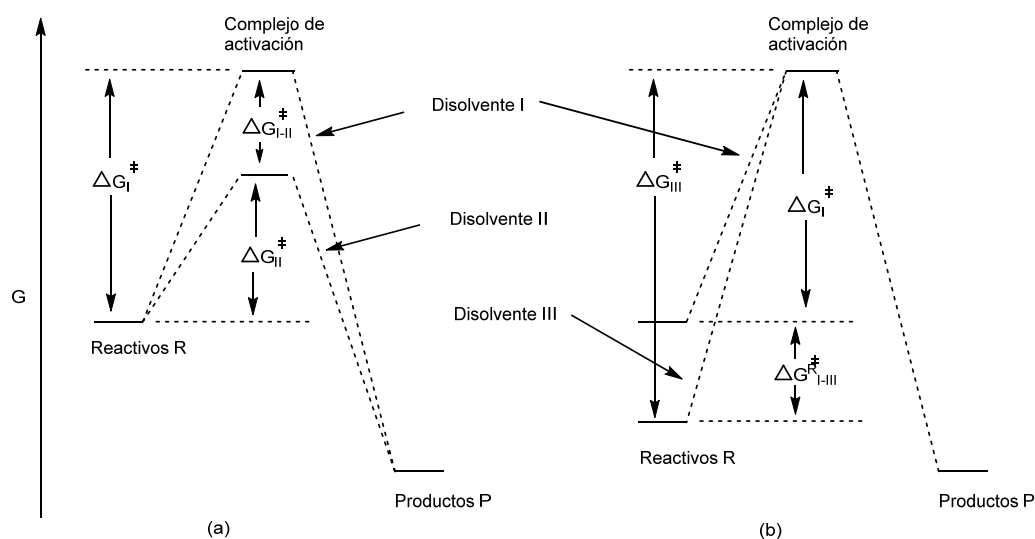


Figura 16. Diagrama de energía libre de Gibbs unidimensional para una reacción química en tres disolventes I, II, III. (a) Reacción con disolvente no solvatante (disolvente I) y con disolvente que solvata el complejo de activación (disolvente II). (b) Reacción con disolvente no solvatante (disolvente I) y con disolvente que solvata los reactivos (disolvente III). ΔG_I^\ddagger , ΔG_{II}^\ddagger , ΔG_{III}^\ddagger : variaciones de energía libre de activación de Gibbs en los disolventes I, II, III, respectivamente; $\Delta G_{I \rightarrow II}^\ddagger$ y $\Delta G_{I \rightarrow III}^\ddagger$: variaciones de energía libre de activación de Gibbs para la transferencia del complejo de activación y los reactivos desde el disolvente I al disolvente II y III, respectivamente.

La mayoría de las reacciones S_N1 límite se ajustan a este patrón general. Sin embargo, el examen de las interacciones del disolvente con el sistema reactivo a nivel molecular revela un escenario notablemente más complejo que el definido

por un modelo simple que describe al disolvente como un dieléctrico continuo caracterizado únicamente por su permitividad relativa y momento dipolar.

Ionización y disociación: pares iónicos

La capacidad de un disolvente para ionizar el enlace covalente de un sustrato neutro (ionógeno) depende fundamentalmente de su capacidad para establecer interacciones aceptor-donador de pares de electrones con el sustrato (Figura 17).^{83,84} El enlace por puente de hidrógeno es una interacción donador-aceptor de electrones particularmente efectiva, y por ello los disolventes donadores de puente de hidrógeno (agua, alcoholes, ácidos carboxílicos) poseen capacidad ionizante significativa. La interacción entre el grupo saliente, con densidad de carga negativa creciente, y el disolvente supone una asistencia electrofílica a la ionización. Por el contrario, la interacción de los pares de electrones del disolvente con el carbocatión incipiente implica una asistencia nucleofílica a la heterólisis del enlace covalente.

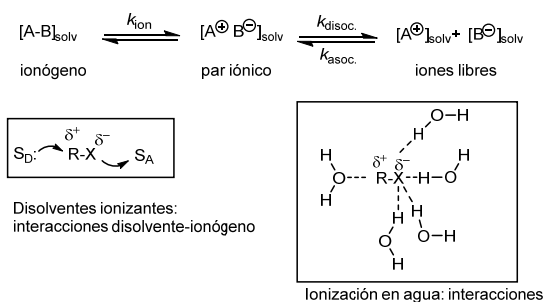
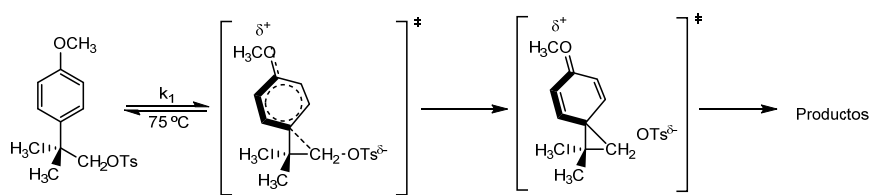


Figura 17. Representación esquemática de la ionización de un ionógeno por parte del disolvente mediante interacciones disolvente-ionógeno y puentes de hidrógeno.

La permitividad relativa de un disolvente no determina su capacidad ionizante, aunque puede incrementarla facilitando la separación de los iones formados y desplazando el equilibrio de ionización hacia la derecha (Figura 17). El extraordinario poder ionizante del agua se debe fundamentalmente a su capacidad para actuar como aceptor y donador de pares de electrones y proporcionar

asistencia electrofílica y nucleofílica en el paso de heterólisis, que se ve reforzada por su elevada permitividad.

Las velocidades relativas de ionización de *p*-toluensulfonato de 2,2-dimetil-2-[4-metoxifenil]etilo asistida anquiméricamente en distintos disolventes,⁸⁵ son ilustrativas de los efectos de distintos disolventes sobre estas reacciones (Figura 18). La reacción es nueve veces más rápida en ácido acético que en dimetilsulfóxido, aunque los valores de permitividad relativa y momento dipolar de ácido acético y dimetilsulfóxido son 6.17 y 46.45 (ϵ), 1.68 y 5.05 D (μ), respectivamente.



Disolvente	(C ₂ H ₅) ₂ O	(CH ₂) ₄ O	CH ₃ COCH ₃	HCON(CH ₃) ₂	CH ₃ SOCH ₃
k_1^{rel}	1	17	169	980	3600
Disolvente	C ₂ H ₅ OH	CH ₃ OH	CH ₃ CO ₂ H	H ₂ O	HCO ₂ H
k_1^{rel}	1.2x10 ⁴	3.2x10 ⁴	3.3x10 ⁴	1.3x10 ⁶	5.1x10 ⁶

Figura 18. Representación de las velocidades relativas de ionización de *p*-toluensulfonato de 2,2-dimetil-2-[4-metoxifenil]etilo asistida por distintos disolventes.

Es conveniente distinguir el proceso de ionización, en el que la heterólisis de un enlace covalente produce un par iónico, del proceso de disociación, en el que los iones se separan. La disociación de un par iónico generalmente requiere un disolvente que reduzca la interacción electrostática entre iones, esto es, con permitividad relativa elevada. Sin embargo, un disolvente disociante no es necesariamente ionizante, y viceversa. Por ejemplo, nitrometano, nitrobenzono, acetonitrilo y sulfolano son disolventes fundamentalmente disociantes, mientras

que *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y piridina son disolventes ionizantes pero débilmente disociantes del par iónico resultante.

Estas consideraciones permiten elaborar algo más los procesos de ionización y disociación de un sustrato. Efectivamente, entre el par iónico formado en la heterólisis del enlace covalente y los iones libres solvatados independientemente, existen varios pasos de separación progresiva del par iónico producidos por la penetración progresiva de moléculas de disolvente entre los iones.⁸³ El paso de ionización genera un *par iónico en contacto* (*contact ion pair*) sin moléculas de disolvente situadas entre ambos iones. El *par iónico en contacto* constituye un dipolo eléctrico que posee una capa de solvatación común. El par iónico separado por una única molécula de disolvente se denomina *par iónico con disolvente común* (*solvent-shared ion pair*) donde cada ion dispone de su propia capa de solvatación primaria, aunque la comparte con su contraión. El paso de *par iónico en contacto* a *par iónico con disolvente común* implica una barrera de energía asociada a la generación de un hueco entre los iones suficiente para albergar una molécula de disolvente. El paso siguiente en la disociación conduce al *par iónico separado por el disolvente* (*solvent separated ion pair*), donde cada ion dispone de una capa de solvatación primaria, y ambas están en contacto. Por lo tanto, las capas de solvatación secundarias y posteriores de cada ion están compartidas. El aumento en la capacidad solvatante y permitividad relativa del disolvente favorecen la formación de pares iónicos con capa de solvatación común y separados por el disolvente. Puesto que no es fácil distinguir experimentalmente estos estadios, los términos *par iónico con disolvente común* y *par iónico separado por el disolvente*, suelen utilizarse indistintamente. La disociación del *par iónico separado por el disolvente* conduce a los *iones libres solvatados* (*free solvated ions*) con capas de solvatación primaria y secundaria independientes.

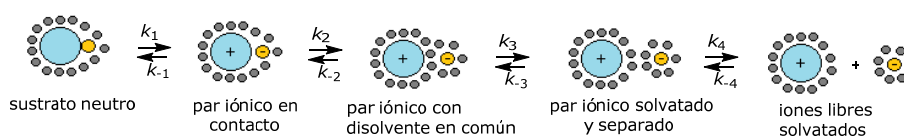
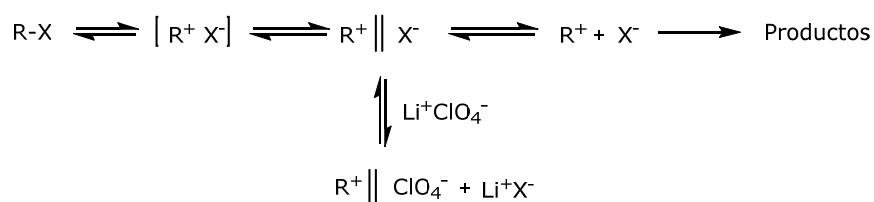


Figura 19. Representación de la formación de pares iónicos y disociación del sustrato.

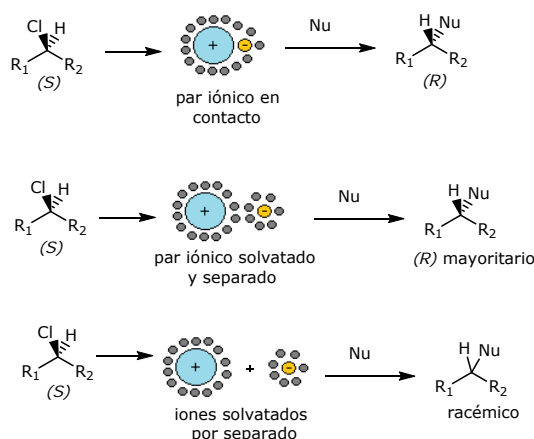
La intervención de distintos tipos de pares iónicos en las reacciones S_N1 fue propuesta originalmente por Winstein a mediados de los años '50, para justificar el efecto especial de las sales sobre la velocidad de reacción.⁸⁶ El comportamiento normal de una reacción orgánica que transcurre a través de un intermedio iónico es que su velocidad aumenta progresivamente con una concentración creciente de sales con iones no comunes, ya que éstas incrementan la permitividad del medio y facilitan la separación de los iones formados en la ionización. Sin embargo, la velocidad de reacción de algunos sistemas aumenta bruscamente en presencia de bajas concentraciones de perclorato de litio (*efecto salino especial*), mostrando una desaparición del sustrato más rápida de lo esperado para un simple incremento de la permitividad del medio por adición de la sal. Este comportamiento se interpretó⁸⁶ en términos del intercambio del anión del grupo saliente por el anión perclorato en el *par iónico separado por el disolvente*. Así, el anión perclorato, incapaz de producir un compuesto estable por combinación con el carbocatión intermedio, interfiere con la recombinación de éste con el anión del grupo saliente para regenerar el material de partida (Esquema 13).



Esquema 13. Efecto salino especial de perclorato de litio en una reacción que implica la formación de pares iónicos.

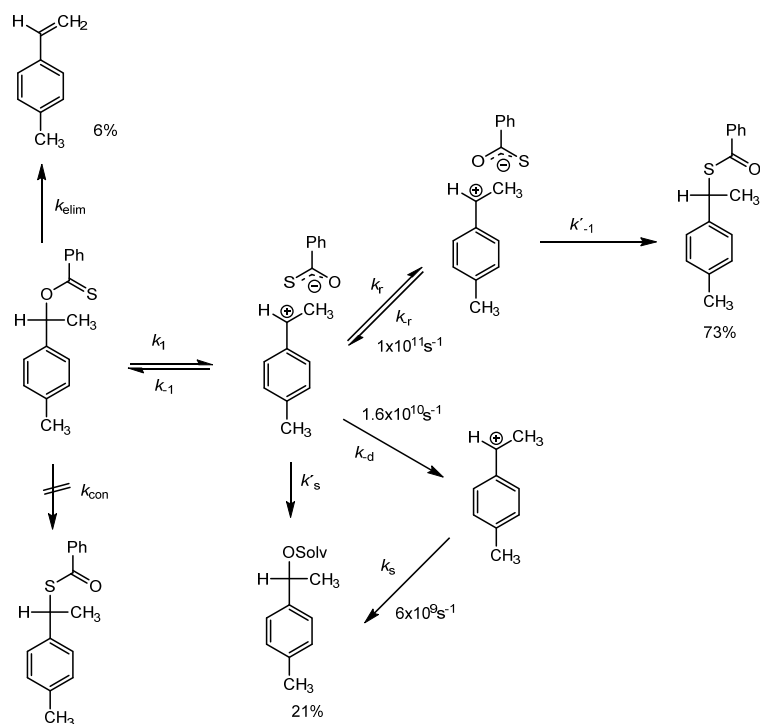
Estos conceptos fueron elaborados posteriormente en la interpretación de los mecanismos de reacciones de sustitución nucleofílica concretas. La presencia en disolución de distintos tipos de pares iónicos es de particular importancia en las reacciones de sustitución S_N1 que no transcurren a través de un mecanismo límite, sino de mecanismos intermedios entre S_N1 y S_N2 . En esta región mecanística el ataque del nucleófilo sobre tipos distintos de pares iónicos da lugar

a resultados diferentes a los esperados de un proceso S_N1 límite.^{74,75,76,87} Así, por ejemplo, el ataque nucleofílico sobre el *par iónico en contacto* resultaría en una sustitución nucleofílica con inversión de la configuración, puesto que el grupo saliente todavía cubre la cara frontal del carbocatión, mientras que en el caso de un *par iónico separado por el disolvente*, el nucleófilo podría aproximarse sobre cualquiera de las caras, particularmente cuando el nucleófilo es el propio disolvente (Esquema 14). Las reacciones que ocurren a través de iones completamente disociados dan lugar a racemización completa. La identidad y estereoquímica de los productos de reacción están determinadas por la extensión relativa del ataque sobre cada uno de los pares iónicos en disolución.



Esquema 14. Resultado del ataque del nucleófilo en las distintas etapas de la ionización del sustrato ópticamente activo.

En la actualidad existen numerosas evidencias experimentales de la intervención de distintos tipos de pares iónicos en equilibrio en los procesos de ionización y disociación de sustratos orgánicos susceptibles.⁸⁷ Entre los estudios más recientes sobre la dinámica de los pares iónicos en reacciones S_N1 cabe mencionar el estudio de los procesos de solvólisis, racemización e intercambio isotópico que tienen lugar a través de pares iónicos intermedios, y la determinación de sus velocidades relativas con derivados de 1-etilbenceno en distintas condiciones (Esquema 15).



Esquema 15. Dinámica de los pares iónicos en reacciones S_N1 .

El concepto de par iónico en las reacciones de sustitución nucleofílica es ampliamente aceptado en la actualidad. Las barreras energéticas que separan los pares iónicos en contacto, separados por el disolvente, y disociados, son previsiblemente muy bajas. En función del perfil de energía potencial para estas reacciones, la estabilidad del carbocatión intermedio y la vida media del par iónico en contacto, es posible configurar una graduación mecanística entre los modelos S_N1 y S_N2 límite donde la participación del nucleófilo en el estado de transición correspondiente a la expulsión del grupo saliente es progresivamente más intensa al pasar del proceso unimolecular al bimolecular.⁸⁸

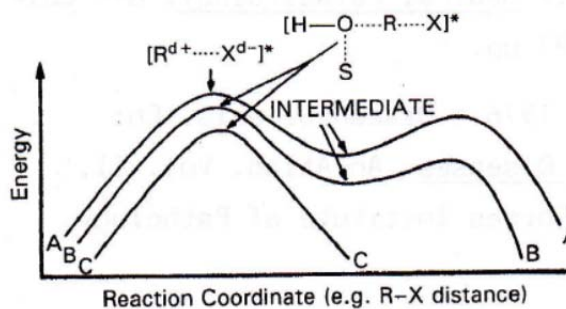


Figura 20. Diagrama de energía potencial para mecanismos de sustitución. A es el mecanismo S_N1 ; B es el mecanismo S_N2 con intermedio de par iónico de especies pentacoordinadas; C es el mecanismo clásico de S_N2 .⁸⁹

El papel del disolvente en las reacciones S_N1

En los años '40, Grunwald y Winstein desarrollaron una relación lineal de energía libre para determinar un parámetro Y que midiera el poder ionizante de un disolvente.⁹⁰ La escala Y fue definida como:

$$\log (k / k_o)_{RX} = m \cdot Y$$

donde k_o y k son las constantes de velocidad de solvólisis a 25 °C en una disolución de etanol acuoso al 80 % y en el disolvente de interés, respectivamente. La escala Y se estableció tomando cloruro de *tert*-butilo como sustrato patrón, de manera que $m = 1$ para cloruro de *tert*-butilo, e $Y = 0$ para etanol acuoso al 80 %. Una vez establecidos los valores de Y para distintos disolventes, la aplicación de esta ecuación a distintos sustratos RX permite obtener el parámetro m que representa su respuesta a la capacidad ionizante del disolvente.

Tabla 3. Parámetros empíricos basados en la medida cinética de distintos disolventes con polaridad decreciente.

Disolvente	Y [35,36]
Agua	3.493
Ácido Fórmico	2.054
2,2,2-Trifluoroetanol	1.045
Formamida	0.604
Metanol/agua (80cL/L + 20cL/L)	0.381
Etanol/agua (80cL/L + 20cL/L)	0.000
Benzoato de tetra- <i>n</i> -hexilamonio	-0.390
Acetona/agua (80cL/L + 20cL/L)	-0.673
1,4-Dioxano/agua (80cL/L + 20cL/L)	-0.833
Metanol	-1.090
Ácido acético	-1.675
Etanol	-2.033
2-propanol	-2.730
<i>tert</i> -Butanol	-3.260
N,N-Dimetilformamida	-3.500

La elección de cloruro de *tert*-butilo como sustrato patrón para establecer la escala Y se basó en la suposición de que este sustrato reaccionaba a través de un mecanismo S_N1 límite, sin asistencia nucleofílica del disolvente en el paso de ionización. Así, el valor de m obtenido para un sustrato determinado RX que reaccionara sin asistencia nucleofílica del disolvente sería próximo a la unidad. La intervención del disolvente como nucleófilo en el paso determinante de la velocidad de reacción resultaría en un valor de m menor que la unidad, ya que la reacción sería menos sensible a la asistencia electrofílica del disolvente en el paso de ionización.

En 1971, Schleyer propuso⁹¹ utilizar cloruro de 1-adamantilo como sustrato terciario para determinar los valores de Y, ya que su estructura policíclica impedía la aproximación de nucleófilos por la cara opuesta al grupo saliente. La representación de los valores de Y_{1-Ad} frente a los valores de Y_{tBu} para distintos disolventes mostró una clara correlación lineal para disolventes nucleofílicos, como agua, acetona o etanol acuosos en distintas proporciones, pero una desviación significativa para disolventes fluorados, como 2,2,2-trifluoroetanol, hexafluoropropanol o ácido trifluoroacético, que son fuertemente ionizantes pero no nucleofílicos. La magnitud de la desviación se evidencia con velocidades relativas de solvolisis (k_{tBu}/k_{1Ad}) de 3000 y 3, para cloruro de *tert*-butilo y cloruro de 1-adamantilo, en etanol y hexafluoroisopropanol, respectivamente. Estos datos sugerían una incidencia significativa de la asistencia nucleofílica del disolvente en

la solvólisis de cloruro de *terc*-butilo. El par iónico estaría débilmente solvatado nucleofílicamente y estabilizado por dispersión de la densidad de carga positiva en el complejo.

El concepto de asistencia nucleofílica del disolvente es aún objeto de polémica.⁹² Así, las correlaciones de las constantes de velocidad de la solvólisis de cloruro de *terc*-butilo en quince disolventes con el índice de dipolaridad/polarizabilidad, π^* , y las capacidades del disolvente para proveer enlaces por puente de hidrógeno, α , y aceptar puentes de hidrógeno, β , mostraron que los parámetros π^* y α eran dominantes, mientras que el componente β , que podría correlacionarse con el carácter nucleofílico del disolventes, no contribuía significativamente a la velocidad de reacción. Estos resultados condujeron a Abraham, Taft y KamLet a sugerir^{92d} que los disolventes próticos estabilizan el estado de transición mediante asistencia electrofílica al grupo saliente con densidad de carga negativa, mientras que la interacción con el carbocatión incipiente se debía a interacciones menos específicas, derivadas de la polaridad del disolvente. Esta interpretación fue apoyada por otros autores en base a datos experimentales y cálculos teóricos sobre la estabilidad relativa de los cationes *terc*-butilo y 1-adamantilo.^{92h-k} En este contexto, se ha propuesto también que el factor que incrementa la velocidad es la estabilización del estado de transición mediante interacciones electrostáticas con la densidad de carga positiva en desarrollo, y no la participación del disolvente como nucleófilo, con formación de un enlace covalente parcial entre el disolvente y el carbocatión.^{92h-k} Este efecto sería más intenso para cloruro de *terc*-butilo que para cloruro de 1-adamantilo por la exclusión del disolvente en la cara posterior al grupo saliente del carbocatión 1-adamantilo, debido a su estructura bicíclica.

El papel del disolvente en las reacciones S_N1 se complica aún más cuando se toma en cuenta la incidencia de la solvatación preferente⁹³ o selectiva en estas reacciones, que se llevan a cabo frecuentemente en mezclas de disolventes. Efectivamente, la investigación de la solvatación de iones y moléculas dipolares en mezclas binarias de disolventes ha mostrado que las relaciones de disolventes en la capa de solvatación y en el seno del disolvente pueden ser diferentes, ya que el soluto se rodea preferentemente del componente de la mezcla que resulta en una energía libre de solvatación más negativa. La observación de una capa de

solvatación con composición distinta a la relación macroscópica se denomina solvatación preferente o selectiva. Estos términos son usados generalmente para describir la heterogeneidad molecular local inducida por el soluto en una mezcla de varios disolventes.

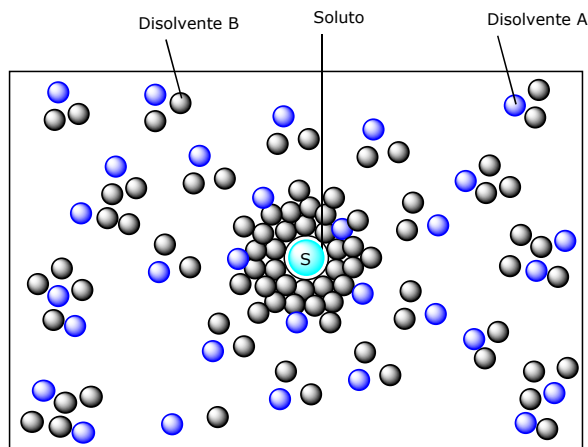


Figura 21. Representación de solvatación preferente de un soluto en un medio con dos disolventes.

Las interacciones soluto-disolvente implicadas en la solvatación preferente pueden ser asociaciones no específicas, causadas por enriquecimiento dieléctrico en la proximidad de iones o solutos dipolares, o bien asociaciones específicas como enlace por puente de hidrógeno o interacciones ácido-base de Lewis. La solvatación preferente no está restringida a iones de electrolitos disueltos en mezclas de disolventes, sino que la capa de solvatación de solutos no electrolitos también puede tener una composición distinta a la del seno del disolvente.⁹⁴

El término solvatación selectiva se aplica también cuando una molécula dipolar está solvatada por dos disolventes distintos en dos regiones distintas de la misma. Ejemplos de estos fenómenos son la insolubilidad de los jabones en hidrocarburos o en etilenglicol, y su solubilidad en mezclas de hidrocarburo y etilenglicol, que se puede atribuir a la solvatación preferente del extremo polar de la molécula por etilenglicol y de la cadena alifática por el hidrocarburo,^{95a} y la insolubilidad del complejo cloro-oxalato-tripiridina-rodio (III) en piridina o en agua, y su solubilidad en piridina acuosa 1:1, atribuida a la solvatación de los

ligandos heteroaromáticos por piridina y del ligando oxalato por agua (Figura 22).^{95b}

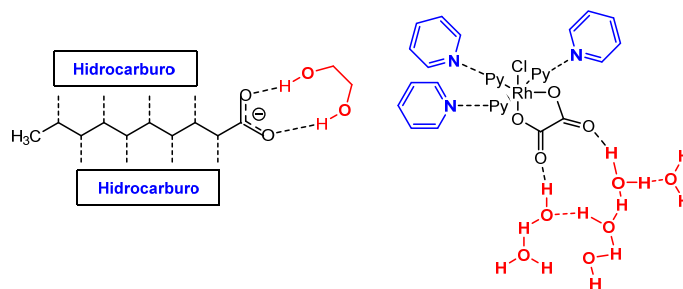


Figura 22. Ejemplos de moléculas que requieren una mezcla de disolventes para ser solubilizadas debido a su estructura.

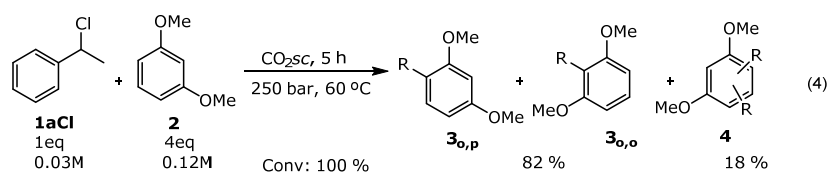
Se han desarrollado una variedad de modelos para describir cuantitativamente la relación entre las propiedades físicoquímicas de solutos en mezclas binarias de disolventes y la composición de la mezcla.⁹⁶ Por ejemplo, un modelo simple de intercambio de disolvente en dos pasos permite describir con gran precisión el comportamiento solvatocrómico de un colorante betaínico en setenta mezclas binarias de disolventes.⁹⁶ Los desplazamientos solvatocrómicos se han empleado extensamente en el estudio de la solvatación preferente.⁹⁷

El impacto de cosolventes o aditivos sobre la velocidad de una reacción o la posición de un equilibrio químico generalmente se atribuye a cambios en el carácter ácido o donador de puente de hidrógeno del medio,⁹⁸ en la estructura del disolvente,⁹⁹ en la esfera de solvatación del soluto¹⁰⁰ o incluso cambios en la molecularidad de la reacción,¹⁰¹ provocados por la competencia entre interacciones sustrato-disolvente, disolvente-cosolvente y sustrato-cosolvente. Estos aspectos han sido discutidos en el contexto de las reacciones de solvólisis,¹⁰² que utilizan con frecuencia mezclas de disolventes, aunque no se han estudiado extensamente pues se han considerado un factor menor en la definición del curso de estas reacciones.

3.1.2 Resumen de Resultados y Discusión.

El sistema modelo seleccionado para el estudio de las propiedades disolventes de CO_2sc fue la reacción de halogenuros de alquilo con sustratos aromáticos en ausencia de catalizadores para dar los correspondientes aductos de Friedel-Crafts.

El halogenuro de alquilo seleccionado para iniciar este estudio fue 1-cloro-1-feniletano, ya que su posición bencílica secundaria favorece la ionización del enlace C-Cl bajo condiciones¹⁰³ $\text{S}_{\text{N}}1$ convencionales. El nucleófilo seleccionado para capturar el carbocatión intermedio fue 1,3-dimetoxibenceno, un compuesto aromático altamente activado que no asiste en la ionización del enlace σ a través de formación de puentes de hidrógeno. Nucleófilos, tales como azidas o aniones halogenuro, los cuales son comúnmente utilizados para atrapar carbocationes intermedios en reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$, no son apropiados en este caso ya que sus sales son insolubles en CO_2sc . La reacción fue llevada a cabo introduciendo 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**, 0.03M) y 1,3-dimetoxibenceno (**2**, 4eq) en un reactor de acero inoxidable presurizado con CO_2 a 250 bar y calentado a 60 °C en condiciones estáticas. Tras 5 h de reacción bajo estas condiciones, el reactor fue despresurizado a 0 °C y los productos fueron recogidos en una trampa enfriada a -78 °C. El residuo presente en el reactor y en la trampa fue disuelto en dietil éter y tratado con bicarbonato sódico. La mezcla de reacción fue analizada por GC y GC-MS mostrando una completa conversión de **1aCl** en la mezcla de los correspondientes aductos de Friedel-Crafts, 2,4-dimetoxi-(1-feniletil)benceno (**3a_{o,o}**) y 1,3-dimetoxi-(1-feniletil)benceno (**3a_{o,p}**) (Ecuación 4). Para una concentración del sustrato 0.03 M y una temperatura de trabajo de 60 °C la conversión del sustrato fue insensible al rango de presión entre 75-250 bar.



La identificación de los aductos de Friedel-Crafts se realizó mediante comparación con muestras auténticas independientemente preparadas. La preparación de dichos aductos consistió en hacer reaccionar 1-feniletanol (**1aOH**, 0.5 g, 4.6 mmol) con 1,3-dimetoxibenceno (**2**, 4eq) en presencia de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0.29 mL, 3.2 mmol) en CH_2Cl_2 a 40 °C durante 15 min. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción fue tratada con 30 mL de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y extraída con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica fue tratada con sulfato magnésico anhidro, filtrada y evaporada bajo vacío. Los productos de reacción fueron disueltos en acetonitrilo:agua 80:20, separados por HPLC preparativo y caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales.

La reacción se extendió a una serie de halogenuros de alquilo bencílicos primarios, secundarios y terciarios y los resultados para las condiciones de reacción optimizadas se muestran en la Ecuación 5 y Tabla 4. Los productos de reacción fueron identificados por comparación con muestras auténticas independientemente preparadas. Los balances de masa determinados en presencia de mesitileno (1eq) como patrón interno o adamantano como patrón externo fueron superiores al 90 % en todos los casos.

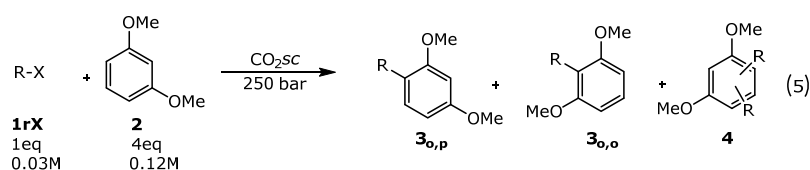


Tabla 4. Resultados de la reacción entre halogenuros de alquilo **1** y 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en CO_2sc a 250 bar.

Entrada	1rX	T°C	t(h)	Conversión (%)	Distribución de productos (%)		
					3	4	otros
1	PhCH(CH ₃)Cl (1aCl)	60	5	100	82	18	0
2	PhCH(CH ₃)Br (1aBr)	40	5	100	81	19	0
3	PhCH ₂ Br (1bBr)	60	15	100	82	18	0
4	PhCH ₂ Cl (1bCl)	70	8	9.26	83	17	0
5	<i>t</i> BuBr (1cBr)	60	5	100	100	0	0
6	1-AdBr (1dBr) ^a	70	5	51.5	88	8	4 ^a
7	1-AdCl (1dCl)	70	5	23.2	100	0	0

^a Adamantano obtenido como producto secundario.

Con objetivo de establecer si CO_2sc era el único activador de las reacciones de Friedel-Crafts observadas, se llevaron a cabo una serie de experimentos de control que se describen en detalle en la parte experimental. En primer lugar se estableció que la reacción tenía lugar en una disolución homogénea de los reactivos en CO_2sc y no en fase condensada durante la presurización del sistema. Para ello las reacciones descritas en la Tabla 4 se llevaron a cabo bien con los reactivos dispuestos en recipientes separados dentro del reactor de acero, o bien introduciendo el halogenuro de alquilo en la etapa de presurización a través de una válvula Rheodyne. Los resultados obtenidos en ambos casos fueron idénticos a los que se muestran en la Tabla 4. En segundo lugar se verificó que la reacción no tuviera lugar en una fase condensada durante la etapa de despresurización. Para ello la reacción se llevó a cabo introduciendo los reactivos en recipientes separados y extrayendo los productos mediante extracción con CO_2sc en las mismas condiciones de reacción. Los productos se recogieron en una trampa enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y recogiendo el residuo con dietil éter a temperatura ambiente. Este experimento de control se realizó para la reacción entre 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) y 1,3-dimetoxibenceno (**2**) (Entrada 1, Tabla 4), con resultados normales. Finalmente, la reacción se llevó a cabo dentro de un recipiente de polipropileno en el interior del reactor de acero. Los detalles experimentales se describen en la parte experimental. La reacción con **1aCl** dio los mismos resultados que en condiciones normales, demostrando que las paredes metálicas del reactor no son responsables de la activación del sistema.

Finalmente, las reacciones descritas en la Tabla 4 se llevaron a cabo en disolventes convencionales (CH_2Cl_2 , *n*-hexano, dietil éter, CS_2 , acetonitrilo, THF, dioxano, dimetilformamida) en el interior de un reactor tubular de acero en las mismas condiciones establecidas para las reacciones en CO_2sc . Las mezclas de reacción se analizaron directamente por GC y GC-MS. Las reacciones de Friedel-Crafts no tuvieron lugar en ningún caso bajo estas condiciones. Estos resultados confirman que CO_2sc es capaz de promover las reacciones de Friedel-Crafts en las condiciones descritas en la Tabla 4 y que las paredes metálicas del reactor no tienen ninguna influencia en estos procesos.

Los resultados indican que CO_2sc es capaz de ionizar halogenuros de alquilo bencílicos primarios, secundarios y terciarios en ausencia de cosolventes

catalizadores o aditivos ácidos o polares. Los resultados en la Tabla 4 muestran que las condiciones de reacción dependen de la estabilidad del intermedio carbocatiónico ($\text{PhCHCH}_3 > \text{terc-Bu} > \text{PhCH}_2$) y de la capacidad del halogenuro como grupo saliente ($\text{Br} > \text{Cl}$). Las reacciones de halogenuro de 1-adamantilo son particularmente notables ya que su estructura impide la asistencia nucleofílica del disolvente e impide mecanismos de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$.

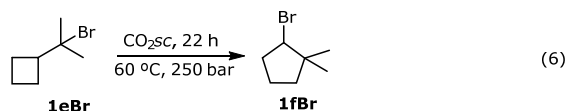
Cabe destacar que en ningún caso se han detectado productos derivados de la captura de CO_2 , hecho que está en concordancia con la inercia de CO_2 frente a la activación por ácidos de Lewis.^{75,104} Tampoco se detectaron productos característicos de reacciones radicalarias, tales como alcanos monoméricos o diméricos o productos oxigenados derivados de intermedios peroxídicos,^{75,78,105,106} hecho que permite establecer que no existen intermedios radicalarios en estas reacciones. Finalmente no se detectaron cantidades significativas de productos de eliminación.

Una observación significativa fue la completa inhibición¹⁰⁷ de la reacción de Friedel-Crafts en presencia de H_2O , etanol o disolventes orgánicos en el medio. Este resultado inesperado se discute en el siguiente capítulo de esta memoria.

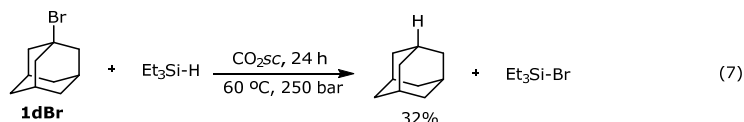
Además del empleo de 1,3-dimetoxibenceno como nucleófilo en estas reacciones, también se han empleado otros nucleófilos tales como 1,4-dimetoxibenceno, anisol, naftaleno, tolueno, tiofenol, siendo favorable la reacción de captura del carbocatión en todos los casos aunque con resultados de conversión diferentes. En cuanto a los sustratos susceptibles de ser ionizados también se estudiaron sustratos con sustituyentes en la cadena alifática tipo acetato, trifluoroacetato, *p*-toluensulfonato y sustituyentes en el anillo como el grupo metoxi, pero en ninguno de estos casos se observó la formación de los aductos de Friedel-Crafts **3a_{o,p}**, **3a_{o,o}**, **4a**.

Con el objetivo de verificar la capacidad de CO_2sc para promover la heterólisis de un enlace carbono-halógeno, se ensayaron reacciones que revelaran la química característica de carbocationes intermedios. Efectivamente, 2-ciclobutil-2-bromopropano reacciona en CO_2sc a 60 °C, 250 bar durante 22 h para dar cuantitativamente el producto de reordenamiento,

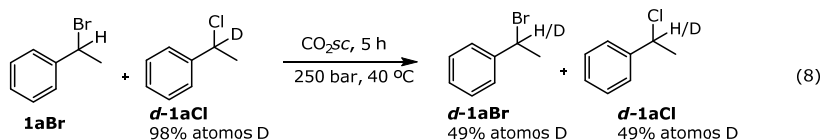
^{105,108} que se identificó por comparación con una muestra auténtica preparada a partir de la reacción de 2-ciclobutil-2-bromopropano (**1eBr**) y 1-bromo-2,2-dimetilciclopentano (**1fBr**) con una disolución acuosa 50 % w/w de bromuro de hidrógeno. Después de 15 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción fue tratada y el residuo fue analizado por RMN y cromatografía de gases y espectrometría de masas. Es de señalar que los radicales ciclobutilcarbinilo no dan reacciones de expansión del ciclo.¹⁰⁵

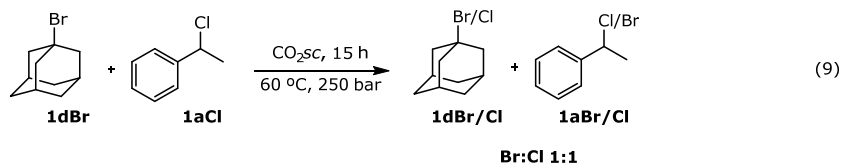


Por otra parte, 1-bromoadamantano reacciona con trietilsilano en CO_2sc a 60 °C y 250 bar durante 24 h para dar adamantano en una reacción clásica de abstracción de hidruro¹⁰⁹ a través de un carbocatión intermedio.

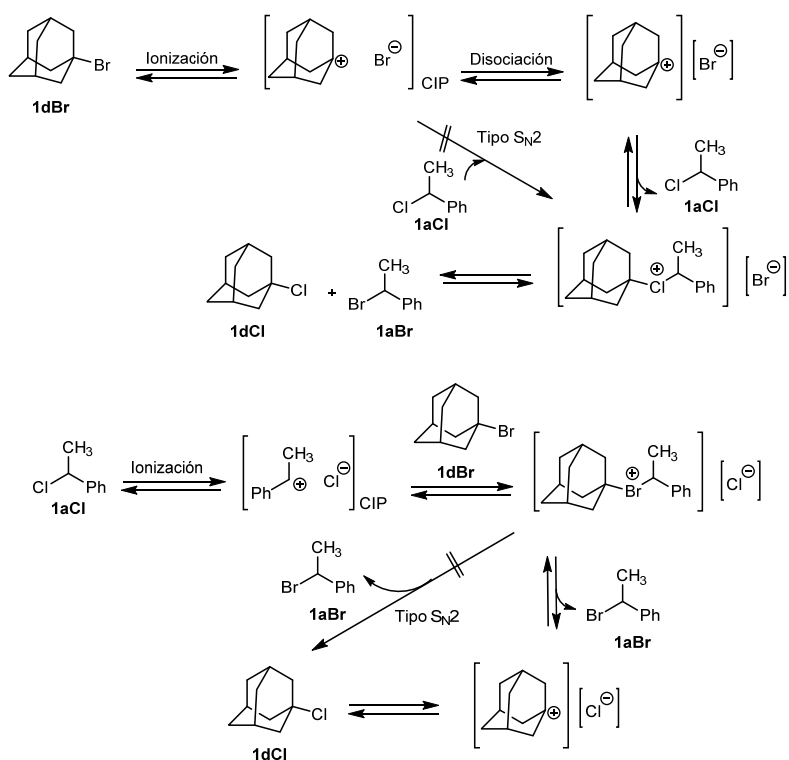


Finalmente, en una serie de experimentos competitivos con dos ionógenos distintos y 1,3-dimetoxibenceno en CO_2sc pudimos observar la incidencia de reacciones de intercambio de halógenos.¹¹⁰ Así, 1-cloro-1-deutero-1-feniletano (**[1-d]-1aCl**, 98% átomos de Deuterio) y 1-bromo-1-feniletano (**1aBr**) reaccionan en CO_2sc a 40 °C y 250 bar durante 5 h para dar cantidades equimolares de **[1-d]-1aCl** y **[1-d]-1aBr** (ambos con 49% átomos de Deuterio, Ecuación 8). La reacción de intercambio de halógeno entre 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) y 1-bromoadamantano (**1dB**) también tuvo lugar en CO_2sc a 250 bar y 60 °C durante 15 h para dar cantidades equimolares de **1aCl**, **1aBr**, **1dCl** y **1dB** (Ecuación 9).





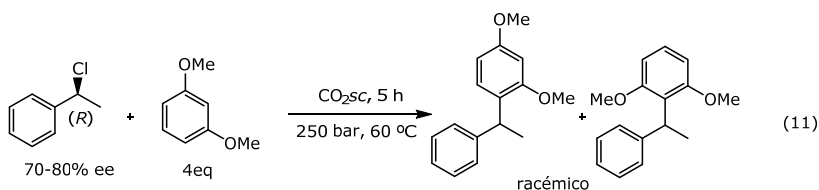
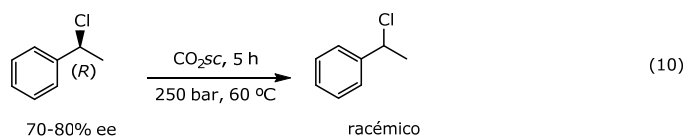
El intercambio de halógenos observado entre 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) y 1-bromoadamantano (**1dBr**) es muy significativo ya que el halógeno en posición cabeza de puente de **1dBr** no puede ser desplazado por otro nucleófilo, sea **1aCl** o anión Cl^- , siguiendo un proceso $\text{S}_{\text{N}}2$ o sobre el par iónico no dissociado formado a partir de **1dBr** (Esquema 16). Por lo tanto, este resultado evidencia la intervención de un carbocatión libre en CO_2sc en ausencia de ácidos fuertes.



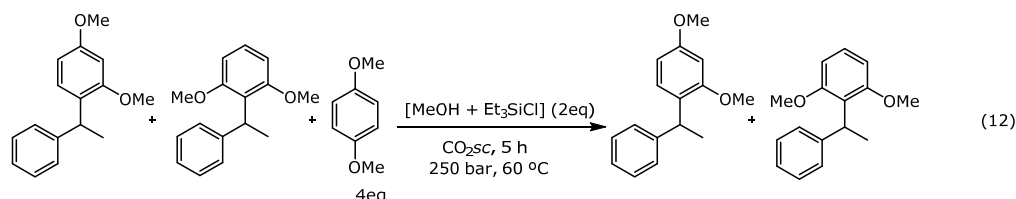
Esquema 16. Mecanismo de reacción propuesto para el intercambio de halógenos entre **1aCl** y **1dBr** en CO_2sc .

La intervención de pares iónicos separados por el disolvente o libres solvatados debe tener consecuencias en la estereoquímica de los productos de reacción. Por ello nos planteamos explorar el curso estereoquímico de estas reacciones. Para el estudio se seleccionó como ionógeno el sustrato (*R*)-1-cloro-1-feniletano ((+)-**1aCl**) el cual fue preparado haciendo reaccionar cloruro de tionilo (1.96 mmol) con (*R*)-1-feniletanol ((+)-**1aOH**) (1.64 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 20 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dispuso con agitación y a temperatura ambiente bajo vacío controlado (2 mbar) durante 15 min. El exceso enantiomérico fue determinado por derivatización haciéndolo reaccionar con tiofenolato sódico en etanol anhidro a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 90 min. El exceso enantiomérico fue establecido mediante un análisis por HPLC con columna quiral ODH (celulosa-OR) obteniéndose un exceso enantiomérico del 70 % para (*S*)-sulfuro de 1-feniletilo y fenilo (**1aSPH**) y del mismo modo para (*R*)-1-cloro-1-feniletano ((+)-**1aCl**).

La reacción de (*R*)-1-cloro-1-feniletano ((+)-**1aCl**) con un 70-80% de exceso enantiomérico en CO₂sc a 60 °C, 250 bar durante 5 h condujo a la recuperación completa del material de partida racémico. Además, se hizo reaccionar (*R*)-1-cloro-1-feniletano ((+)-**1aCl**) con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) bajo las mismas condiciones que con anterioridad, obteniéndose los productos correspondientes de Friedel-Crafts racémicos. Se determinó la racemización de los productos por comparación directa en HPLC con una muestra auténtica preparada mediante catálisis ácida del alcohol **1aOH** con 1,3-dimetoxibenceno (**2**).



Para comprobar que los productos de Friedel-Crafts obtenidos en la reacción no sufren racemización catalizada por HCl generado en la reacción se determinó que **3a_{o,o}** y **3a_{o,p}** en presencia de HCl no transfieren el grupo 1-etilbenceno a otro nucleófilo presente en el medio (1,4-dimetoxibenceno) (Ecuación 12). Estos resultados son indicativos de que los productos de Friedel-Crafts que se obtienen en la reacción son racémicos debido a la generación de un catión libre en el medio y no a una reacción de transferencia de alquilo catalizada por ácido.



Estos resultados indican que el medio de reacción es capaz de disociar el par iónico lo suficiente como para permitir la rotación del carbocatión antes de que el anión cloruro colapse de nuevo con el catión y regenere el material de partida, y la aproximación del aromático por cualquiera de las caras del intermedio con igual probabilidad.

La misma reacción que la mostrada en la Ecuación 12 fue llevada a cabo empleando $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ como ácido en lugar de HCl y se observó que en este caso sí tiene lugar la retro Friedel-Crafts, obteniéndose productos derivados de la captura del catión 1-etilfenilo por parte de 1,4-dimetoxibenceno.

Finalmente, el efecto cinético isotópico α de esta reacción se determinó a partir de cinco reacciones de competición independientes entre **1aCl** y 1-cloro-1-deutero-1-feniletano (**1-d-1aCl**, 98% átomos de Deuterio) con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en CO_2sc a 40 °C, 250 bar y 15 min, alcanzando una conversión entorno al 20%. El valor medio $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ obtenido a partir de los productos de Friedel-Crafts formados fue de 1.168 ± 0.014 . El valor obtenido

sugiere, tal y como se describe en la literatura, que la etapa determinante de la velocidad de reacción es la disociación del par iónico.⁹⁷ De acuerdo con estos datos, la especie electrofílica implicada en las reacciones de ionización podría ser un carbocatión libre.

Valores alrededor de 1.15 para el efecto cinético isotópico α en la solvólisis convencional de cloruros orgánicos se han considerado indicativos de reacciones S_N1 límite,^{103,111} en las que el disolvente no proporciona asistencia nucleofílica a la salida del grupo saliente. Significativamente, la solvólisis de **1aCl** en 2,2,2-trifluoroetanol acuoso 97 % a 25 °C exhibe un efecto cinético isotópico α de 1.158.^{103c} Estos resultados están de acuerdo con la reactividad de 1-bromoadamantano (**1dBr**) en CO_2sc (Tabla 4, Entrada 6).

La habilidad de CO_2sc para ionizar enlaces polares carbono-halógeno y disociar el par iónico resultante pueden estar relacionados con el efecto *clustering* de CO_2sc alrededor de moléculas polares.^{18,24,78,112} Los estudios teóricos y espectroscópicos publicados⁵¹ para los complejos entre aniones halogenuro y el momento cuadrupolar de CO_2sc en fase gas han evidenciado la transferencia de densidad de carga desde el halógeno al átomo de oxígeno con una evidente distorsión de la linealidad de la molécula de CO_2 . *Clustering* del disolvente alrededor de las moléculas de dióxido de carbono polarizadas coordinadas con el grupo saliente podrían dispersar rápidamente la densidad de carga negativa y contribuir a la disociación del par iónico. De esta forma, dióxido de carbono podría jugar el papel de disolvente formador de puentes de hidrógeno por aceptación eficiente de la densidad electrónica del grupo saliente.¹¹³ La densidad de carga negativa localizada en el átomo de oxígeno de la molécula de dióxido de carbono podría estabilizar la creciente deficiencia de electrones del átomo de carbono del ionógeno. Sin embargo, estas interacciones no activan la molécula de dióxido de carbono para reaccionar con los nucleófilos altamente activados presentes en el medio de reacción.

En resumen, hemos encontrado que CO_2sc ioniza enlaces carbono-halógeno polares, disociándolos para dar lugar a un par iónico y escapar de la captura del carbocatión intermedio a temperaturas superiores a 40 °C. Este

comportamiento permite que las reacciones de carbocationes puedan ser observadas en CO_2sc en ausencia de cualquier ácido o aditivo prótico. La habilidad ionizante y disociante exhibida por CO_2sc en estas reacciones no tiene precedente para medios con baja constante dieléctrica y sin capacidad de formación de puentes de hidrógeno como *n*-pentano. Esta información es muy interesante para el diseño eficiente y competitivo de procesos químicos en CO_2sc y también para un mejor entendimiento de la reactividad de CO_2sc .

3.1.3 Conclusiones

CO₂sc ioniza enlaces carbono-halógeno polares y disocia el par iónico resultante.

La molécula de CO₂ escapa de la captura por parte de los intermedios carbocatiónicos a temperaturas superiores a 40 °C.

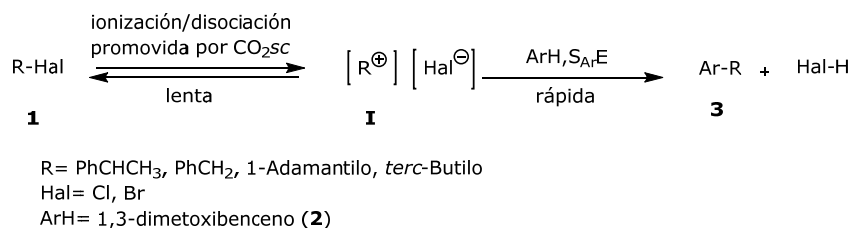
CO₂sc permite observar la química de los carbocationes en ausencia de aditivos ácidos o próticos.

La habilidad de ionización y disociación exhibida por CO₂sc en estas reacciones no tiene precedente en medios de reacción con baja constante dieléctrica y sin capacidad de formación de puentes de hidrógeno.

3.2 Capítulo 2

3.2 Capítulo 2

El estudio de la reacción de Friedel-Crafts promovida por CO_2sc de halogenuros de alquilo **1** con 1,3-dimetoxibenceno (**2**),¹¹⁴ descrito en el Capítulo 1 de esta memoria, y que transcurre a través de la ionización del halogenuro de alquilo **1** seguido por la captura del intermedio carbocatiónico **I** por el aromático **2** (Esquema 17), permitió establecer que la presencia de alcoholes **1OH** y otros compuestos orgánicos inhibe fuertemente la reacción sin que se lleguen a formar los correspondientes éteres **5** como productos.¹¹⁴ Esto fue un comportamiento inesperado, considerando que los alcoholes son aditivos polares, próticos y nucleofílicos que se usan frecuentemente como disolventes de reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$.¹¹⁵ Este comportamiento anómalo sugería un impacto significativo de la solvatación sobre el curso de estas reacciones que consideramos merecedor de un estudio más detallado que revela las vías de reacción implicadas y los efectos del disolvente CO_2sc sobre las mismas.

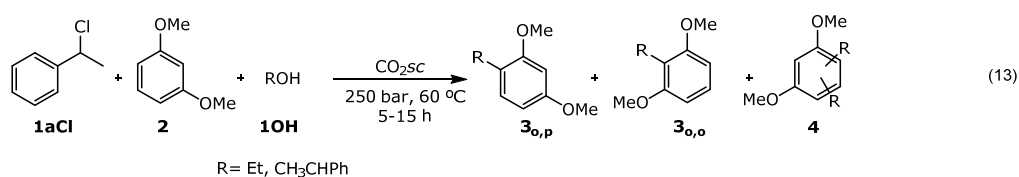


Esquema 17. Reacción de solvólisis de halogenuros de alquilo **1** promovida por CO_2sc y con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) como agente de captura del catión generado.

3.2.1 Resultados y discusión

Los reactivos seleccionados para la primera fase del estudio fueron 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) como ionógeno y 1,3-dimetoxibenceno (**2**) como nucleófilo. Las reacciones en CO_2sc en presencia de alcoholes **1OH** (Ecuación 13) se llevaron a cabo introduciendo los reactivos en contenedores separados dentro de un reactor tubular de acero inoxidable, presurizando el sistema y dejándolo sin agitación en un baño de agua a la temperatura deseada entre 5 h y 15 h. La

columna se enfrió a 0 °C y se despresurizó cuidadosamente recogiendo los volátiles en una trampa enfriada a -78 °C. El reactor, los conectores, las válvulas y la trampa fueron lavados con dietil éter. La disolución resultante se trató con bicarbonato sódico y sulfato magnésico y se analizó por GC y GC-MS. Los balances de masa determinados empleando adamantano como patrón externo fueron superiores al 98% en todos los casos. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 5 y son el resultado de un promedio de al menos tres experimentos independientes. En ningún caso se detectaron productos derivados de la captura de CO₂ (carbonatos o ácidos carboxílicos) ni la formación de estireno.



La Tabla 5 muestra los resultados de las reacciones de 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en presencia de etanol (**1gOH**) en CO₂sc. Los experimentos de control llevados a cabo en un reactor con ventana de zafiro bajo las mismas condiciones, confirmaron que la mezcla de reacción es homogénea en todos los casos.

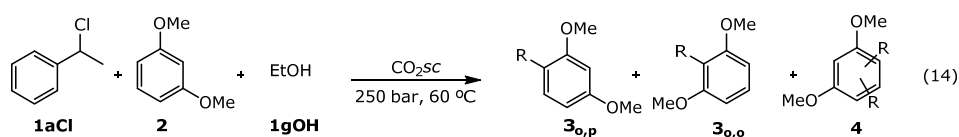


Tabla 5. Reacción de 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) en CO₂sc en presencia de etanol (**1gOH**).^a

Entrada	Distribución productos (%)							
	2 (eq)	t (h)	1gOH (eq)	1aCl	3 _{o,p}	3 _{o,o}	4 ^a	4a ^c
1	4	5	-	-	73	9	9	9
2	4	5	(0.5)	-	74	9	8	9
3	4	5	(0.7)	3	64	9	12	12
4	4	5	(1.0)	47	39	7	3	4
5	4	5	(1.5)	74	22	5	-	-
6	4	5	(2.0)	86	12	2	-	-

^aT= 60 °C, P= 250 bar, [1aCl]=0.05M.

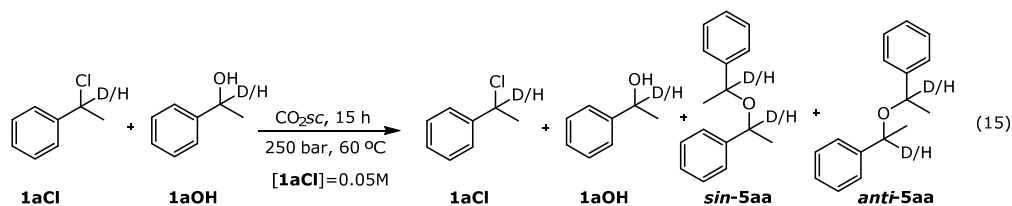
Los resultados muestran que el cloruro de alquilo **1aCl** reacciona cuantitativamente con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en CO₂sc en ausencia de aditivos (Ecuación 13), a 60 °C y 250 bar de presión durante 5 h, dando los aductos de Friedel-Crafts monosustituídos, **3_{o,p}** (73 %) y **3_{o,o}** (9 %), y disustituídos como mezcla de diastereoisómeros **4a** y **4a'** (18 %) (Entrada 1, Tabla 5).

La adición de 0.5 eq. de etanol (**1gOH**) no produjo cambio alguno en los resultados obtenidos (Tabla 5, Entrada 2). Sin embargo, para cantidades de etanol (**1gOH**) superiores a 0.5 eq (Entradas 3-6, Tabla 5) la conversión del sustrato **1aCl** se hace progresivamente menor conforme aumenta la cantidad de etanol (**1gOH**) añadida. Sin embargo, no se observa la formación de productos que pudieran derivar de la reacción de etanol (**1gOH**) con el intermedio carbocatiónico, tales como etil 1-feniletal éter (**5ag**), 1-feniletanol (**1aOH**) o aductos de Friedel-Crafts **3g** y **4g**.

A primera vista, estos resultados sugieren que la coordinación de CO₂ con el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo posiblemente impida que etanol (**1gOH**) capture el intermedio carbocatiónico **1a** formado en la ionización facilitada por el medio de reacción o que las especies intermedias sigan los caminos esperados de la reacción. Para determinar si estas hipótesis eran correctas se diseñaron experimentos con trazadores isotópicos con 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) como especie ionizante y 1-feniletanol (**1aOH**) como aditivo, para favorecer la apertura de nuevas vías de reacción y seguir los caminos de reacción de cada una de las especies implicadas en estas condiciones. Los resultados obtenidos bajo distintas condiciones se muestran en la Tabla 6. La distribución de los grupos 1-etilbenceno y 1-deuteroetilbenceno se muestran en la Tabla S1 recogida en la parte experimental (páginas 145-146).

El primer experimento consistió en la reacción de cantidades equimolares (Entrada 1, Tabla 6) de 1-cloro-1-deutero-1-feniletano (**1d-1aCl**) con un 80% de marca isotópica con 1-feniletanol (**1aOH**) en CO₂sc bajo las condiciones estándares (Ecuación 15). Bajo estas condiciones (Tabla 6, Entrada 1) se obtuvieron los éteres *anti-5aa* y *sin-5aa* con idéntica sustitución H- o D- y H,D- en los grupos alquilo. Los sustratos **1d-1aCl** y **1aOH** recuperados muestran un

intercambio de deuterio de 4 % y 7 %, respectivamente. Las conversiones de los sustratos **1d-1aCl** y **1aOH** fueron 25 % y 81 % respectivamente.



La presencia en la mezcla de reacción de un 20 % y 16 % de H,D-*sin-5aa* y H,D-*anti-5aa*, respectivamente, evidencia que la solvatación del sustrato **1aCl** no impide que el alcohol **1aOH** capture el intermedio carbocatiónico **1d-1a** formado por la ionización del halogenuro de alquilo **1d-1aCl** promovida por CO_{2sc}. Adicionalmente, la formación de los éteres H,H-**5aa** y D,D-**5aa** indica que el éter protonado intermedio H,D-**5aaH**⁺ se ioniza en el medio de reacción dando lugar a los carbocationes intermedio **1a** o **1d-1a** (Esquema 18, pasos 2,3,4) que son atrapados por los alcoholes **1d-1aOH** y **1aOH**.

La elevada conversión observada para el alcohol **1aOH** en comparación con el halogenuro de alquilo **1aCl**, así como la formación de elevadas cantidades de éteres H,H-*sin-5aa* y H,H-*anti-5aa* en comparación con la del éter H,D- (Entrada 1, Tabla 6) sugieren la intervención de un proceso de deshidratación del alcohol **1aOH** catalizada por ácido en estas condiciones de reacción. Así, la transferencia de un protón desde el éter protonado H,D-**5aaH**⁺ al alcohol **1aOH** da lugar a la formación del éter H,D-**5aa** y del alcohol protonado **1aOHH**⁺, cuya ionización y captura del intermedio carbocatiónico **1a** por otra molécula del alcohol **1aOH** da lugar a la formación del intermedio H,H-**5aaH**⁺ y agua (Esquema 18, pasos 2,3,6). La baja basicidad de CO₂¹¹⁶ contribuye a la eficiencia de esta reacción ácido-base de Brønsted en CO_{2sc}.

Tabla 6. Reacción de 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) y 1-cloro-1-deutero-1-feniletano (**1d-1aCl**) en CO₂sc en presencia de 1-feniletanol (**1aOH**) y 1-deutero-1-feniletanol (**1d-1aOH**).^a

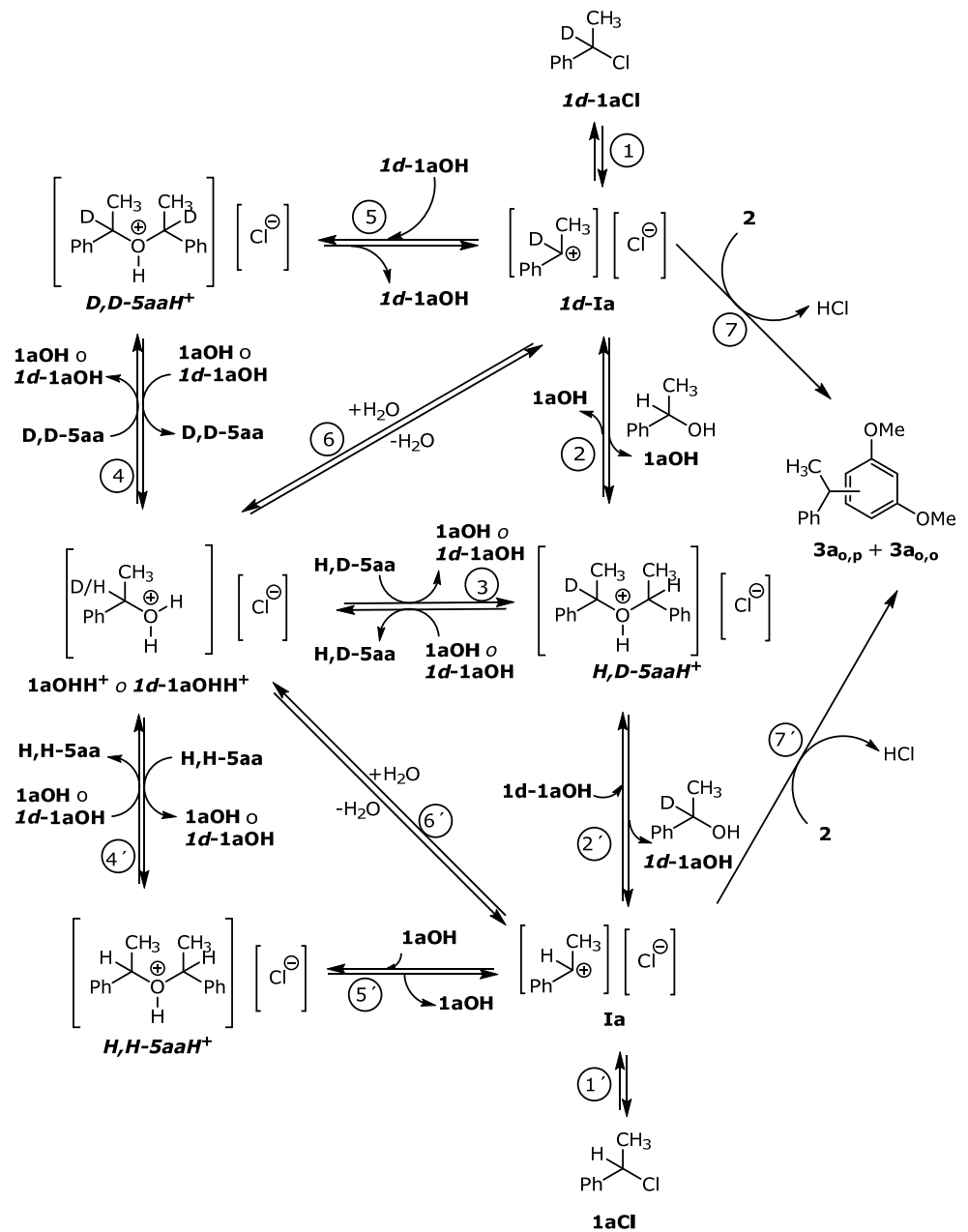
Entrada	2 (eq)	t (h)	1aOH (eq)	Distribución de productos (%)							
				Distribución de la marca isotópica H,H:H,D:D,D ^b							
				1aCl (H:D)	1aOH (H:D)	3a _{o,p}	3a _{o,o}	4 ^a	4a ^c	Sin-5aa	Anti-5aa
1 ^c	-	15	1aOH (1)	51	13	-	-	-	-	20	16
				23:77	84:16	-	-	-	-	50:33:17	41:38:21
2 ^d	-	15	1d-1aOH (2)	37	42	-	-	-	-	11	10
				79:21	12:88	-	-	-	-	3:40:57	<1:39:61
3 ^c	4	15	1aOH (1)	33	16	32	6	3	3	4	3
				23:77	90:10	56:44	53:47	30:47:23	38:55:7	50:38:12	50:45:5
4 ^c	1	15	1aOH (1)	40	3	20	4	10	10	10	3
				30:70	90:10	63:37	65:35	41:42:17	41:42:17	50:33:17	52:35:13

^a Reacción realizada a 250 bar y 60 °C con [1aCl]=0.05M. ^b La marca isotópica fue obtenida a partir de la intensidad relativa de los iones moleculares [M⁺] de **1d-1aCl**, **1aOH**, **3a** y **4a**, y [M⁺-15] de **5aa**; a los valores no se les aplicó la corrección correspondiente a la abundancia natural. ^c **1d-1aCl**: 80% de marca de deuterio. ^d **1aOH**: 88% de marca de deuterio.

El bajo intercambio isotópico observado en **1d-1aCl** (4 %) comparado con la elevada formación del éter H,H-**5aa** en la reacción (Tabla 6, Entrada 1), la baja incorporación de marca isotópica observada en el alcohol **1aOH** (7 % de intercambio H/D) y la ausencia de estireno como producto de eliminación E1 sugieren que los intermedios **1a**, **5aaH⁺** y **1OHH⁺** reaccionan más rápido con el alcohol **1aOH** que con el anión cloruro, indicando una elevada solvatación del anión cloruro^{51,52,117,118} en comparación con el alcohol **1aOH** en CO_{2sc}.

La reacción entre 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) con dos equivalentes de 1-deutero-1-feniletanol (**1d-1aOH**) en CO_{2sc} (Esquema 18, Tabla 6, Entrada 2) bajo las mismas condiciones de reacción sigue la misma tendencia. Así, los éteres D,D-**5aa** y H,D-**5aa** son los productos principales en estas condiciones y el éter H,H-**5aa** se forma en menor proporción. Las conversiones de **1aCl** y **1d-1aOH** fueron de 8 % y 48 %, respectivamente. Cabe destacar que la conversión del halogenuro de alquilo **1aCl** en este caso es menor que en la reacción con cantidades equimolares de **1d-1aCl** (25 %) y **1aOH** (81 %) (Tabla 6, entrada 1). El intercambio isotópico observado en **1aCl** es del 13%, hecho que de nuevo sugiere que el alcohol **1d-1aOH** es mejor nucleófilo que el anión cloruro para capturar el intermedio electrofílico en CO_{2sc}.¹¹⁷

Una vez establecido que CO_{2sc} no impide la captura del intermedio carbocatiónico **1a** por parte del alcohol **1aOH**, se decidió explorar la reacción de 1-cloro-1-deuteroetilbenceno (**1d-1aCl**) con 80 % de deuterio, 1,3-dimetoxibenceno (**2**, 4eq.) y 1-feniletanol (**1aOH**, 1eq.) en CO_{2sc} a 250 bar y 60 °C durante 15 h (Tabla 6, entrada 3). Es necesario resaltar que la conversión del sustrato **1d-1aCl** no fue completa en estas condiciones en contraste con la reacción en ausencia de alcohol **1aOH** (Tabla 5, entrada 1).



Esquema 18. Caminos de reacción implicados en la reacción de 1-cloro-1-deutero-1-feniletano ($1d-1aCl$) con 1,3-dimetoxibenceno (2) y 1-feniletanol ($1aOH$) en CO_2SC .

La reacción dio lugar al aducto de monosustitución de Friedel-Crafts **3a_{o,p}** con una marca isotópica del 44 % como producto mayoritario (32 %) y a su isómero **3a_{o,o}** con una marca isotópica del 47 % en menor proporción (6 %) (Tabla 6, entrada 3). El crudo de reacción además mostró la presencia de pequeñas cantidades de productos de disustitución de Friedel-Crafts **4a** y **4a'** con una distribución H,H:H,D:D,D ligeramente superior para el derivado H,D-**4a** (1.3:2:1 y 1.1:1.4:1, respectivamente). En este caso se detectaron éteres *sin-5aa* y *anti-5aa* con distribución H,H:H,D:D,D 4.2:3.2:1 y 10:9:1, respectivamente. La dilución isotópica de los sustratos que no reaccionan fue del 4 % para el halogenuro de alquilo **1d-1aCl** y casi inexistente para el alcohol **1aOH**.

La formación de los aductos de monosustitución de Friedel-Crafts **3a_{o,p}** y **3a_{o,o}** con una marca isotópica del 44 % y 47 %, respectivamente, y la distribución casi estadística (1:2:1) de los productos de disustitución H,H-, H,D-, D,D-**4a** y **4a'**, observadas bajo estas condiciones, evidencian la participación en proporciones equimolares de los intermedios **1d-1a** y **1a** en la reacción (Esquema 18, pasos 1, 2, 7, 1', 2', 7').¹¹⁹ Este resultado permite concluir que el intermedio carbocatiónico **1d-1a**, formado por la ionización del sustrato **1d-1aCl** promovida por el disolvente, reacciona con el alcohol **1aOH** más rápido que con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) para dar el éter protonado H,D-**5aaH⁺**, que es la fuente de los intermedios electrofílicos **1d-1a** y **1a** para la reacción de Friedel-Crafts.¹²⁰ La transferencia reversible de protón del éter H,D-**5aaH⁺** a otra molécula de alcohol **1aOH** permite la formación del éter H,D-**5aa** y del alcohol **1aOHH⁺** (Esquema 18, paso 3) y es un camino alternativo para la formación del éter H,D-**5aaH⁺**.

Los resultados (Tabla 6, entrada 3) muestran, sin embargo, que la eficiencia cinética del alcohol **1aOH** para atrapar al intermedio carbocatiónico **1d-1a** y **1a** disminuye conforme avanza la reacción. Efectivamente, si los intermedios **1d-1a** y **1a** formados a partir del éter protonado H,D-**5aaH⁺** reaccionaran más eficientemente con el alcohol **1aOH** que con 1,3-dimetoxibenceno (**2**), darían lugar a un incremento de la cantidad de éter H,H-**5aaH⁺**, disminuyendo así la marca isotópica en los aductos de Friedel-Crafts **3a_{o,p}**, **3a_{o,o}**, **4a** y **4a'**.¹²¹ Por lo tanto, los resultados experimentales son indicativos de interacciones por puente de hidrógeno entre alcohol **1aOH** y las especies más ácidas **5aaH⁺**, **1aOHH⁺** y HCl de la reacción de Friedel-Crafts, que contribuyen a la disminución de la

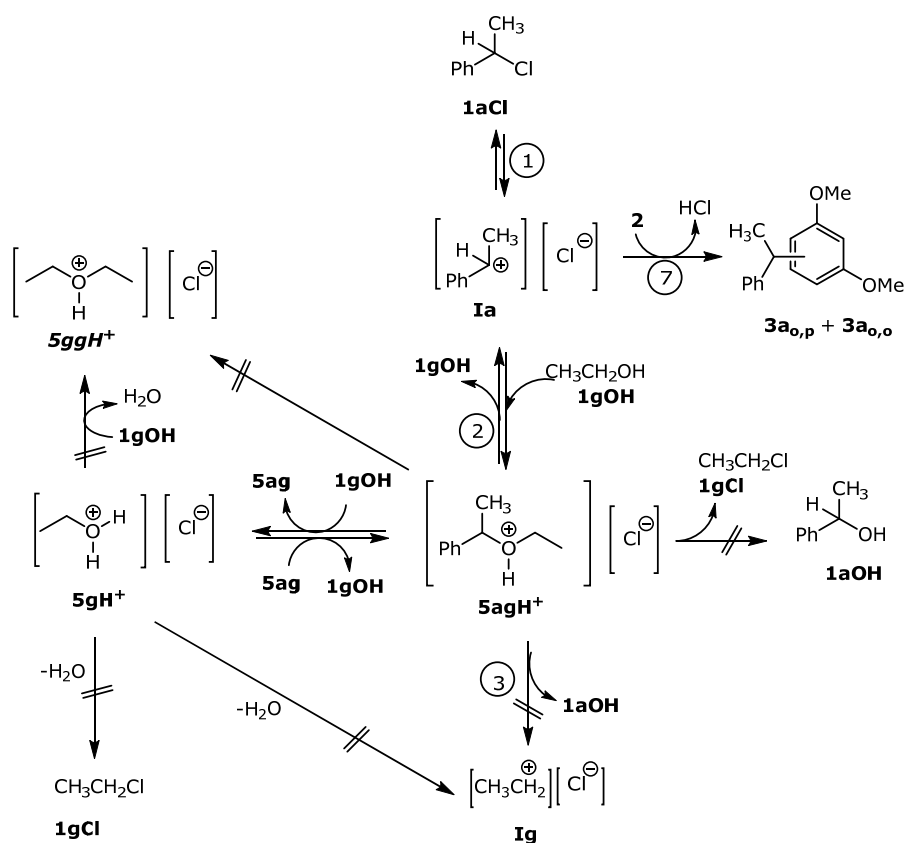
eficacia del alcohol **1aOH** para atrapar los intermedios **1d-1a** y **1a** presentes en el medio de reacción. Estas interacciones se ven aumentadas por la baja basicidad de CO_2 ^{19,116} que contribuye a la eficiencia de estos intermedios por incrementar las oportunidades de 1,3-dimetoxibenceno de capturar los intermedios **1d-1a** y **1a** y formar los aductos de Friedel-Crafts **3_{o,p}** y **3_{o,o}**.

La reacción del halogenuro de alquilo (**1d-1aCl**) con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en presencia del alcohol **1aOH** produce éteres *sin-* y *anti-5aa* con proporciones H,H-, H,D- D,D- 4.1:3.1:1 y 3.8:3.4:1. (Tabla 6, entrada 3). La elevada cantidad de éter H,H-**5aa** confirma de nuevo la existencia de un proceso de deshidratación del alcohol **1aOH** por catálisis ácida (Esquema 18, pasos 2,3,6). Dado que el aditivo **1aOH** se convierte en mayor proporción que el halogenuro de alquilo **1d-1aCl**, cabe concluir que el alcohol protonado **1aOHH⁺** es una fuente del intermedio carbocatiónico **1a** menos eficiente que el éter protonado H,D-**5aaH⁺** para la reacción de Friedel-Crafts bajo estas condiciones de reacción. En caso contrario, la presencia de los grupos 1-etilfenilo en los aductos de Friedel-Crafts **3_{o,p}**, **3_{o,o}** y **4a**, **4a⁺**, sería superior a la observada. Una lenta ionización del intermedio **1aOHH⁺** en relación con el éter protonado **5aaH⁺** en CO_2 *sc* debido a diferencias en los entornos estéricos y la solvatación de los grupos salientes (agua frente 1-feniletanol **1aOH**, respectivamente), podría ser el origen de este comportamiento. La formación de puentes de hidrógeno entre el alcohol **1aOH** y el alcohol protonado **1aOHH⁺** podría ejercer un efecto directo que aproxima ambas especies y facilita la deshidratación para la formación del éter **5aa**.

La reacción llevada a cabo con cantidades equimolares de halogenuro de alquilo **1d-1aCl**, alcohol **1aOH** y 1,3-dimetoxibenceno (**2**) (Tabla 6, entrada 4) confirma los resultados comentados con anterioridad. La conversión de los sustratos **1d-1aCl** y **1aOH** fue 40 % y 95 %, respectivamente. La dilución de marca isotópica del halogenuro de alquilo **1d-1aCl** no reaccionado fue del 13 % bajo estas condiciones. En este caso, los aductos de Friedel-Crafts **3_{o,p}**, **3_{o,o}** muestran menor marca isotópica que la reacción llevaba a cabo con 4eq de 1,3-dimetoxibenceno (**2**), y los aductos H,H-, H,D-, D,D-disustituidos **4a** y **4a⁺** se forman con una distribución 2:2:1. Estos resultados muestran que la competitividad del alcohol **1aOH** frente al 1,3-dimetoxibenceno (**2**) por atrapar los intermedios carbocatiónicos **1d-1a** y **1a** formados a partir del éter protonado H,D-

5aaH⁺, es más alta comparada con la reacción en la que se han empleado 4eq de 1,3-dimetoxibenceno (**2**) (Tabla 6, entrada 3).

De acuerdo con los resultados obtenidos, cabe esperar que etanol (**1gOH**) reaccione más rápido que 1,3-dimetoxibenceno (**2**) con el intermedio carbocatiónico **1a** formado por la ionización del halogenuro de alquilo **1aCl** promovida por CO₂sc, dando lugar a la formación del éter protonado **5agH⁺**, que es la fuente del intermedio carbocatiónico **1a** para la reacción de Friedel-Crafts (Esquema 19).



Esquema 19. Vías de la reacción para la ionización de 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) y etanol (**1gOH**) promovida por CO₂sc.

El hecho de que esta reacción no produzca 1-feniletanol (**1aOH**) (Tabla 5, entradas 2-6) revela que los desplazamientos nucleofílicos S_N2 en el átomo de carbono primario altamente electrofílico del éter **5agH⁺** por el alcohol **1gOH** o el anión cloruro no son competitivos frente a las vías unimoleculares en CO_2sc (Esquema 19). Este resultado puede atribuirse a la solvatación de nucleófilos y bases por CO_2sc , que dificulta su aproximación al átomo de carbono sp^3 electrofílico a través de un mecanismo tipo S_N2 .

La ausencia de etil 1-etilfenil éter (**5ag**) como producto de reacción revela que la transferencia del protón desde el intermedio **5agH⁺** a otra molécula de alcohol **1gOH** o al anión cloruro no es factible bajo las condiciones de reacción, puesto que los procesos $S_N2/E2$ o $S_N1/E1$ no son factibles para el alcohol protonado **1gOHH⁺** en CO_2sc , y que la cesión de nuevo del protón al éter **5ag** es la única vía posible para la especie **1gOHH⁺** (Esquema 19). Por el contrario, en la reacción llevada a cabo con 1-feniletanol (**1aOH**) como aditivo, el alcohol protonado **1aOHH⁺** tiene vías alternativas unimoleculares viables debido a la estabilidad del carbocatión bencílico secundario **1a** (Esquema 18, pasos 4, 5, 6, 4', 5', 6').

Impacto de los alcoholes 1aOH en la capacidad ionizante de CO_2sc .

Los resultados mostrados en las Tablas 5 y 6 indican que los alcoholes **1OH** reaccionan con los intermedios carbocatiónicos **I** formados por la ionización del sustrato **1aCl** promovida por CO_2sc más rápido que 1,3-dimetoxibenceno (**2**). A partir de esto el sistema evoluciona a través de una compleja serie de pasos reversibles que dan origen al intermedio carbocatiónico **I** necesario para la formación irreversible de los aductos de Friedel-Crafts con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) (Esquemas 18 y 19). La solvatación de reactivos e intermedios por CO_2sc determina los caminos de reacción más favorecidos en cada caso. Sin embargo, estas vías de reacción no justifican la observación de reacciones incompletas del halogenuro de alquilo **1aCl** con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en presencia de los alcoholes **1OH**, ni la escasa dilución de marca isotópica observada para los sustratos **1aCl** y **1aOH** recuperados tras la reacción (Tabla 6, Entradas 1 y 2). Realmente, estos resultados sugieren que el alcohol **1OH** inhibe la ionización del

halogenuro de alquilo **1aCl** en CO_2sc . Esta conclusión contradice el comportamiento bien establecido de los alcoholes **1OH** como disolventes en reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$,^{75,115,83} y también su habilidad para catalizar electrofílicamente¹¹⁶ reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ en disolventes no polares tales como CCl_4 estableciendo interacciones de puente de hidrógeno con el grupo saliente.

Sin embargo, el papel de etanol (**1gOH**) en reacciones solvolíticas en medios convencionales depende considerablemente de las condiciones de reacción. Efectivamente, las velocidades de reacción estudiadas para la solvólisis de 1-bromoadamantano (**1dBr**) en una mezcla agua:**1gOH**^{36,122} y clorodifenilmetano en mezclas alcohol fluorado:**1gOH** son progresivamente menores al aumentar la cantidad de etanol (**1gOH**) en el medio de reacción, indicando que etanol (**1gOH**) realmente inhibe reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ en disolventes con capacidad de proporcionar puentes de hidrógeno más que la suya. El mismo efecto se ha descrito para acetona, dioxano, dimetilsulfóxido y bases como aditivos en la reacción de solvólisis en agua.¹²³

El impacto de cosolventes y aditivos sobre velocidades de reacción y equilibrios generalmente se interpretan¹²⁴ en términos de modificaciones en la capacidad de formación de puentes de hidrógeno y transferencias de protón del disolvente,¹²⁵ la composición de la esfera de solvatación alrededor del soluto,¹²⁶ la estructura del disolvente¹²⁷ o incluso en la molecularidad de la reacción, promovida por la competencia de las interacciones sustrato-disolvente, sustrato-cosolvente y cosolvente-disolvente. Estas consideraciones sugieren que los alcoholes **1OH** podrían inhibir la reacción de Friedel-Crafts entre el halogenuro de alquilo **1aCl** y 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en CO_2sc , interfiriendo en la solvatación del halogenuro de alquilo **1aCl** por CO_2sc , necesaria en las etapas de ionización y disociación del halogenuro de alquilo **1aCl**.

Algunas propiedades especiales de CO_2sc son relevantes cuando se considera la solvatación en este medio. CO_2sc es un fluido compresible cuya densidad aumenta con la presión y es menor que para los medios convencionales en el intervalo de presión más común, 75-250 bar.¹²⁸ El elevado momento cuadrupolar¹¹⁷ y el carácter de ácido de Lewis de CO_2 son propiedades importantes para las interacciones disolvente-disolvente,^{24,129} que determinan la estructura y

las fluctuaciones de la densidad de CO_2sc y las interacciones soluto-disolvente, y son responsables de la falta de homogeneidad en la densidad de las disoluciones de CO_2sc .^{25,28n} Así, las moléculas de CO_2 polarizadas por interacciones ácido-base de Lewis con solutos básicos interaccionan más intensamente con moléculas de disolvente no perturbadas, formando así una esfera de solvatación alrededor del soluto más densa que en el seno del disolvente. La desviación de la densidad local alrededor del soluto aumenta rápidamente con la presión en la región cercana al punto crítico, alcanzando una región de no variación intermedia, que converge con la densidad del medio a altas presiones (Figura 10a).^{25,28n} Estas características de CO_2sc probablemente exaltan la habilidad de los alcoholes **1OH** por modificar la solvatación comparada con la observada en medios convencionales.

En un intento de explorar con mayor profundidad el impacto de los alcoholes en las reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ en CO_2sc , se ha estudiado el impacto de etanol **1gOH** sobre bromuro bencílico (**1bBr**) con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) bajo distintas condiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Bromuro bencílico (**1bBr**) (0.1-0.025 M) reacciona con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) (4eq) en CO_2sc a 60 °C y 250 bar durante 15 h para dar los aductos de Friedel-Crafts **4b_{o,p}** (68.6 %) y **4b_{o,o}** (9.4 %) y, en menor proporción, los aductos disustituidos **5b** (10.7 %) y **5b'** (11.3 %) con conversión total del halogenuro de alquilo **1bBr** (Tabla 7, entradas 1-3). La reacción a 40 °C proporcionó una conversión del sustrato del 30 % a 250 bar (Tabla 7, entrada 5). La variación de la presión mostró que la reacción no es sensible a la presión en el intervalo de 90 a 250 bar (Tabla 7, entradas 3-6).¹³⁰ En ningún caso se detectaron alcohol bencílico (**1bOH**) o bencil etil éter (**5bg**) en las condiciones de trabajo.

Los experimentos realizados en CO_2sc a 60 °C y 250 bar y 15 h en presencia de distintas cantidades de etanol (**1gOH**) (Tabla 7, entradas 7-9) revelan que bromuro bencílico (**1bBr**) es más sensible a la presencia de etanol (**1gOH**) en el medio de reacción que 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) (Tabla 5, entradas 2-6). Así, 0.7 eq de etanol (**1gOH**) son suficientes para suprimir la reacción de **1bBr** (Tabla 7, entrada 11), mientras que son necesarios 2 eq de etanol (**1gOH**) para causar el mismo efecto en la reacción de **1aCl** (Tabla 5, entrada 6). Estos resultados revelan que la demanda de disolvente en el paso determinante de la velocidad de

reacción es más importante para el halogenuro de alquilo **1bBr** que para **1aCl**, hecho que se puede atribuir a la menor estabilidad del carbocatión bencílico primario **1b** en relación con el carbocatión bencílico secundario **1a**. Considerando la conversión del sustrato **1** como una medida cualitativa de la velocidad de reacción, la dependencia negativa de la concentración de etanol (**1gOH**) observada en estas reacciones (Tablas 5 y 7), podría ser indicativa de leyes de velocidad de orden de reacción complejo con etanol (**1gOH**),¹³¹ y mayor para el bromuro bencílico (**1bBr**) que para el 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**).

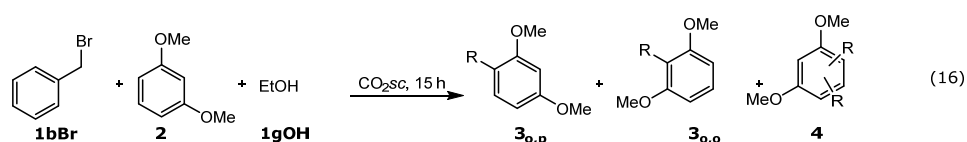


Tabla 7. Reacción de bromuro bencílico (**1bBr**) con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en CO_2sc bajo diferentes condiciones.^a

Entrada	[1bBr] (M)	1gOH (eq)	P (bar)	T (°C)	Conv. (%) ^b
1	0.100	-	250	60	98
2	0.050	-	250	60	98
3	0.025	-	250	60	99
4	0.050	-	90	60	99
5	0.050	-	250	40	30
6	0.050	-	90	40	28
7	0.100	1.00	250	60	-
8	0.100	0.50	250	60	-
9	0.100	0.25	250	60	76
10	0.050	1.00	250	60	-
11	0.050	0.70	250	60	-
12	0.050	0.60	250	60	76
13	0.050	0.50	250	60	77
14	0.050	0.25	250	60	83
15	0.025	1.00	250	60	-
16	0.025	0.50	250	60	59 ^c

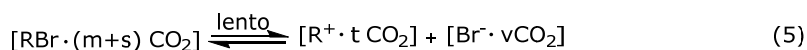
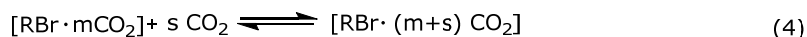
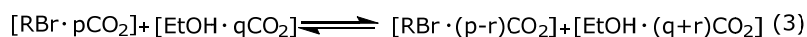
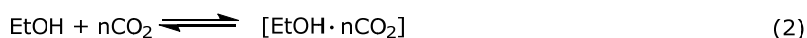
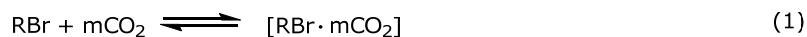
^a Reacción llevada a cabo en un rango de presiones 90-250 bar durante 15 h, con relaciones molares **1bBr:2** 1:4. Los resultados son la media de al menos tres experimentos independientes. ^b La distribución promedio de productos en estas reacciones es **4b_{o,p}** 82 %, **4b_{o,o}** 6 %, **5b** 6 %, **5b'** 6 %. ^c Relación molar **1bBr:2** 1:8.

Los resultados mostrados en la Tabla 7 muestran que la eficiencia de la reacción depende de la concentración de etanol (**1gOH**) y del sustrato (**1bBr**) (Tabla 7, entradas 7-16). Así, la reacción con proporciones molares **1bBr:1gOH** 2:1 procede eficientemente para concentraciones de [**1gOH**]= 0.025 M pero no para [**1gOH**]= 0.05 M, mientras que la reacción entre **1bBr:1gOH** con proporciones molares 1:1 no ocurre en ningún caso ni siquiera para concentraciones [**1gOH**]= 0.025 M. La reacción de Friedel-Crafts de bromuro bencílico (**1bBr**) con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) promovida por CO_{2sc} a 60 °C en presencia de etanol (**1gOH**), llevada a cabo con una concentración del sustrato **1bBr** 0.05 M y proporciones molares **1bBr:1gOH** 1:1, 1:0.7, 1: 0.6, 1:0.5 y 1:0.25 se mostró insensible a la presión en el intervalo de 90 a 250 bar (Tabla 7, entradas 10-14). Experimentos de control realizados en un reactor con ventana de zafiro mostraron que la mezcla de la reacción condensa en una fase líquida a presiones inferiores a 100 bar.¹³²

El impacto de etanol (**1gOH**) en la eficiencia de las reacciones del halogenuro de alquilo **1bBr** y 1,3-dimetoxibenceno (**2**) no puede atribuirse directamente a las interacciones por puentes de hidrógeno específicas entre **1bBr** y **1aOH** que pudieran interferir en la solvatación de **1bBr** por parte de CO_{2sc}. Si así fuera, la eficacia de las reacciones con una determinada relación molar **1bBr:1gOH** sería independiente de la concentración de **1bBr**. Estudios espectroscópicos de RMN³⁶ e IR¹²¹ de soluciones diluidas de etanol (**1gOH**) en CO_{2sc} han mostrado que las interacciones ácido-base y enlaces de hidrógeno entre **1gOH** y CO_{2sc} bloquean las interacciones soluto-soluto por puentes de hidrógeno entre **1gOH** y **1gOH** a presiones superiores a 100 bar. Siendo **1bBr** un aceptor de puentes de hidrógeno más débil que **1gOH**, las interacciones por puentes de hidrógeno **1bBr:1gOH** no deben ser significativas bajo nuestras condiciones de reacción.

Estos resultados pueden ser mejor interpretados en términos de la competición entre el halogenuro de alquilo **1bBr** y etanol (**1gOH**) por la solvatación de CO_{2sc}, que se representa en el Esquema 20 como una serie de equilibrios dinámicos que describen la solvatación del halogenuro de alquilo **1bBr** y etanol (**1gOH**) (Esquema 20-1 y 20-2), el intercambio de CO₂ alrededor de la esfera de solvatación de **1bBr** y **1gOH** (Esquema 20-3), y la integración de moléculas de CO₂ adicionales en la esfera de solvatación del halogenuro de alquilo

1 (Esquema 20-4) requerida en el paso determinante de la velocidad de reacción (Esquema 20-5).



Esquema 20. Descripción de los equilibrios dinámicos de solvatación implicados en la reacción entre el halogenuro de alquilo **1bBr** y 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en presencia de etanol (**1gOH**) en CO_2sc .

Etanol (**1gOH**) interacciona con CO_2sc mejor que el halogenuro de alquilo **1bBr** y 1,3-dimetoxibenceno (**2**) debido a su fuerte basicidad y su capacidad de formación de puentes de hidrógeno.¹³³ De acuerdo con esto el tamaño de los *clusters* sería mayor para etanol (**1gOH**) que para el halogenuro de alquilo **1bBr** ($n > m$) y el equilibrio 3 de intercambio de moléculas de disolvente podría estar desplazado hacia la derecha. Los equilibrios 4 y 5 se espera que sean muy sensibles a la presencia de solutos en el medio de reacción que compiten con el halogenuro de alquilo **1bBr** por la solvatación. Un esquema simplificado que incluya los equilibrios 1, 2, 4, 5 y 6 donde se considera que la concentración de CO_2sc disponible en el medio para el halogenuro de alquilo **1bBr** es aquella que queda libre tras la solvatación de etanol (**1gOH**) (Esquema 20-2), genera una ley de velocidad con un orden complejo para etanol (**1gOH**) que depende de la solvatación requerida por el halogenuro de alquilo **1bBr** (Ecuación 17). Esta consideración está de acuerdo con la dependencia negativa de la conversión con la concentración de etanol (**1gOH**) observada experimentalmente.

$$\text{Velocidad} = k_{\text{obs}} [\mathbf{2}] [\text{RCH}_2\text{Br}] [\text{CO}_2]^{m+s} = k_{\text{obs}} [\text{RCH}_2\text{Br}] \left\{ [\text{CO}_2]_0 - n[\text{EtOH}] \right\}^{m+s} \quad (17)$$

De acuerdo con este modelo, etanol (**1gOH**) agrega moléculas de CO₂ del medio de reacción para formar su esfera de solvatación (Esquema 20-2 y 20-3), lo que enrarece la disolución de CO₂ y debilita su capacidad para llevar a cabo la ionización del halogenuro de alquilo **1bBr** y disociación del par iónico (Esquema 20-4 y 20-5). Este proceso es análogo al efecto de la expulsión salina observado en disoluciones acuosas, es decir la disminución de la solubilidad de no-electrolitos en presencia de solutos iónicos capaces de promover esferas de coordinación muy estructuradas.⁷⁸ El impacto de un soluto en la habilidad ionizante de CO_{2sc} cabe esperar que dependa directamente de su basicidad. Así, la reacción no es sensible a la presencia de 1,3-dimetoxibenceno (**2**) (Tabla 7, entradas 1-4) mientras que se inhibe por la presencia de aminas terciarias, agua o disolventes orgánicos.¹³⁴

La insensibilidad a la presión de reacción observada en las reacciones de Friedel-Crafts del halogenuro de alquilo **1bBr** con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en presencia de etanol (**1gOH**) está relacionada con la relación entre la presión y el aumento de la densidad local, descrito para las disoluciones de CO_{2sc} en el intervalo de 90 a 250 bar.^{25,28n} En esta región similar al estado líquido, el tamaño de las esferas de solvatación aumenta linealmente con la presión siguiendo el mismo ritmo que la densidad del medio puro.^{25,28n} De acuerdo con estos datos, un aumento de la presión no incrementa el número de moléculas de CO₂ no coordinadas disponibles para la solvatación de **1bBr**, ya que el tamaño de las esferas de solvatación alrededor del soluto aumenta también. El impacto de la presión en la eficiencia de la reacción podría ser mayor en la región próxima al punto crítico, pero la mezcla de reacción deja de ser homogénea para presiones inferiores a 100 bar.

Este modelo también es aplicable a la reacción entre el halogenuro de alquilo **1aCl** con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en presencia de alcoholes **1OH** que procede con conversión parcial de los materiales de partida (Tablas 5 y 6), aunque el sistema de reacción es más complejo para estos casos debido a la formación en el medio de reacción de HCl tras la reacción de Friedel-Crafts (Esquemas 18 y 19). No existen datos disponibles de solvatación o ionización de haluros de hidrógeno en CO_{2sc}, pero los resultados mostrados en la Tabla 6 han demostrado la existencia de una deshidratación parcial del alcohol **1aOH** por catálisis ácida, lo cual sugiere que HCl se ioniza en presencia de alcoholes. Esta generación

circunstancial del anión cloruro en la disolución compite con el halogenuro de alquilo **1aCl** por la solvatación. Las interacciones por puentes de hidrógeno entre las especies protonadas y los alcoholes **1OH** o el agua presente en el medio de reacción pueden llegar a ser significativas bajo las condiciones de reacción, y facilitar la ionización de los haluros de hidrógeno. Por lo tanto, la relativa habilidad de alcoholes, aniones haluros y agua para competir con el halogenuro de alquilo **1** por la solvatación en CO_2sc podría determinar el curso de la reacción en estos casos.

3.2.2 Conclusiones

Los resultados en la reacción de Friedel-Crafts de halogenuros de alquilo **1** con 1,3-dimetoxibenceno (**2**) en presencia de alcoholes **1OH** promovida por CO_2sc han mostrado que:

- La solvatación de nucleófilos y bases por CO_2sc dificulta las reacciones de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ con sustratos primarios altamente activados.
- La solvatación en CO_2sc no evita que las moléculas de alcohol **1OH** reaccionen con ácidos de Lewis fuertes, como carbocationes intermedios **I** o polares como éteres protonados **5H⁺**.
- Las reacciones de transferencia de protón son eficientes en CO_2sc .
- La solvatación preferente de los alcoholes **1OH** en CO_2sc frente a halogenuros de alquilo **1** determina la capacidad ionizante y disociante del medio.
- CO_2sc proporciona esferas de solvatación estructuradas y dinámicas alrededor de solutos básicos y nucleofílicos que determinan tanto los caminos de reacción como la capacidad ionizante y disociante del disolvente en el paso determinante de la reacción.

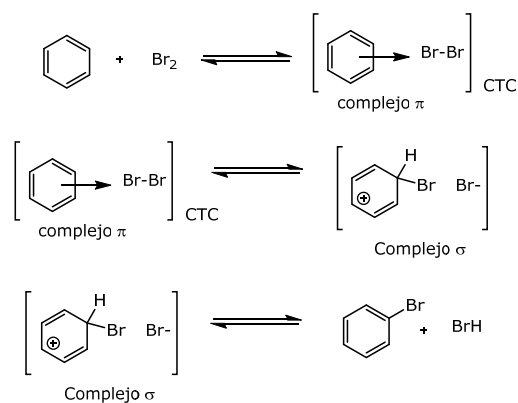
3.3 Capítulo 3

3.3 Capítulo 3

3.3.1 Introducción

La reacción de bromo molecular con sistemas alquilaromáticos es apropiada para estudiar la capacidad solvatante de CO_2sc puesto que sigue caminos polares o radicalarios dependiendo de las condiciones de reacción. Predecir el curso de estas reacciones en CO_2sc no resulta obvio ya que éste se ha descrito como un disolvente excelente para reacciones radicalarias, y en particular la fotohalogenación radicalaria bencílica de alquilaromáticos que transcurre con interferencias mínimas de procesos laterales polares. Por lo tanto, la reacción de bromo con compuestos aromáticos en CO_2sc representa un interesante test para la solvatación en este medio, así como una aproximación alternativa a una importante transformación en síntesis, que continúa despertando interés desde los puntos de vista mecanístico, preparativo y medioambiental.

El mecanismo de bromación aromática sigue el patrón general de las reacciones de sustitución aromática electrofílica ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$). Así, la reacción implica un primer paso de formación reversible de un complejo de transferencia de carga (CTC)¹³⁵ o complejo π , $[\text{ArH}-\text{Br}_2]$,¹³⁶ mediante una interacción no específica de los electrones deslocalizados del anillo aromático con el electrófilo que no implica pérdida de aromaticidad ni formación del producto de sustitución. La etapa determinante de la velocidad de reacción es la ionización del enlace σ Br-Br del complejo π para formar el complejo σ o intermedio de Wheland,^{137,138} $[\text{ArHBr}^+, \text{Br}^-]$, donde uno de los átomos de bromo se encuentra unido mediante un enlace σ al átomo de carbono del anillo donde ocurre la sustitución. La formación del catión ciclohexadienilo intermedio estabilizado por resonancia es también un proceso reversible. La formación del producto de sustitución, ArBr ,^{75,138} implica la eliminación del protón sobre el átomo de carbono tetraédrico y la recuperación de la aromaticidad (Esquema 21).



Esquema 21. Representación del mecanismo de bromación electrofílica aromática.

La formación del complejo molecular 1:1 [$\text{ArH}\cdot\text{Br}_2$] entre un compuesto aromático y bromo molecular fue observada espectrofotométricamente por Hildebrand y colaboradores.¹³⁹ Los datos cristalográficos de los complejos de bromo con compuestos aromáticos previos a la formación del aducto σ obtenidos por Hassel y colaboradores¹⁴⁰ y posteriormente por Kochi y colaboradores¹⁴¹ demostraron que la molécula de bromo se coordina de forma lineal a través de un único átomo de Br con un enlace C=C del benceno (Figura 23a). La distancia entre las moléculas de bromo y benceno es de 0.5 Å más corta que la distancia predicha por las interacciones de Van der Waals (Figura 23a). En el caso de tolueno con bromo molecular fue posible determinar las estructuras cristalinas de dos complejos π con la molécula de bromo en posiciones *orto* y *para* con respecto al grupo metilo, que se forman en proporción similar a los productos de sustitución obtenidos en la reacción en disolución (Figura 23b). Estos mismos autores consiguieron aislar el aducto σ o intermedio de Wheland formado por hexametilbenceno con bromo molecular y determinar su estructura por difracción de rayos X (Figura 23c). La adición de bromo a hexametilbenceno provoca un cambio significativo en los espectros de UV/visible, y de RMN de protón y carbono-13 que pasan de tener una única señal para el sustrato a un patrón de cuatro señales con intensidades 1:2:2:1 características del complejo σ entre bromo y hexametilbenceno.¹⁴²

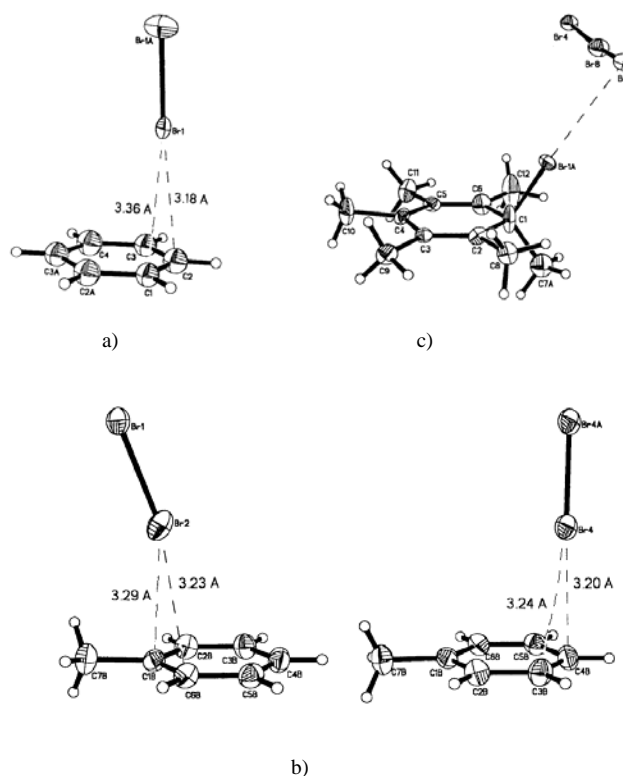
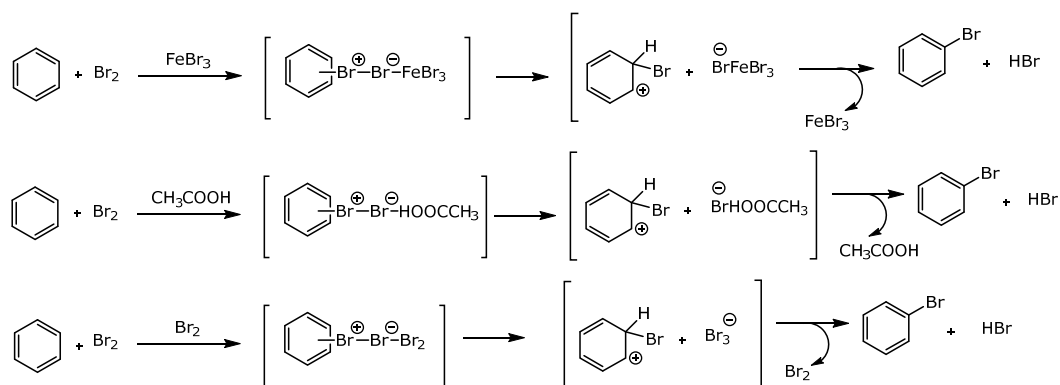


Figura 23. a) Diagrama de preequilibrio del complejo entre benceno y Br_2 que muestra la interacción de transferencia de carga a través del enlace π . b) Estructura cristalina de los complejos π de tolueno con Br_2 en posición *orto* y *para*. c) Estructura molecular del aducto σ derivado de la interacción entre hexametilbenceno y Br_2 .

El curso de la reacción a partir del complejo π depende de las condiciones de reacción. El paso de ionización del enlace Br-Br puede ser facilitado por ácidos de Lewis o disolventes ionizantes. La bromación de compuestos aromáticos muy activados generalmente no requiere catalizador para obtener los productos de adición electrofílica. En el caso de compuestos moderadamente activados es necesaria la presencia de una especie que catalice la reacción, que puede ser un ácido de Lewis, entre los que se encuentra bromo molecular, o el disolvente. Los compuestos aromáticos desactivados requieren catalizadores ácidos de Lewis que generen un intermedio de bromación fuertemente electrofílico.



Esquema 22. Reacción de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ empleando FeBr_3 , CH_3COOH o Br_2 como catalizador.

Los compuestos con carácter ácido de Lewis actúan como catalizadores¹⁴³ en este tipo de reacciones mediante coordinación con uno de los átomos de la molécula de bromo, lo que aumenta la electrofilia del átomo de bromo no coordinado y mejora la capacidad como grupo saliente del anión bromuro. Así, por ejemplo, tribromuro de hierro se emplea en la bromación de benceno, alquilaromáticos,¹³⁵ halobenzenos¹⁴⁴ y compuestos aromáticos fuertemente desactivados. Los resultados descritos para estas reacciones muestran una selectividad por el sustrato benceno/tolueno inferior a la observada en las reacciones no catalizadas, de acuerdo con la mayor electrofilia de la especie electrofílica en este caso, y una elevada regioselectividad (Tabla 7).

En ausencia de catalizadores ácidos de Lewis la asistencia a la ionización del enlace $\text{Br}-\text{Br}$ asociada al paso del complejo π al complejo σ la efectúan el disolvente o moléculas de bromo no reaccionadas.¹⁴⁵ Como consecuencia, la reacción tiene lugar únicamente en medios altamente ionizantes^{145c} capaces de solvatar al anión bromuro generado, minimizar la formación de la especie Br_3^- , y disolver y estabilizar todos los componentes de la reacción (Esquema 22). Los medios de reacción más efectivos en estas reacciones son ácido acético^{145c} o ácido trifluoroacético¹⁴⁵ acuosos.

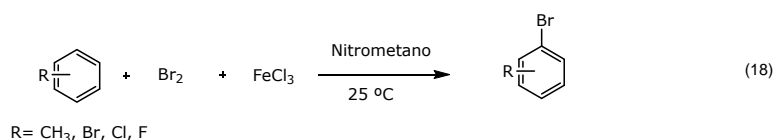


Tabla 7. Reacción de bromo molecular con sustratos aromáticos catalizada por FeBr₃ en nitrometano a 25°C.^{136,145}

Compuesto Aromático	$K_{Ar}/K_{\text{benzeno}}$	% Isómeros		
		Orto	Meta	Para
Benceno	1.00			
Tolueno	3.60	68.7	1.8	29.5
Bromobenceno	0.16	27.2	<0.2	72.8
Clorobenceno	0.20	25.1	<0.2	74.9
Fluorobenceno	0.48	11.9	<0.2	88.1
<i>o</i> -Xileno	3.90	67.1% 32.9%	3-bromo- <i>o</i> -xileno 4-bromo- <i>o</i> -xileno	
<i>m</i> -Xileno	5.60	79.8% 21.2%	4-bromo- <i>m</i> -xileno 2-bromo- <i>m</i> -xileno	
<i>p</i> -Xileno	4.30	100%	2-bromo- <i>p</i> -xileno	
Mesitileno	15.90	100%	bromomesitileno	

La intervención de bromo molecular como ácido de Lewis en la bromación de compuestos aromáticos no catalizada presenta como inconveniente la complejación de bromo con bromuro para dar Br₃⁻ (Esquema 22). Esta circunstancia compromete la reactividad del electrófilo en estas reacciones y da lugar a leyes cinéticas complejas conforme éstas avanzan. El empleo de disolventes como ácido acético o trifluoroacético acuosos propicia la ionización de HBr, formado en la reacción de sustitución aromática, e introduce anión bromuro en la disolución. Por estas razones, las medidas cinéticas bajo estas condiciones suelen llevarse a cabo en presencia de NaBr en la disolución, ya que de esta manera la naturaleza del reactivo electrofílico no cambia a lo largo del proceso. Por otra parte, el carácter fuertemente oxidante de bromo limita notablemente el intervalo de disolventes que pueden aplicarse como medio de reacción.

Las reacciones de bromo con compuestos alquilaromáticos en disolventes no polares y no ionizantes, como por ejemplo tetracloruro de carbono, transcurren a través de la ruptura homolítica del enlace Br-Br. El proceso radicalario así iniciado conduce a los productos de bromación en la posición bencílica del

sustrato. El paso inicial de homólisis de bromo en estas condiciones no está aún bien comprendido. En la bibliografía existe un ejemplo de bromación de compuestos aromáticos¹⁴⁶ en CO₂sc empleando luz ultravioleta o AIBN como iniciadores de reacción radicalaria, y bromo o *N*-bromosuccinimida como fuentes de bromo, respectivamente. Estas reacciones conducen a la bromación de las posiciones bencílicas de los sustratos, con una incidencia mínima de sustitución aromática electrofílica.

En los apartados siguientes se describe el estudio comparativo de la reacción de bromo molecular con compuestos aromáticos débilmente activados en CO₂sc y disolventes convencionales de distinta polaridad bajo condiciones térmicas. Los resultados proporcionan información significativa sobre las propiedades solvatantes de CO₂sc y su impacto sobre una reacción extraordinariamente sensible a la naturaleza del disolvente.

3.3.2 Resultados y Discusión

El procedimiento experimental seguido para llevar a cabo las reacciones de bromación electrofílica en CO₂sc se diseñó para evitar catálisis metálica por la pared de acero del reactor. Así, el bromo se dispuso en una ampolla de 2 mL ámbar cerrada con una tapa de polipropileno taladrada (1/32'), que se introdujo en un tubo de vidrio que contenía el sustrato aromático **6**, cerrado con una tapa de polipropileno taladrada (1/32'). Este sistema se introdujo en un reactor de acero, se presurizó con CO₂ a 250 bar y se mantuvo 2 h en un baño a 40 °C sin agitación.¹⁴⁷ Una vez transcurrido el tiempo de reacción, el reactor se enfrió a 0 °C y se despresurizó, recogiendo los volátiles en una trampa a -78 °C. El material orgánico en el interior del tubo de vidrio se recogió lavando con 20 mL de una mezcla 1:1 de diclorometano:acetona o de una disolución 0.84 M de ciclohexeno en diclorometano con objeto de eliminar el bromo restante, que contenían adamantano como patrón externo. La conversión del sustrato y la distribución de productos se determinaron exclusivamente en esta disolución con objeto de evitar cuantificar productos que pudieran haberse producido sobre la pared metálica del reactor de acero. El material orgánico en el exterior del tubo de vidrio y las paredes metálicas del reactor por un lado, y en la válvula y en la trampa por otro,

se recogió y analizó separadamente siguiendo el mismo procedimiento. El análisis por cromatografía de gases de estas disoluciones mostró únicamente trazas de material de partida o productos de reacción en todos los casos. Los balances de masa fueron superiores al 95 % en todos los casos, indicando que la difusión de reactivos desde el vial de vidrio hacia el reactor de acero exterior era despreciable. Los experimentos de control realizados presurizando el reactor con CO₂ a 250 °C a 40 °C, enfriando el sistema a 0 °C y manteniendo esta temperatura durante 2 h, seguido de despresurización y análisis de la mezcla de reacción, no condujeron a una conversión apreciable de los materiales de partida.

Los experimentos en ácido acético (AA), ácidos acético y trifluoroacético acuosos al 85 % (AA acuoso, TFA acuoso), y tetracloruro de carbono (CCl₄) se llevaron a cabo en matraces de fondo redondo ámbar disolviendo los sustratos **6** y bromo, en relación molar 3:1, en el disolvente de elección, y bajo las mismas condiciones de temperatura y tiempo que las reacciones en CO₂sc. Los resultados se muestran en la Tabla 8a y 8b.

Estos resultados ponen de manifiesto que CO₂sc es un disolvente adecuado para llevar a cabo la bromación electrofílica no catalizada de sustratos aromáticos débilmente activados, y sugieren que las interacciones ácido-base de Lewis, dipolo-cuadrupolo e ion-cuadrupolo de CO₂ con los intermedios de reacción permiten el proceso iónico asociado a estas reacciones. Así, benceno (**6a**) reaccionó con bromo en CO₂sc para dar bromobenceno (**7a**) con conversión de sustrato del 10 % en relación a bromo tras 2 h de reacción. La prolongación del tiempo de reacción hasta 5 h no mejoró este resultado. Las reacciones en tetracloruro de carbono, ácido acético y ácido acético acuoso, a 40 °C¹⁴⁸ durante 2 h no dieron lugar a productos, mientras que en ácido trifluoroacético o ácido trifluoroacético acuoso dieron lugar a conversiones del 3 % y 4 %, respectivamente.

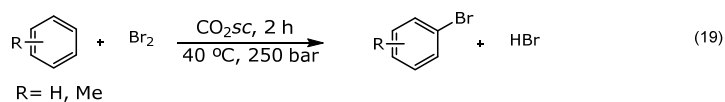

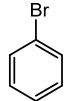
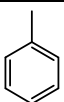
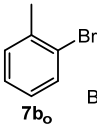
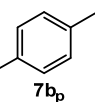
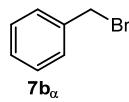
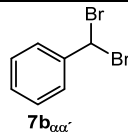
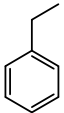
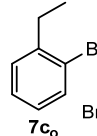

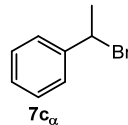
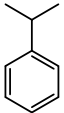
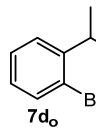
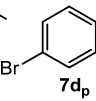
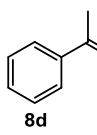
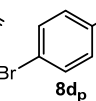
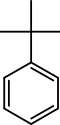
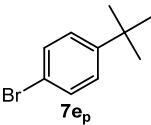
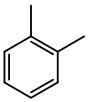
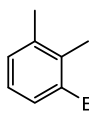
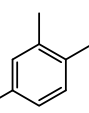
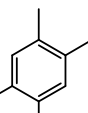
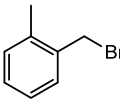
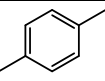
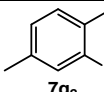
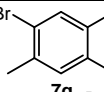
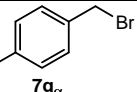
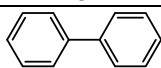
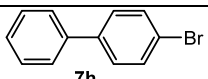
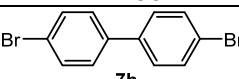
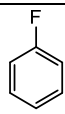
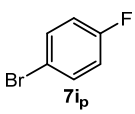


Tabla 8a. Bromación no catalizada de compuestos aromáticos débilmente activados en CO₂SC y en disolventes convencionales (AA: ácido acético, TFA: ácido trifluoroacético).^a

6/Entrada	Disolvente	Conv. (%)	Distribución productos (%)			
 6a			 7a			
1	CO ₂ SC	10	100			
2	AA ac	0	-			
3	TFA	3	100			
4	TFA ac	4	100			
5	CCl ₄	0	-			
 6b			 7b _o	 7b _p	 7b _α	 7b _{αα'}
6	CO ₂ SC	38	38	62	-	-
7	AA ac	20	39	61	-	-
8	TFA	68	36	64	-	-
9	TFA ac	90	25	75	-	-
10	CCl ₄	74	-	-	98	2
 6c			 7c _o	 7c _p	 7c _α	
11	CO ₂ SC	66	36	64	-	
12	AA	19	-		100	
13	CCl ₄	100	-		100	
 6d			 7d _o	 7d _p	 8d	 8d _p
14	CO ₂ SC	43	14	86	-	
15	AA	33	10	32	23	35
16	TFA	100	15	73	12	-
17	CCl ₄	91	-	-	98	2

^a Relación molar 6:Br₂ 3:1 y [Br₂]= 0.2M. Los resultados son la media de al menos tres experimentos independientes.

Tabla 8b. Bromación no catalizada de compuestos aromáticos débilmente activados en CO_2sc y en disolventes convencionales (AA: Ácido acético, TFA: ácido trifluoroacético)^a.

6/Entrada	Disolvente	Conv. (%)	Distribución productos (%)			
 6e			 7ep			
1	CO_2sc	77	100			
2	AA	5	100			
3	CCl_4	-	-			
 6f			 7f ₃	 7f ₄	 7f _{4,5}	 7f _α
4	CO_2sc	>99	-	95	3	-
5	AA	41	18	82	-	-
6	CCl_4	>99	-	-	-	98
 6g			 7g ₂	 7g _{2,5}	 7g _α	
7	CO_2sc	66	92	8	-	-
8	AA	28	77	10	13	-
9	CCl_4	83	-	-	-	100
 6h			 7h _p	 7h _{p,p}		
10	CO_2sc	32	88	12		
11	AA	-	-	-		
12	AA ac	-	-	-		
13	CCl_4	-	-	-		
 6i			 7i _p			
14	CO_2sc	27	100			
15	AA	-	-			
16	AA ac	-	-			
17	CCl_4	-	-			

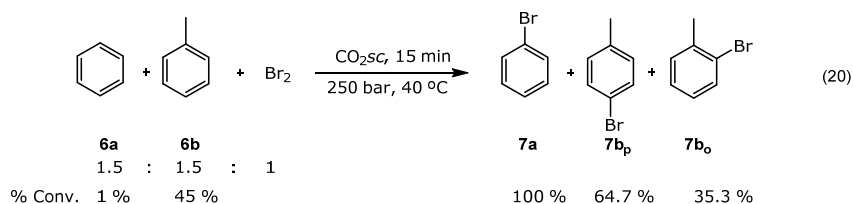
^a Relación molar 6:Br₂ 3:1 y [Br₂] = 0.2M. Los resultados son la media de al menos tres experimentos independientes.

Tolueno (**6b**) reaccionó con bromo en CO_2sc para dar *orto*- y *para*-bromotolueno (**7b_o**, **7b_p**) como únicos productos, con un 38 % de conversión con respecto a bromo (Tabla 8a, entrada 6). La ausencia de *meta*-bromotolueno como producto en esta reacción señala una elevada selectividad posicional y ausencia de isomerización de productos catalizada por ácido.¹⁴³ No se detectó funcionalización bencílica bajo estas condiciones de reacción. Las reacciones de bromo con tolueno (**6b**) en ácido acético acuoso, ácido trifluoroacético y ácido trifluoroacético acuoso, dieron lugar a conversiones de sustrato del 20 %, 68 % y 90 %, respectivamente (Tabla 8a, entradas 7, 8, 9).¹⁴⁸ Los experimentos realizados adicionando lentamente una disolución de bromo en el disolvente sobre la disolución del sustrato bajo las mismas condiciones de concentración, tiempo y temperatura, dieron los mismos resultados.

La velocidad de difusión de bromo desde el vial de vidrio hacia la disolución del sustrato en CO_2sc tiene un impacto significativo en la eficiencia de la reacción. Así, un aumento en el área de contacto entre las disoluciones de bromo y sustrato en la tapa de la ampolla de vidrio generalmente mejoró la conversión del sustrato. Sin embargo, cuando bromo y benceno (**6a**) se introdujeron en el mismo vial de vidrio no se observó reacción tras 2 h en CO_2sc a 250 bar y 40 °C. Esta observación indica que concentraciones elevadas de bromo en la mezcla de reacción inhiben la velocidad de reacción. En el caso de tolueno (**6b**), la reacción realizada situando una ampolla de vidrio abierta dentro del vial de vidrio dio lugar a un 29 % de conversión. Experimentos de control llevados a cabo en ácidos acético y trifluoroacético acuosos adicionando una disolución de bromo sobre la disolución del sustrato en las mismas condiciones no mostraron diferencias en relación con los experimentos normales.

Las velocidades de reacción relativas de benceno (**6a**) y tolueno (**6b**) con bromo en CO_2sc se estimaron mediante experimentos competitivos con relaciones molares iniciales **6a:6b:Br₂** 1.5:1.5:1 durante 15 min a 250 bar y 40 °C (Ecuación 20). El análisis de las mezclas de reacción mostró conversiones relativas **6b:6a** de 5:1. Las reacciones competitivas en ácidos acético y trifluoroacético acuosos a 40 °C durante 15 min condujeron a la reacción exclusiva de tolueno en el primer caso, y conversiones relativas **6b:6a** de 350:1 en el segundo.¹⁴⁹ Por lo tanto, la bromación de aromáticos no catalizada en CO_2sc exhibe peor selectividad por el sustrato que en ácidos acético y trifluoroacético acuosos, pero selectividad

posicional similar. A modo de comparación, la selectividad por el sustrato descrita para la reacción de tolueno y benceno con bromo en nitrometano a 25 °C en presencia de FeCl₃ fue **6b:6a** 3.6:1. La regioselectividad *orto:meta:para* para la bromación de tolueno en estas condiciones fue 68.7:1.8:29.5.



Las reacciones de bromo con una serie de compuestos aromáticos en CO_{2sc} dieron lugar a los productos de sustitución aromática electrofílica exclusivamente. Es de señalar que la selectividad en la reacción de cumeno (**6d**) (Entradas 14-17, Tabla 8a) fue similar para CO_{2sc} y ácido trifluoroacético, mientras que la reacción en ácido acético condujo principalmente a productos derivados de funcionalización bencílica seguida de ionización promovida por el disolvente. En los casos de etilbenceno (**6c**), cumeno (**6d**), *terc*-butilbenceno (**6e**), *orto*-xileno (**6f**), bifenilo (**6h**), y fluorobenceno (**6i**), las reacciones de sustitución aromática electrofílica en CO_{2sc} tuvieron lugar preferentemente en la posición *para* menos impedida estéricamente (Tabla 8a y 8b). *orto*-Xileno (**6f**) reaccionó más rápidamente que *para*-xileno (**6g**), probablemente debido a las posiciones reactivas menos impedidas del primero. No se observaron reordenamientos catalizados por ácido bajo las condiciones de reacción empleadas.¹⁴⁴ Las reacciones de tolueno (**6b**), etilbenceno (**6c**) y *terc*-butilbenceno (**6e**) con bromo en CO_{2sc} a 100 bar y 40 °C dieron lugar a los mismos resultados que se muestran en la Tabla 8a y 8b.

Las reacciones fueron menos eficientes en ácido acético glacial o acuoso (Tabla 8a y 8b). Por ejemplo, bifenilo (**6h**) y fluorobenceno (**6i**) no reaccionaron en ácido acético y ácido acético acuoso (Tabla 8b, entradas 11, 12, 15 y 16). Fluorobenceno (**6i**) reaccionó con bromo en CO_{2sc} para dar *para*-bromofluorobenceno (**7i**) exclusivamente, mientras que la regioselectividad descrita¹⁵⁰ para la reacción en nitrometano con FeCl₃ como catalizador fue

orto:meta:para 10.5:<0.2:89.5. Clorobenceno y bromobenceno no reaccionaron en CO₂sc ni en los disolventes convencionales.

El empleo de tetracloruro de carbono como disolvente en las reacciones de alquilaromáticos con bromo condujo exclusivamente a la funcionalización bencílica en todos los casos (Tabla 8a, 8b). El cambio en el curso de la reacción observado al pasar de tetracloruro de carbono a CO₂sc contrasta con los parámetros de polaridad tabulados para estos disolventes:⁸³ momento dipolar (cero en ambos casos), permitividad relativa (2.4 y 1.1-1.5), E_TN (0.052 y 0.068-0.116), e índices aceptor/donador de puente de hidrógeno, β/α (0.12/0 y 0/0).

Los resultados muestran que CO₂sc es un disolvente adecuado para realizar la bromación no catalizada de compuestos aromáticos débilmente activados sin interferencia de procesos radicalarios. Esta propiedad es indicativa de interacciones específicas entre dióxido de carbono con los distintos intermedios de reacción implicados (Esquema 21), que se detallan a continuación.

La baja selectividad por el sustrato tolueno (**6b**)/benceno (**6a**) observada en CO₂sc comparada con la observada en ácidos acético y trifluoroacético acuosos, pone de manifiesto una complejación π [ArH·Br₂] menos selectiva para el sustrato (Esquema 21, paso 1) y revela una especie de bromación más electrofílica en CO₂sc.^{142,151} Esta observación puede atribuirse a la baja basicidad de Lewis de dióxido de carbono,¹⁵² que le impide ejercer interacciones significativas con la molécula de bromo que reduzcan su electrofilia. En consecuencia las especies electrofílicas reactivas en CO₂sc podrían ser moléculas de bromo no solvatadas.

En condiciones de concentración de bromo baja, el complejo π polarizado [ArH·Br₂] evoluciona hacia el aducto σ a través de la ionización del enlace Br-Br inducida por el disolvente.^{144,154} Las interacciones específicas de tipo ácido-base de Lewis, dipolo-cuadrupolo e ion-cuadrupolo entre dióxido de carbono y el anión bromuro,^{112,155} parecen ser suficientemente intensas para activar este proceso. La preferencia por la posición *para* observada en las reacciones de bromo con tolueno (**6b**) en CO₂sc y en disolventes convencionales (Tabla 8a) comparada con la selectividad *orto* observada¹⁵⁰ en las reacciones catalizadas por FeCl₃, puede atribuirse a un mayor volumen estérico de la esfera de solvatación alrededor del

átomo de bromo terminal en el complejo π en relación con el ácido de Lewis complejado.^{135,153d} En este contexto, la selectividad *para* observada en la reacción de bromo con fluorobenceno (**6i**) en CO_2sc (Tabla 8b, entrada 14) se podría considerar indicativa de las interacciones de dióxido de carbono con el átomo de flúor del sustrato, de acuerdo con el conocido carácter CO_2 -fílico de los hidrocarburos fluorados.

El carácter no básico de dióxido de carbono¹⁵¹ contribuye además a diferenciar el curso de la reacción en relación con los disolventes convencionales ya que exalta el papel del anión bromuro como base de Brønsted en el paso de eliminación del protón del complejo σ que conduce a la rearomatización del sistema (Esquema 21, paso 3), e impide la ionización de HBr formado en la reacción. De esta manera, CO_2sc minimizaría la complejación de bromo molecular con anión bromuro, $[\text{Br}_2 + \text{Br}^- \rightleftharpoons \text{Br}_3^-]$,^{143,153,155} un proceso lateral que retira al electrófilo de la disolución. Aunque no se dispone de datos sobre la posición de este equilibrio en CO_2sc , no debería descartarse que este factor tenga una contribución importante a la singular eficacia de CO_2sc en estas reacciones.

En caso de una concentración de bromo inicial elevada, el electrófilo compite con CO_2sc en el paso de ionización del complejo π polarizado $[\text{ArH}\cdot\text{Br}_2]$ para dar el complejo σ y Br_3^- (Esquema 21, paso 2). Puesto que la especie deslocalizada Br_3^- es una base más débil que el anión bromuro, este proceso elimina del medio de reacción tanto la especie de bromación reactiva como la base requerida en el paso de rearomatización (Esquema 21, paso 3). Este proceso lateral explica las bajas velocidades de reacción y los órdenes de reacción complejos observados en disolventes convencionales,¹⁵³ y también el efecto inhibitor de concentraciones iniciales elevadas de bromo en CO_2sc . Estos efectos deben tener un impacto mayor en CO_2sc ya que en este caso el disolvente no participa como base en el paso de rearomatización.

La diferencia en los cursos de reacción observados en CO_2sc y en tetracloruro de carbono, ambos con parámetros de polaridad similares, pone de manifiesto la capacidad de CO_2sc para solvatar intermedios y estados de transición altamente polares a través de interacciones intermoleculares que no se revelan con los métodos convencionales aplicados a la determinación de la polaridad.⁸³

Estas interacciones favorecen vías de reacción polares frente a rutas alternativas que conducen a la funcionalización de la cadena lateral del sustrato, tales como homólisis térmica del enlace σ Br-Br, procesos de transferencia electrónica, u homólisis inducida por el sustrato, que son preferentes en tetracloruro de carbono.^{143,156} No obstante, la sustitución aromática electrofílica en CO_2sc no compite con la bromación radicalaria de la cadena lateral de alquilaromáticos bajo condiciones de activación fotoquímica,¹⁴⁶ y este hecho convierte a CO_2sc en un medio de reacción único que permite llevar a cabo reacciones polares o radicalarias de bromo con alquilaromáticos seleccionando las condiciones de reacción.

3.3.3 Conclusiones

Bromo molecular reacciona con compuestos aromáticos débilmente activados en CO_2sc en ausencia de catálisis por ácido de Lewis para dar exclusivamente los productos de sustitución electrofílica. Los resultados evidencian la singular habilidad de CO_2sc para promover reacciones con intermedios fuertemente polares a pesar de su carácter no polar, similar al *n*-hexano o CCl_4 . El papel desempeñado por CO_2sc en la bromación electrofílica de compuestos aromáticos débilmente activados, similar al observado en AA (ac) y TFA, puede ser atribuido al elevado momento cuadrupolar y al carácter ácido pero no básico de Lewis de la molécula de CO_2 .

4. Bibliografia

Bibliografía

- 1) McNaught, A. D. "Compendium of Chemical Terminology. IUPAC Recommendations", Blackwell Science Ltd., Oxford, UK, **1997**.
- 2) a) M. A. McHug, V. J. Krukonic, "Supercritical fluids Extraction: Principles and Practice". Butterworth-Heinemann, Boston, MA, **1994**. b) P. G. Jessop, W. Leitner, "Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids", Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- 3) Las variables reducidas se definen como el valor de la variable dividida por su valor crítico. La ley de los estados correspondientes de van der Waals muestra que todos los compuestos se comportan de forma similar para los mismos valores de variables reducidas.
- 4) El parámetro de Hildebrand mide la cohesión de un disolvente, expresada como la energía necesaria para crear una cavidad en su seno. Este parámetro puede determinarse empíricamente para cualquier sustancia. En general, cuanto mayor es este parámetro mejores son las propiedades solvatantes de una sustancia, siendo los compuestos polares los que presentan valores más altos del mismo. Para los fluidos supercríticos este parámetro puede ser calculado a partir de la siguiente relación empírica: $\delta = 1.25 \cdot p_c^{1/2} \cdot (\rho_{FSC}/\rho_l)$. Donde p_c es la presión crítica, ρ_{FSC} es la densidad del fluido supercrítico y ρ_l es la densidad del fluido en estado líquido.
- 5) J. H. Hildebrand, R. L. Scott, "The solubility of Nonelectrolites", Reinhold, New York, **1950**.
- 6) a) N. J. Cotton, K. D. Bartle, A. A. Clifford, S. Ashraf, R. Moulder, C. J. Dowle, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1991**, *14*, 164; b) A. Venema, H. J. F. M. Vandeven, F. David, P. Sandra, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1993**, *16*, 522; c) G. Filardo, A. Galia, S. Gambino, G. Silvestri, M. Poidomani, *J. Supercrit. Fluids* **1996**, *9*, 234; d) M. A. Pinto, L. T. Taylor, *J. Chromatogr. A* **1998**, *811*, 163; e) J. Chunyue, P. Qinmin, P. Zuren, *Chin. J. Chem. Eng.* **1998**, *6*, 239; f) K. Rinki, P. K. Dutta, *Int. J. Biol. Macromol.* **2010**, *46*(2), 261; g) Y. Liu, L. Wang, Y. Yan, *Chem. Tech. Fuels Oils* **2010**, *46*(2), 79; h) M. Faisal, Y. Atsuta, H. Daimon, K. Fujie, *Asia-Pac. J. Chem. Eng.* **2008**, *3*(4), 364.
- 7) a) A. Tavana, A. D. Randolph, *AIChE J.* **1989**, *35*, 1625; b) Y. -P. Sun, R. Guduru, F. Lin, T. Whiteside, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 4663; c) P. Gallagher, M. Coffey, V. J. Krukonic, N. Kiasutus, "Gas anti-solvent recrystallization: New process to recrystallize compounds insoluble in supercritical fluids", American Chemical Society, Washington DC, **1989**; d) S. Saim, B. Subramanian, R. A. Rajewski, V. J. Stella, *Pharm. Res.* **1996**, *13*, S273.
- 8) a) A. I. Cooper, *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 207; b) H. M. Woods, M. M. C. G. Silva, C. Nouvel, K. M. Shakesheft, S. M. Howdle, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 1663; c) S. P. Nalawade, F. Picchioni, L. P. B. M. Janssen, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 19; d) M. Hagiwara, H. Mitsui, S. Machi, T. Kagiya, *ACS Symp. Ser.* **1983**, *363*, 1; e) P. Christian, S. M. Howdle, A. Gugel, I. Manners, J. Massey, *J. Polym. Prepr.* **1997**, *214*, 246; f) K. Ryu, S. Kim, J. Kor, *Chem. Eng.* **1996**, *13*, 415; g) A. K. Chaudhary, E. J. Beckman, *Trends Polym. Sci.* **1997**, *5*, 236; h) A. Mang, A. I. Cooper, C. M. Eamon, N. Cauhan, A. B. Holmes, *Macromolecules* **2000**, *33*, 303; i) M. Ree, Y. Hwang, H. Kim, *Polym. Prepr.* **2000**, *41*, 1859; j) Y. Hwang, J. Jung, M. Ree, *Macromolecules* **2003**, *36*, 8210; k) C. Yokohama, Y. Kawase, N. Shibasaki-Kitakawa, R. L. J. Jr. Smith, *Appl. Polym. Sci.* **2003**, *89*, 3167; l) D. J. Darensbourg, R. M. Mackiewicz, A. L. Phelps, D. R. Billodeaux, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 836; m) J. M. DeSimone, Z. Guan, C. S. Elsbernd, *Science* **1992**, *257*, 945; n) M. R. Clark, J. M. DeSimone, *Macromolecules* **1995**, *28*, 3002; ñ) D. A. Canelas, J. M. DeSimone, *Adv. Polym. Sci.* **1997**, *133*, 103; o) A. F. Mingotaud, F. Cansell, N. Gilbert, A. Soum, *Polym. J.* **1999**, *31*, 406; p) P. Schwab, R. H. Grubbs,

- J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100; q) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Reagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875; r) K. E. Kappellen, C. D. Mistele, J. M. DeSimone, *Macromolecules* **1996**, *29*, 495; s) K. E. J. Barrett, "Dispersion Polymerization in Organic Media" Wiley, London **1975**;
- 9) a) E. Reverchon, G. Della Porta, A. Di Trolio, S. Pace, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1998**, *37*, 952; b) R. Reverchon, G. Della Porta, D. Sannino, P. Ciambelli, *Power Tech* **1999**, *102*, 127; c) E. Reverchon, I. De Marco, G. Della Porta, *J. Supercrit. Fluids* **2002**, *23*, 81; d) P. Chattopadhyay, R. B. Gupta, *Int. J. Pharm.* **2001**, *228*, 19; e) E. Reverchon, G. Della Porta, *Power Tech.* **1999**, *106*, 23; f) Y. P. Sun, H. W. Rolling, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *288*, 585; g) P. Pathak, M. J. Mezziani, T. Desai, Y. P. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10842. h) L. J. Cote, A. S. Teja, A. P. Wilkinson, Z. J. Zhang, *Fluid Phase Equilib.* **2003**, *210*, 307; i) A. Kameo, T. Yoshimura, K. Esumi, *Colloid Surf. A* **2003**, *215*, 181; j) M. C. McLeod, W. F. Gale, C. B. Roberts, *Langmuir* **2004**, *20*, 7078; k) E. Reverchon, G. Caputo, S. Correa, P. Cesti, *J. Supercrit. Fluids* **2003**, *26*, 253; m) R. Sui, A. S. Rizkalla, P. A. Charpentier, *Langmuir*, **2006**, *22*, 4390; n) J. Zang, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3879; o) Y. P. Sun, H. W. Rollins, R. Guduru, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 7; p) Y. Wang, R. N. Dave, R. Pfeffer, *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *28*, 85; q) J. Zhang, M. Xiao, Z. Liu, B. Han, T. Jiang, J. He, G. J. Yang, *Colloid Interface Sci.* **2004**, *273*, 160; r) J. Zhang, Z. Liu, B. Han, D. Liu, J. Chen, J. He, T. Jiang, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3531; s) X. R. Ye, Y. Lin, C. M. Wai, *Chem. Commun.* **2003**, 642; t) X. R. Ye, Y. Lin, C. Wang, M. H. Engelhrad, Y. Wang, C. M. Wai, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 908.
- 10) K. A. Consani, R. D. Smith, *J. Supercritical Fluids*, **1990**, *3*, 51.
- 11) S. Cumings, K. Trickett, R. Enick, J. Eastoe, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 1276.
- 12) Y. Marcus, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *99*, 433.
- 13) R. Eberhardt, S. Löbbecke, S. Neidhart, C. Reichardt, *Liebigs Ann./ Recueil* **1997**, 1195.
- 14) a) M. Maiwald, G. M. Schneider, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 960; b) Y. Ikushima, N. Saito, M. Arai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1817.
- 15) S. Balasubramanian, M. Saharay, *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 9694.
- 16) C. Pizarro, C. Suarez-Iglesias, I. Medina, J. L. Bueno, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 6783.
- 17) B. J. C. Cabral, R. Rivelino, K. Coutinho, S. Canuto, *J. Chem. Phys.* **2015**, *142*, 024504.
- 18) a) P. Raveendran, Y. Ikushima, S. L. Wallen, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 478; b) S. Kazarian, M. F. Vincent, F. V. Bright, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1729.
- 19) S. G. Lias, J. F. Liebman, R. D. Levin, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1984**, *13*, 695.
- 20) a) K. Nishikawa, M. Takematsu, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *226*, 359; b) K. Nishikawa, M. Takematsu, *Japan J. Appl. Phys.* **1993**, *32*, 5155; c) T. Morita, K. Nishikawa, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 7158; d) P. Cipriani, M. Nardone, F. P. Ricci, M. A. Ricci, *Mol. Phys.* **2001**, *99*, 301.
- 21) a) R. Ishii, S. Okazaki, O. Odawara, I. Okada, M. Misawa, T. Fukunaga, *Fluid Phase Equilib.* **1995**, *104*, 291; b) R. Ishii, S. Okazaki, I. Okada, M. Furusaka, N. Watanabe, *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 7011.
- 22) S. M. Howdle, V. N. Bagratashvili, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *214*, 215.
- 23) a) S. Bai, C. M. V. Taylor, F. Liu, C. L. Mayne, R. J. Pugmire, D. M. Grant, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 2923; b) S. Chen, D. T. Miranda, R. F. Evilia, *J. Supercrit. Fluids* **1995**, *8*, 255.

Bibliografia

- 24) a) M. Saharay, S. Balasubramanian, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 387; b) S. Balasubramanian, A. Kohlmeyer, M. L. Klein, *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 144506.
- 25) a) O. Kajimoto, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 355; b) S. C. Tucker, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 391.
- 26) A) C. A. Eckert, D. H. Ziger, K. P. Johnston, S. Kim, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 2738; b) C. A. Eckert, D. H. Ziger, K. P. Johnston, T. K. Ellison, *Fluid Phase Equilib.* **1983**, *14*, 167; c) D. B. MGCuigan, P. A. Johnston, *Fluid Phase Equilib.* **1990**, *57*, 227; d) E. H. Chimowitz, G. Afrane, *Fluid Phase Equilib.* **1996**, *120*, 167; e) K. S. Shing, S. T. Chung, *AIChE J.* **1989**, *34*, 1973.
- 27) a) J. F. Brennecke, "Supercritical Fluid Engineering Science"; E. Kiran, J. F. Brennecke, Fds.; ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, **1993**; b) B. L. Knutson, D. L. Tomasko, C. A. Eckert, P. G. Debenedetti, A. A. Chialvo, *Supercritical Fluid Technology*, ACS Symposium Series 488; F. V. Bright, M. E. McNally, Eds.; American Chemical Society: Washington DC, **1992**; c) Y. Ikushima, N. Saito, M. Arai, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 2293; d) C. Carlier, T. Randolph, *J. Phys. Chem.* **1990**, *39*, 876; e) S. Kim, K. P. Johnston, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1987**, *26*, 1206; f) C. R. Yonker, R. D. Smith, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 2374.
- 28) a) G. E. Bennet, K. Johnston, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 441; b) J. Zhang, D. P. Roek, J. E. Chateaufneuf, J. F. Brennecke, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9980; c) O. Kajimoto, M. Futakami, T. Kobayashi, K. Yamasaki, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 1347; d) R. D. Yonker, R. D. Smith, S. L. Frye, C. R. Yonker, R. W. Gale, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 3059; e) C. R. Yonker, R. D. Smith, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 235; f) Y. P. Sun, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 282; g) J. K. Rice, E. D. Niemeter, R. A. Dunbar, F. V. Bright, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5832; h) A. Morita, O. Kajimoto, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 6420; i) Y. P. Sun, M. A. Fox, K. P. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1187; j) S. Schwarzer, J. Troe, M. Zerezke, *J. Phys. Chem.* **1997**, *107*, 8380; k) R. S. Urdahl, D. J. Myers, K. D. Rector, P. H. Davis, B. J. Cherayil, M. D. Fayer, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3747; l) R. S. Urdahl, K. D. Rector, D. J. Myers, P. H. Davis, M. D. Fayer, *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 8973; m) S. Ikawa, Y. Fujita, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 10607; n) O. Kajimoto, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 355; ñ) C. Carlier, T. W. Randolph, *AIChE J.* **1993**, *39*, 876; o) S. Ganapathy, C. Carlier, T. W. Randolph, J. A. O'Brien, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, *35*, 19; p) Y. P. Sun, M. A. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3340; q) Y. P. Sun, C. E. Bunker, *Ber. Bunsen-Ges Phys. Chem.* **1995**, *99*, 976; r) Y. P. Sun, G. Bennett, K. P. Johnston, M. A. Fox, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 10001; s) M. P. Heitz, M. Maroncelli, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 5852.
- 29) a) H. D. Cochran, P. Y. Cummings, S. Karaborni, *Fluid Phase Equilib.* **1992**, *71*, 1; b) P. T. Cummings, A. A. Chialvo, H. D. Cochran, *Chem. Eng. Sci.* **1994**, *49*, 2735; c) I. B. Petsche, P. G. Debenedetti, *J. Chem. Phys.* **1989**, *91*, 7075; d) X. C. Zeng, J. E. Shen, H. Tanaka, K. Nakanishi, H. Yuan, *Fluid Phase Equilib.* **1986**, *116*, 296.
- 30) a) G. Goodyear, S. C. Tucker, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 3643; b) M. Maroncelli, Personal Communication; c) L. W. Flanagan, P. B. Balbuena, K. P. Johnston, P. J. Rossky, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 7998; d) S. T. Cui, J. G. Harris, *Chem. Eng. Sci.* **1994**, *49*, 2749; e) M. Rovere, D. W. Heermann, K. Binder, *J. Phys. Condens. Matter* **1990**, *2*, 7009; f) E. G. McRae, *J. Phys. Chem.* **1957**, *61*, 526; g) S. Kim, K. P. Johnston, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1987**, *26*, 1206.
- 31) a) M. J. Jr. Antal, A. Brittain, C. DeAleida, S. Ramayya, J. C. Roy, *Supercritical Fluids*; T. G. Squires and M. E. Paulaitis, Eds; ACS Symposium Series 329, American Chemical Society: Washington, **1987**.
- 32) a) P. G. Debenedetti, *Chem. Eng. Sci.* **1987**, *42*, 2203; b) P. G. Debenedetti, I. B. Petsche, R. S. Mohamed, *Fluid Phase Equilib.* **1989**, *52*, 347.

Bibliografía

- 33) a) J. F. Brennecke, D. L. Tomasko, C. A. Eckert, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 7682; b) J. Zagrobelny, T. A. Betts, F. V. Bright, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5249; c) J. Zagrobelny, F. V. Bright, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7821.
- 34) a) T. W. Randolph, C. Carlier, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 5146; b) J. A. Jossi, L. I. Stiel, G. Thodes, *AIChE* **1962**, *8*, 59; c) S. N. Batchelor, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 615.
- 35) a) F. Lafrad, A. Idrissi, T. Tassaing, *J. Supercritical fluids* **2014**, *94*, 65; b) M. Nakada, M. Imai, I. Suzuki, *J. Food Engineering* **2009**, *95*, 564; c) F. E. Soetaredjo, S. Ismadji, S. P. Santoso, O. L. Ki, A. Kurniawan, Y. H. Ju, *Chem. Eng. J.* **2013**, *231*, 406.
- 36) a) J. L. Fulton, G. G. Yee, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8327; b) Kanakubo, T. Aizawa, T. Kawakami, O. Sato, Y. Ikushima, K. Hatakedam N. Saito, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 2749; c) P. Lalanne, T. Tassaing, Y. Danten, F. Cansell, S. C. Tucker, M. Besnard, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2617; d) F. Lafrad, A. Idrissi, T. Tassaing, *J. of Supercritical Fluids* **2014**, *94*, 65.
- 37) a) M. Saharay, S. Balasubramanian, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 3782; b) B. Renault, E. Cloutet, H. Cramail, T. Tassaing, M. Besnard, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 4181; c) W. Xu, J. Yang, Y. Hu, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 4781; d) I. Skamoutsos, E. Guardia, J. Samios, *J. Chem. Phys.* **2010**, *133*, 014504; e) W. Xu, J. Yang, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 5377; f) W. Xu, J. Yang, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 5414.
- 38) a) M. R. Nelson, R. F. Borkman, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7860.
- 39) a) P. Raveendran, S. L. Wallen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12590; b) M. Altarsha, F. Ingrosso, M. F. Ruiz-Lopez, *Chem. Phys. Chem.* **2012**, *13*, 3397; c) R. Rivelino, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 161.
- 40) a) M. A. Blatchford, P. Raveendran, S. L. Wallen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14818; b) M. A. Blatchford, P. Raveendran, S. L. Wallen, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 10311; c) D. Kajiya, K. Saitow *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 054509.
- 41) a) A. Fujji, T. Ebata, N. Mikami, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 10124.
- 42) Y. Kachi, T. Tsukahara, Y. Kayaki, T. Ikariya, J. Sato, Y. Ikeda, *J. Supercritical Fluids* **2007**, *40*, 20.
- 43) A. V. Ewing, A. A. Gabrienko, S. V. Semikolenov, K. A. Dubkov, S. G. Kazarian, *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 431.
- 44) Y. Akiyama, S. Fujita, H. Senboku, C. M. Rayner, S. A. Brough, M. Arai, *J. Supercrit. Fluids* **2008**, *46*, 197.
- 45) a) V. K. Potluri, J. Xu, R. Enick, E. Beckman, A. D. Hamilton, *Org. Lett* **2002**, *4*, 2333; b) S. L. Wallen, P. Raveendran, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7274.
- 46) a) A. Dardin, J. M. DeSimone, E. T. Samulski, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 1775; b) G. G. Yee, J. L. Fulton, R. D. Smith, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 6172; c) P. Diep, K. D. Jordan, J. K. Johnson, E. J. Beckman, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 2231; d) C. R. Yonker, B. J. Palmer, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 308; e) M. Kanakubo, T. Umecky, C. C. Liew, T. Aizawa, K. Hatakedam, Y. Ikushima, *Fluid Phase Equilib.* **2002**, *194*, 859; e) P. Raveendran, S. L. Wallen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *107*, 1473; f) M. Besnard, M. I. Cabaço, Y. Danten, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 184.
- 47) D. Kajiya, K. I. Saitow, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 13291.
- 48) M. besnard, M. I. Cabaço, Y. Danten, *J. Phys. Chem.* **2009**, *113*, 184.
- 49) M. Kanakubo, T. Umecky, C. C. Liew, T. Aizawa, K. Hatakedam, Y. Ikushima, *Fluid Phase Equilibria* **2002**, *194*, 859.
- 50) K. Ishii, R. Shindo, I. Saito, H. Nakayama, *J. Molecular Liquids* **2010**, *153*, 31.
- 51) D. W. Arnold, S. E. Bradforth, E. H. Kim, D. M. Neumark, *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*(9), 3493.

Bibliografia

- 52) D. W. Arnold, S. E. Bradforth, E. H. Kim, D. M. Neumark, *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*(9), 3511.
- 53) a) P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics* **1995**, *14*, 1510; b) Y. Matsui, M. Orchin, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *244*, 369.
- 54) S. Kainz, D. Koch, W. Leitner, W. "Selective Reactions of Metal Activated Molecules", Eds. Werner, H.; Schreier, W.; Vieweg: Wiesbaden **1998**.
- 55) J. L. Xiao, S. C. A. Nefkens, P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2813.
- 56) a) G. Franciò, K. Wittmann, W. Leitner, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 130; b) I. Kani, M. A. Omari, M. A. Rawashdeh-Omari, Z. K. Lopez-Castillo, R. Flores, A. Akgerman, J. P. Jr. Fackler, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3923; c) I. Kani, F. Sisman, *J. Molec. Catal. A: Chem.* **2003**, *219*, 126; d) R. Flores, Z. K. Lopez-Castillo, I. Kani, J. P. Jr. Fackler, A. Akgerman, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 6720; e) F. Zhao, Y. Ikushima, M. Chatterjee, O. Sato, M. Arai, *J. Supercrit. Fluids* **2003**, *27*, 65; f) D. J. Adams, W. Chen, E. G. Hope, S. Lange, A. M. Stuart, A. West, J. Xiao, *Green Chem.* **2003**, *5*, 118; g) Y. Hu, D. J. Birdsall, A. M. Stuart, E. G. Hope, J. Xiao, *J. Molec. Catal. A: Chem.* **2004**, *219*, 57; h) M. Berthod, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 1121; i) S. E. Lyubimov, V. A. Davankov, E. E. Said-Galiev, A. R. Khokhlov, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1851; j) S. E. Lyubimov, E. E. Said-Galiev, A. R. Khokhlov, N. M. Loim, L. N. Popova, P. V. Petrovskii, V. A. Davankov, *J. Supercrit. Fluids* **2008**, *45*, 70.
- 57) M. J. Burk, S. Feng, M. F. Gross, W. Tomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8277.
- 58) a) P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Nature* **1994**, *368*, 231; b) P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8851; c) P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 707; d) P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 344; e) Y. Kayaki, Y. Shimokawatoko, T. Ikariya, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5791.
- 59) P. Licence, J. Ke, M. Sokolova, S. K. Ross, M. Poliakov, *Green Chem.* **2003**, *5*, 99.
- 60) a) J. W. Rathke, R. J. Klinger, T. R. Krause, *Organometallics* **1991**, *10*, 1350; b) Y. Guo, A. Akgerman, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1997**, *36*, 4581.
- 61) A. C. J. Koeken, S. J. M. de Bakker, H. M. Costerus, L. J. P. van den Broeke, B.-J. Deelman, J. T. F. Keurentjes, *J. Supercrit. Fluids* **2008**, *46*(1), 47.
- 62) a) S. Kainz, D. Koch, W. Baumann, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1628; b) I. Bach, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **1998**, 1463; c) D. Koch, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13398; d) D. R. Palo, C. Erkey, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 2163; e) A. Giménez Pedrós, A. M. Masdeu-Bultó, J. Bayardon, D. Sinou, *Catal. Lett.* **2006**, *107*, 205; f) A. C. J. Koeken, M. C. A. van Vliet, L. J. P. van de Broeke, B. J. Deelman, J. T. F. Keurentjes, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1553; g) S. Bektesevic, A. M. Kleman, A. E. Marteel-Parrish, M. A. Abraham, *J. Supercrit. Fluids* **2006**, *38*, 232; h) C. Tortosa, A. Orejón, A. M. Masdeu-Bultó, *Green Chem.* **2008**, *10*, 545.
- 63) a) A. Galia, A. Cipollina, G. Filardo, O. Scialdone, M. Ferreira, E. Monflier, *J. Supercrit. Fluids* **2008**, *46*, 63; b) C. T. Tortosa Estorach, M. Gimenez-Pedros, A. M. Masdeu-Bulto, A. D. Sayede, E. Monflier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *17*, 2659.
- 64) A. Caballero, E. Despagnet-Ayoub, M. Diaz-Requejo, A. Diaz-Rodríguez, M. E. González-Núñez, R. Mello, B. K. Muñoz, W. -S. Ojo, G. Asensio, M. Etienne, *Science* **2011**, *332* (6031), 835.
- 65) a) G. Jenzer, M. S. Schneider, R. Wandeler, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.*, **2001**, *199*, 141; b) Z. Hou, N. Theyssen, A. Brinkmann, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1346; c) R. A. Bourne, X. Han, A. O. Chapman, N. J. Arrowsmith, H. Kawanami, M. Poliakov, M. W. George, *Chem. Commun.* **2008**, *37*, 4457; d) R. A.

- Bourne, X. Han, M. Poliakoff, M. W. George, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*(29), 5322.
- 66) H. Jin, J. E. Chateaufneuf, 1999, Annual Meeting of the American Institute of Chemical Engineers, Dallas, Texas, 2 Nov. **1999**.
- 67) J. E. Chateaufneuf, K. Nie, *Adv. Environ. Res.* **2000**, *4*, 307.
- 68) G. Olah, E. Marinez, B. Török, G. K. S. Prakash, *Catalysis Lett.* **1999**, *61*, 105.
- 69) R. Amandi, K. Scovell, P. Licence, T. J. Lotz, M. Poliakoff, *Green Chem.* **2007**, *9*, 797.
- 70) R. Amandi, J.R. Hyde, S.K. Ross, T. J. Lotz, M. Poliakoff, *Green Chem.* **2005**, *7*, 288.
- 71) M. G. Hitzler, F. R. Smail, S. K. Ross, M. Poliakoff, *Chem. Commun.* **1998**, 359.
- 72) W. K. Gray, F. R. Smail, M. G. Hitzler, S. K. Ross, M. Poliakoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10711.
- 73) a) R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213; b) P. Sinah, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 519; c) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503; d) G. -J. Boons, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095; e) B. G. Davis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **2000**, 2137; f) B. Fraser-Reid, J. C. Lopez, A. M. Gomez, C. Uriel, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1387; g) X. B. Li, M. Ogawa, T. Monden, T. Maeda, E. Yamashira, M. Naka, M. Marsuda, H. Hinou, S. I. Nishimura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5652.
- 74) C. K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", 2nd Edition, Cornell University Press, Ithaca, NY, **1969**; T. H. Lowry, K. S. Richardson, "Mechanism and Theory in Organic Chemistry" (3rd Edition) Benjamin-Cummings Publishing Company; **1997**.
- 75) F. A. Carey, R. J. Sundberg. "Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms". 5th ed. New York: Plenum Press; **2007**.
- 76) a) A. Streitwieser *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 571; b) E. D. Hughes, *J. Chem. Soc. Trans. Faraday Soc.* **1941**, 603.
- 77) E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1935**, 244.
- 78) J. F. Brennecke and J. E. Chateaufneuf *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 433.
- 79) E. D. Hughes, C. K. Ingold, C. S. Patel, *J. Chem. Soc.* **1933**, 526.
- 80) J. L. Gleave, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1935**, 236.
- 81) L. C. Bateman, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1017.
- 82) S. Winstein, J. S. Gall, M. Hojo, S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1010
- 83) C. Reichardt, T. Welton, "Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry", Wiley-VCH, Weinheim, 4th Edition, **2011**.
- 84) V. Gutmann "The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions", Plenum Press, New York, **1978**.
- 85) S. G. Smith, A. H. Fainberg, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 618.
- 86) a) S. Winstein, E. Clippinger, A. H. Fainberg, G. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2597; b) S. Winstein, E. Clippinger, A. H. Fainberg, G. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 328.
- 87) a) K. S. Peters, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 859; b) J. P. Richard, T. L. Amyes, M. M. Toteva, Y. Tsuji, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2004**, *39*, 1; c) T. M. Bockman, J. K. Kochi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1901,.
- 88) a) W. P. Jenks, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 161; b) B. L. Knier, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6789; c) M. T. Skoog, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7597.
- 89) T. W. Bentley, P. v. R. Schleyer, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, *14*, 1.
- 90) a) E. Grunwald, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 846; b) S. Winstein, E. Grunwald, H. W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *73*, 2700; c) A. H. Feinberg, W. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2770; d) A. H. Feinberg, W. Winstein, *J.*

Bibliografía

- Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1597, 1602, 1608; e) S. Winstein, A. H. Feinberger, E. Grunwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4146, 5937.
- 91) D. J. Raber, R. C. Bingham, J. M. Harris, J. L. Fry, P. v R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5977.
- 92) a) F. L. Schadt, T. W. Bentley, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7667; b) T. W. Bentley, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7658; c) T. W. Bentley, G. E. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5741; d) M. H. Abraham, R. W. Taft, M. J. Kamlet, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3053; e) D. Farcasiu, J. Jahme, C. Ruchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5717; f) J. J. Gajewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10877; g) J. P. Richard, M. M. Toteva, T. L. Amyes, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2225; h) H. Flores, J. Z. Dávalos, J.-L. M. Abboud, O. Castaño, R. Gomperts, S. P. Jiménez, R. Notario, M. V. Roux, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 7555; i) K. Takeuchi, M. Takasuka, E. Shiba, T. Kinoshita, T. Okazaki, J.-L. M. Abboud, R. I. Notario, O. Castaños *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7351; j) P. Muèller, J.-C. Rossier, J.-L. M. Abboud, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 569; k) K. Takeuchi, T. Okazaki, T. Kitagawa, T. Ushino, K. Ueda, T. Endo *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2034.
- 93) a) H. Strehlow, H. Schneider, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 327; b) H. Schneider, *Top. Curr. Chem.* **1976**, *68*, 103; c) H. Langhals, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 724; d) S. Janardhanan, C. Kalidas, *Rev. Inorg. Chem.* **1984**, *6*, 101.
- 94) a) K. Remerle, J. B. F. N. Engberts, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 5449; b) G. González, N. Yutronic, *Spectrochim. Acta Part A* **1983**, *39*, 269.
- 95) a) M. E. L. McBain, E. Hurchinson "Solubilization and Related Phenomena" Academic Press. New York, **1955**; b) R. D. Grillard, E. D. McKenzie, M. D. Ross, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 1429.
- 96) a) O. B. Nagy, M. W. Muanda, J. B. Nagy *The Journal of Physical Chemistry, Vol. 83, No. 15, 1979* **1961**; b) M. Szpakowska, O. B. Nagy, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 3851; c) N. Nunes, C. Ventura, F. Martins, R. E. Leitaño *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 3071; d) M. Ros, C. Rafols, J. Ortega, E. Bosch *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1607; e) R. D. Skwierczynski, K. Bosch, M. Rosés *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 1497; f) B. Parbhoo, O. B. Nagy *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1986**, *82*, 1789.
- 97) V. G. Machado, R. I. Stock, C. Reichardt *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10429.
- 98) a) R. O. Toledo, J. G. Santos, P. Ríos, E. A. Castro, P. R. Compodónico, R. Contreras, *J. Phys. Chem. B*, **2013**, *117*, 5908; b) R. Cabot, C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3485; c) J. L. Cook, S. A. Hunter, C. M. R. Low, A. Perez-Velasco, J. G. Vinter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6275 d) J. L. Cook, S. A. Hunter, C. M. R. Low, A. Perez-Velasco, J. G. Vinter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3706; e) Y. Marcus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1751.
- 99) a) T. D. Nekipelova, O. N. Lygo, E. N. Khodot, L. N. Kurkovskaya, *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 583; b) S. Gupta, S. Rafiq, M. Kundu, P. Sen, *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, 1345; c) M. Hojo, T. Ueda, E. Ueno, T. Hamasaki, D. Fujimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 751; d) M. Hojo, T. Ueda, E. Ueno, T. Hamasaki, T. Nakano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 401.
- 100) a) L. G. Nandi, F. Facin, V. G. Marini, L. M. Zimmermann, L. A. Giusti, R. DaSilva, G. F. Caramori, V. G. Machado, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10668; b) C. C. Wu, C. Chaudhuri, J. C. Jiang, Y. T. Lee, H. C. Chang, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2859; c) E. Humeres, R. J. Nunes, V. G. Machado, M. D. G. Gasques, C. Machado, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1163; d) A. Bagno, M. Campulla, M. Pirana, G. Scorrano, S. Stiz, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1291; e) A. Bagno, G. Scorrano, S. Stiz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2299; f) C. H. Langford, J. P. K. Tong, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 258.
- 101) T. Bentley, R. O. Jones, D. H. Kang, I. S. Koo, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *22*, 799.

- 102) a) I. H. Um, J. S. Kang, M. Y. Kim, E. Buncl, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8689; b) T. W. Bentley, D. N. Ebdon, E. J. Kim, I. S. Koo, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1647; c) L. C. Bateman, M. G. Church, E. D. Hughes, C. K. Ingold, N. A. Taher, *J. Chem. Soc.* **1940**, 979; d) E. F. J. Duynstee, E. Grunwald, M. L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5654.
- 103) a) J. Steigman, L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2536; b) V. J. Jr. Shiner, W. E. Buddenbaum, B. L. Murr, G. Lamaty, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 418; c) V. J. Jr. Shiner, W. Dowd, R. D. Fisher, S. R. Hartshorn, M. A. Kessick, L. Milakofsky, M. W. Rapp, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4838.
- 104) G. A. Olah, B. Torok, J. P. Joschek, I. Bucsi, P. M. Esteves, G. Rasul, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11379.
- 105) No se detectan productos de reacción de expansión de anillo asociados a intermedios radicalarios de tipo ciclobutilcarbinilo: A. L. J. Beckwith, G. Moad, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 1083.
- 106) M. B. Smith, J. March, *March's "Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure"*, 6th Edition, Wiley, Hoboken, NJ, **2007**, 934.
- 107) El efecto inhibitorio de agua y etanol en la reacción de solvolisis en CO₂sc (disolventes polares promueven reacciones S_N1 bajo condiciones de reacción convencionales) puede ser atribuido a las fuertes interacciones de los aditivos con CO₂ y el intermedio carbocatiónico implicado en la reacción.
- 108) G. K. S- Prakash, V. P. Reddy, G. Rasul, J. Casanova, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13362.
- 109) H. W. Geluk, J. L. M. A. Schlatmann, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5369.
- 110) G. A. Olah, Y. K. Mo, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3560.
- 111) J. M. Harris, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1974**, *11*, 89.
- 112) J.F. Kauffman, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 3433.
- 113) Dióxido de sulfuro líquido exhibe también un comportamiento ionizante y disociante, aunque en este caso el momento dipolar es 1.62 D y la constante dieléctrica 15.6 a 0 °C. N. N. Lichtin, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1963**, *1*, 75.
- 114) T. Delgado-Abad, J. Martínez-Ferrer, A. Caballero, A. Olmos, R. Mello, M. E. González-Nuñez, J. P. Pérez, G. Asensio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13298.
- 115) a) K. Okamoto, *Pure & Appl. Chem.* **1984**, *56*, 1797. b) E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *"Modern Physical Organic Chemistry"*, University Science Books, Sausalito, California, **2006**. Chapter 11. c) T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry"* 3rd Edition, Harper & Row Publishers, New York, **1987**. Chapters 4 and 5.
- 116) a) P. G. Jessop, D. A. Jessop, D. Fu, L. Phan, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1245. b) Y. Marcus, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 373; c) A. Komornicki, D. A. Dixon, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 1087; d) M. R. Battaglia, A. D. Buckingham, D. Neumark, R. K. Pierens, J. H. Williams, *Mol. Phys.* **1981**, *43*, 1015; e) N. J. Bridge, A. D. Buckingham, *Proc. R. Soc. Chem., Ser. A* **1966**, *295*, 334; f) A. D. Buckingham, R. L. Disch, *Proc. R. Soc. Lond. A* **1963**, *273*, 275; g) A. Michels, C. Michels, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **1933**, *231*, 409.
- 117) J. M. Weber, H. Schneider, *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 10056;
- 118) La despresurización de la disolución de CO₂sc para recuperar la mezcla de reacción implica la desolvatación progresiva de las especies en disolución. La reactividad asociada a la solvatación del anión cloruro por CO₂sc, por ejemplo la ionización del halogenuro de alquilo **1aCl** y la reacción de transferencia de protón desde HCl al alcohol o al éter, disminuye también.
- 119) La existencia de dos fuentes distintas para los electrófilos **1d-1a** y **1a**, formados por la ionización promovida por el disolvente del halogenuro de alquilo **1d-1aCl** y

- la deshidratación del alcohol **1aOH** catalizada por ácido, podría justificar la marca isotópica presente en los aductos de Friedel-Crafts **3a** y **4a** en la reacción.
- 120) La sustitución electrofílica aromática de la especie **5aaH⁺** sobre 1,3-dimetoxibenceno (**2**) es una vía menos probable para la formación de los aductos de Friedel-Crafts debido a la baja electrofilia del éter protonado **5aaH⁺** en comparación con el carbocatión **1a**.
- 121) a) F. Lafrad, A. Idrissi, T. Tassaing, *J. Supercrit. Fluids* **2014**, *94*, 65; b) S. Reiser, N. McCann, M. Horsch, H. Hasse, *J. Supercrit. Fluids* **2012**, *68*, 94; c) W. Xu, J. Yang, Y. Hu, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 4781; d) Y. Danten, T. Tassaing, M. Besnard, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 11831.
- 122) T. W. Bentley, G. E. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5741.
- 123) D. J. Raber, R. C. Bingham, J. M. Harris, J. L. Fry, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5977.
- 124) a) N. Nunes, C. Ventura, F. Martins, R. E. Leitao, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 3071; b) E. Bosch, M. Roses, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, *88*, 3541; c) M. Szpakowska, O. B. Nagy, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 3851; d) O. B. Nagy, M. w. M., J. B. Nagy, *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 1961.
- 125) a) R. Ormazabal-Toledo, J. G. Santos, P. Ríos, E. A. Castro, P. R. Compodónico, R. Contreras, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 5908; b) R. Cabot, C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3485; c) J. L. Cook, S. A. Hunter, C. M. R. Low, A. Perez-Velasco, J. G. Vinter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6275; d) J. L. Cook, S. A. Hunter, C. M. R. Low, A. Perez-Velasco, J. G. Vinter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3706; e) Y. Marcus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1751.
- 126) a) L. G. Nandi, F. Facin, V. G. Marini, L. M. Zimmermann, L. A. Giusti, R. DaSilva, G. F. Caramori, V. G. Machado, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10668; b) C. C. Wu, C. Chaudhuri, J. C. Jiang, Y. T. Lee, H. C. Chang, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2859; c) E. Humeres, R. J. Nunes, V. G. Machado, M. D. G. Gasques, C. Machado, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1163; d) A. Bagno, M. Campulla, M. Pirana, G. Scorrano, S. Stiz, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1291; e) A. Bagno, G. Scorrano, S. Stiz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2299; f) C. H. Langford, J. P. K. Tong, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 258.
- 127) a) T. D. Nekipelova, O. N. Lygo, E. N. Khodot, L. N. Kurkovskaya, *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 583; b) S. Gupta, S. Rafiq, M. Kundu, P. Sen, *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 1345; c) M. Hojo, T. Ueda, E. Ueno, T. Hamasaki, D. Fujimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 751.
- 128) De hecho, la densidad de CO_{2sc} a 60 °C en el rango de presión de 75 a 250 bar [R. Stryjek, J. H. Vera, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 334] varía linealmente de 0.177 a 0.775 g mL⁻¹, de acuerdo con el cambio de concentración de dióxido de carbono de 4.02 a 17.6 M, respectivamente. Por comparación, la densidad y la concentración del agua a 60 °C es 0.983 g mL⁻¹ y 54.6 M, respectivamente.
- 129) M. Saharay, S. Balasubramanian, *Chem. Phys. Chem.* **2004**, *5*, 1442.
- 130) La reacción entre 1-cloro-1-feniletano (**1aCl**) y 1,3-dimetoxibenceno (**2**) (4eq) en CO_{2sc} a 60 °C se ha mostrado insensible a la variación de presión en el rango de 75 a 250 bar.
- 131) La representación del logaritmo natural de la conversión de **1aCl** versus el logaritmo natural de la concentración de etanol (**1gOH**) (Entradas 2-6, Tabla 7) proporciona una dependencia lineal (R² = 0.9974) con una pendiente negativa de 1,83.
- 132) La reacción entre **1bBr**:**1gOH** con proporciones molares 1:0.5 y 1:0.6 a presiones desde 75 a 95 bar, en fase parcialmente condensada, no proporcionó productos de reacción.

- 133) La reacción de etanol (**1gOH**) con dióxido de carbono implica interacciones cooperativas donador-aceptor de electrones y formación de enlaces de hidrógeno.
- 134) M. Matic, S. Juric, B. Denegri, O. Kronja, *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 2012.
- 135) G. A. Olah, S. J. Kuhn, S. H. Flood, B. A. Hardie, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1039.
- 136) S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1727.
- 137) S. Fukuzuki, J. K. Kochi, *J. Am. Org. Chem.* **1982**, 7599.
- 138) P. M. Esteves, J. W. de M. Carneiro, S. P. Cardoso, A. G. H. Barbosa, K. K. Laali, G. Rasul, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**; *125*(16): 4836.
- 139) a) K. S. Pitzer, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2472; b) H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703.
- 140) O. Hassel, K.O. Stromme, *Acta Chem. Scand.* **1958**, *12*, 1146.
- 141) S. M. Hubig, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6807.
- 142) a) A. Vektariene, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 8449; b) b. Galabov, G. Koleva, J. F. Schaefer III, P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2831; c) M. Liljenbert, T. Brink, B. Herschend, T. Rein, G. Rockwell, M. Svensson, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4696; d) G. Koleva, B. Galabov, J. I. Wu, J. F. Schaefer III, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14722; e) P. M. Esteves, J. E. M. Carneiro, S. P. Cardoso, A. G. H. Barbosa, K. K. Laali, G. Rasul, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4836; f) W. B. Smith, *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 34; g) S. Fukuzumi, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7599.
- 143) G. A. Olah, m. E. Meyer, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3464.
- 144) G. A. Olah, S. J. Kuhn, S. H. Flood, B. A. Hardie, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1044.
- 145) a) H. C. Brown, L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*(6), 1421; b) E. Berliner, J. C. Powers, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*(4), 905; c) H. C. Brown, R. A. Wirkkala, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*(7), 1447..
- 146) James M. Tanko, Joseph F. Blanckert, *Science* **1994**, *263*, 203.
- 147) La salida de la disolución de bromo del vial de vidrio en CO₂sc ocurre principalmente por la difusión en las condiciones estáticas de trabajo y la baja viscosidad de CO₂sc que dificulta una eficiente transferencia de masa en el sistema de reacción.
- 148) El tiempo publicado para alcanzar una conversión del 10% para la reacción de bromo con tolueno (**6b**) en ácido acético y ácido trifluoroacético a 25°C fue 12.9x10⁶ y 5.2x10³ min, respectivamente.
- 149) Las constantes de velocidad relativas tolueno (**6b**) : benceno (**6a**) publicadas para la reacción con Br₂ en AA acuoso al 85% y TFA acuoso al 87% a 25 °C son 605:1 y 2580:1, respectivamente.
- 150) G. A. Olah, S. J. Kuhn, S. H. Flood, B. A. Hardie, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1044.
- 151) G. A. Olah, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 240.
- 152) a) G. A. Olah, B. Török, J. P. Joschek, I. Bucsi, P. M. Esteves, G. Rasul, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11379; b) A. Komornicki, D. A. Dixon, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 1087; c) S. G. Lias, J. F. Liebman, R. D. Levin, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1984**, *13*, 695.
- 153) a) P. Catellonèse, P. Villa, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2087; b) W. M. Schubert, J. L. Dial, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3877; c) J. E. Dubois, J. J. Aaron, P. Alcais, J. P. Doucet, F. Rothenberg, R. Uzan, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6823; d) H. C. Brown, R. A. Wirkkala, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *1*, 35; e) E. Berliner, J. C. Powers, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *86*, 905; f) W. M. Chubert, D. F. Gurka, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *91*, 1443; g) H. C. Brown, L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1421.

Bibliografia

- 154) a) D. W. Arnold, S. E. Bradford, E. H. Kim, D. M. Neumark, *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 3510; b) D. W. Arnold, S. E. Bradford, E. H. Kim, D. M. Neumark, *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 3493.
- 155) J. Berthelot, C. Guette, P. L. Desbène, J. J. Basselier, P. Chaquin, D. Masure, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 464.
- 156) a) P. R. Schereiner, A. A. Fokin, *Chem. Rec.* 2004, *3*, 247; b) A. A. Fokin, T. E. Shubina, P. A. Gunchenko, S. D. Isaev, A. G. Yurchenko, P. R. Schereiner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10718.

Parte Experimental

5. Parte Experimental

5. Parte experimental

General. Los disolventes empleados se purificaron siguiendo procedimientos descritos¹ y fueron destilados antes de usarse. Diclorometano fue tratado con bicarbonato de sodio sólido durante 4 h a temperatura ambiente antes de su utilización. Los productos comerciales 1-bromo-1-feniletano (**1aBr**), bromuro de *tert*-butilo (**1cBr**), cloruro de bencilo (**1bCl**), bromuro de bencilo (**1bBr**), 1,3-dimetoxibenceno (**2**), 1-feniletanol (**1aOH**), tiofenol, ciclobutil metil cetona, bromo, benceno (**6a**), tolueno (**6b**), etilbenceno (**6c**), cumeno (**6d**), *tert*-butilbenceno (**6e**), *o*-xileno (**6f**), *p*-xileno (**6g**), bifenilo (**6h**) y fluorobenceno (**6i**) fueron utilizados sin purificación ulterior y su pureza se comprobó mediante cromatografía de gases.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron en un espectrómetro Bruker DPX 300 o DRX 500. Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro Nicolet iS10 en modo ATR (Reflectancia Total Atenuada). Los análisis por cromatografía de gases se llevaron a cabo con un cromatógrafo de gases Agilent 6850 o un cromatógrafo de gases Thermo Focus con detector FID calentado a 280 °C e inyector en modo *split* calentado a 250 °C, equipados con una columna capilar HP5MS-UI (longitud 30 m, diámetro interno 0.25 mm, espesor del film 0.25 μm). Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas de Impacto Electrónico a 70 eV se realizaron con un cromatógrafo de gases Agilent 6890N, equipado con una columna capilar HP5MS-UI (longitud 30 m, diámetro interno 0.25 mm, espesor del film 0.25 μm) y acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolar Agilent 5973N. Las medidas de masas exactas se realizaron empleando una fuente de ionización de Electrospray de un espectrómetro de masas con analizador híbrido cuadrupolo-tiempo de vuelo, TRIPLETOF¹5600 (ABSciex) por introducción directa mediante bomba de jeringa en disolución acuosa ácida, o una fuente de Impacto Electrónico de un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo con aceleración ortogonal GCT Premier TM (Micromass) acoplado a un cromatógrafo de gases Agilent 7890. Los análisis y el aislamiento de productos por HPLC se llevaron a cabo con una bomba Merck-Hitachi L-7100 equipada con un Detector de Ultravioleta-Visible L-7420 y sendas columnas analíticas y semipreparativas RP-18 (1cm de diámetro interno y 25 cm de

longitud) y ODH como columna quiral (0.46 cm de diámetro interno y 25 cm de longitud).

Los experimentos descritos en CO₂sc implicaron la utilización de presiones relativamente elevadas y necesitaron el uso de equipamiento apropiado para el rango de presión utilizado.

El equipamiento de alta presión consistió en un autoclave de acero inoxidable recubierto con camisa calefactora de 250 mL AISI 316, precalentado a 40 °C utilizado como reservorio, una bomba de diafragma (Orlita MHS 30/8) con un flujo máximo teórico de 8.44 L/h de CO₂ líquido, y un conjunto de válvulas de alta presión, intercambiadores de calor, sensores de presión y temperatura y discos de ruptura de seguridad apropiadamente dispuestos para controlar el flujo de CO₂ a lo largo del sistema. El reservorio se rellenó con perlas de alúmina activada regenerada con frecuencia semanal. Monóxido de carbono, agua y disolventes orgánicos fueron cuidadosamente excluidos del sistema para que los resultados fuesen reproducibles.

(S)-1-Feniletanol ((S)-1aOH) [1445-91-6].² A una disolución de acetato de isopropenilo (16.3 mmol, 1.9 mL) y (±)-1-feniletanol (16.3 mmol, 1.97 mL) en 20 mL de tolueno seco calentado a 60 °C, se adicionaron bajo agitación 400 mg de lipasa de *Candida glaciaria*. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación durante 24 h protegida de la luz. El sólido fue filtrado y lavado con tolueno para su posterior reutilización. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de sílice (hexano:diclorometano 1:15) para proporcionar (S)-1-feniletanol y (R)-acetato de 1-feniletilo (60 % y 75 % de rendimiento respectivamente). El análisis por HPLC empleando una columna quiral ODH (celulosa-OR) (hexano:isopropanol 98:2, 1 mL min⁻¹) permitió establecer un exceso enantiomérico de 99.8 % para (S)-1-feniletanol, cuya configuración fue confirmada por comparación con una muestra auténtica comercial.

(S)-1- Feniletanol ((S)-1aOH) [1445-91-6]. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.4 (d, 3H, $J= 6.3$ Hz), 1.8 (s, 1H), 4.8 (q, 1H, $J= 6.3\text{Hz}$), 7.17-7.29 (m, 5H); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ (ppm) 25.1, 70.4, 125.3, 127.43, 128.46, 145.8; EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 51 (15), 63 (3), 77 (50), 79 (85), 107 (100), 122 (30).

(R)-1-Feniletanol ((R)-1aOH) [1517-69-7]. Una mezcla de (*R*)-1-fenilacetato (26.2 mmol, 3.2 g) y una disolución acuosa de NaOH 1M (52.4 mmol, 52.4 mL), se dejaron bajo agitación a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción fue extraída con tres porciones de 25 mL de diclorometano. La fase orgánica fue secada sobre sulfato magnésico anhidro, filtrada y evaporada a vacío para obtener (*R*)-1-feniletanol (98 % de rendimiento). El análisis por HPLC con columna quiral ODH (celulosa-OR) (hexano:isopropanol 98:2, 1 mL min⁻¹), permitió establecer un exceso enantiomérico de 98.3 % para (*R*)-1-feniletanol, cuya configuración fue confirmada por comparación con una muestra autentica comercial.

Acetato de 1-feniletilo (1aOAc) [16197-92-5]. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.4 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 2.0 (s, 3H), 5.8 (q, 1H, $J= 6.6$ Hz), 7.18-7.29 (m, 5H); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ (ppm) 21.3, 22.2, 72.3, 126.1, 127.8, 128.5, 141.7, 170.3; EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 51 (15), 63 (3), 77 (28), 78 (33), 79 (15), 80 (23), 104 (100), 106 (70), 108 (37), 123 (83), 165 (MH^+) (30).

1-Deutero-1-feniletanol 98 % átomos de Deuterio (1d-1aOH) [3101-96-0]. A una disolución de acetofenona (16.65 g, 0.138 mol) en 200 mL de metanol anhidro, enfriada a 0 °C, se adicionaron lentamente bajo agitación deuteroborohidruro sódico (98 % átomos de D) (2.9 g, 0.069 mol) de manera que la temperatura de reacción no superara los 25 °C durante todo el proceso. La mezcla de reacción se mantuvo durante 1 h bajo agitación. El disolvente fue eliminado a vacío y el residuo fue suspendido en 100 mL de éter dietílico y tratado con 20 mL de una disolución acuosa de ácido

clorhídrico 0.6 M bajo agitación. La fase orgánica fue separada y lavada varias veces con agua destilada hasta pH neutro, y posteriormente secada sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente fue eliminado a vacío para proporcionar 16.82 g (98.6 % de rendimiento) de 1-deutero-1-feniletanol incoloro, el cual fue utilizado sin purificación anterior.

1-Deutero-1-feniletanol (1d-1aOH) [3101-96-0]. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.5 (s, 3H), 1.8 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24.9, 69.9 ($J= 21.9\text{Hz}$), 125.3, 127.4, 128.4, 145.7; EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 51 (25), 63 (3), 77 (25), 78 (37), 79 (17), 80 (88), 108 (100).

1-Cloro-1-deutero-1-feniletano 98 % átomos de Deuterio (1d-1aCl) [41203-27-4]. En un matraz de fondo redondo a 3.48 g de cloruro de tionilo (29.23 mmol) se adicionaron cuidadosamente bajo agitación y en atmósfera inerte 3g de 1-deutero-1-feniletanol (24.36 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 20 min a 0 °C. A continuación se aplicó vacío cuidadosamente (2 mbar) bajo agitación y a temperatura ambiente durante 15 min. El residuo incoloro (2.71 g, 90 % rendimiento) fue destilado a presión reducida (pe 70 °C a 18 mbar) y almacenado a 2 °C.

1-Cloro-1-deutero-1-feniletano (1d-1aCl) [41203-27-4]. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.7 (t, 3H), 7.1-7.3 (m, 5H); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ (ppm) 26.3, 58.1, 126.4, 128.2, 128.6, 142.7; EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 51 (7), 63 (3), 78 (9), 90 (3), 106 (100), 126 (9), 128 (3), 141 (17), 143 (5).

(R)-1-Cloro-1-feniletano ((R)-1aCl). En un matraz de fondo redondo a 0.23 g de cloruro de tionilo (1.96 mmol) se adicionaron bajo agitación y en atmósfera inerte 0.2 g de (R)-1-feniletanol (1.64 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 20 min a 0 °C. A continuación se aplicó

vacío cuidadosamente (2 mbar) bajo agitación y a temperatura ambiente durante 15 min. El residuo incoloro (0.18 g, 93 % rendimiento) fue analizado por cromatografía de gases y espectrometría de masas y almacenado a 2 °C. El exceso enantiomérico fue determinado por derivatización con tiofenolato sódico como se describe a continuación.

A una disolución de etóxido sódico en etanol anhidro (5.52 mmol, 3 mL) a temperatura ambiente y en atmósfera inerte se adicionó bajo agitación una disolución de tiofenol (5.52 mmol, 0.61 g) en 2 mL de etanol anhidro. Tras 30 min a temperatura ambiente se adicionó bajo agitación en una única porción (*R*)-1-cloro-1-feniletano (0.55 mmol, 0.08 g) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 90 min. El residuo fue tratado con 5 mL de agua y el disolvente fue eliminado a vacío. A continuación se disolvió la mezcla de reacción en diclorometano (30 mL) y la disolución se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. Sulfuro de 1-feniletilo y fenilo fue caracterizado por RMN y espectrometría de masas. El análisis por HPLC con columna quiral ODH (celulosa-OR) (*n*-hexano, 1 mL min⁻¹) permitió determinar un exceso enantiomérico de 70 % para (*S*)-sulfuro de 1-feniletilo y fenilo y por tanto también para (*R*)-1-cloro-1-feniletano.

1-cloro-1-feniletano (1aCl) [672-65-1] ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.8 (d, 3H, *J*= 6.9Hz), 5.1 (q, 1H, *J*= 6.9Hz), 7.2-7.4 (m, 5H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 26.9, 59.2, 126.9, 128.6, 129.0, 143.2; EM (EI+, 70ev): *m/z* (abund. rel.) 51 (7), 63 (3), 77 (15), 89 (4), 105 (100), 125 (9), 140 (17), 142 (5).

Sulfuro de 1-feniletilo y fenilo (1aSPH) [21213-26-3]. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.5 (d, 3H, *J*= 7.2 Hz), 4.2 (q, 1H, *J*= 7.2 Hz), 7.1-7.2 (m, 10H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 22.2, 47.9, 127.1, 127.2, 128.3, 128.6, 132.4, 135.1, 143.1; EM (EI+, 70ev): *m/z* (abund. rel.) 51 (7), 65 (10), 77 (30), 105 (100), 214 (47).

1-Ciclobutil-2-propanol (1eOH) [59383-67-4]. En un matraz de fondo redondo, a una disolución de 2.7 g de ciclobutilmetilcetona (27.6 mmol) en 100 mL de éter dietílico enfriada a -78 °C se adicionaron lentamente bajo agitación y en atmósfera inerte 22 mL de una disolución 1.6 M de metillitio en 1,2-dimetoxietano. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a -78 °C durante 2 h y, a continuación, fue tratada con 50 mL de agua y extraída con éter dietílico (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo resultante fue destilado a presión reducida para obtener 2.4 g (90 % de rendimiento) de 2-ciclobutil-2-propanol (**1eOH**) puro.

2-Ciclobutil-2-propanol (1eOH) [59383-67-4]. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.03 (s, 6H), 1.4 (s, 1H), 1.59-1.85 (m, 6H), 2.2-2.3 (m, 1H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 16.6, 22.5, 26.3, 46.0, 71.0; EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 59 (100), 71 (27), 81 (17), 99 (17).

2-Ciclobutil-2-bromopropano (1eBr). En un matraz de fondo redondo, a una disolución de 1 g de 2-ciclobutil-2-propanol (**1eOH**) (8.77 mmol) en 100 mL de diclorometano enfriada a -20 °C se adicionaron gota a gota bajo agitación y en atmósfera inerte 4.2 mL de una disolución 0.97 M de tribromuro de fósforo (15 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 1h y posteriormente fue extraída con una disolución fría (0 °C) saturada de NaHCO₃ (3 x 50 mL) y posteriormente con agua fría (0 °C) (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. El análisis del residuo obtenido por cromatografía de gases-espectrometría de masas mostró cantidades variables de **1eBr** y del correspondiente producto de reordenamiento 1-bromo-2,2-dimetilciclopentano (**1fBr**).

2-Ciclobutil-2-bromopropano (1eBr). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.5 (s, 6H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 1H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 15.75, 25.11, 31.02, 49.06, 72.42; EM (EI+, 70ev):

m/z (abund. rel.) 55 (77), 69 (50), 81 (8), 97 (100), 121 (1), 134 (1), 148 (1).
Masa exacta calculada para C₇H₁₃Br: 176.02007. Experimental: 176.0207.

1-Bromo-2,2-dimetilciclopentano (1fBr) [22228-38-2]. Una mezcla de 2-ciclobutil-2-bromopropano (**1eBr**) y 1-bromo-2,2-dimetilciclopentano (**1fBr**) (10 mL de una disolución 0.028 M en diclorometano) obtenida como se ha descrito anteriormente, fue tratada con 1 mL de una disolución acuosa de bromuro de hidrógeno al 50 % en volumen. Después de 15 h a temperatura ambiente bajo agitación, a la mezcla de reacción se adicionó bicarbonato sódico sólido y sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente fue eliminado a vacío y el residuo fue analizado por RMN y cromatografía de gases-espectrometría de masas.

1-Bromo-2,2-dimetilciclopentano (1fBr) [22228-38-2]. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1.30- 1.37 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 4H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.1-2.2 (m 1H), 3,4 (t, 1H, J= 8.1Hz); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 20.52, 24.15, 26.43, 34.76, 36.71, 42.78, 63.77; EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 55 (47), 69 (54), 81 (21), 97 (100), 119 (1), 135 (1), 148 (1), 161 (1), 176 (3), 178 (3).

Síntesis de los aductos de Friedel-Crafts mediante condiciones de catálisis ácida. Procedimiento general.³ A una disolución calentada a 40 °C de ácido trifluorometanosulfónico (0.29 mL, 3.2 mmol) y 1,3-dimetoxibenceno (2.65 g, 18.5 mmol) en 65 mL de diclorometano y bajo atmósfera inerte, se adicionó 1-feniletanol (0.5 g, 4.6 mmol). La reacción fue monitorizada tomando alícuotas (0.1 mL) regularmente que fueron tratadas con 0.3 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico, extraídas con 0.5 mL de diclorometano y analizadas por cromatografía de gases. Una vez finalizada la reacción, se adicionaron 30 mL de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica fue tratada con sulfato magnésico anhidro, filtrada y evaporada a vacío. Los productos de reacción se disolvieron en acetonitrilo:

agua 80:20, se separaron por HPLC preparativo mediante columna RP-18 (acetoneitrilo:agua 80:20, 4 mL min⁻¹) y se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales.

2,4-Dimetoxi-1-(1-feniletil)benceno (3a_{o,p}) [54459-34-6]. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.5 (d, 3H, J= 3Hz), 3.6 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.4 (q, 1H, J= 7.2 Hz), 6.34-6.38 (m, 2H), 6.9 (d, 1H, J= 9Hz), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 4H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21.0, 36.9, 55.3, 55.4, 98.6, 103.9, 125.6, 127.6, 127.9, 128.0, 146.7, 157.7, 159.0. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 77 (9), 91 (82), 105 (7), 115 (6), 152 (11), 165 (28), 181 (5), 195 (15), 211 (7), 227 (100), 242 (94).

1,3-Dimetoxi-1-(1-feniletil)benceno (3a_{o,o}) [672-65-1]. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.6 (d, 3H, J= 7.2Hz), 3.6 (s, 6H), 4.7 (q, 1H, J= 7.2 Hz), 6.4 (d, 2H, J= 8.1Hz), 6.9-7.2 (m, 7H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 17.4, 33.2, 55.7, 104.7, 123.2, 124.8, 127.4, 146.2, 158.4. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 91 (100), 105 (6), 115 (6), 131 (3), 152 (12), 165 (27), 211 (7), 227 (91), 242 (82).

1-Bencil-2,4-dimetoxibenceno (3b_{o,p}) [32565-33-6]. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.71 (s, 6H), 3.8 (s, 2H), 6.39 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.8 (d, 1H, J= 8.4Hz), 7.0-7.2 (m, 6H) ; ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 35.2, 55.3; 55.7, 98.5,103.7, 125.6, 127.9, 128.1, 128.5, 128.7, 130.5, 141.4, 158.1, 158.2, 159,3. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 77 (4), 91 (17), 121 (7), 141 (6), 151 (26), 165 (10), 181 (7), 197 (28), 213 (22), 228 (100).

2-Bencil-1,3-dimetoxibenceno (3b_{o,o}) [32565-76-7]. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.72 (s, 6H), 3.9 (s, 2H), 6.32 (1H, d, J= 2.4 Hz), 6.34 (1H, d, J= 2.4 Hz), 6.48 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.0-7.2 (m, 6H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 28.5, 55.7,103.8, 122.1, 127.9, 128.1, 128.5, 128.7, 141.4, 158.1,

158.2, 159.3; EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 77 (4), 91 (56), 115 (6), 137 (7), 152 (19), 165 (19), 181 (10), 197 (28), 213 (10), 228 (100).

1-*terc*-Butil-2,4-dimetoxibenceno (3c_{o,p}) [21112-37-8]. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.2 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.3 (dd, 1H, J¹= 2.7 Hz, J²= 8.7 Hz), 6.4 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 7.1 (d, 1H, J= 8.4); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 29.8, 34.2, 54.9, 55.2, 99.6, 103.1, 126.7, 130.8, 158.8, 159.3. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 77 (7), 91 (9), 121 (18), 139 (6), 151 (21), 164 (9), 179 (100), 194 (36).

1-(2,4-dimetoxibenceno)adamantano (3d_{o,p}). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.6 (s, 6H), 1.9 (s, 10H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.33-6.39 (m, 2H), 7.0 (d, 1H, J= 8.4 Hz); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 29.1, 36.3, 37.1, 40.8, 54.8, 55.1, 99.6, 103.3, 126.7, 131.2, 158.6, 159.6; EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 77 (5), 91 (6), 115 (6), 151 (12), 163 (12), 178 (12), 200 (18), 215 (94), 229 (10), 257 (3), 272 (100). Masa exacta calculada para C₁₈H₂₄O₂: 272.1776. Experimental: 272.1783.

Reacciones en dióxido de carbono supercrítico. Procedimiento general.

Se cargó un reactor tubular de acero inoxidable de 7.5 mL de capacidad con 31.7 mg (0.225 mmol) de 1-cloro-1-feniletano y 124.7 mg (0.9 mmol) de 1,3-dimetoxibenceno bajo atmósfera de aire. El reactor fue cuidadosamente cerrado con un filtro de acero inoxidable colocado en la parte superior de la columna y conectado a través de una válvula de alta presión a la válvula de salida del autoclave de 250 mL (Figura S1). El reservorio fue cargado con CO₂ y presurizado a 250 bar. A continuación el reactor fue introducido en un baño de agua a 60 °C y presurizado a 250 bar cuidadosamente mediante apertura de las válvulas de conexión. Tras cerrar las válvulas y ventilar la línea, la válvula de entrada del reactor se desconectó de la línea de unión con el reservorio y el reactor de alta presión se dejó en un baño a 60 °C durante 5 h en condiciones estáticas. Posteriormente el reactor se colocó en un baño de hielo, se conectó la válvula de salida a través de un tubo de teflón de 1/8' a

una trampa enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de nieve carbónica-acetona, se equilibró con un flujo de nitrógeno y se dejó despresurizar cuidadosamente (Figura S2A). A continuación se lavaron reactor, válvula, tubo y trampa con 20 mL de éter dietílico y se analizó la disolución obtenida mediante cromatografía de gases-espectroscopia de masas.

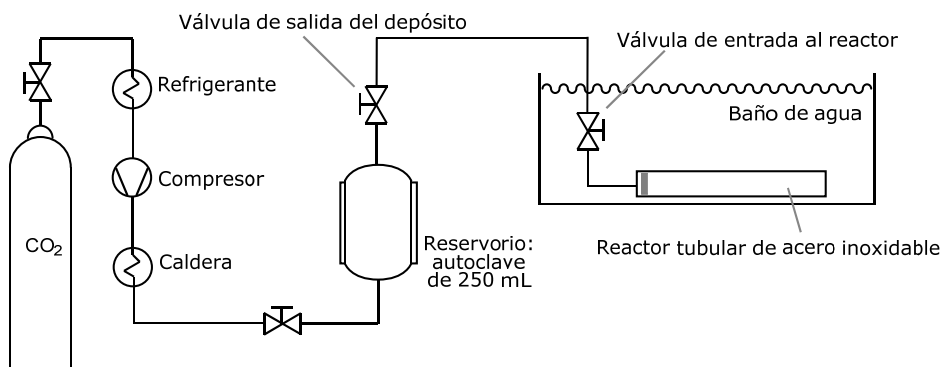


Figura S1. Esquema del sistema empleado para los experimentos en CO_2sc . No se muestran discos de ruptura, manómetro y sensores de temperatura y presión.

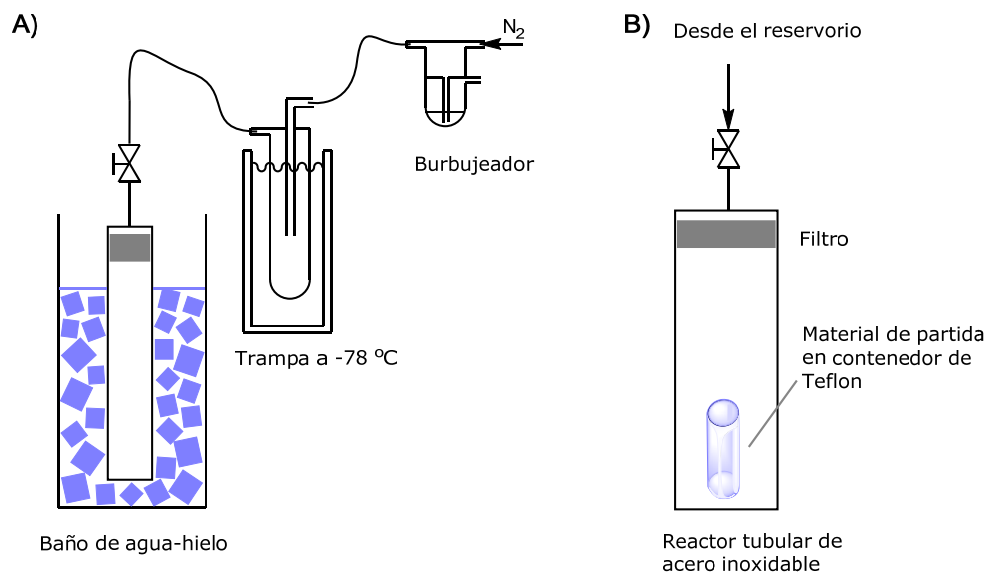


Figura S2. Esquema del sistema empleado para la despresurización del reactor (A) y esquema del reactor utilizado en el experimento de control 1 (B).

La conversión de los sustratos fue determinada llevando a cabo la reacción en presencia de 1,3,5-trimetilbenceno como patrón interno o utilizando adamantano como patrón externo. Las reacciones para la reducción de 1-bromoadamantano (**1dBr**) con trimetilsilano, el reordenamiento de 2-bromo-2-ciclobutilpropano (**1eBr**), el intercambio de halógenos **1**, la racemización del sustrato (**(R)-1aCl**) y el efecto cinético isotópicos, se han descrito en el texto y se muestran en las ecuaciones 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

El efecto cinético isotópico α de deuterio fue determinado a partir de las intensidades relativas de los iones moleculares M^+ y $(M+1)^+$ de los espectros de masas (EI^+ , 70 eV) correspondientes a los aductos de Friedel-Crafts **3a**. Los valores fueron corregidos por la abundancia natural del ión $(M+1)^+$ previamente determinado a partir de las muestras no deuteradas obtenidas por reacción de Friedel-Crafts catalizada por ácido (pág. 132, Parte Experimental). Los valores mostrados son el promedio de cinco experimentos independientes, analizados tres veces cada uno. Para los experimentos dirigidos a la determinación de la estereoquímica del sustrato no reaccionado, la disolución resultante del lavado del reactor y de la trampa fue adicionada a una disolución previamente preparada de tiofenolato sódico 1 M y tratada como se ha descrito. Los productos de reacción fueron identificados por comparación con muestras reales preparadas mediante reacción de Friedel-Crafts catalizada por ácido como se ha descrito anteriormente.

Experimentos de control. Procedimiento general.

- 1) Reactivos dispuestos en contenedores separados.** Se cargó un tubo de Teflón™ con 31.7 mg (0.225 mmol) de 1-cloro-1-feniletano y se introdujo en un reactor tubular de acero inoxidable de 7.5 mL previamente cargado con 124.7 mg (0.9 mmol) de 1,3-dimetoxibenceno bajo atmósfera de aire (Figura S2B). Se tapó el reactor con un filtro de acero inoxidable colocado en la parte superior de la columna y se conectó a través de una válvula de alta presión a la válvula de salida del autoclave de 250 mL. El reservorio fue cargado con CO_2 y presurizado a 250 bar. A continuación el reactor fue

introducido en un baño de agua a 60 °C y fue presurizado a 250 bar cuidadosamente mediante apertura de las válvulas de conexión (Figura S1). El reactor fue mantenido en posición vertical durante todo el proceso para evitar que los reactivos entraran en contacto antes de la entrada de CO_{2sc}. Tras cerrar las válvulas y ventilar la línea, la válvula de entrada del reactor se desconectó de la línea de conexión al reservorio y el reactor de alta presión se dejó en un baño a 60 °C durante 5h en condiciones estáticas. Posteriormente el reactor se colocó en un baño de hielo, se conectó la válvula de salida a través de un tubo de teflón de 1/8" a una trampa enfriada a -78 °C con un baño de nieve carbónica-acetona, se equilibró con un flujo de nitrógeno y se dejó despresurizar cuidadosamente (Figura S2A). A continuación se lavaron reactor, válvula, tubo y trampa con 20 mL de éter dietílico y se analizó la disolución obtenida mediante cromatografía de gases-espectroscopia de masas. Los resultados obtenidos fueron los descritos en el texto de la memoria (Tabla 4, ecuación 4). Estos experimentos muestran que la reacción tiene lugar en una disolución homogénea de los reactivos en CO_{2sc}.

- 2) Introducción de uno de los reactivos a través de una válvula Rheodyne.** Un reactor tubular de acero inoxidable de 7.5 mL de capacidad fue cargado con 31.7 mg (0.225 mmol) de 1-cloro-1-feniletano bajo atmósfera de aire. El reactor fue cuidadosamente tapado con un filtro de acero inoxidable colocado en la parte superior de la columna y conectado a través de una válvula de alta presión a una válvula Rheodyne unida a la válvula de salida del autoclave de 250 mL (Figura S3). El reservorio fue cargado con CO₂ y presurizado a 100 bar y la válvula Rheodyne fue cargada con 124.7 mg (0.9 mmol) de 1,3-dimetoxibenceno. A continuación el reactor fue introducido en un baño de agua a 60 °C y fue presurizado a 100 bar cuidadosamente mediante apertura de las válvulas de conexión. Se puso en marcha la bomba y se inyectó 1,3-dimetoxibenceno en flujo de CO_{2sc}. Se presurizó el sistema a 250 bar y, tras cerrar las válvulas y ventilar la línea, se desconectó la válvula de entrada al reactor de la línea de conexión a la válvula Rheodyne y se dejó el reactor de alta presión en

el baño a 60 °C durante 5 h en condiciones estáticas. Posteriormente el reactor se colocó en un baño de hielo, se conectó la válvula de salida a través de un tubo de teflón de 1/8' a una trampa enfriada a -78 °C con un baño de nieve carbónica-acetona, se equilibró con un flujo de nitrógeno y se dejó despresurizar cuidadosamente (Figura S2A). A continuación se lavaron reactor, válvula, tubo y trampa con 20 mL de éter dietílico y se analizó la disolución obtenida mediante cromatografía de gases-espectroscopia de masas. Los resultados obtenidos fueron los descritos en el texto de la memoria (Tabla 4, Ecuación 4). Los experimentos muestran que las reacciones tienen lugar en una disolución homogénea de los reactivos en CO₂sc.

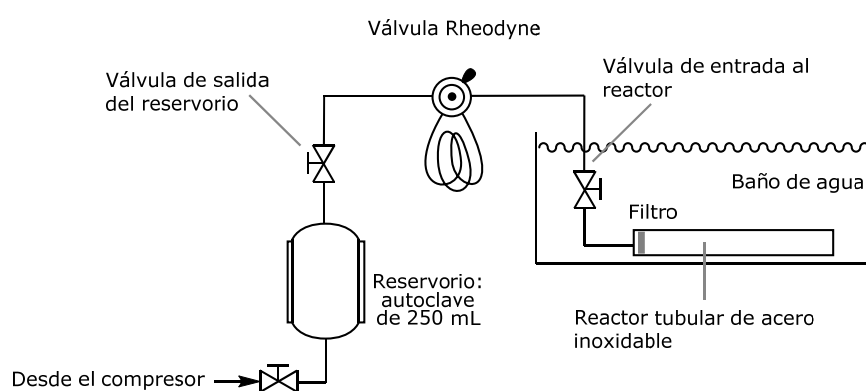


Figura S3. Esquema del sistema empleado para el experimento de control 2. No se muestran discos de ruptura, manómetro y sensores de temperatura y presión.

- 3) Aislamiento de los productos con CO₂sc.** Un reactor tubular de acero inoxidable de 7.5 mL de capacidad equipado con dos válvulas de alta presión en cada extremo, fue cargado con 31.7 mg (0.225 mmol) de 1-cloro-1-feniletano y 124.7 mg (0.9 mmol) de 1,3-dimetoxibenceno bajo atmósfera de aire. El reactor fue cuidadosamente tapado con un filtro de acero inoxidable colocado en la parte superior de la columna y conectado a través de una válvula de alta presión a la válvula de salida del autoclave de 250 mL (Figura S4). La válvula de salida del reactor

fue conectada a una trampa enfriada con un baño de nieve carbónica-acetona a través de un tubo de Teflón™ de 1/8'. La presión en la trampa fue equilibrada con un flujo de nitrógeno. Se calentó el reservorio a 60 °C, se cargó con CO₂ y se presurizó a 250 bar. A continuación, el reactor tubular fue introducido en un baño de agua a 60 °C y presurizado a 250 bar cuidadosamente mediante apertura de las válvulas de conexión. Tras cerrar la válvula de entrada, se dejó el reactor de alta presión en el baño a 60 °C durante 5 h en condiciones estáticas. Posteriormente se abrieron las válvulas de conexión del reactor al reservorio, se puso en marcha la bomba y se abrió cuidadosamente la válvula de salida del reactor. El volumen de la carrera del pistón de la bomba y la apertura de la válvula micrométrica de salida de alta presión fueron reguladas para obtener unas condiciones de flujo continuo estabilizado a 250 bar. El flujo de CO₂ fue monitorizado a la salida mediante un medidor de flujo de burbujas (0.12 mL de CO_{2sc} min⁻¹). Después de 90 min de flujo continuo, se cerró la válvula de entrada y se dejó despresurizar el sistema. A continuación se dejó calentar la trampa a temperatura ambiente, se disolvió el residuo incoloro obtenido en éter dietílico y se analizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los resultados obtenidos fueron los descritos en el texto de la memoria (Tabla 4, Ecuación 4). Los experimentos muestran que la reacción no tiene lugar en la fase condensada formada en la etapa de despresurización.

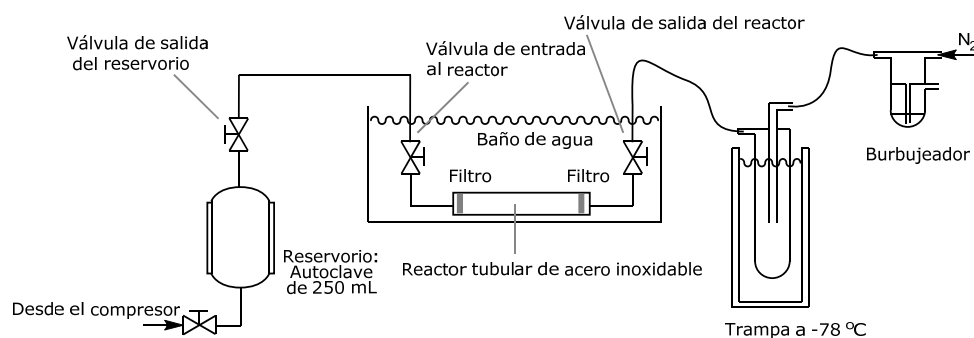


Figura S4. Esquema del sistema empleado para el experimento de control 3. No se muestran discos de ruptura, manómetro y sensores de temperatura y presión.

4) Reacciones en un reactor de polipropileno. Un reactor tubular de acero inoxidable de 88 mL de capacidad fue equipado con dos válvulas de alta presión en cada extremo y un tubo de acero inoxidable de 1/16' fue introducido en el reactor a través de un puerto taladrado de salida (Figura S5). Se conectó un contenedor tubular de polipropileno (6 mL) con puertos Luer-lock en ambos extremos (tubo de tipo Rezorian) al tubo de salida introducido en el reactor mediante un tubo de Teflón™ de 15 cm (1/8') adecuadamente fijado. Se introdujeron en el contenedor de polipropileno bajo atmósfera de aire dos contenedores de polipropileno o Teflón™ cargados con 25.4 mg (0.18 mmol) de 1-cloro-1-feniletano y 100 mg (0.72 mmol) de 1,3-dimetoxibenceno, respectivamente, y todo el conjunto en el reactor de acero inoxidable. El reactor tubular fue cerrado, conectado al reservorio e introducido en un baño de agua a 60 °C. El reactor se mantuvo en posición vertical durante todas estas operaciones para evitar que ambos reactivos entraran en contacto antes de la presurización. El sistema fue presurizado a 250 bar a través de la válvula de entrada. Tras cerrar las válvulas y ventilar la línea, la válvula de entrada al reactor se desconectó de la línea de conexión al reservorio y el reactor tubular se dejó en el baño a 60 °C durante 5 h en condiciones estáticas. Posteriormente se abrieron las válvulas y se dejó pasar un flujo de CO_2sc durante 90 min a la misma presión y temperatura recogiendo el crudo de reacción en una trampa enfriada a -78 °C (Figura S5). A continuación se lavaron reactor, válvula, tubo y trampa con 20 mL de éter dietílico y se analizó la disolución obtenida mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los resultados obtenidos fueron los descritos en el texto de la memoria (Tabla 4, Ecuación 4). Los experimentos muestran que las reacciones tienen lugar en una disolución homogénea de los reactivos en CO_2sc y que la reacción no está catalizada por las paredes del reactor de acero inoxidable.

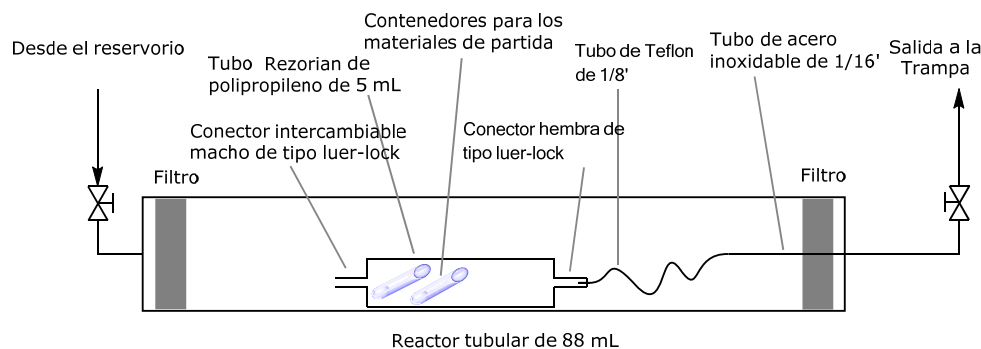


Figura S5. Esquema del sistema empleado para el experimento de control 4.

5) Reacciones en medios convencionales. Un autoclave de acero inoxidable de 7.5 mL de capacidad fue cargado con 31.7 mg (0.225 mmol) de 1-cloro-1-feniletano, 124.7 mg (0.9 mmol) de 1,3-dimetoxibenceno y 4.5 mL del disolvente seleccionado. El reactor fue cerrado herméticamente y sumergido en un baño de agua a 60 °C durante 5 h. El reactor fue abierto a temperatura ambiente y el crudo de reacción fue analizado mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los resultados muestran una mezcla de los reactivos sin reaccionar. Este experimento indica que las paredes de acero inoxidable del reactor no catalizan la reacción.

6) Reacción de transferencia del grupo 1-etilbenceno de 1aOH a 1,4-dimetoxibenceno catalizada por ácido en CO₂sc. Un reactor de acero inoxidable de 9 mL de capacidad fue cargado con 82.5 mg (0.34 mg) de una mezcla 81:19 de **3a_{o,p}** y **3a_{o,o}** obtenido mediante reacción de Friedel-Crafts catalizada por ácido (ver más arriba), 188.5 mg (1.36 mmol) de 1,4-dimetoxibenceno, 27.6 μL (0.68 mmol) de metanol, puesto en un contenedor separado, y 86 μL (0.68 mmol) de clorotrimetilsilano. El reactor fue cuidadosamente tapado con un filtro de acero inoxidable en ambos extremos y fue conectado a través de una válvula de alta presión a la válvula de salida del autoclave de 250 mL (Figura S1). La reacción se llevó a cabo a 60 °C a la presión de 250 bar durante 5 h, siguiendo el

mismo procedimiento descrito anteriormente. El análisis mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas del crudo de reacción disuelto en éter dietílico mostró la mezcla de reactivos sin reaccionar. Este experimento pone de manifiesto que los aductos de Friedel-Crafts no sufren racemización catalizada por ácido bajo las condiciones de reacción.

7) Reacción en CO₂sc en presencia de agua. Un reactor de acero inoxidable de 4.4 mL fue cargado con 29.5 mg (0.21 mmol) de 1-cloro-1-feniletano, 38.9 mg (0.21 mmol) de 1-bromo-1-etilbenceno y 3.8 μ L (0.21 mmol) de agua bajo atmósfera de aire. El reactor fue cuidadosamente tapado con un filtro de acero inoxidable colocado en el extremo superior y conectado a través de una válvula de alta presión a la válvula de salida del autoclave de 250 mL (Figura S1). El reservorio fue cargado con CO₂ y presurizado a 250 bar. A continuación el reactor tubular fue introducido en un baño de agua a 40 °C y presurizado a 250 bar cuidadosamente mediante apertura de las válvulas de conexión. Tras cerrar las válvulas y ventilar la línea, la válvula de entrada del reactor se desconectó de la línea y el reactor de alta presión se dejó en el baño a 60 °C durante 5 h en condiciones estáticas. Posteriormente se colocó el reactor en un baño de hielo, se conectó la válvula de salida a través de un tubo de teflón de 1/8" a una trampa enfriada a -78 °C con un baño de nieve carbónica y se equilibró con un flujo de nitrógeno. El sistema se dejó despresurizar cuidadosamente (Figura S2A). A continuación se lavaron reactor, válvula, tubo y trampa con 20 mL de éter dietílico y se analizó la disolución mediante cromatografía de gases-espectroscopia de masas. El análisis de los resultados no mostró intercambio de deuterio en este caso, los materiales de partida fueron recuperados sin reaccionar y tampoco se observó presencia de 1-feniletanol en la mezcla de reacción. Estos resultados indican que la presencia de agua en el medio de reacción inhibe la reacción.

Reacciones de halogenuros de alquilo 1 con 1,3-dimetoxibenceno (2) en CO₂sc en presencia de alcoholes 1OH. Procedimiento general. Un tubo de Teflón™ fue cargado con 0.225 mmol del halogenuro de alquilo 1 e introducido en un reactor de acero inoxidable de 7.5 mL de capacidad previamente cargado con 0.9 mmol de 1,3-dimetoxibenceno (2) y el alcohol 1OH bajo atmósfera de aire (Figura S6). El reactor fue tapado herméticamente con un filtro de acero inoxidable colocado en el extremo superior, y conectado a través de una válvula de alta presión a la válvula de salida del autoclave de 250 mL. El reservorio fue cargado con CO₂ y presurizado a 250 bar. Posteriormente el reactor fue introducido en un baño de agua a 60 °C y presurizado a 250 bar cuidadosamente mediante apertura de las válvulas de conexión (Figura S6). El reactor fue mantenido en posición vertical durante todo el proceso para evitar que los reactivos entraran en contacto antes de la etapa de presurización. Tras cerrar las válvulas y ventilar la línea, la válvula de entrada al reactor se desconectó de la línea y el reactor a presión se dejó en el baño a 60 °C durante 5 h en condiciones estáticas. Posteriormente se colocó el reactor en un baño de hielo, se conectó la válvula de salida a través de un tubo de teflón de 1/8' a una trampa enfriada a -78 °C con un baño de nieve carbónica-acetona, se equilibró con un flujo de nitrógeno y se despresurizó cuidadosamente (Figura S6C). A continuación se lavaron reactor, válvula, tubo y trampa con 20 mL de éter dietílico y se analizó la disolución obtenida mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. La conversión de los sustratos fue determinada utilizando adamantano como patrón externo. Los productos de reacción fueron identificados con muestras auténticas preparadas siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Experimentos de control llevados a cabo en un reactor de zafiro de 25 mL confirmaron que la mezcla de reacción era homogénea bajo las condiciones de reacción.

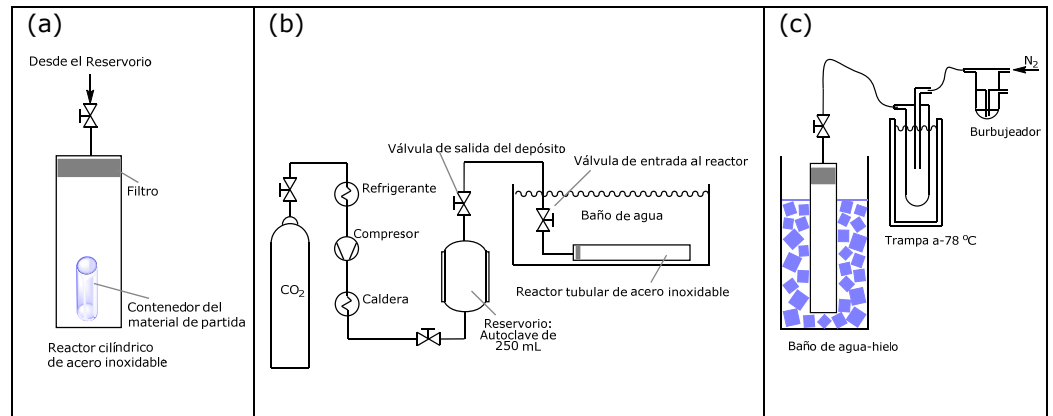


Figura S6. Representación esquemática del reactor utilizado en los experimentos (A); del sistema empleado para los experimentos (no se muestran discos de ruptura, manómetros y sensores de temperatura y presión) (B); del sistema empleado para la despresurización (C).

Parte Experimental

1*d*-1aCl + 1aOH (1:1) [Entrada 1, Tabla 6]

sin-Saa		PhCHCH ₃	133
% HH	50	PhCDCH ₃	67
% HD	33		200
% DD	17	PhCHCH ₃ (%)	67
		PhCDCH ₃ (%)	34

anti-Saa		PhCHCH ₃	120
% HH	41	PhCDCH ₃	80
% HD	38		200
% DD	21	PhCHCH ₃ (%)	60
		PhCDCH ₃ (%)	40

	Producto (%)	PhCH(D)CH ₃	PhCH(D)CH ₃ (%)	PhCHCH ₃ (%)	PhCDCH ₃ (%)	PhCHCH ₃	PhCDCH ₃	
t0	PhEtCl		100	50	0,2	0,8	10	40
	PhEtOH		100	50	0,9	0,1	45	5
			200		1,1	0,9	55	45
tf	PhEtCl	51	51	38	0,23	0,77	9	29
	PhEtOH	13	13	10	0,84	0,16	8	2
	sin Saa	20	40	29	0,67	0,34	20	10
	anti Saa	16	32	24	0,6	0,4	14	9
		100	136	100	2	2	50	50

	1 <i>d</i> -1aCl	PhCHCH ₃	PhCDCH ₃
t0		20	80
tf		23	77
conv %		% Dilución Isotópica	
PhEtCl	25		4
PhEtOH	81		
	1aOH	PhCHOHCH ₃	PhCDOHCH ₃
t0		90	10
tf		84	16
		% Dilución Isotópica	
			7

1aCl + 1*d*-1aOH (1:2) [Entrada 2, Tabla 6]

sin Saa		PhCHCH ₃	46
% HH	3	PhCDCH ₃	154
% HD	40		200
% DD	57	PhCHCH ₃ (%)	23
		PhCDCH ₃ (%)	77

anti Saa		PhCHCH ₃	39
% HH	0,24	PhCDCH ₃	161
% HD	39		200
% DD	61	PhCHCH ₃ (%)	20
		PhCDCH ₃ (%)	80

	Producto (%)	PhCH(D)CH ₃	PhCH(D)CH ₃ (%)	PhCHCH ₃ (%)	PhCDCH ₃ (%)	PhCHCH ₃	PhCDCH ₃	
t0	PhEtCl		100	33	0,91	0,09	30	3
	PhEtOH		200	67	0,12	0,88	8	59
			300		1,03	0,97	38	62
tf	PhEtCl	37	37	31	0,79	0,21	24	6
	PhEtOH	42	42	35	0,12	0,88	4	31
	sin Saa	11	22	18	0,23	0,77	4	14
	anti Saa	10	20	17	0,2	0,8	3	13
		100	121	100	1	3	36	64

	1aCl	PhCHCH ₃	PhCDCH ₃
t0		91	9
tf		79	21
conv %		% Dilución Isotópica	
PhEtCl	8		13
PhEtOH	48		
	1 <i>d</i> -1aOH	PhCHOHCH ₃	PhCDOHCH ₃
t0		12	88
tf		12	88
		% Dilución Isotópica	
			0

Tabla S1a. Distribución de marca isotópica en las reacciones entre halogenuros de alquilo **1** y alcoholes **1OH**.

Parte Experimental

1d-1aCl + 1aOH + 2 (1:1:4) [Entrada 3, Tabla 6]

	3op	3oo	4	4'	sin 5aa	anti 5aa
% H	56	53	% HH	30	% HH	50
% D	44	47	% HD	47	% HD	38
	100	100	% DD	23	% DD	12
			PhCHCH3	107	PhCHCH3	138
			PhCDCH3	93	PhCDCH3	62
				200		200
			PhCHCH3 (%)	54	PhCHCH3 (%)	69
			PhCDCH3 (%)	47	PhCDCH3 (%)	31

	Producto (%)	PhCH(D)CH3	PhCH(D)CH3 (%)	PhCHCH3 (%)	PhCDCH3 (%)	PhCHCH3	PhCDCH3
t0	PhEtCl		100	50	0,2	0,8	10
	PhEtOH		100	50	0,9	0,1	45
			200		1,1	0,9	55
tf	PhEtCl	33	33	29	0,23	0,77	7
	PhEtOH	16	16	14	0,9	0,1	13
	3 o,p	32	32	28	0,56	0,44	16
	3 o,o	6	6	5	0,53	0,47	3
	4	3	6	5	0,54	0,47	3
	4'	3	6	5	0,52	0,48	3
	sin 5aa	4	8	7	0,69	0,31	5
	anti 5aa	3	6	5	0,73	0,28	4
	100	113	100	5	3	53	

	1d-1aCl	PhCHCH3	PhCDCH3
t0		20	80
tf		23	77
conv %		% Dilución isotópica 4	
PhEtCl	42		
PhEtOH	72		
	1aOH	PhCHOHCH3	PhCDOHCH3
t0		90	10
tf		90	10
		% Dilución isotópica 0	

1d-1aCl + 1aOH + 2 (1:1:1) [Entrada 4, Tabla 6]

	3op	3oo	4	4'	sin 5aa	anti 5aa
% H	63	65	% HH	41	% HH	50
% D	37	35	% HD	42	% HD	33
	100	100	% DD	17	% DD	17
			PhCHCH3	124	PhCHCH3	133
			PhCDCH3	76	PhCDCH3	67
				200		200
			PhCHCH3 (%)	62	PhCHCH3 (%)	67
			PhCDCH3 (%)	38	PhCDCH3 (%)	34

	Producto (%)	PhCH(D)CH3	PhCH(D)CH3 (%)	PhCHCH3 (%)	PhCDCH3 (%)	PhCHCH3	PhCDCH3
t0	PhEtCl		100	50	0,2	0,8	10
	PhEtOH		100	50	0,9	0,1	45
			200		1,1	0,9	55
tf	PhEtCl	40	40	30	0,3	0,7	9
	PhEtOH	3	3	2	0,9	0,1	2
	3 o,p	20	20	15	0,63	0,37	9
	3 o,o	4	4	3	0,65	0,35	2
	4	10	20	15	0,62	0,38	9
	4'	10	20	15	0,62	0,38	9
	sin 5aa	10	20	15	0,67	0,33	10
	anti 5aa	3	6	5	0,7	0,31	3
	100	133	100	5	3	54	

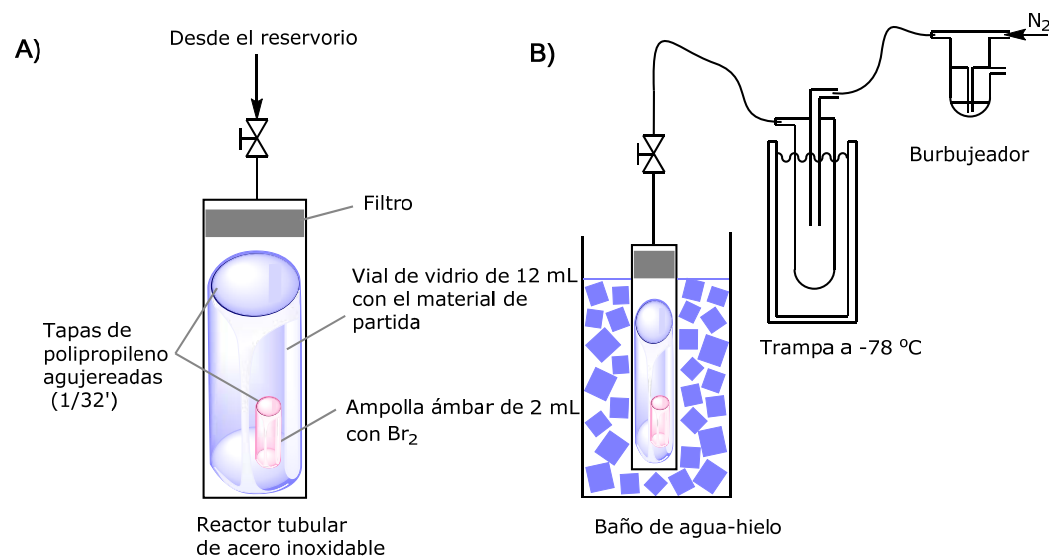
	1d-1aCl	PhCHCH3	PhCDCH3
t0		20	80
tf		30	70
conv %		% Dilución isotópica 13	
PhEtCl	40		
PhEtOH	55		
	1aOH	PhCHOHCH3	PhCDOHCH3
t0		90	10
tf		90	10
		% Dilución isotópica 0	

Tabla S1b. Distribución de marca isotópica en las reacciones entre halogenuros de alquilo **1**, 1,3-dimetoxibenceno (**2**) y alcoholes **1OH**.

Reacciones de bromación de compuestos aromáticos 6 en CO₂sc.

Procedimiento general. Se cargó un vial de vidrio ámbar de 2 mL con 0.123 mL (2.4 mmol) de bromo cerrado con un tapón de polipropileno taladrado (1/32´) y se introdujo en un tubo de vidrio de 12 mL previamente cargado con el sustrato aromático (7.2 mmol). Se cerró el tubo de vidrio con un tapón de polipropileno taladrado (1/32´) y se introdujo en un reactor tubular de acero inoxidable de 33 mL de capacidad (Figura S7a). Se tapó el sistema con un filtro de acero inoxidable en el extremo superior del reactor tubular y se conectó a la válvula de salida del reservorio de 250 mL. El reactor se mantuvo en todo momento en posición vertical para evitar que los reactivos entraran en contacto antes de la etapa de presurización. Se cargó el reservorio con CO₂ y se presurizó. Cuando la presión alcanzó *ca.* 170 bar, se introdujo el reactor en un baño a 40 °C y se abrió la válvula de conexión al reservorio. A continuación, se presurizó a 250 bar. Tras cerrar las válvulas y ventilar la línea, la válvula de entrada al reactor se desconectó de la línea y el reactor a presión se dejó en condiciones estáticas en el baño a 40 °C durante 2 h. Posteriormente se colocó el reactor en un baño de hielo, se conectó la válvula de salida a través de un tubo de teflón de 1/8´ a una trampa enfriada a -78°C con un baño de nieve carbónica-acetona y equilibrada con un flujo de nitrógeno, y se despresurizó cuidadosamente (Figura S7B). Posteriormente se lavó el interior del tubo de vidrio y el vial con 20 mL de una mezcla 1:1 de diclorometano:acetona o con 20 mL de una disolución 0.84 M de ciclohexeno en diclorometano para eliminar el bromo no reaccionado. A continuación se adicionó a 0.5 mL de esa disolución 0.5 mL de una disolución 0.02 M de adamantano en diclorometano como patrón externo y se trató la disolución resultante con bicarbonato sódico y sulfato magnésico. El análisis posterior por cromatografía de gases-espectrometría de masas permitió establecer la conversión de los sustratos y la distribución de los productos de reacción. Los productos de reacción fueron identificados por comparación con muestras comerciales. Las paredes externas del vial de vidrio, el reactor tubular de acero inoxidable, la válvula de salida y la trampa fueron lavados con 20 mL de una mezcla 1:1 de diclorometano:acetona o con 20 mL de una disolución 0.84 M de ciclohexeno en diclorometano para eliminar el bromo no reaccionado. La disolución resultante se trató siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito y se analizó por cromatografía de gases-

espectrometría de masas para determinar la pérdida de material orgánico desde el vial de vidrio bajo las condiciones de reacción. Los balances de masas fueron superiores a 95 % en todos los casos.



Esquema S7. Esquema del sistema empleado para la bromación de compuestos aromáticos **1** en CO_2sc (A) y la etapa de despresurización del reactor (B).

Los experimentos de control en dióxido de carbono líquido se llevaron a cabo como se acaba de describir arriba hasta a la etapa de presurización. Tras cerrar las válvulas y ventilar la línea, se desconectó de la línea la válvula de entrada al reactor, se enfrió el reactor a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. Posteriormente se despresurizó el reactor y se analizó la mezcla de reacción siguiendo el procedimiento descrito arriba.

Reacción de bromación de compuestos aromáticos **6 en disolventes convencionales. Procedimiento general.** En un matraz ámbar de fondo redondo precalentado a $40\text{ }^\circ\text{C}$ y previamente cargado con 1.2 mL de una disolución 0.6 M del compuesto aromático en el disolvente seleccionado (ácido acético glacial, ácido trifluoroacético, tetracloruro de carbono, ácido acético acuoso 85 % v/v, ácido trifluoroacético 85% v/v), se adicionaron 0.24 mmol

de bromo (12.1 μL). El reactor fue cerrado herméticamente, agitado manualmente y dispuesto en un baño de agua a 40 °C durante 2 h en condiciones estáticas. Posteriormente se adicionaron a la mezcla de reacción 10.56 mL de una mezcla 1:1 de diclorometano:acetona o de una disolución 0.84 M de ciclohexeno en diclorometano para eliminar el bromo no reaccionado. A continuación se adicionaron a 0.5 mL de esa disolución 0.5 mL de una disolución 0.02 M de adamantano en diclorometano como patrón externo y se trató la disolución resultante con bicarbonato sódico y sulfato magnésico. El análisis posterior por cromatografía de gases-espectrometría de masas permitió establecer la conversión de los sustratos y la distribución de los productos de reacción. Las reacciones realizadas en ácido acético y ácido trifluoroacético fueron enfriadas a 0 °C antes de la neutralización con bicarbonato de sodio.

Bromobenceno (7a) [108-86-1]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 51 (29), 62 (2), 74 (14), 77 (100), 93 (1), 106 (1), 117 (1), 129 (1), 141 (1), 156 (73).

2-Bromotolueno (7b_m) [95-46-5]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (7), 45 (1), 50 (5), 65 (14), 74 (2), 81 (1), 86 (2), 89 (23), 91 (100), 117 (1), 143 (1), 170 (45), 172 (44).

4-Bromotolueno (7b_p) [106-38-7]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (5), 45 (1), 50 (6), 65 (17), 74 (2), 81 (1), 86 (2), 89 (14), 91 (100), 117 (1), 143 (1), 170 (50), 172 (47).

(Bromometil)benceno (7b_o) [100-39-0]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (5), 45 (1), 51 (5), 65 (18), 74 (1), 81 (1), 86 (1), 91 (100), 170 (17), 172 (15).

1-Bromoetilbenceno (7c_o) [585-71-7]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 51 (11), 63 (5), 74 (2), 79 (34), 89 (2), 105 (100), 169 (1), 184 (1), 186 (1).

2-Bromoetilbenceno (7c_o) [9173-22-4]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 15 (3), 27 (6), 39 (11), 51 (35), 63 (23), 77 (42), 89 (23), 105 (100), 169 (64), 171 (62), 184 (37), 186 (36).

4-Bromoetilbenceno (7c_p) [1585-07-5].EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (4), 51 (12), 63 (9), 77 (17), 90 (18), 105 (68), 169 (100), 171 (97), 184 (54), 186 (53).

1-Bromo-2-isopropilbenceno (7d_o) [7073-94-1]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (10), 51 (18), 63 (10), 77 (32), 104 (88), 115 (10), 169 (3), 183 (100), 185 (96), 198 (37), 200 (36).

1-Bromo-4-isopropilbenceno (7d_p) [586-61-8]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (6), 51 (14), 63 (6), 77 (22), 91 (14), 104 (90), 115 (5), 119 (18), 143 (1), 145 (1), 156 (1), 169 (2), 171 (2), 183 (100), 185 (96), 198 (37), 200 (36).

4-Bromo-*terc*-butilbenceno (7e_p) [3972-65-4]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 41 (10), 51 (6), 58 (5), 77 (8), 91 (8), 102 (11), 118 (29), 133 (1), 157 (2), 159 (1), 169 (25), 171 (24), 181 (2), 183 (2), 197 (100), 199 (95), 212 (23), 214 (22).

4-Bromo-1,2-dimetilbenceno (7f₄) [583-71-1]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (6), 51 (12), 63 (10), 77 (22), 89 (6), 105 (100), 169 (11), 171 (11), 184 (52), 186 (49).

4,5-Dibromo-1,2-dimetilbenceno (7f_{4,5}) [24932-48-7]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (17), 44 (6), 51 (40), 63 (23), 69 (1), 77 (48), 89 (7), 104 (43), 117 (1), 131 (3), 143 (1), 168 (1), 185 (51), 249 (9), 264 (100).

1,2-*bis*(Bromometil)benceno (7f_{aa}-) [91-13-4]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (4), 51 (12), 63 (6), 78 (17), 91 (1), 104 (90), 160 (1), 171 (1), 183 (100), 185 (98), 264 (15).

2-Bromo-1,4-dimetilbenceno (7g₂) [553-94-6]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 15 (2), 27 (5), 39 (10), 51 (28), 63 (14), 74 (7), 77 (30), 89 (6), 105 (100), 169 (5), 171 (5), 184 (41), 186 (40).

2,5-Dibromo-1,4-dimetilbenceno (7g_{2,5}) [1074-24-4]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (3), 51 (22), 63 (10), 77 (26), 87 (4), 103 (34), 117 (1), 131 (2), 143 (1), 183 (63), 185 (60), 249 (1), 264 (100).

1-(Bromometil)-4-metilbenceno (7g_α) [104-81-4]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 27 (3), 39 (4), 51 (7), 63 (10), 77 (10), 91 (2), 105 (100), 119 (1), 169 (1), 184 (7), 186 (7).

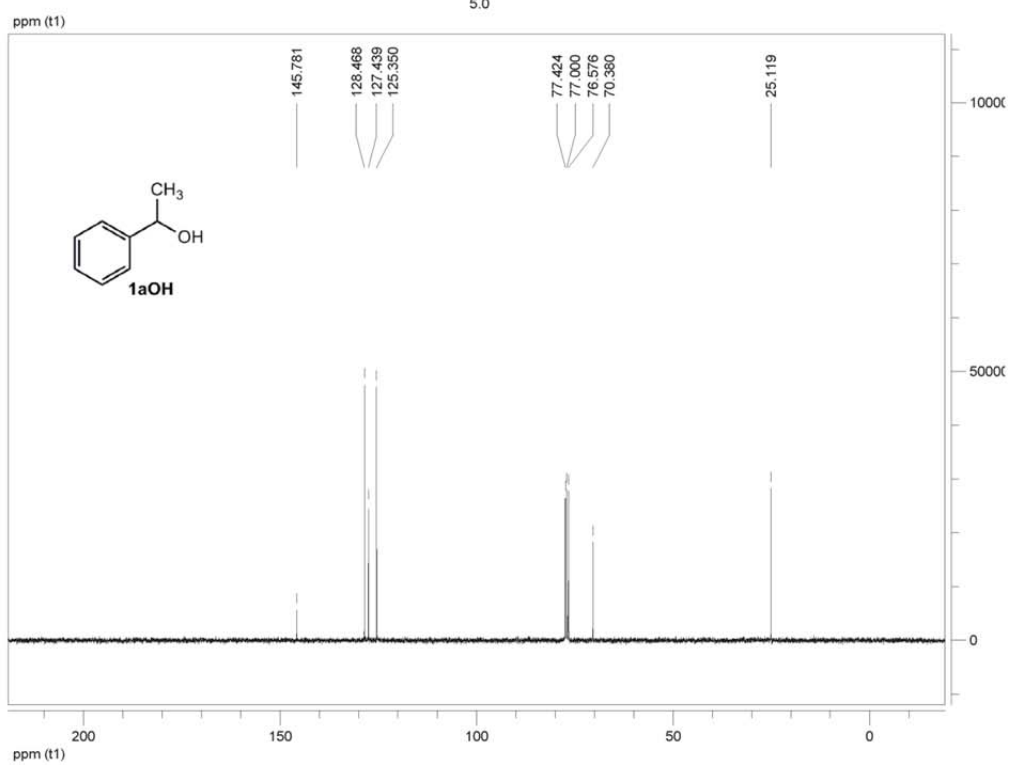
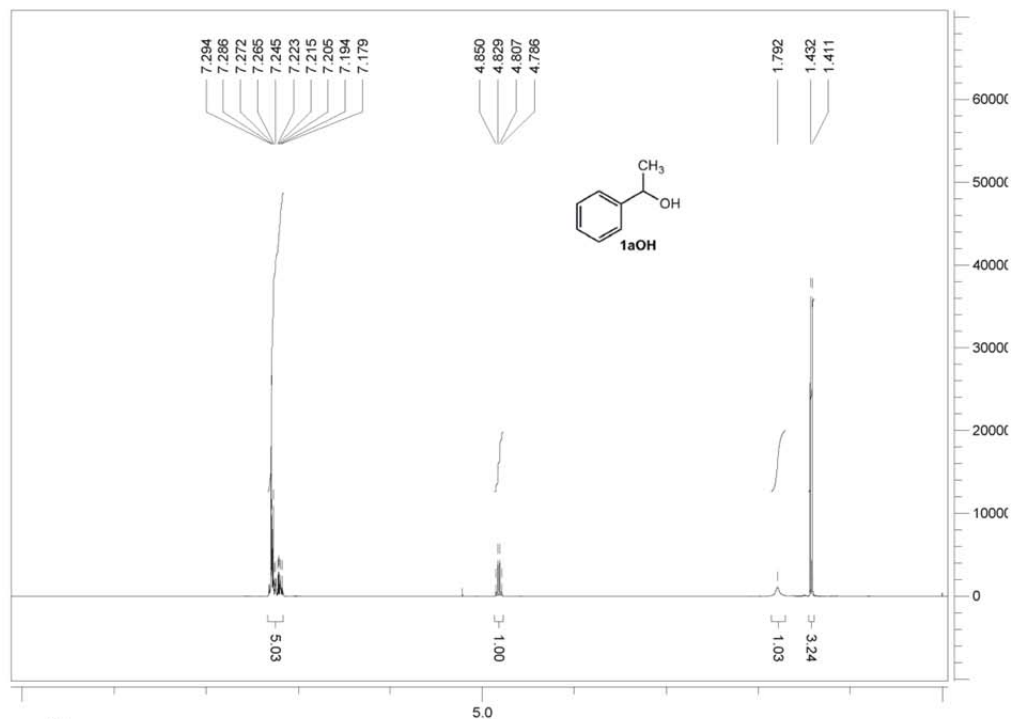
4-Bromobifenilo (7h_ρ) [92-66-0]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 27 (1), 39 (3), 50 (7), 63 (12), 76 (30), 87 (3), 102 (4), 116 (4), 126 (7), 152 (93), 232 (100).

4,4'-Dibromobifenilo (7h_{ρ,ρ'}) [92-86-4]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 39 (1), 50 (3), 63 (3), 76 (12), 87 (1), 101 (2), 113 (1), 126 (6), 152 (63), 180 (1), 204 (1), 232 (1), 312 (100).

4-Bromo-1-fluorobenceno (7i_ρ) [460-00-4]. EM (EI+, 70ev): m/z (abund. rel.) 31 (1), 37 (2), 50 (13), 62 (4), 68 (7), 75 (41), 81 (1), 87 (4), 95 (90), 104 (1), 117 (1), 128 (1), 143 (1), 155 (1), 174 (100), 176 (97).

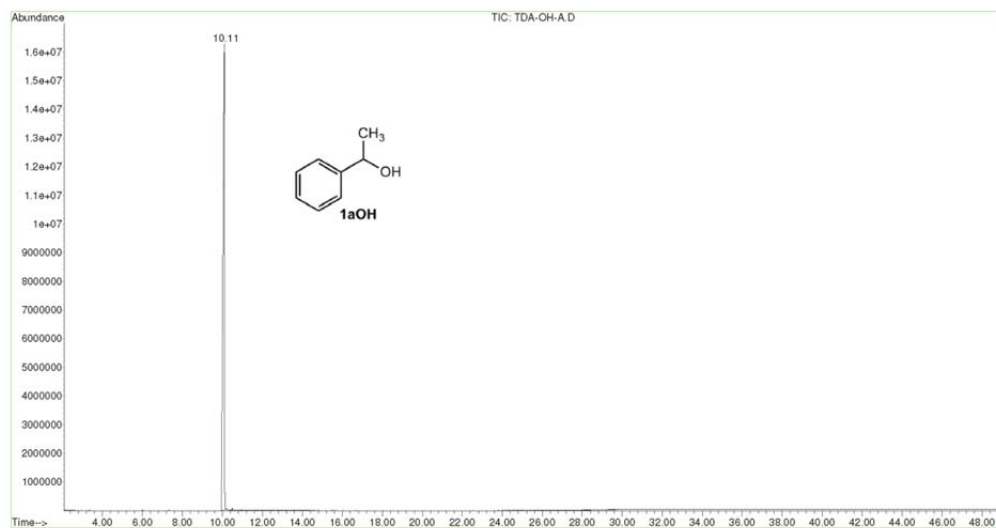
1. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Pergamon Press, New York, **1988**.
2. D. Klamp, T. Maschmeyer, U. Hanefeld, J. A. Peters, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2088.
3. F. Mühlthau, D. Stadler, A. Goeppert, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9668.

6. Material Suplementario

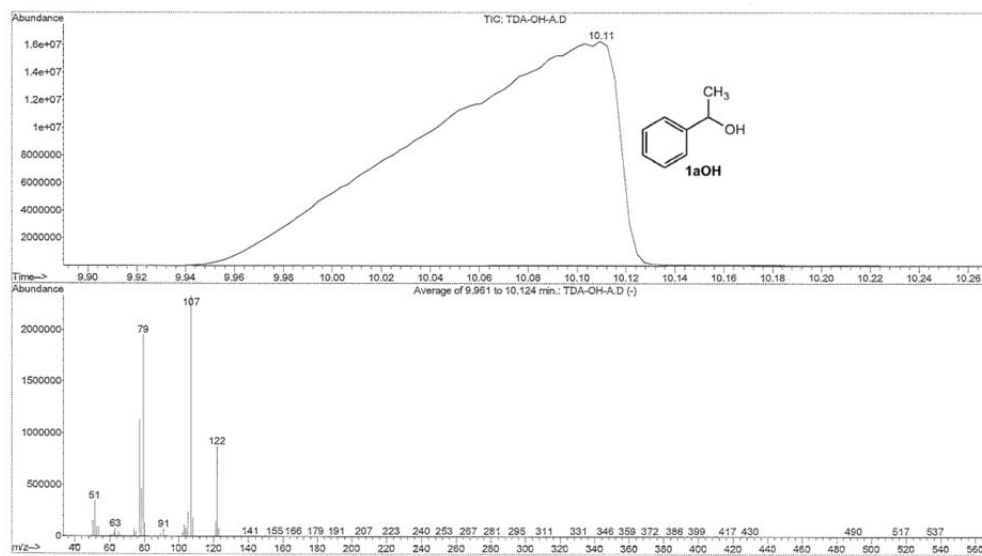


Material Suplementario

File : E:\THAIS1\TDA-OH-A.D
Operator :
Acquired : 18 Jan 2012 14:41 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: TDA-OH-A
Misc Info :
Vial Number: 8



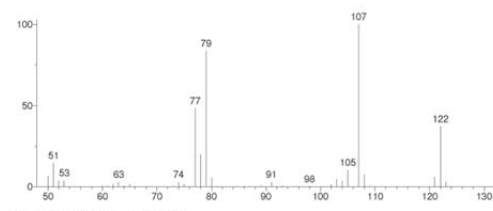
File : E:\THAIS1\TDA-OH-A.D
Operator :
Acquired : 18 Jan 2012 14:41 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: TDA-OH-A
Misc Info :
Vial Number: 8



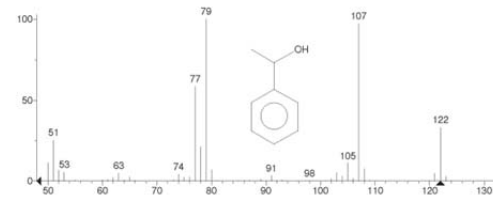
Material Suplementario

** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 9.970 to 10.118 min.: TDA-OH-A.D
Compound in Library Factor = 192

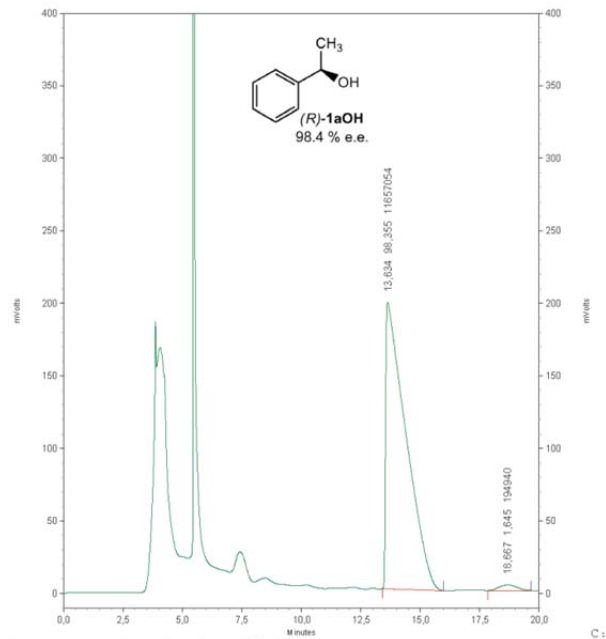


Hit 1: Benzeneethanol, alpha-methyl-
C8H10O, MF: 94, RMF: 954, Prob: 58.9%, CAS: 98-85-1, Lib: replib, ID: 9674.



III_TDA_99_hidrólisis ester 13/01/2012 12:31:25 13/01/2012 12:52:38
III_TDA_99_hidrólisis ester (R). muestra disuelta en 10% CH2Cl2.
columna OLIH, flujo 1ml/min, eluyente 98% hexano: 2% isopropanol,

Calibration Info
III_TDA_99_hidrólisis ester
C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Analítico\Method\meth.50.met
III_TDA_99_hidrólisis ester (R). muestra disuelta en 10% CH2Cl2.
columna OLIH, flujo 1ml/min, eluyente 98% hexano: 2% isopropanol,
C:\Documents and Settings\Usuario\Mis documentos\Thais\carbocationes\cromatogramas\13-1-12.1.dat

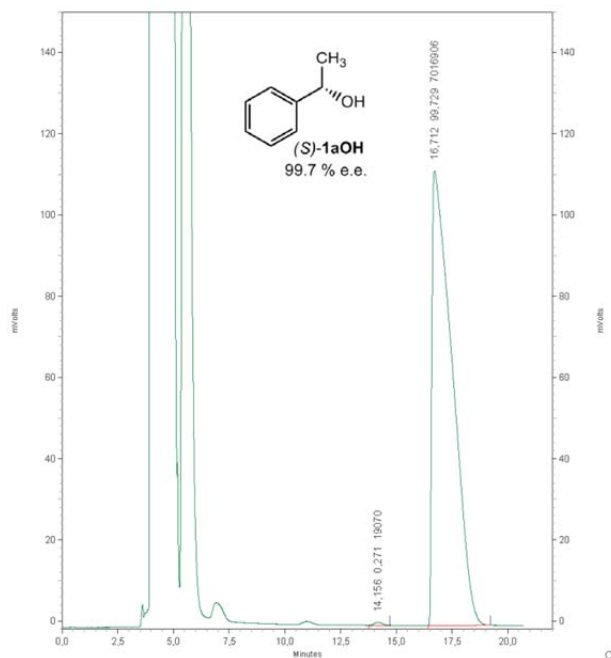


\Documents and Settings\Usuario\Mis documentos\Thais\carbocationes\cromatogramas\13-1-12.1.dat

Material Suplementario

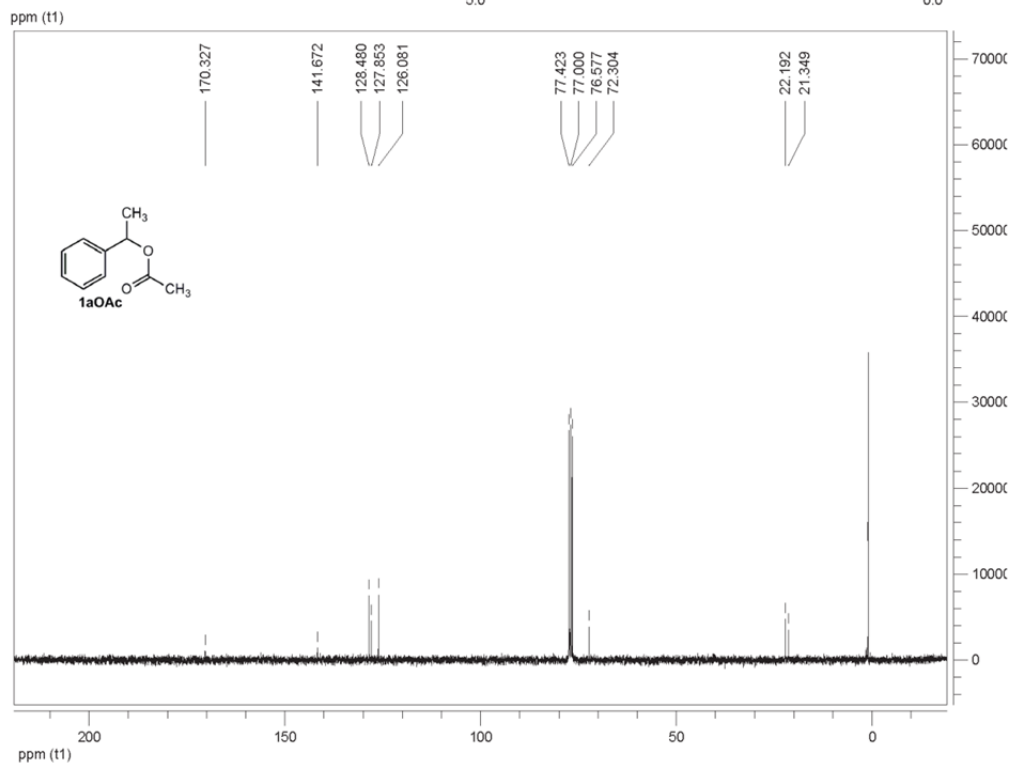
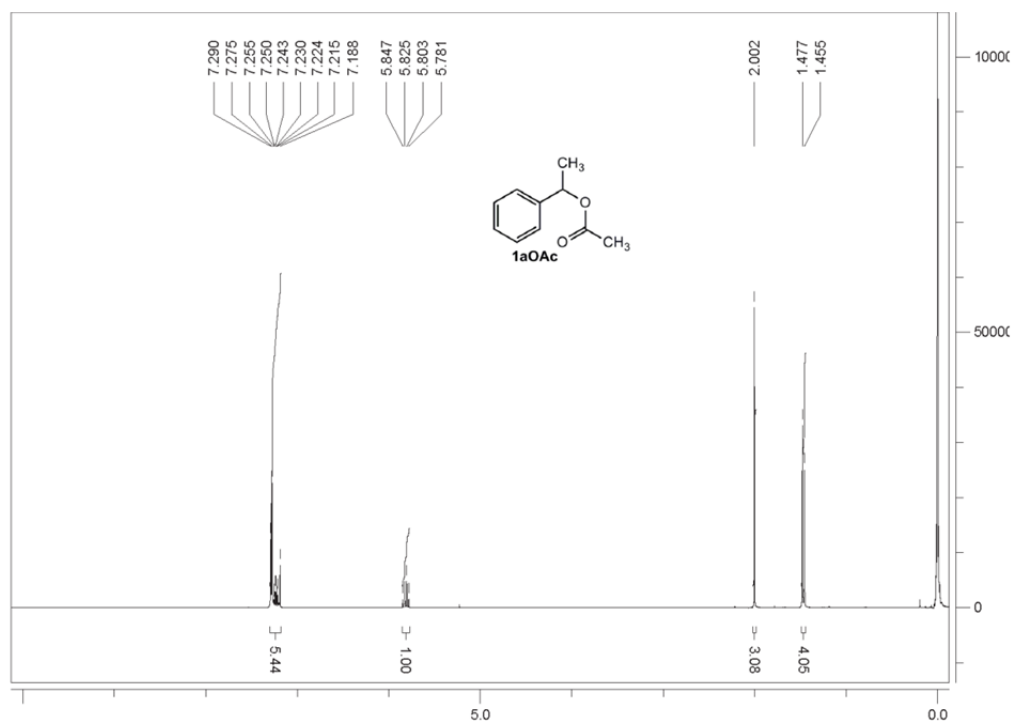
II_TDA 71_12 17/05/2011 11:57:13 17/05/2011 12:18:15 II_TDA 71 alicuota 12, t=24h, alcohol +acetato+ candida, columna OD-H con flujo 98% hexano 2% isopropanol, flujo 1.000ml/min

Calibration Info
II_TDA 71_12
C:\EzChrom Elite\Enterprise\Projects\Analitico\Method\meth.50.met
II_TDA 71 alicuota 12, t=24h, alcohol +acetato+ candida, columna OD-H con flujo 98% hexano 2% isopropanol, flujo 1.000ml/min C:\Documents and Settings\Uuario\Mis documentos\Thais\carbocaciones\16-5-11_12_II_TDA71_12.dat



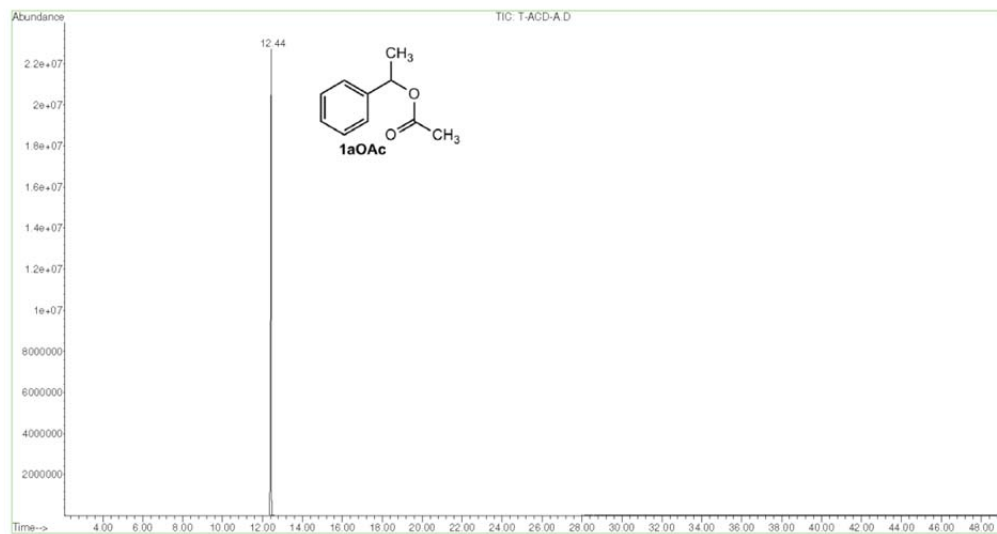
:Documents and Settings\Uuario\Mis documentos\Thais\carbocaciones\16-5-11_12_II_TDA71_12.dat

Material Suplementario

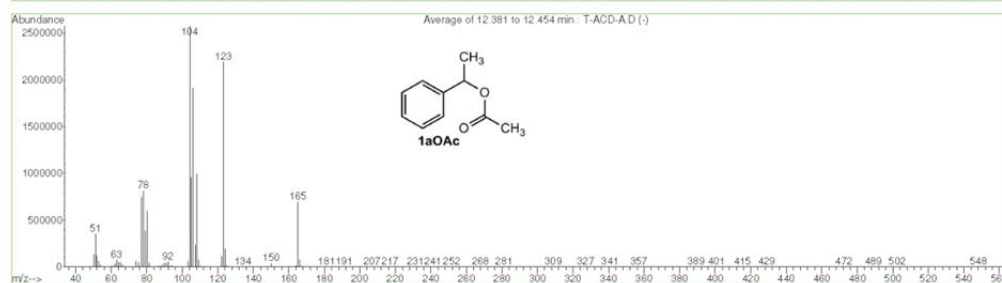
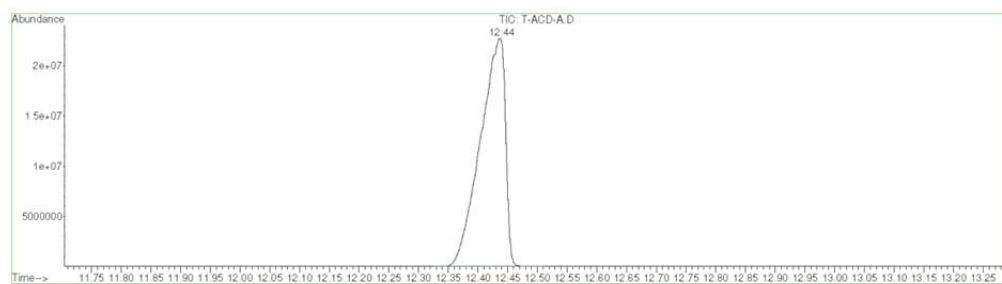


Material Suplementario

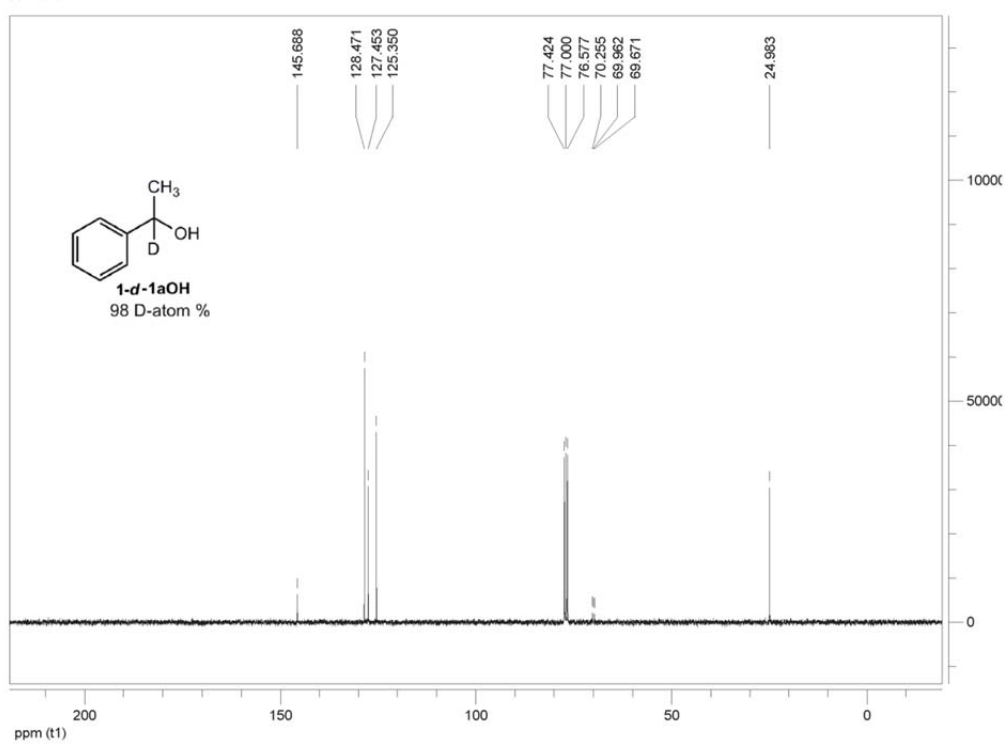
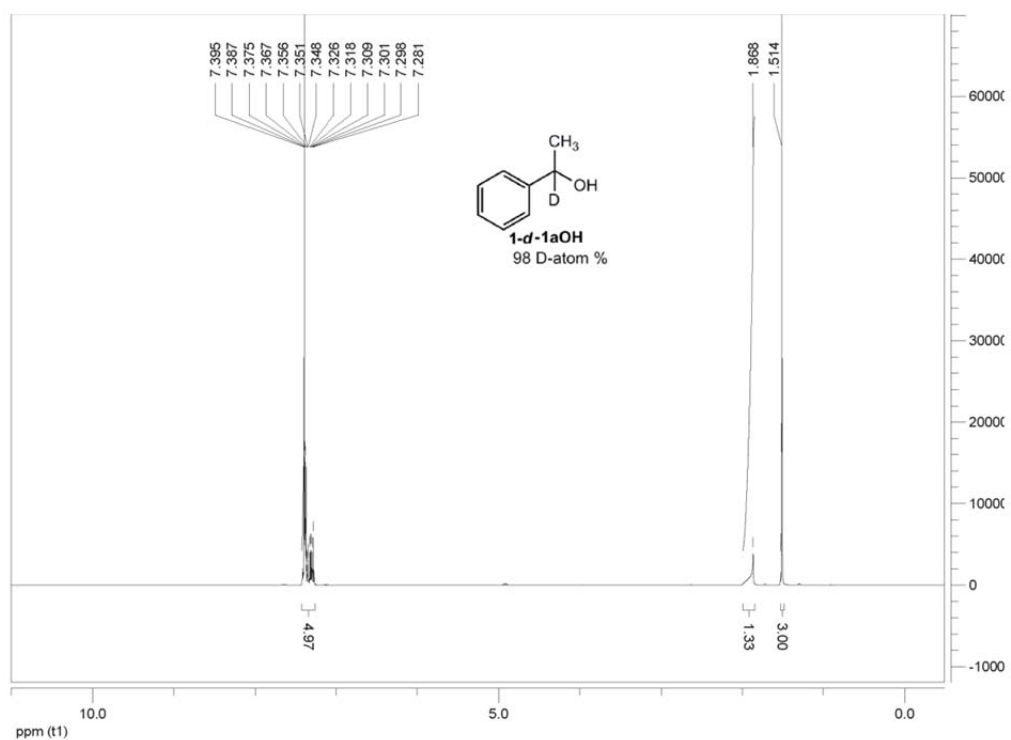
File : E:\THAIS1\T-ACD-A.D
Operator :
Acquired : 19 Jan 2012 12:30 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: T-ACD-A
Misc Info :
Vial Number: 6



File : E:\THAIS1\T-ACD-A.D
Operator :
Acquired : 19 Jan 2012 12:30 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: T-ACD-A
Misc Info :
Vial Number: 6

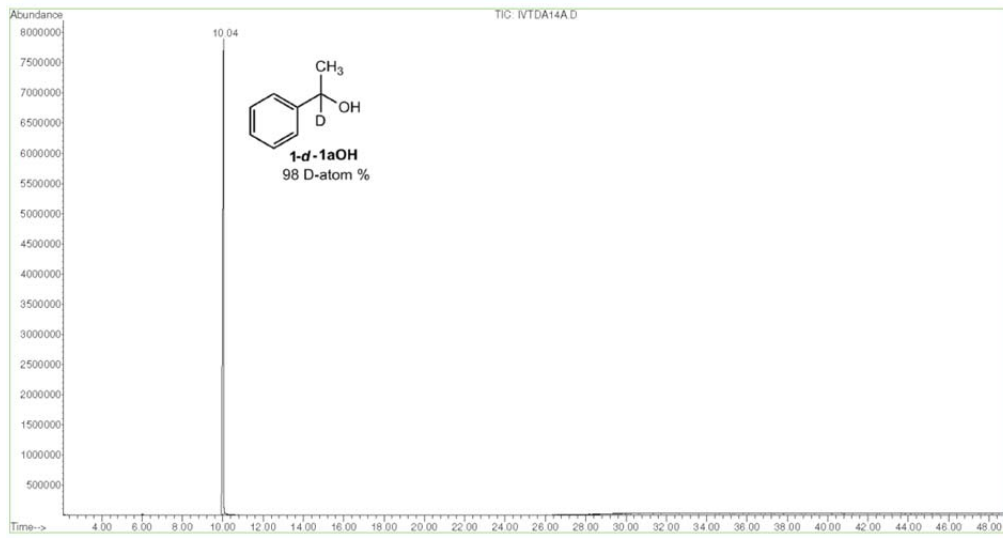


Material Suplementario

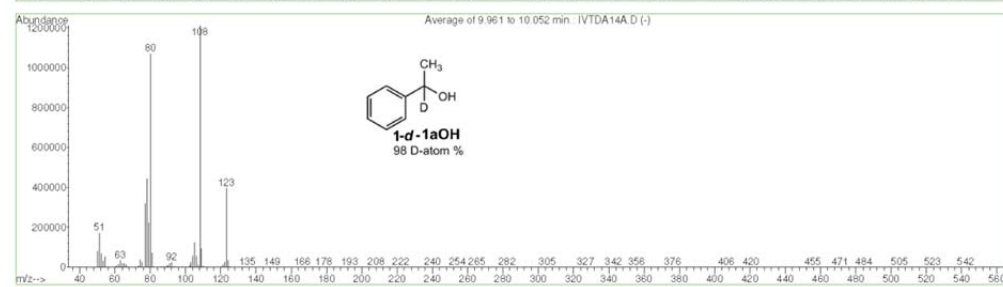
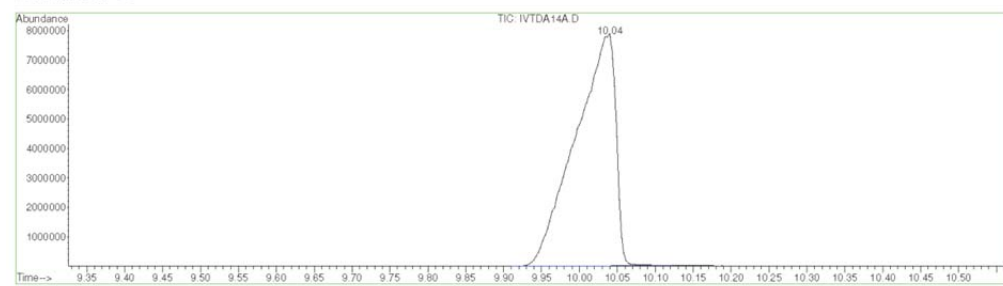


Material Suplementario

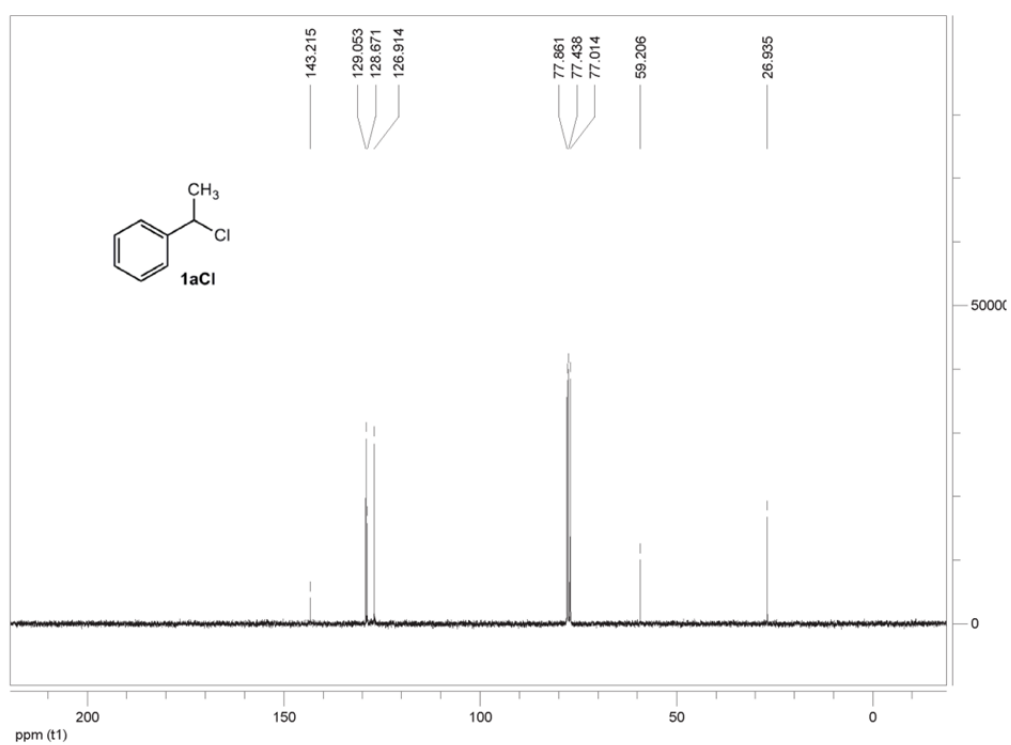
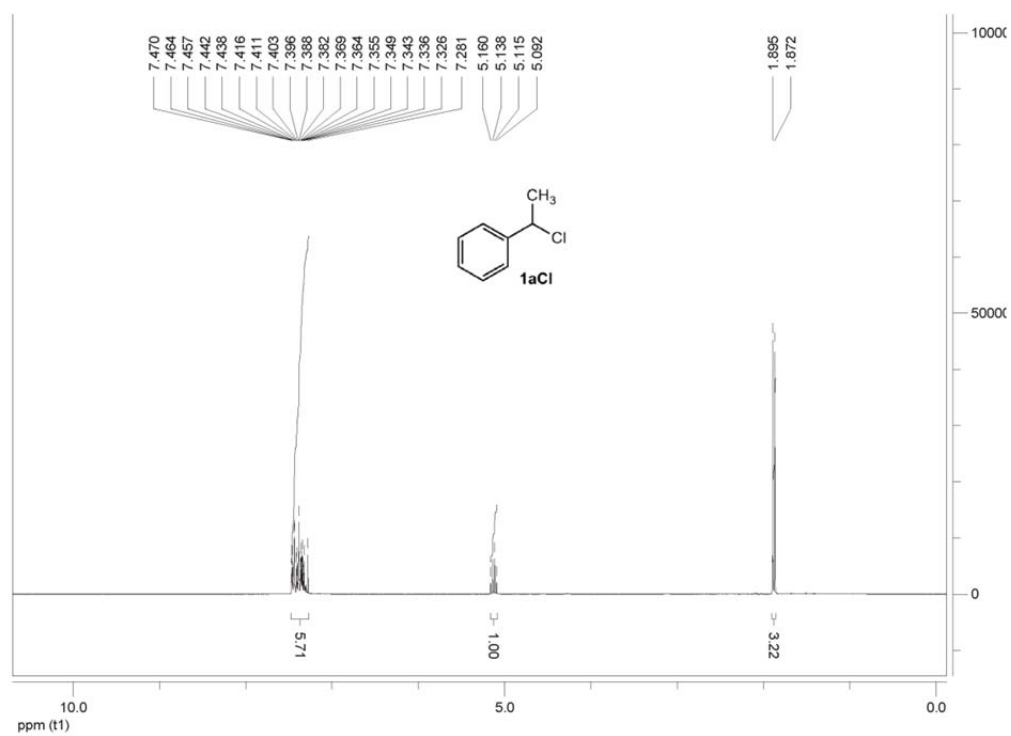
File : E:\THAIS1\IVTDA14A.D
Operator :
Acquired : 17 Jan 2012 22:49 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 15



File : E:\THAIS1\IVTDA14A.D
Operator :
Acquired : 17 Jan 2012 22:49 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 15

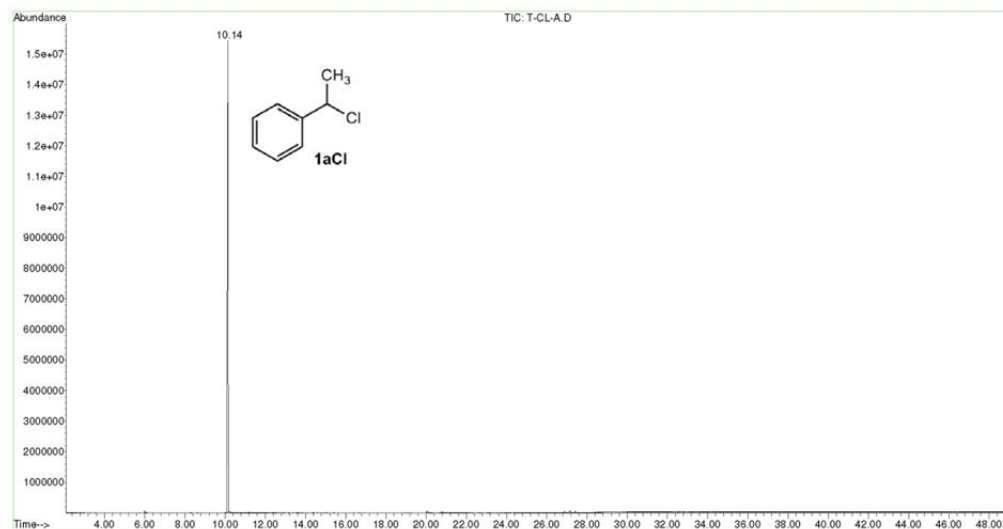


Material Suplementario

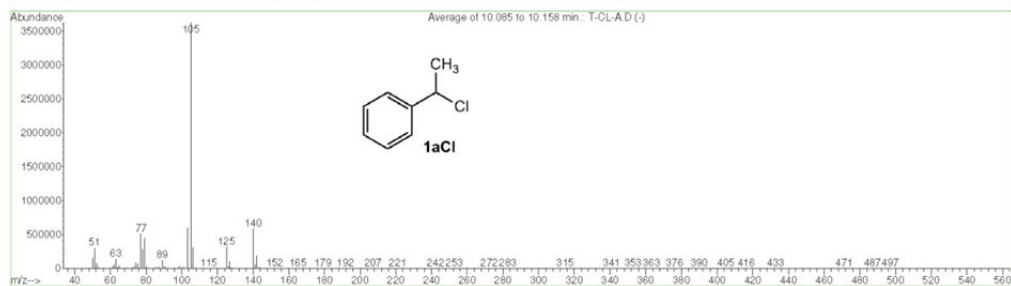
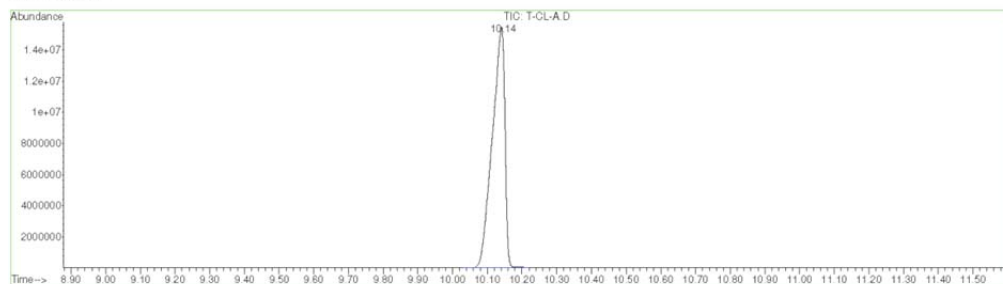


Material Suplementario

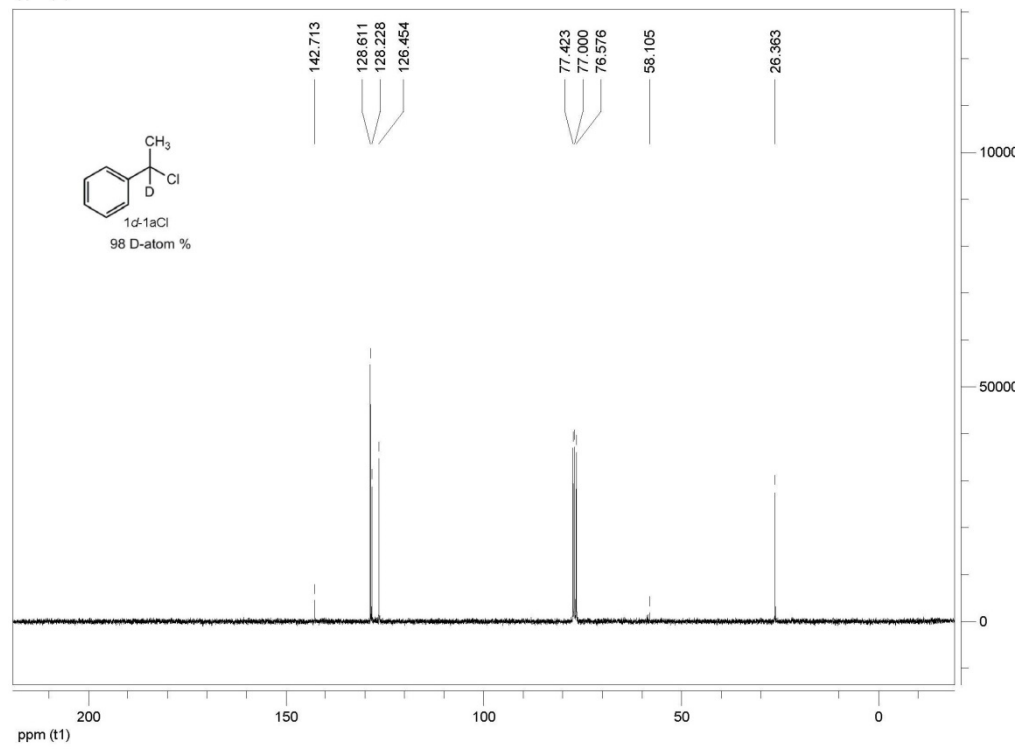
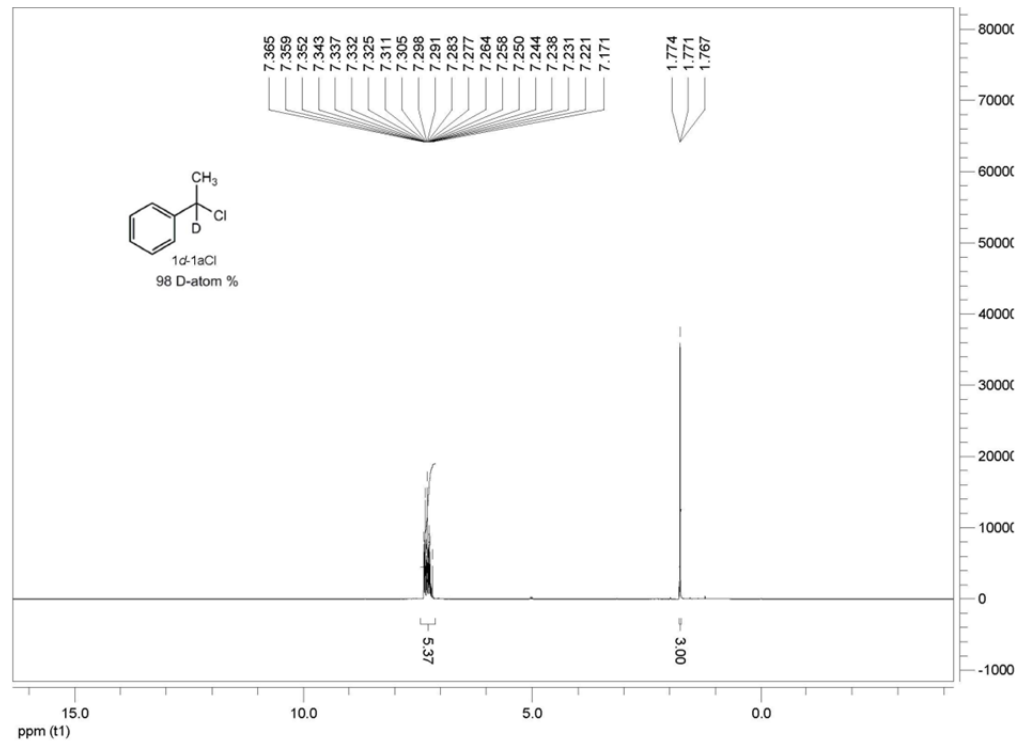
File : E:\THAIS1\T-CL-A.D
Operator :
Acquired : 19 Jan 2012 17:19 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: T-CL-A
Misc Info :
Vial Number: 7



File : E:\THAIS1\T-CL-A.D
Operator :
Acquired : 19 Jan 2012 17:19 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: T-CL-A
Misc Info :
Vial Number: 7

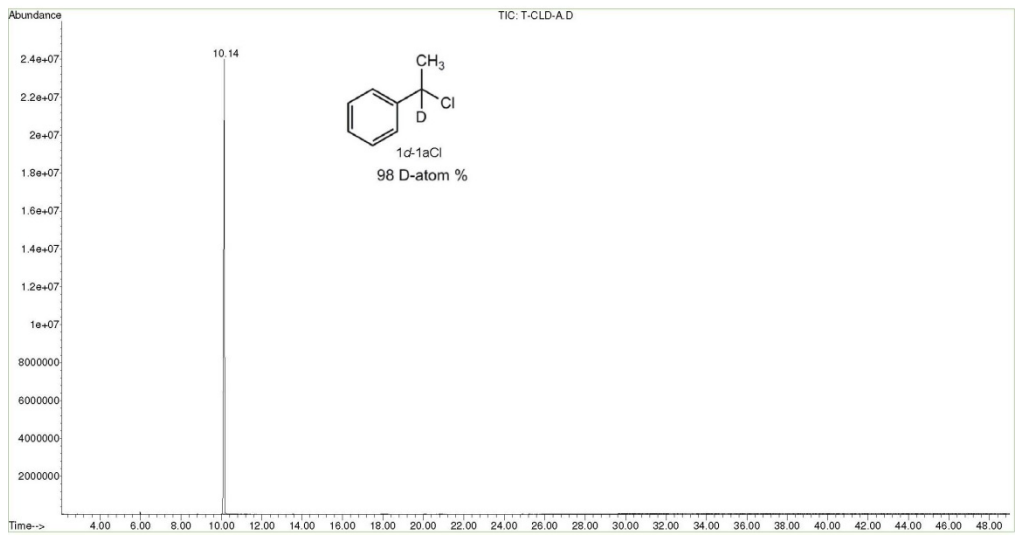


Material Suplementario

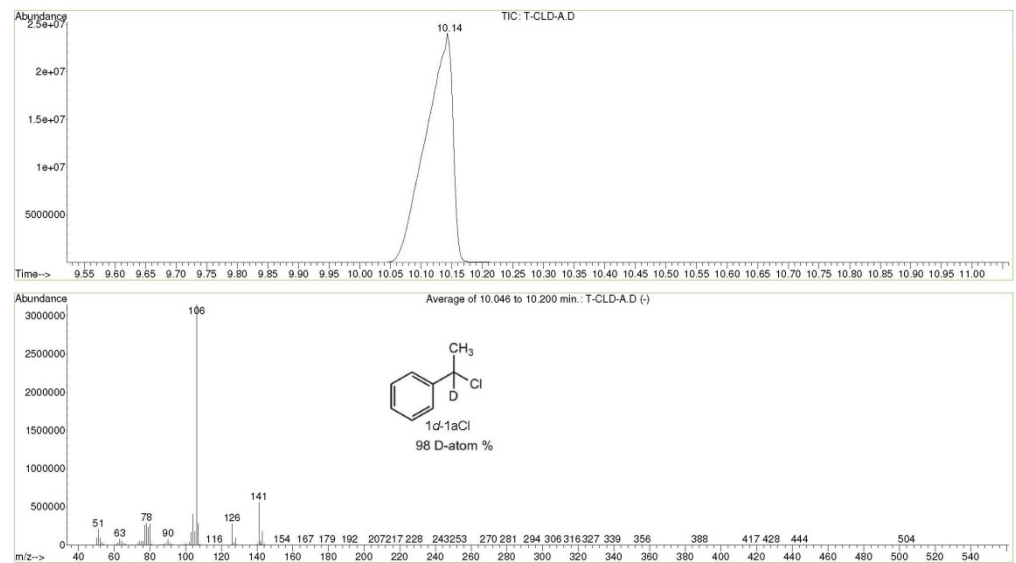


Material Suplementario

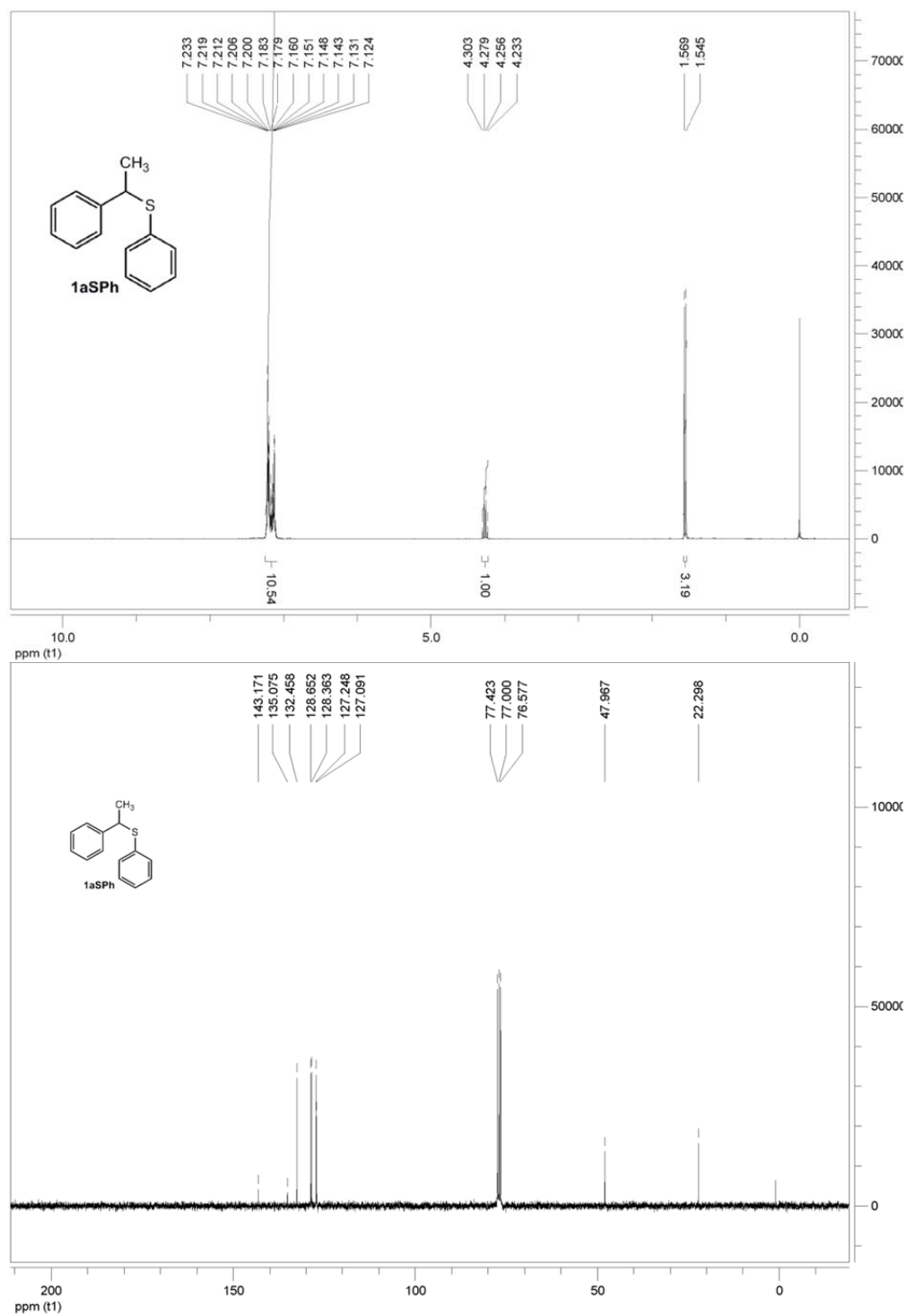
File : E:\THAIS1\T-CLD-A.D
Operator :
Acquired : 20 Jan 2012 11:12 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: T-CLD-A
Misc Info :
Vial Number: 6



File : E:\THAIS1\T-CLD-A.D
Operator :
Acquired : 20 Jan 2012 11:12 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: T-CLD-A
Misc Info :
Vial Number: 6

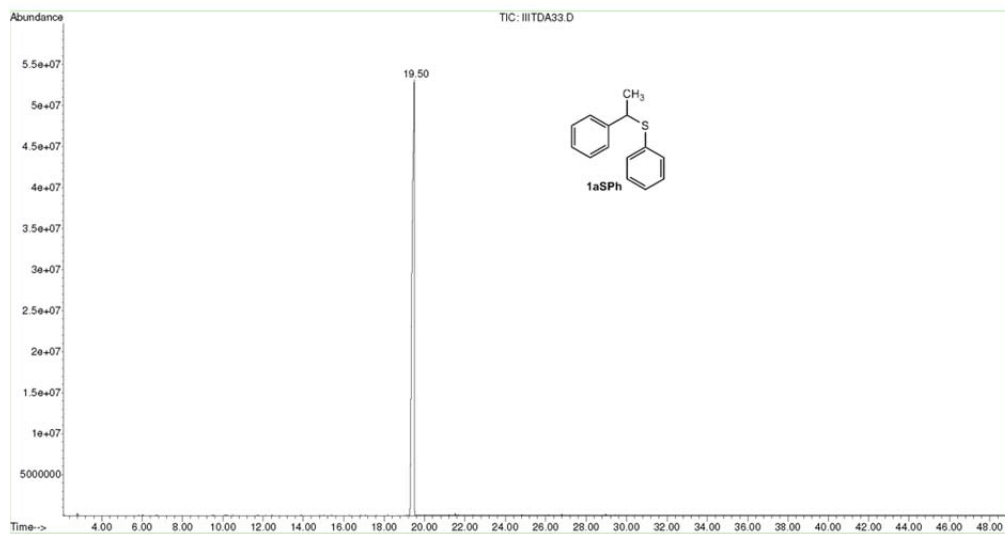


Material Suplementario

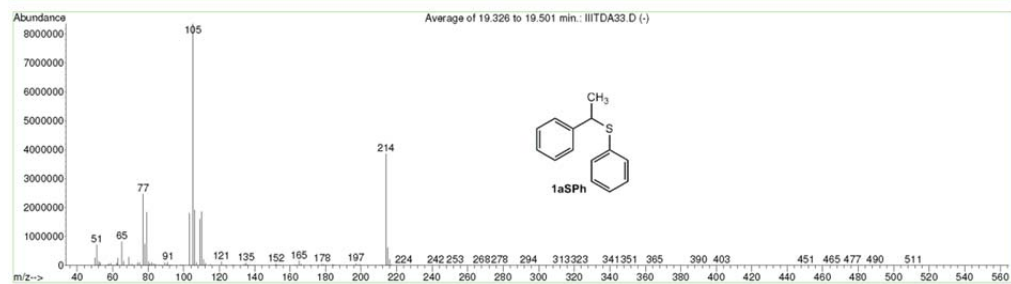
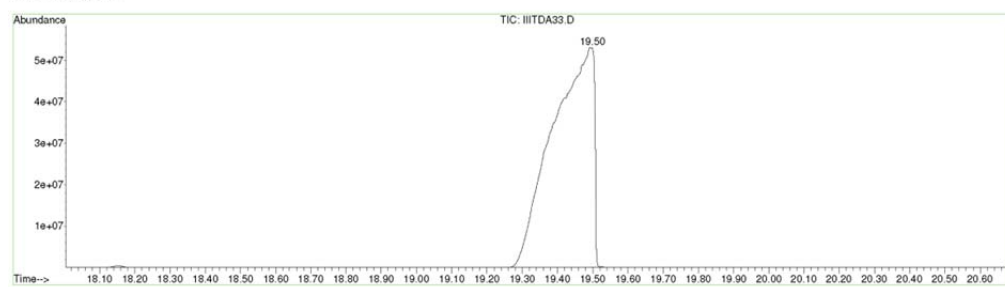


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\IIITDA33.D
Operator :
Acquired : 25 Oct 2011 19:48 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 9



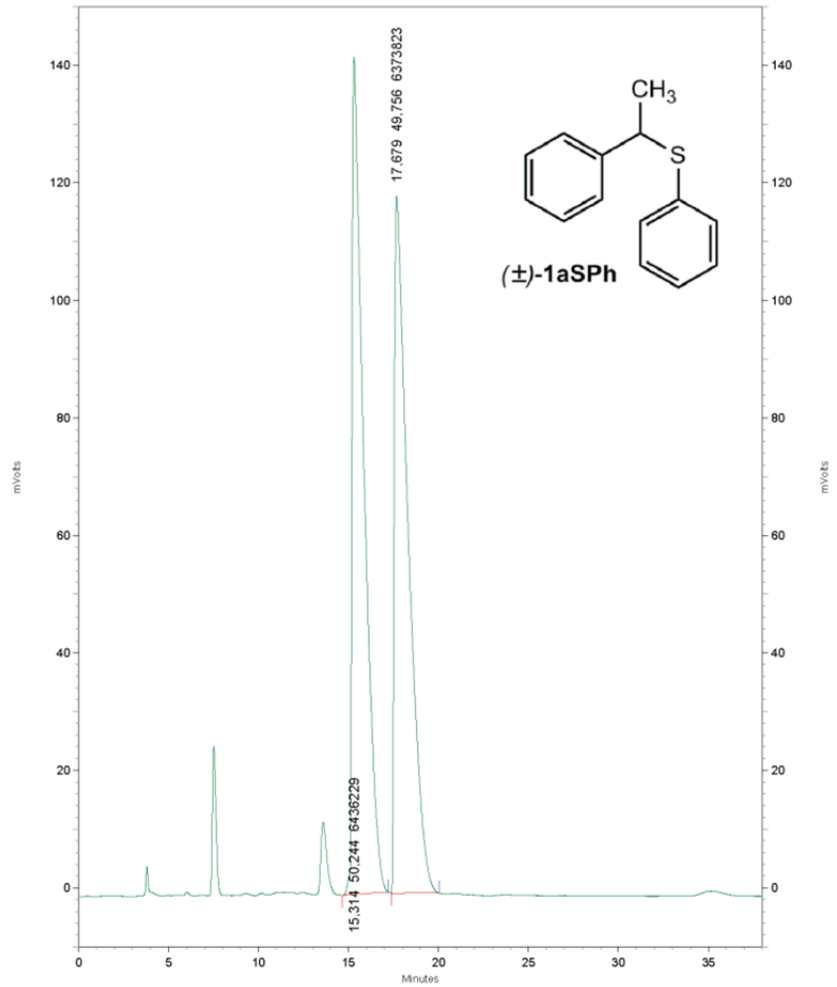
File : D:\ASENSIO\THAIS\IIITDA33.D
Operator :
Acquired : 25 Oct 2011 19:48 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 9



Material Suplementario

producto tiofenol + 1-feniletanol 21/10/2011 13:37:13 21/10/2011
15:22:33 producto tiofenol+1-feniletanol disuelto en 98%hex: 2%
isopropanol
100% Hexano, flujo 1.000ml/min

Calibration Info
producto tiofenol + 1-feniletanol
C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Analitico\Method\meth.50.met
producto tiofenol+1-feniletanol disuelto en 98%hex: 2% isopropanol
100% Hexano, flujo 1.000ml/min C:\Documents and Settings\Usuario\Mis
documentos\cecilia\dipal\Thais_21-10-11_4.dat

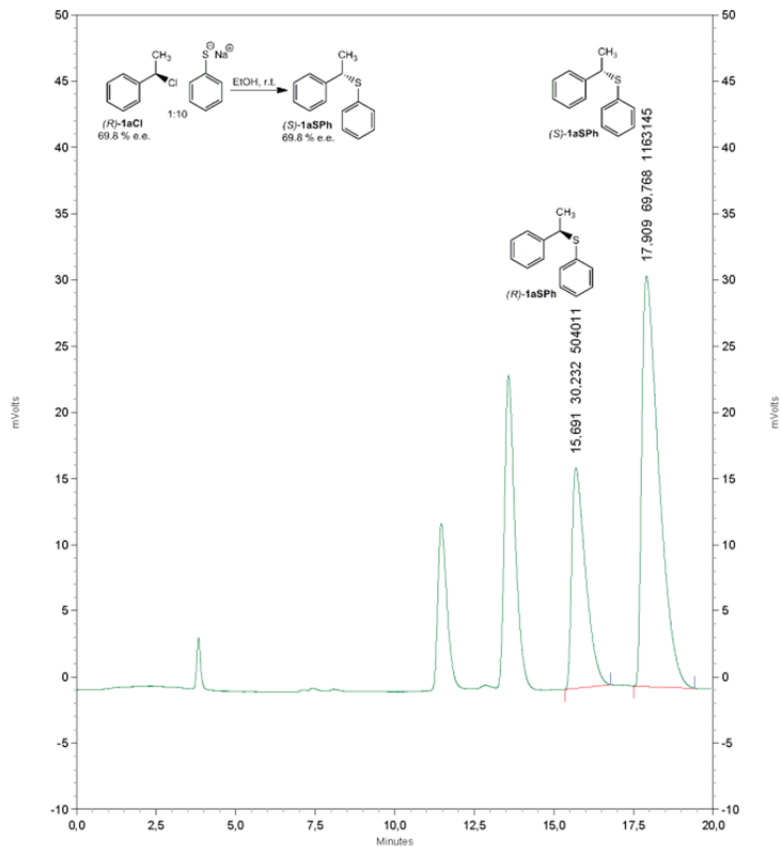


Material Suplementario

III_TDA_92 16/12/2011 16:26:37 16/12/2011 18:40:14 III_TDA_92
flujo 1ml/min, eluyente 100% hexano, muestra disuelta en 98% hexano: 2%
isopropanol

Calibration Info

III_TDA_92
C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Analitico\Method\meth.50.met
III_TDA_92
flujo 1ml/min, eluyente 100% hexano, muestra disuelta en 98% hexano: 2%
isopropanol C:\Documents and Settings\Usuario\Mis
documentos\Thais\carbocaciones\cromatogramas\16-12-11.6.dat

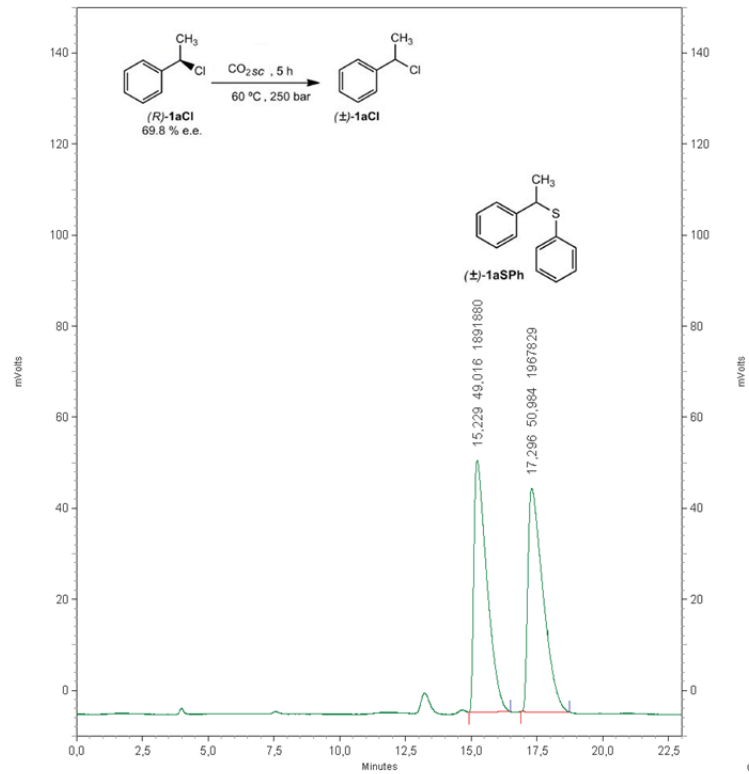


C:\Documents and Settings\Usuario\Mis
documentos\Thais\carbocaciones\cromatogramas\16-12-11.6.dat

Material Suplementario

IV_TDA_9 05/09/2012 18:37:57 05/09/2012 19:01:23 IV_TDA_9,
1-cloroetilbenceno (R) en CO₂sc a 60°C y 250 bares de presión durante 5h.
Tratamiento del crudo con tiolato sódico en etanol.
Columna ODH, flujo 1ml/min, eluyente 100% Hexano y muestra disuelta en
98:2 Hexano : Isopropanol

Calibration Info
IV_TDA_9
C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Analitico\Method\meth.50.met
IV_TDA_9, 1-cloroetilbenceno (R) en CO₂sc a 60°C y 250 bares de presión
durante 5h. Tratamiento del crudo con tiolato sódico en etanol.
Columna ODH, flujo 1ml/min, eluyente 100% Hexano y muestra disuelta en
98:2 Hexano : Isopropanol C:\Documents and Settings\Usuario\Mis
documentos\Thais\carbocaciones\cromatogramas\5-9-12-7.dat

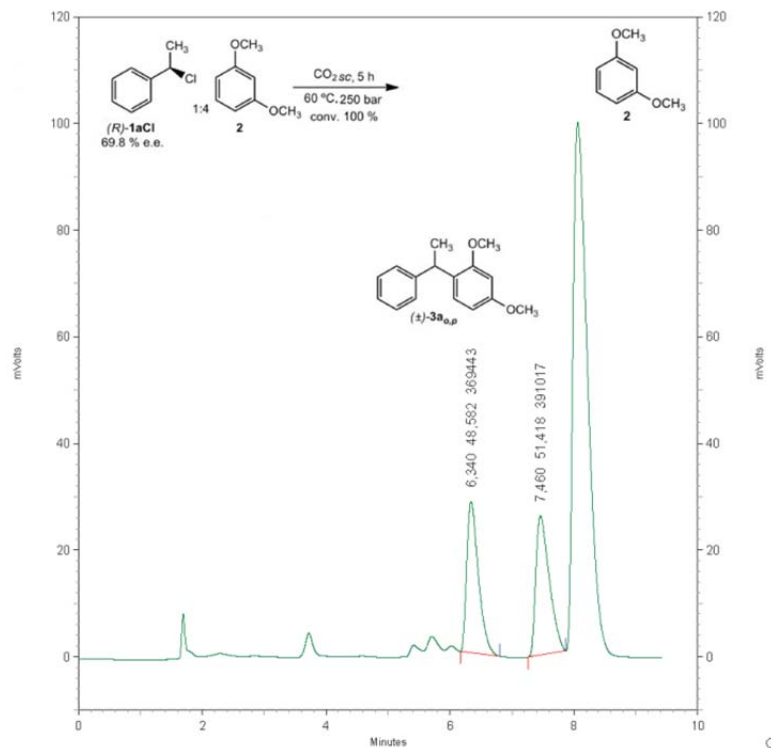


: \Documents and Settings\Usuario\Mis
documentos\Thais\carbocaciones\cromatogramas\5-9-12-7.dat

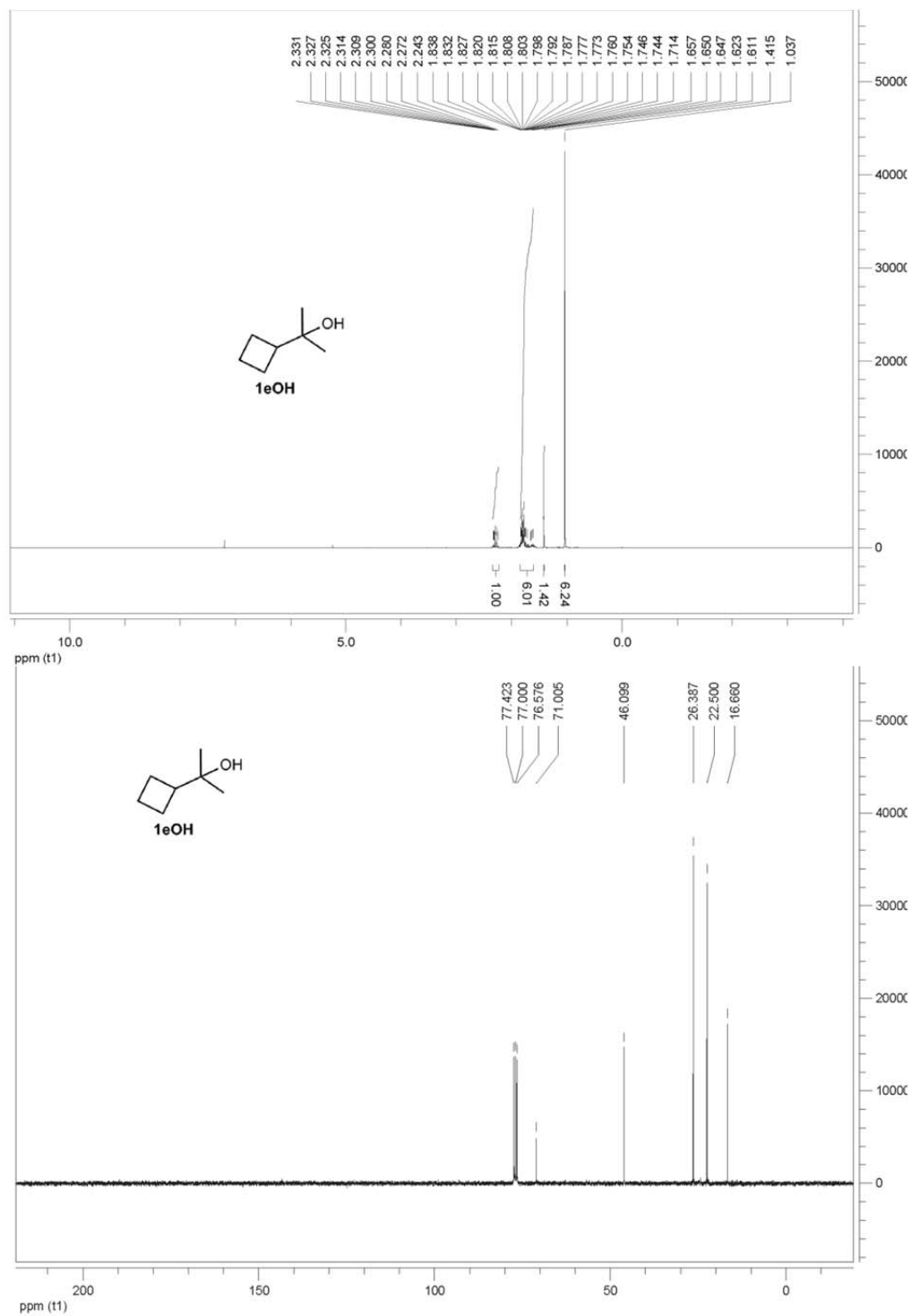
Material Suplementario

III_TDA_82 16/12/2011 12:18:18 16/12/2011 12:27:51 III_TDA_82, crudo de la reacción entre el 1-cloroetilbenceno (S) y el 1,3-dimetoxibenceno en CO₂sc a 60°C y 250 bares de presión durante 5h
flujo 1ml/min, eluyente 99% hexano: 1% isopropanol, muestra disuelta en 100% hexano

Calibration Info
III_TDA_82
C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Analitico\Method\meth.50.met
III_TDA_82, crudo de la reacción entre el 1-cloroetilbenceno (S) y el 1,3-dimetoxibenceno en CO₂sc a 60°C y 250 bares de presión durante 5h
flujo 1ml/min, eluyente 99% hexano: 1% isopropanol, muestra disuelta en 100% hexano C:\Documents and Settings\Usuario\Mis documentos\Thais\carbocationes\cromatogramas\16-12-11.2.dat

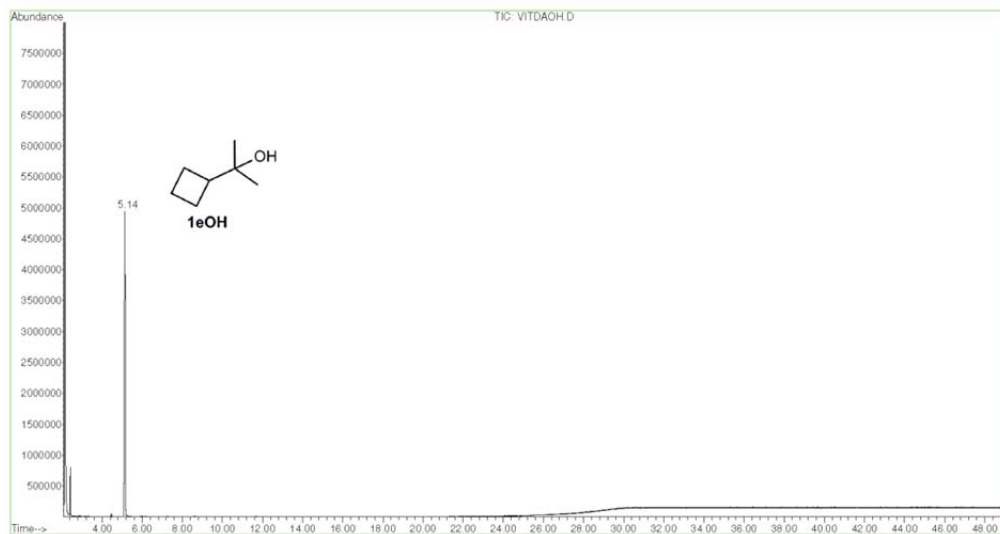


\Documents and Settings\Usuario\Mis documentos\Thais\carbocationes\cromatogramas\16-12-11.2.dat

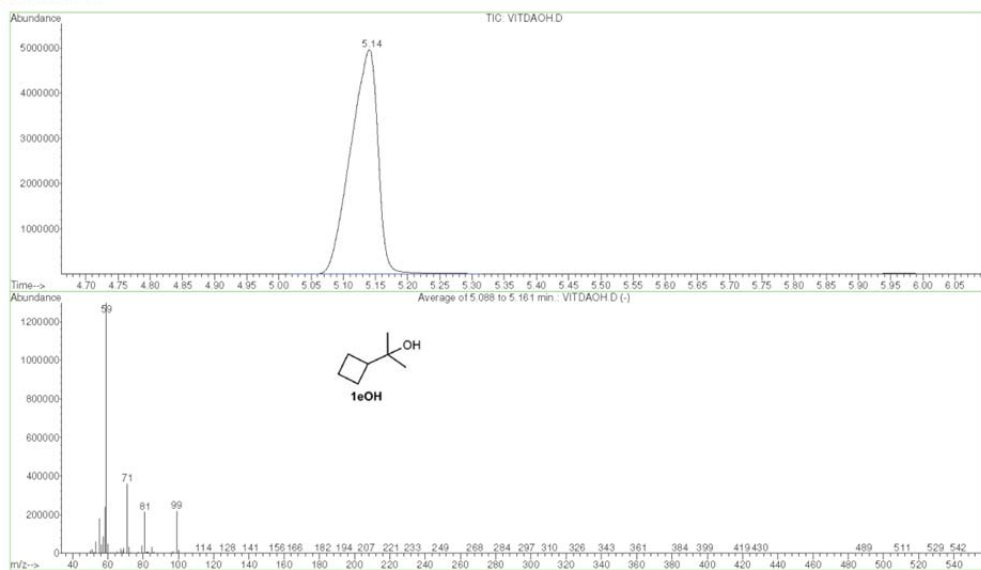


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA0H.D
Operator :
Acquired : 21 Feb 2013 7:33 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 35



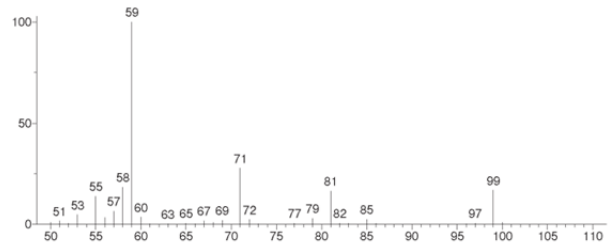
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA0H.D
Operator :
Acquired : 21 Feb 2013 7:33 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 35



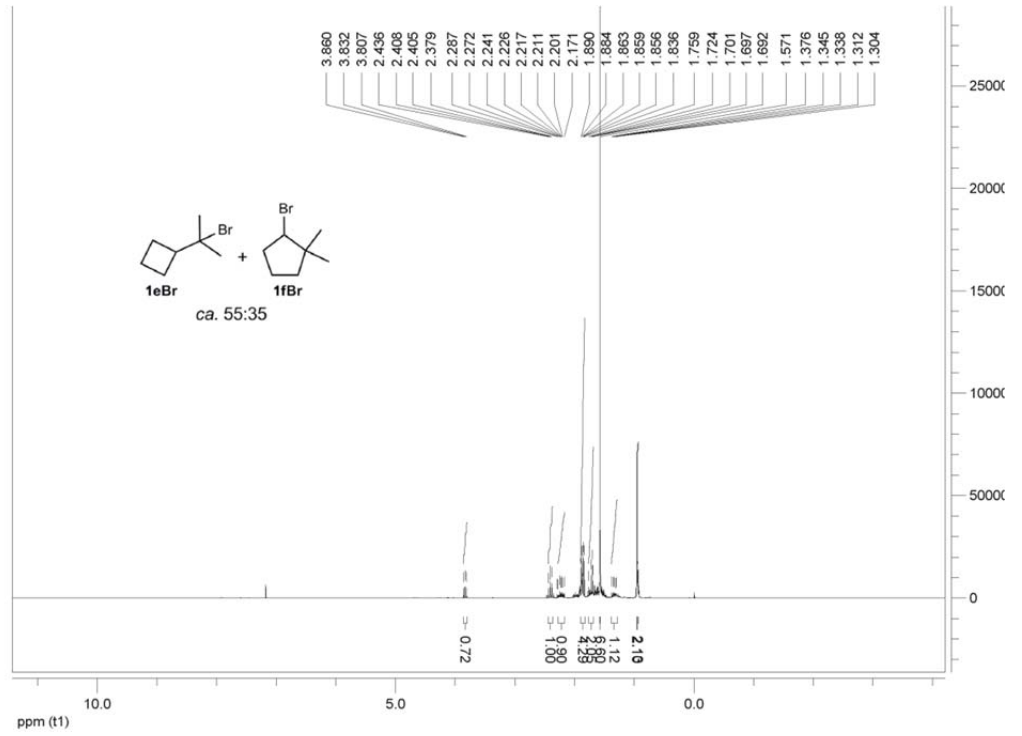
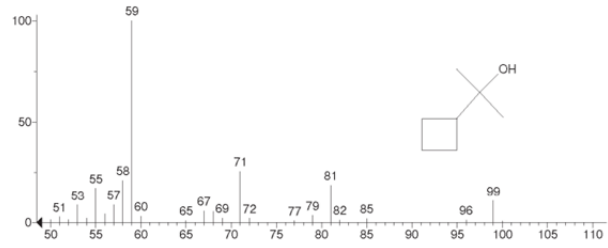
Material Suplementario

** Search Report Page 1 of 1 **

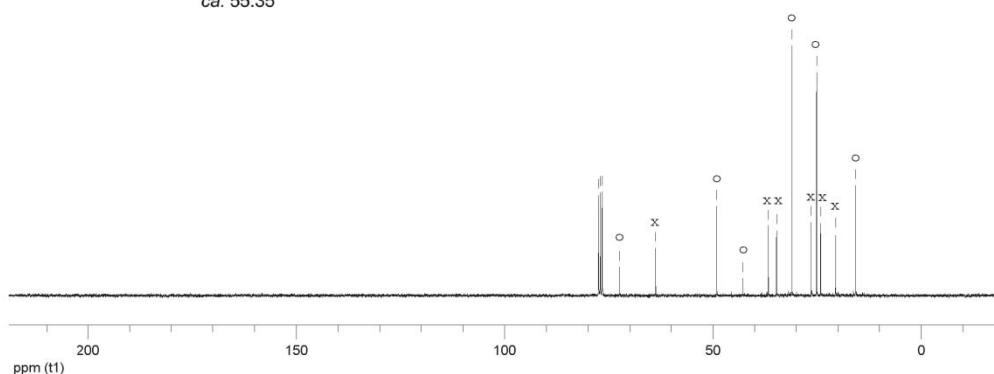
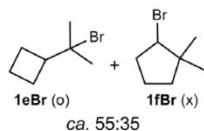
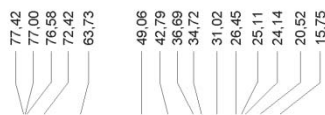
Unknown: Average of 5.088 to 5.161 min.: VITDAOH.D
Compound in Library Factor = 542



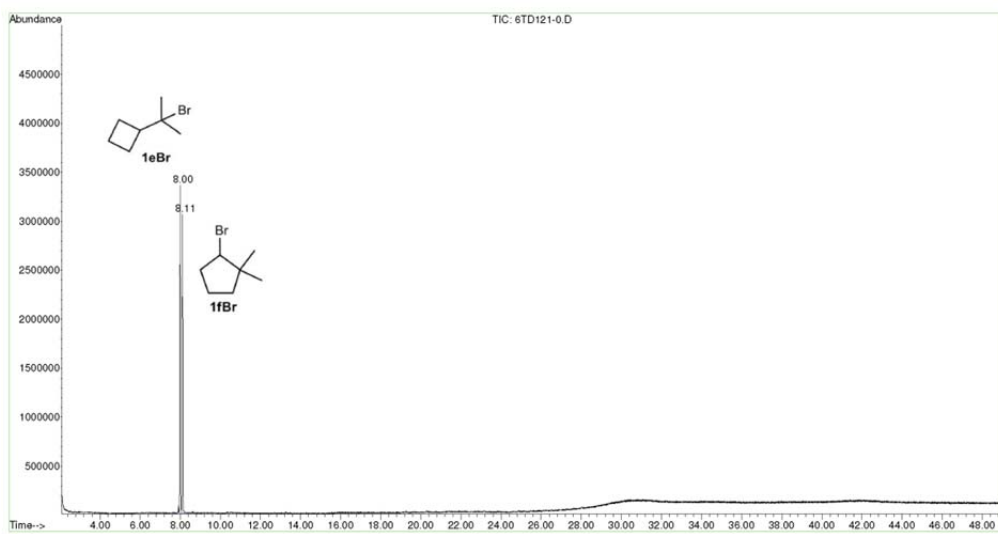
Hit 1 : 2-Cyclobutyl-2-propanol
C7H14O; MF: 925; RMF: 933; Prob 91.2%; CAS: 59383-67-4; Lib: wiley7n; ID: 15573.



Material Suplementario



ppm (t1)
 File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TD121-0.D
 Operator :
 Acquired : 27 Feb 2013 1:59 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: muestra VI-TDA-121 t 0
 Misc Info :
 Vial Number: 22



Material Suplementario

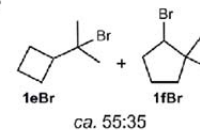
Area Percent Report

Data File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TD121-0.D Vial: 22
 Acq On : 27 Feb 2013 1:59 Operator:
 Sample : muestra VI-TDA-121 t 0 Inst : Instrumen
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\MSDCHEM\1\METHODS\THAIS.M (Chemstation Integrator)
 Title :

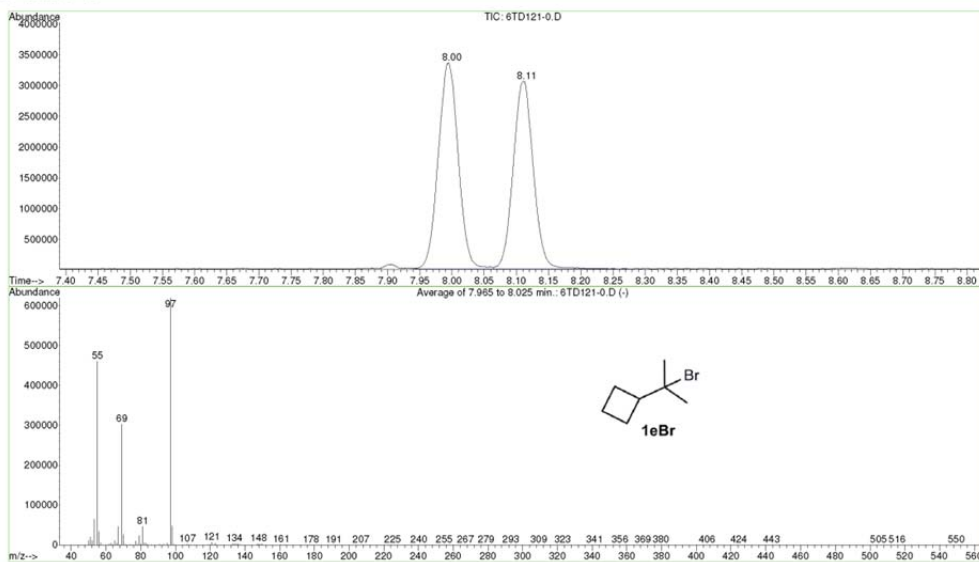
Signal : TIC



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	7.995	1937	1955	1978	VV	3340233	71933026	100.00%	52.119%
2	8.113	1978	1994	2050	VB	3049917	66084306	91.87%	47.881%

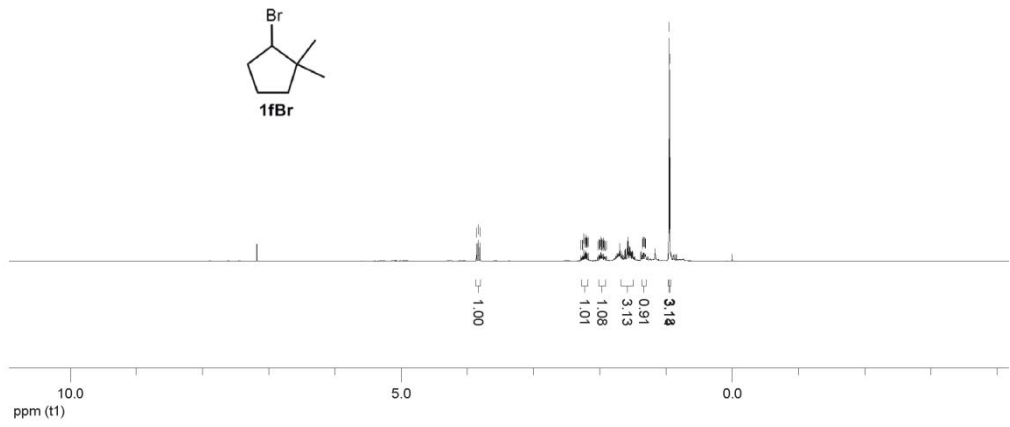
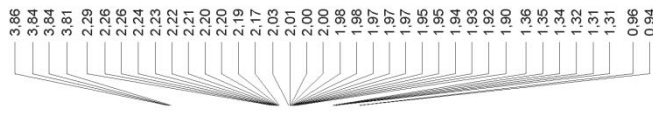
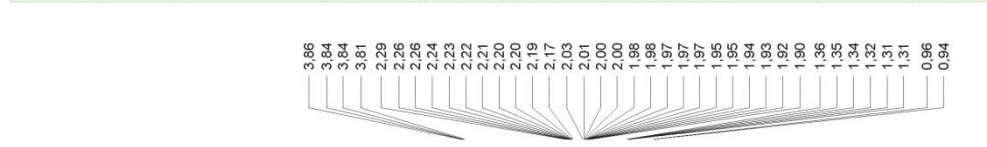
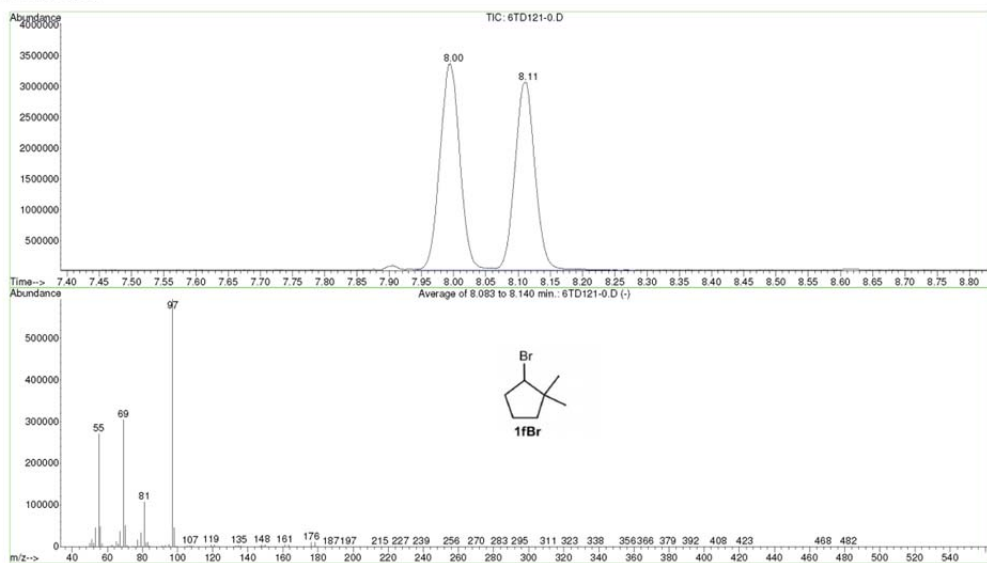
Sum of corrected areas: 138017332

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TD121-0.D
 Operator :
 Acquired : 27 Feb 2013 1:59 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: muestra VI-TDA-121 t 0
 Misc Info :
 Vial Number: 22

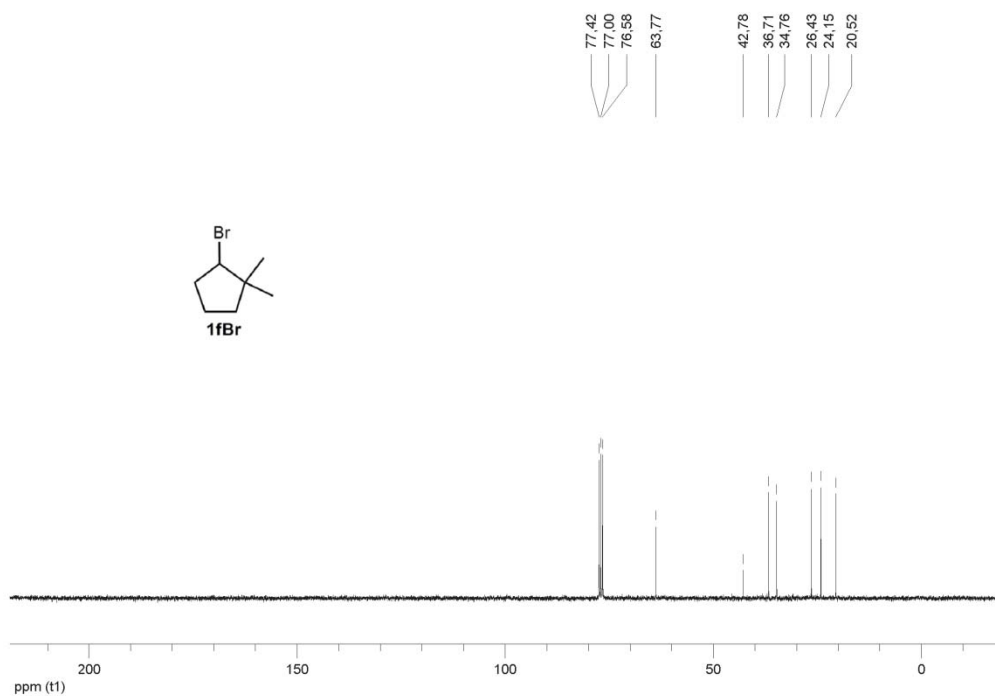


Material Suplementario

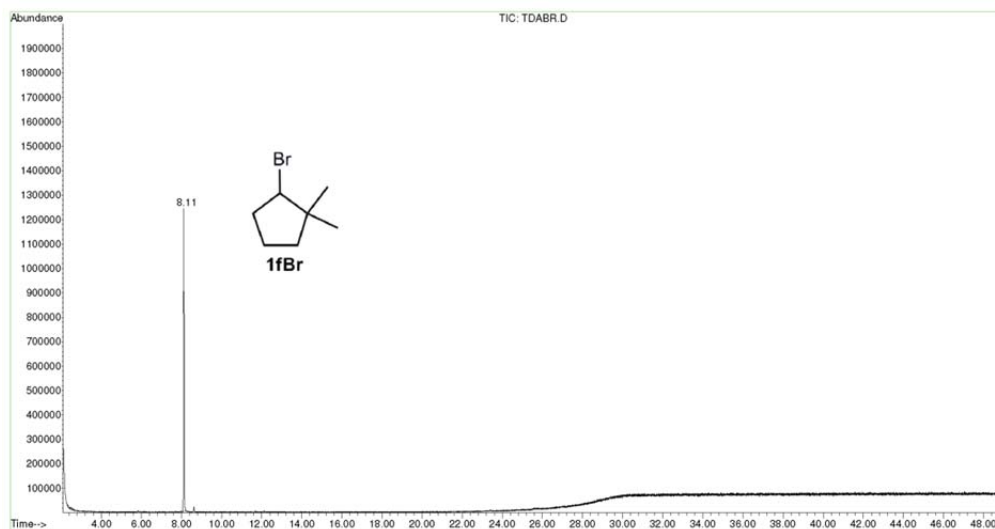
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TD121-0.D
 Operator :
 Acquired : 27 Feb 2013 1:59 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : muestra VI-TDA-121 t 0
 Misc Info :
 Vial Number: 22



Material Suplementario

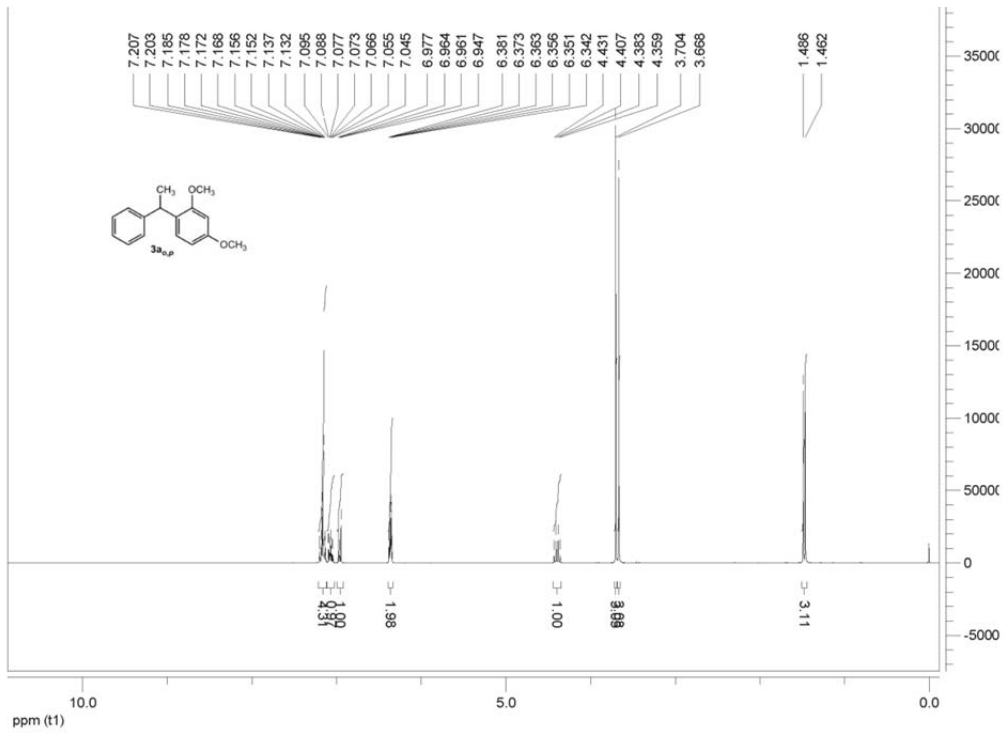
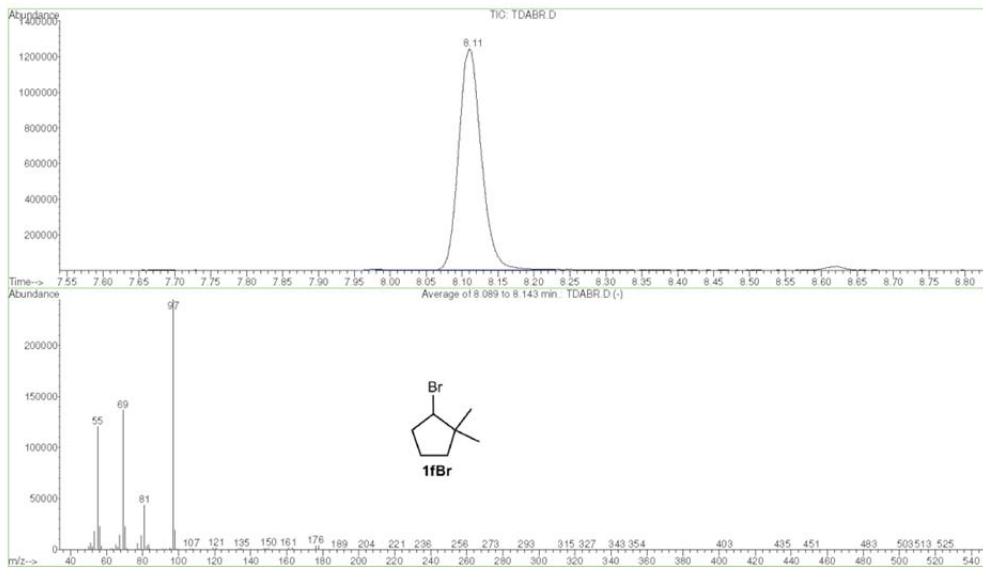


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\TDABR.D
Operator :
Acquired : 21 Feb 2013 17:13 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 6

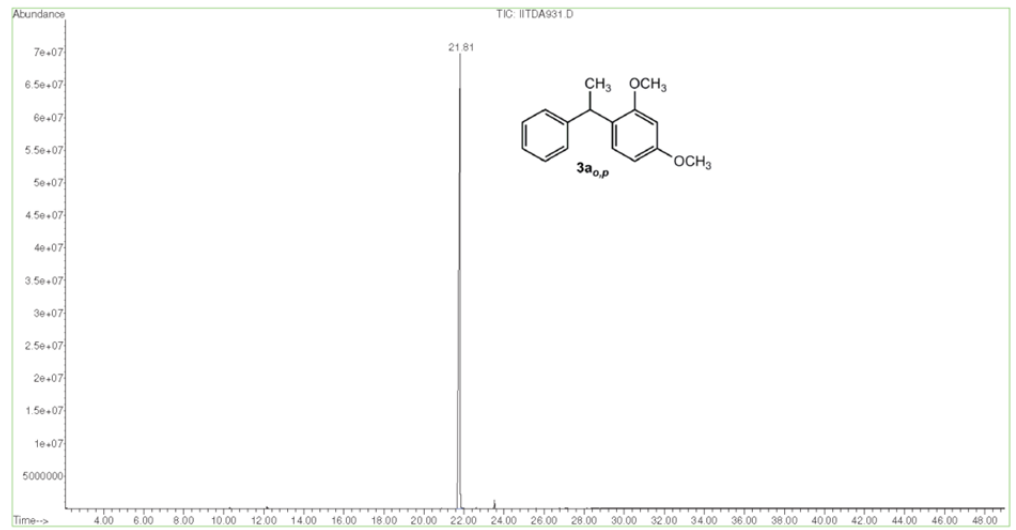
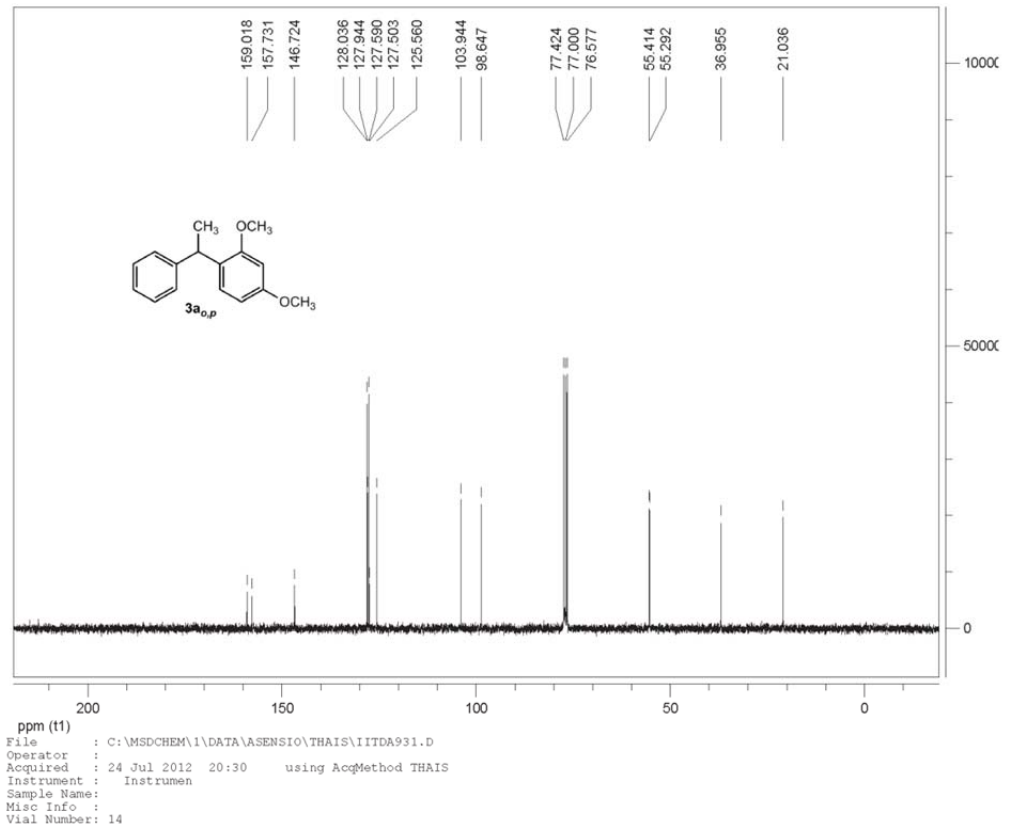


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\TDABR.D
 Operator :
 Acquired : 21 Feb 2013 17:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6

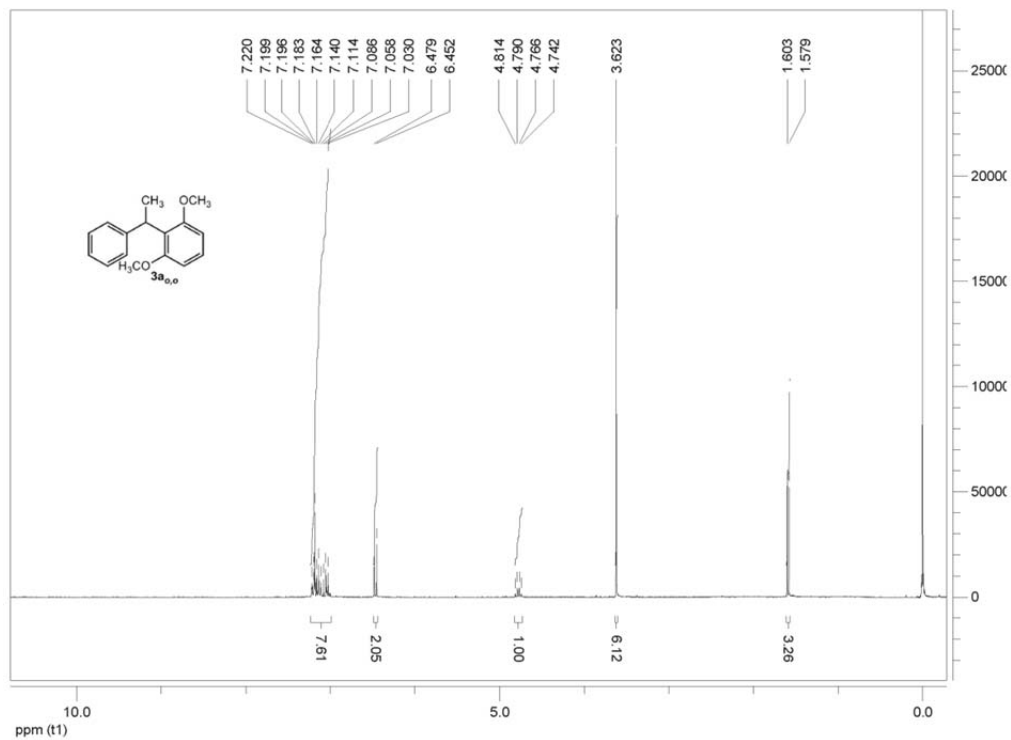
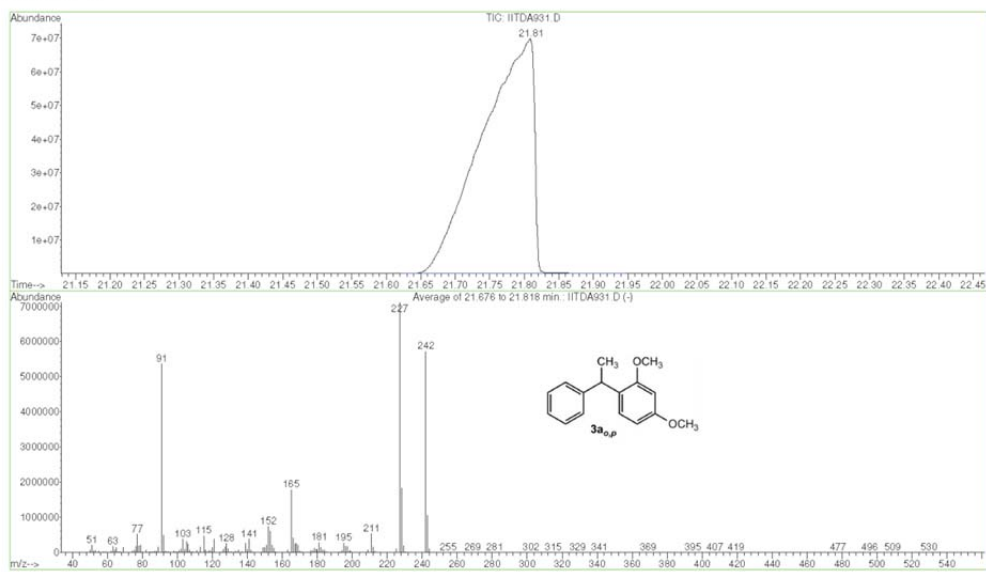


Material Suplementario

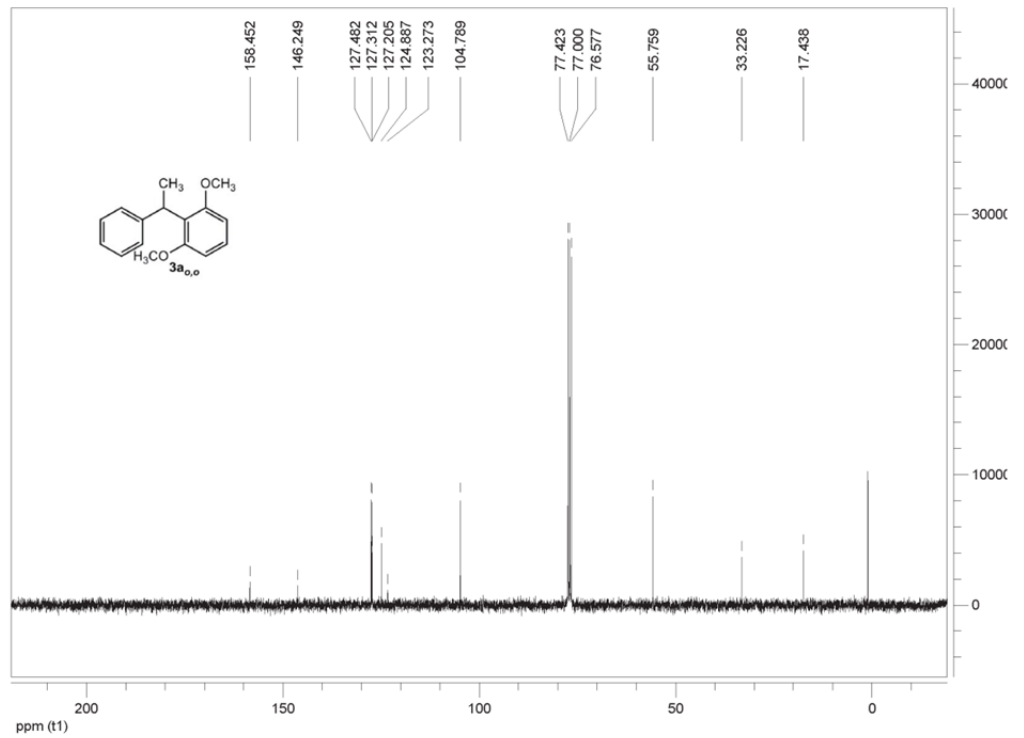


Material Suplementario

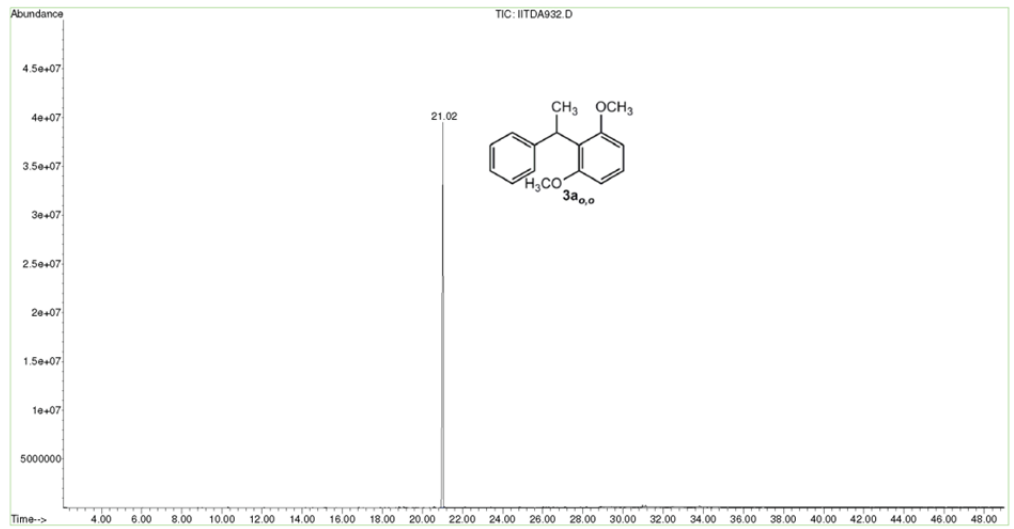
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\IITDA931.D
 Operator :
 Acquired : 24 Jul 2012 20:30 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrument
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 14



Material Suplementario

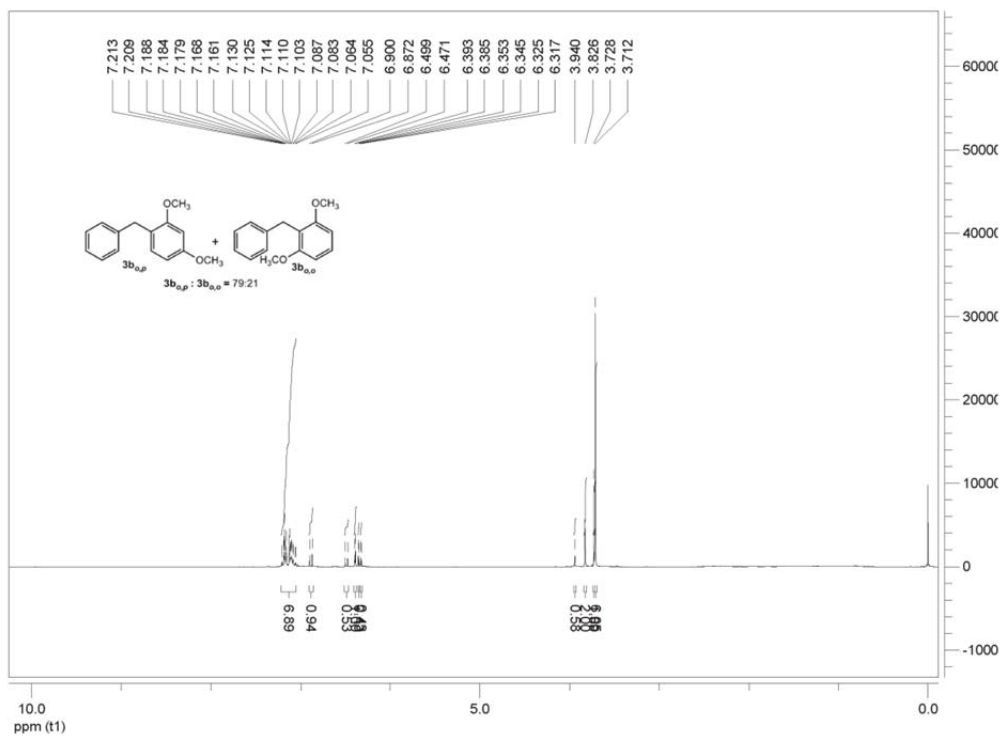
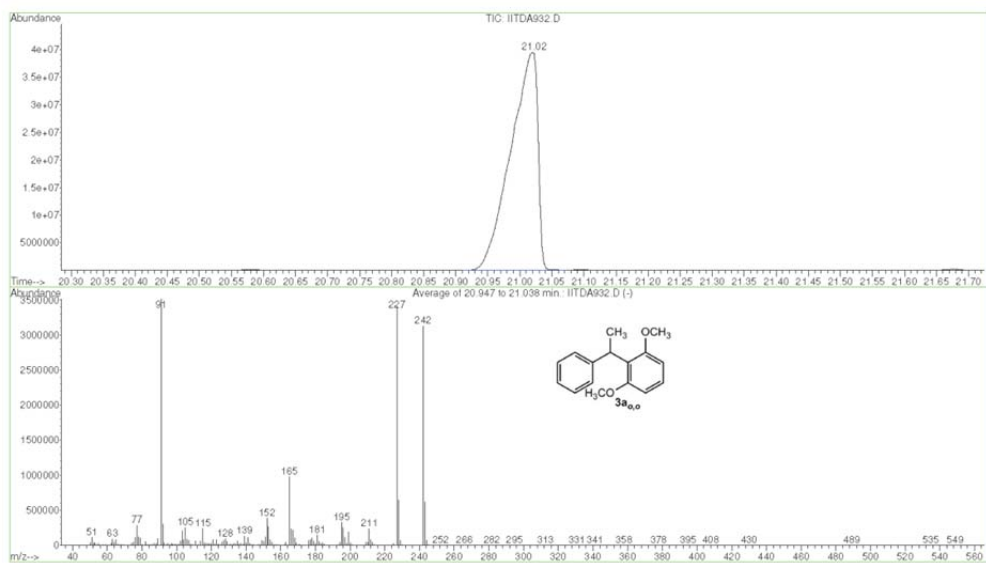


ppm (t1)
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\IITDA932.D
Operator :
Acquired : 24 Jul 2012 21:25 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name:
Misc Info :
Vial Number: 15

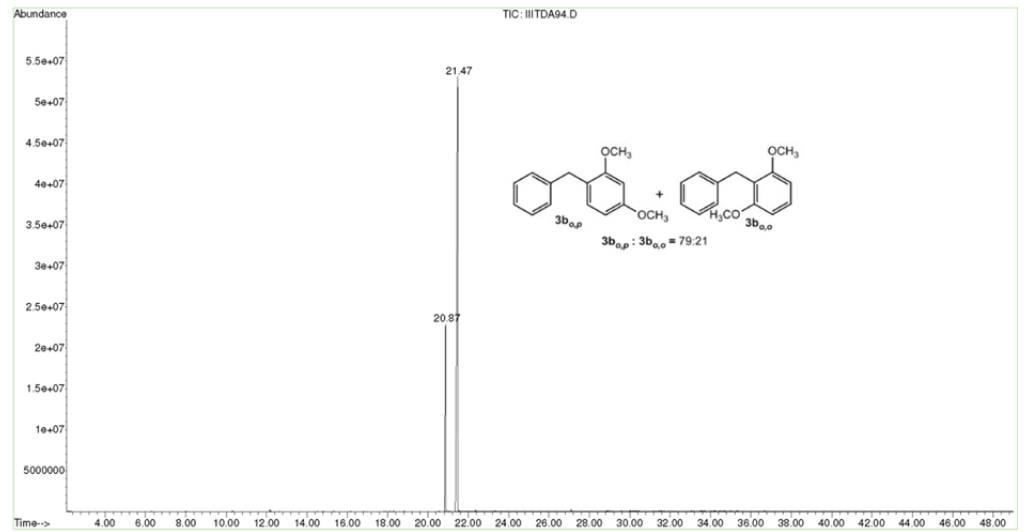
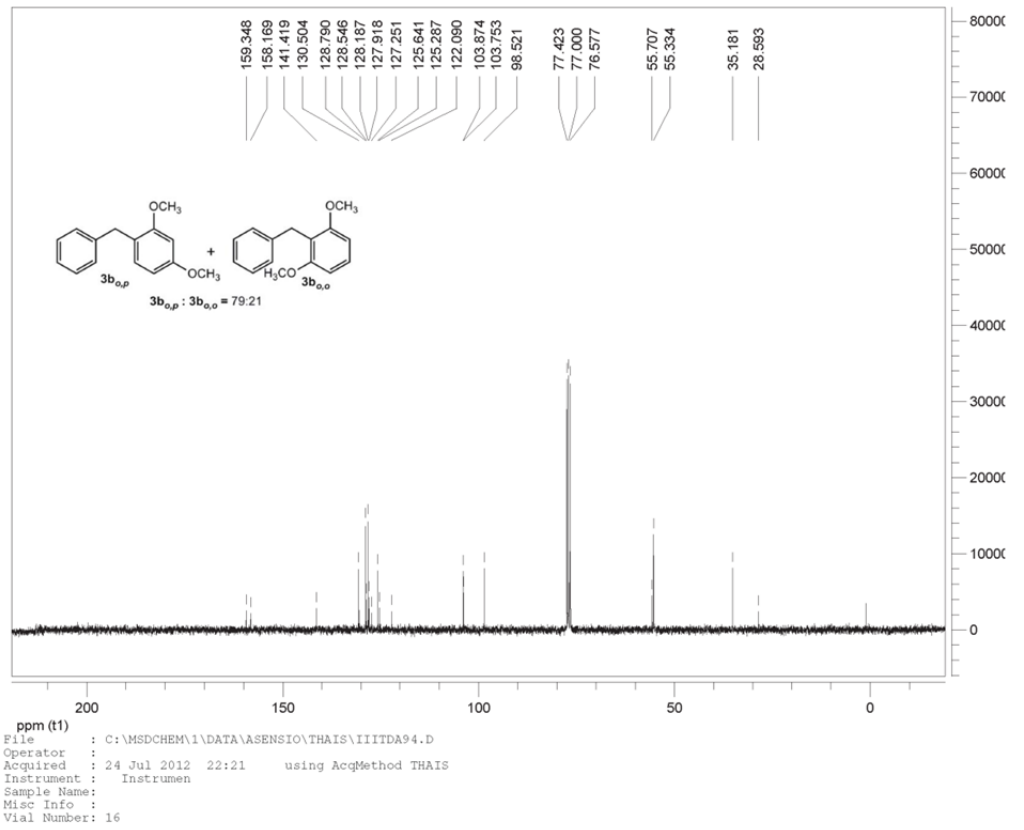


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\IITDA932.D
 Operator :
 Acquired : 24 Jul 2012 21:25 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 15



Material Suplementario



Material Suplementario

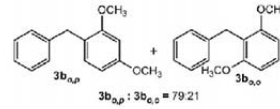
Area Percent Report

Data File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\IIITDA94.D Vial: 16
 Acq On : 24 Jul 2012 22:21 Operator:
 Sample : Inst : Instrumen
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\MSDCHEM\1\METHODS\THAIS.M (Chemstation Integrator)
 Title :

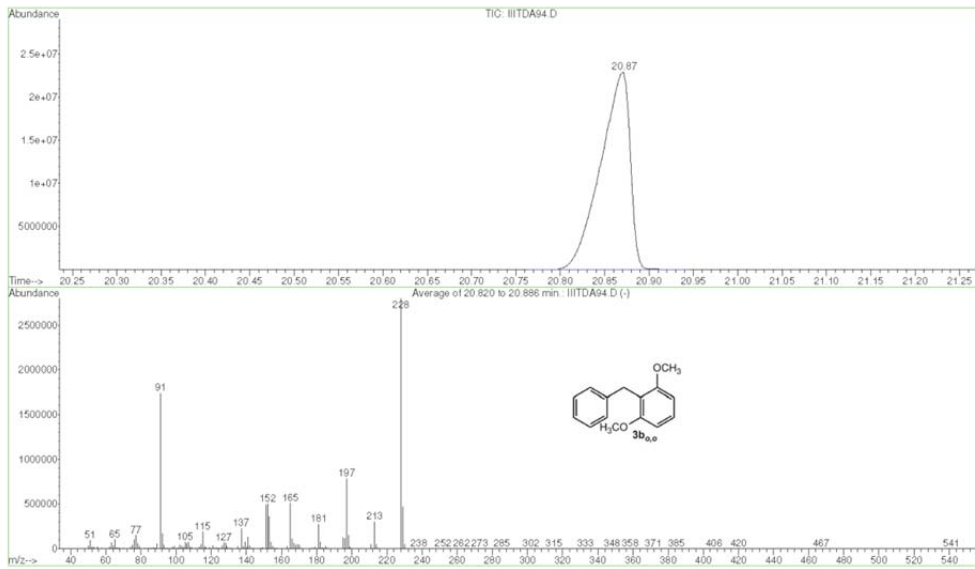
Signal : TIC



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	20.871	6177	6212	6236	BB 3	22919944	525151956	26.51%	20.952%
2	21.470	6356	6410	6452	BB 3	52949990	1981319285	100.00%	79.048%

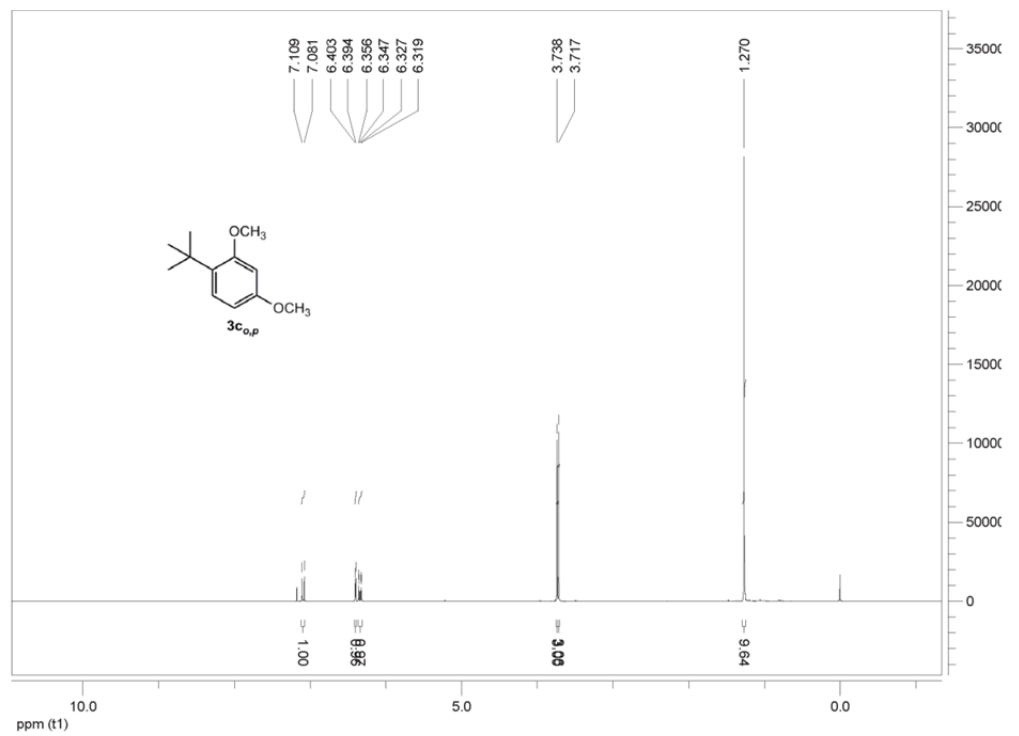
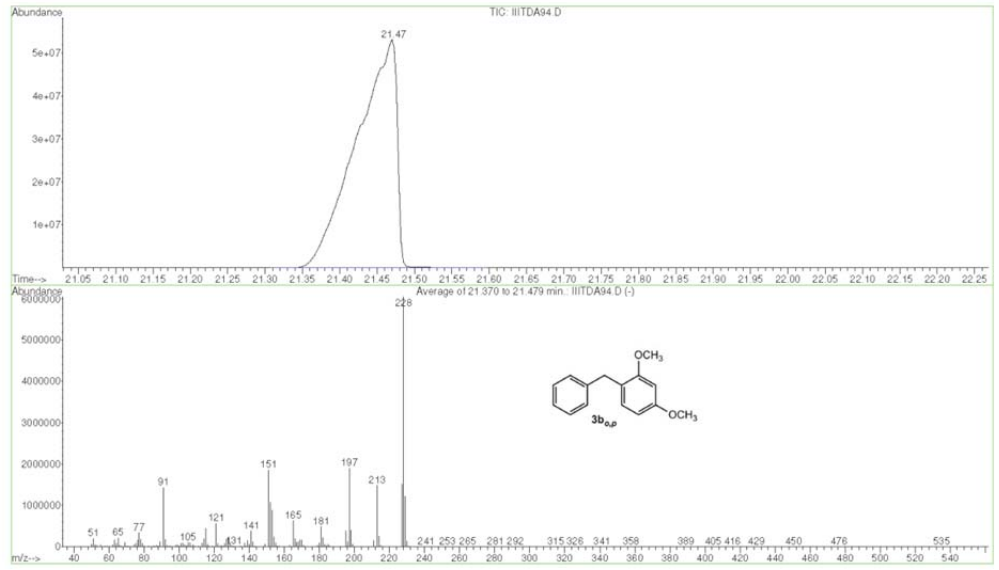
Sum of corrected areas: 2506471241

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\IIITDA94.D
 Operator :
 Acquired : 24 Jul 2012 22:21 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 16

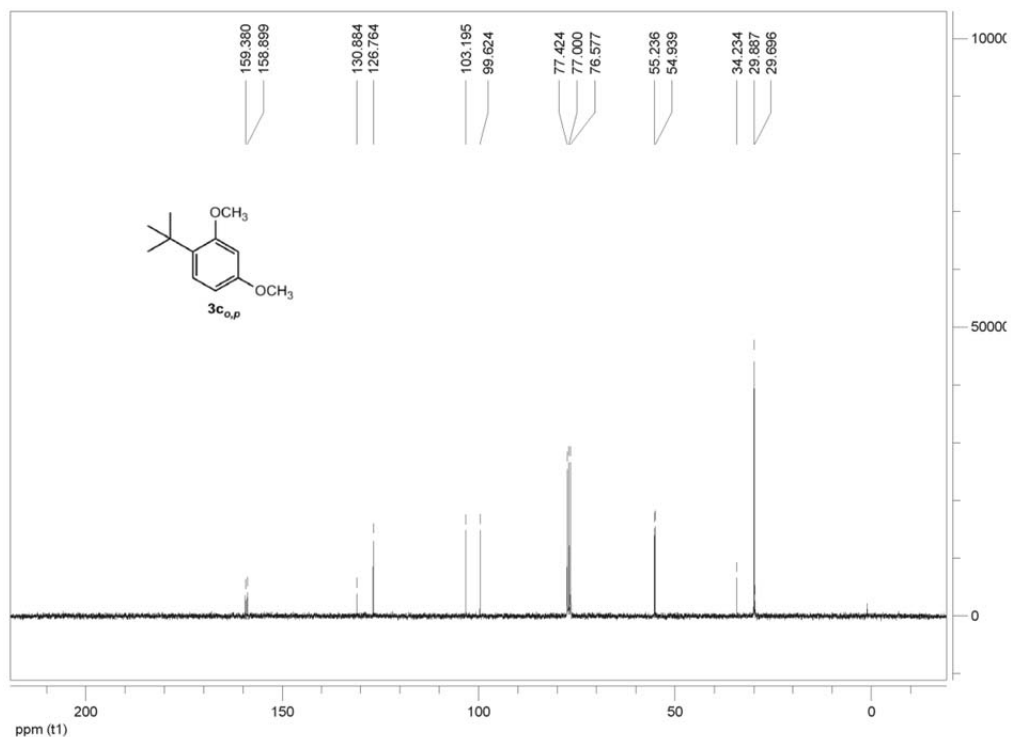


Material Suplementario

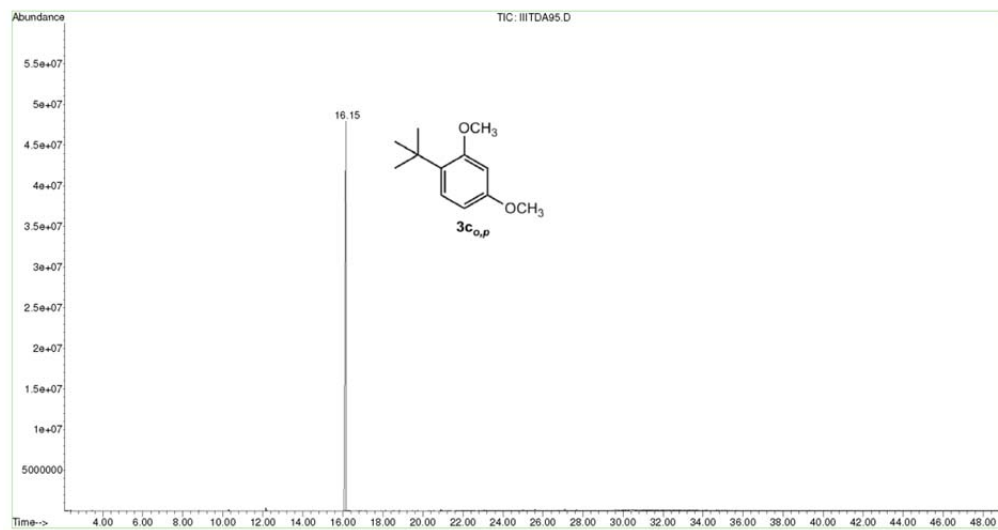
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\11ITDA94.D
 Operator :
 Acquired : 24 Jul 2012 22:21 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 16



Material Suplementario

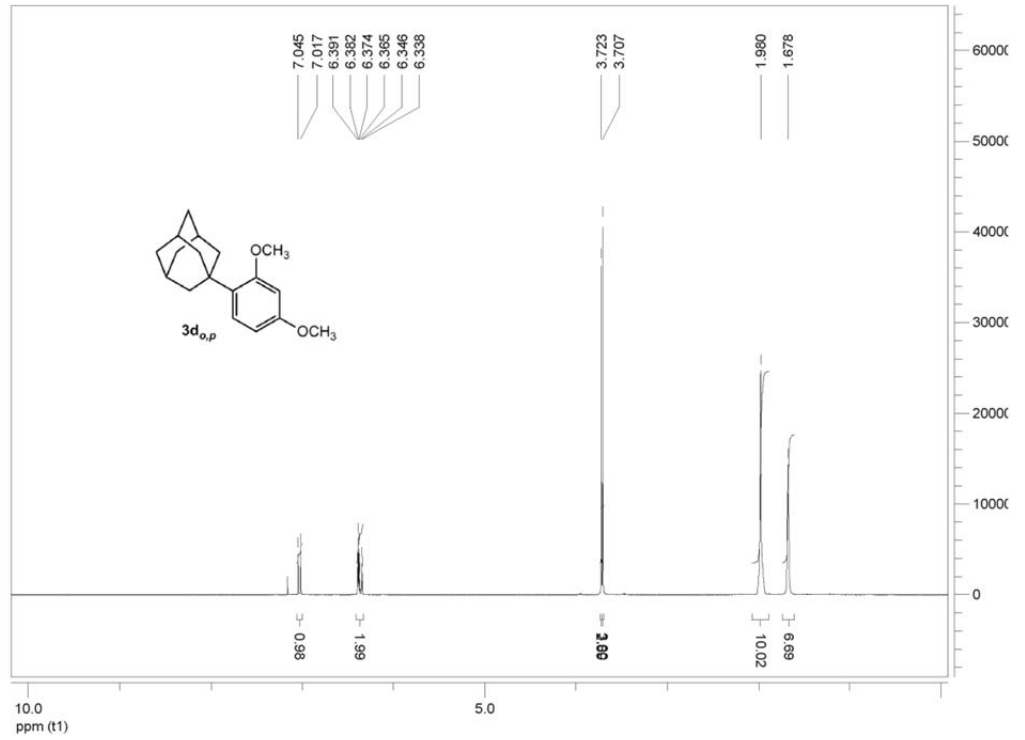
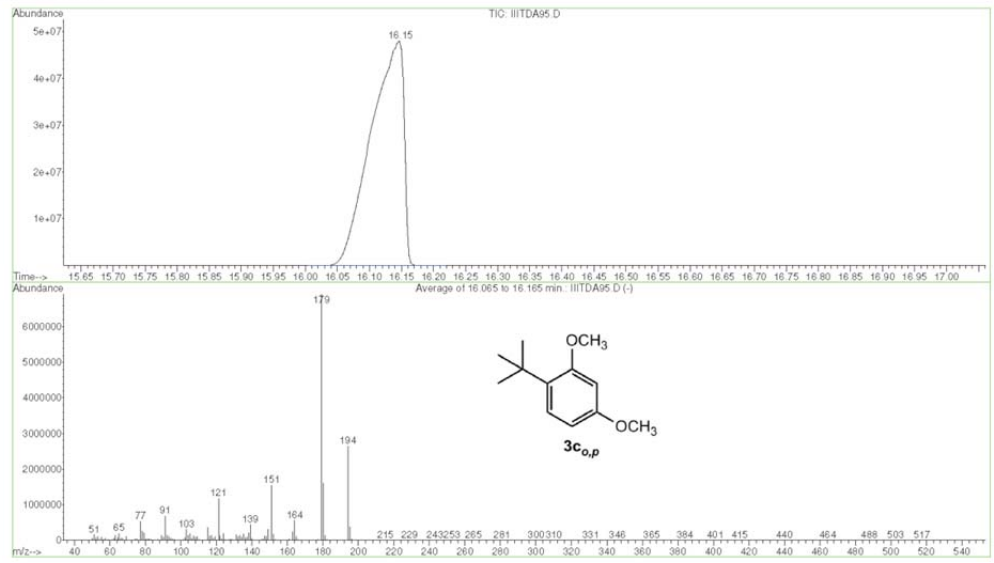


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\111TDA95.D
 Operator :
 Acquired : 24 Jul 2012 23:17 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 17

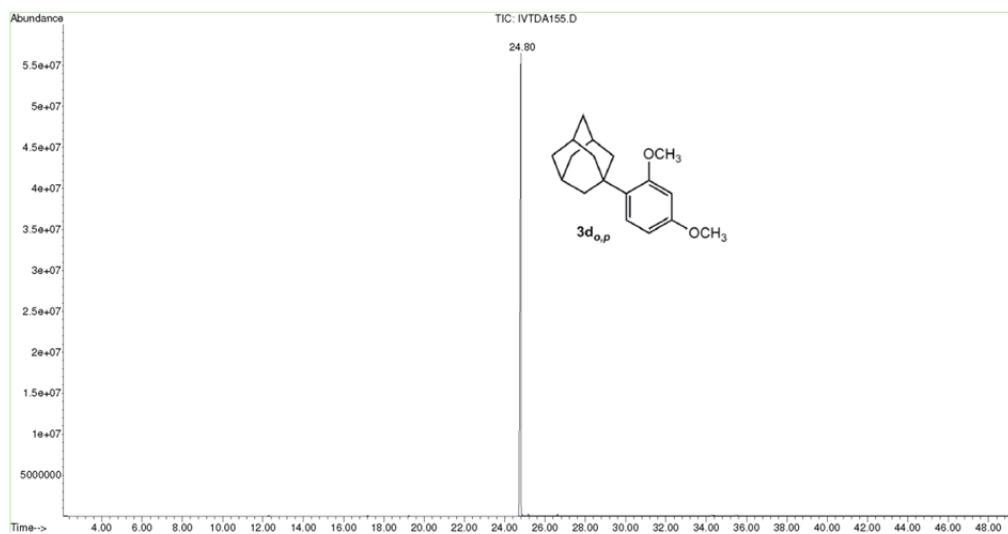
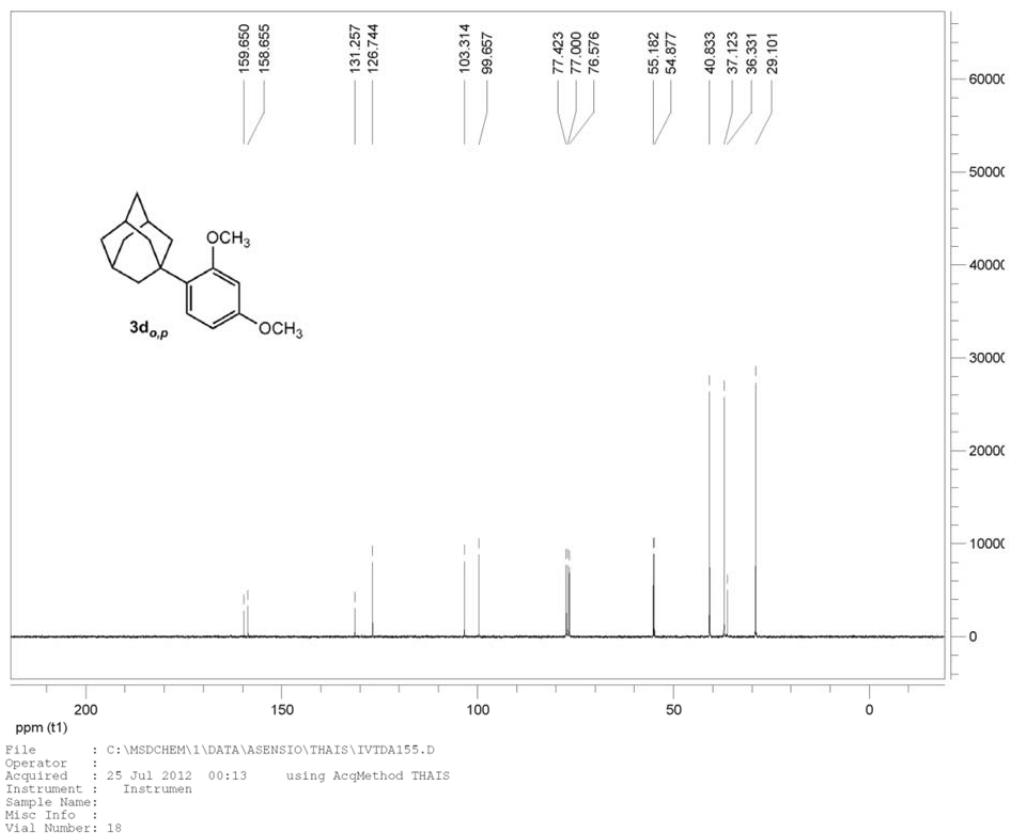


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\111TDA95.D
 Operator :
 Acquired : 24 Jul 2012 23:17 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 17

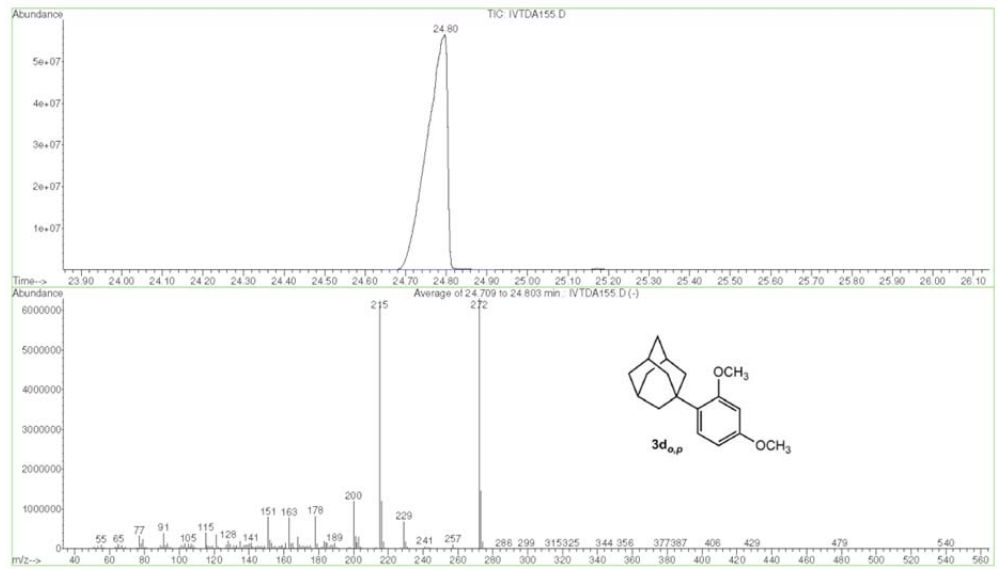


Material Suplementario

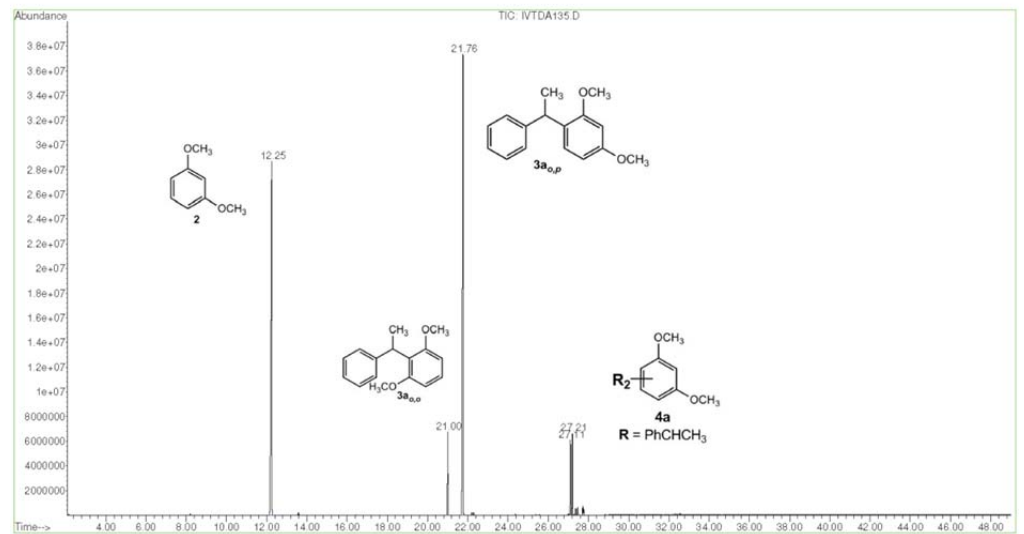
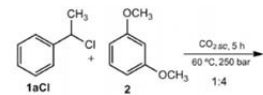


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\IVTDA155.D
 Operator :
 Acquired : 25 Jul 2012 00:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 18



File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA135.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2012 17:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 7



Material Suplementario

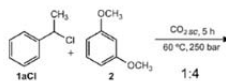
Area Percent Report

Data File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA135.D Vial: 7
 Acq On : 24 May 2012 17:13 Operator:
 Sample : Inst : Instrumen
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\MSDCHEM\1\METHODS\THAIS.M (Chemstation Integrator)
 Title :

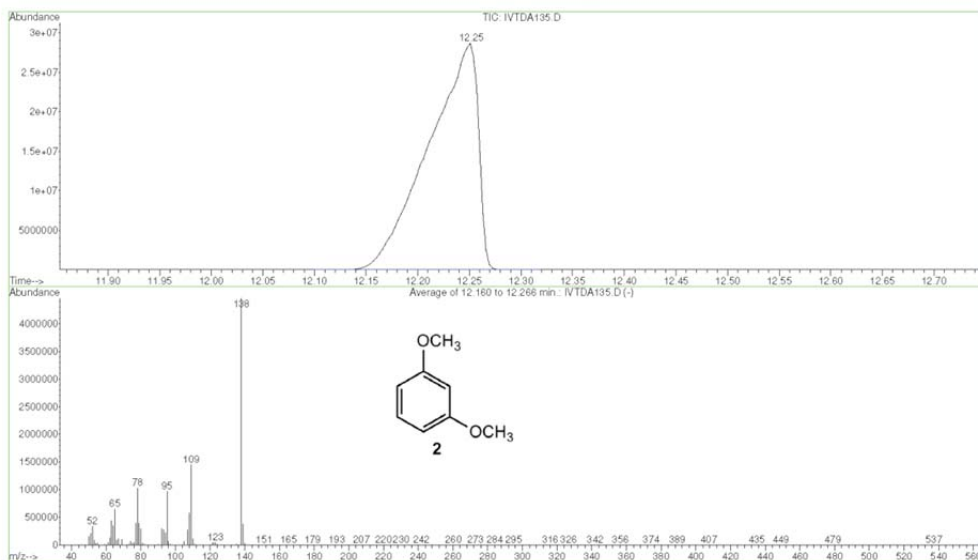
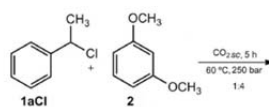
Signal : TIC



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	12.251	3312	3362	3384	BB 2	28310236	946956946	100.00%	42.675%
2	21.001	6231	6255	6275	BB	6754767	115112790	12.16%	5.188%
3	21.763	6468	6507	6538	BB 2	37336301	938546140	99.11%	42.296%
4	27.108	8257	8274	8291	EV 2	6056407	105327374	11.12%	4.747%
5	27.208	8291	8307	8320	VB	6571597	113069130	11.94%	5.095%

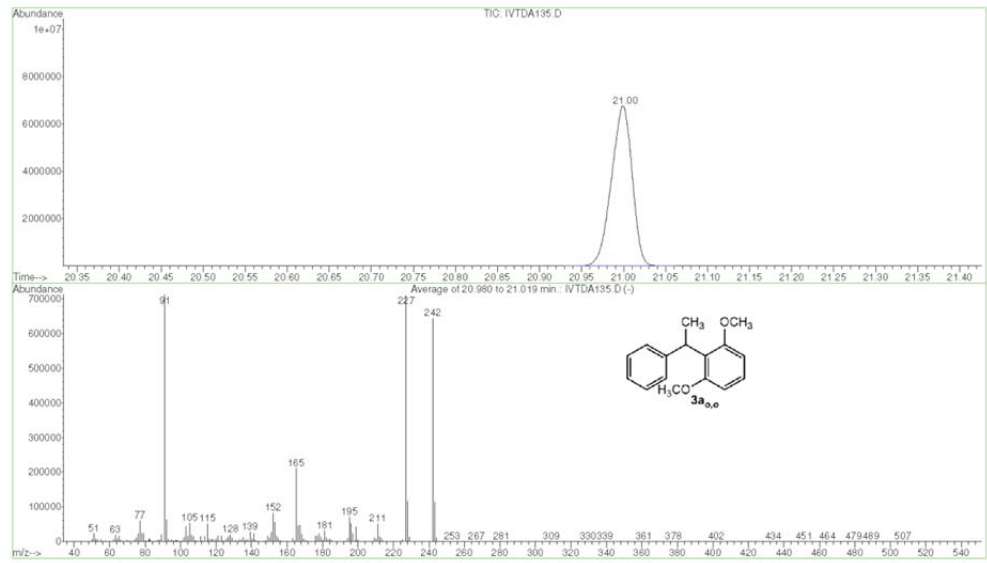
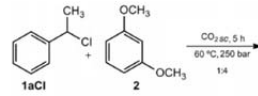
Sum of corrected areas: 2219012381

File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA135.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2012 17:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 7

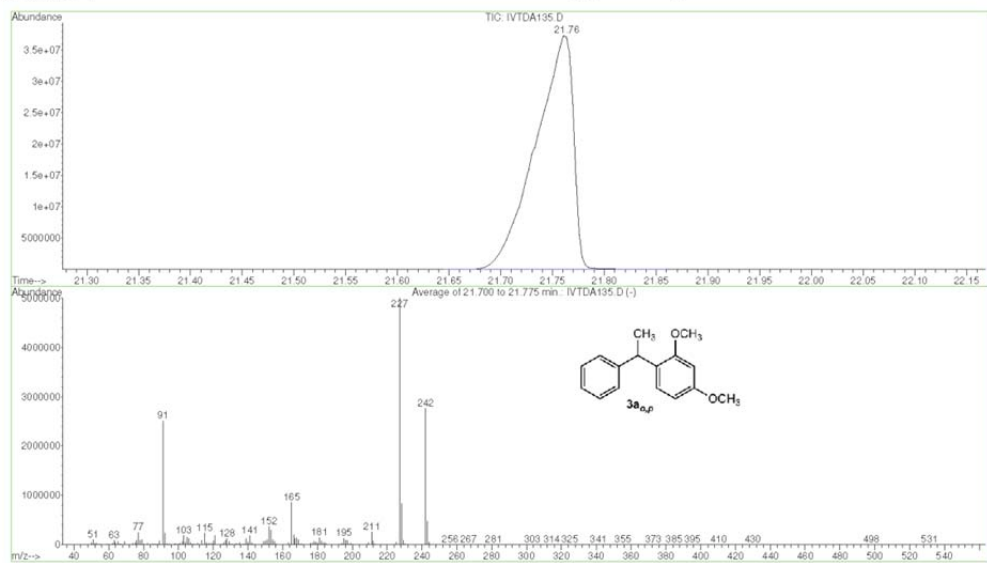
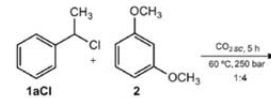


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA135.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2012 17:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 7

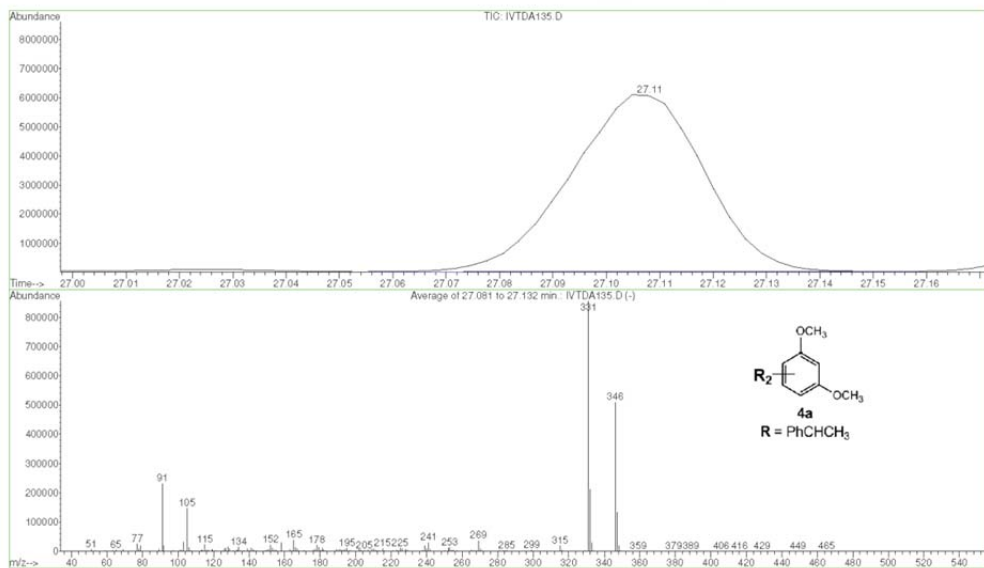
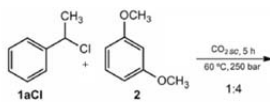


File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA135.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2012 17:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 7

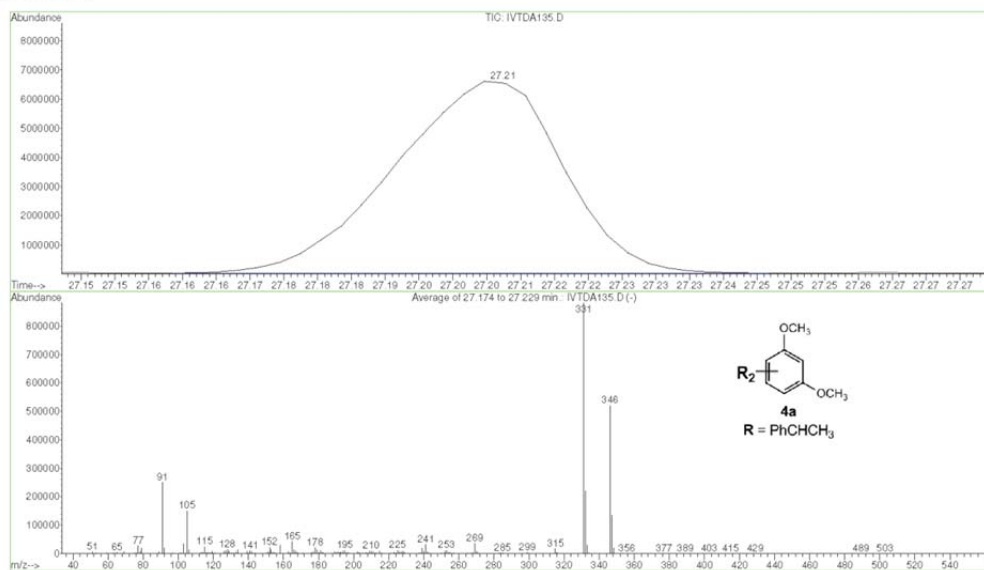
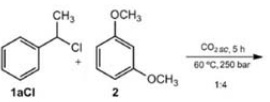


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA135.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2012 17:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 7

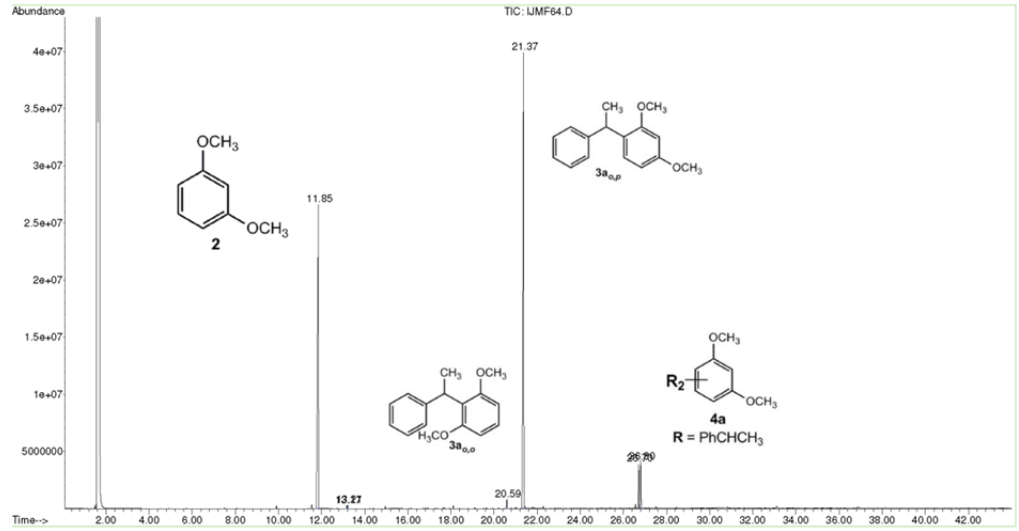
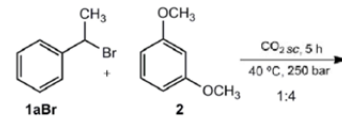


File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA135.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2012 17:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 7

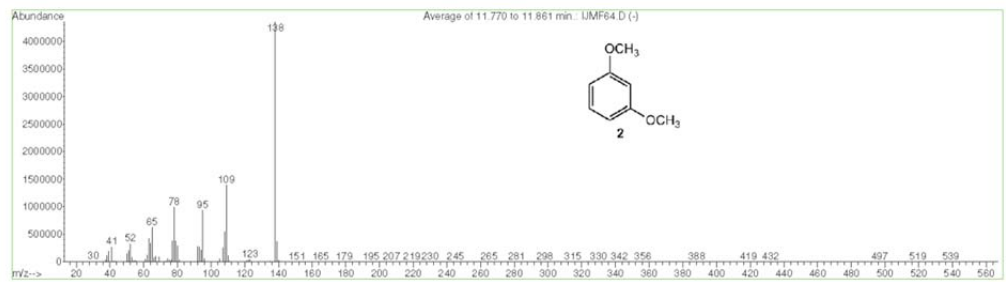
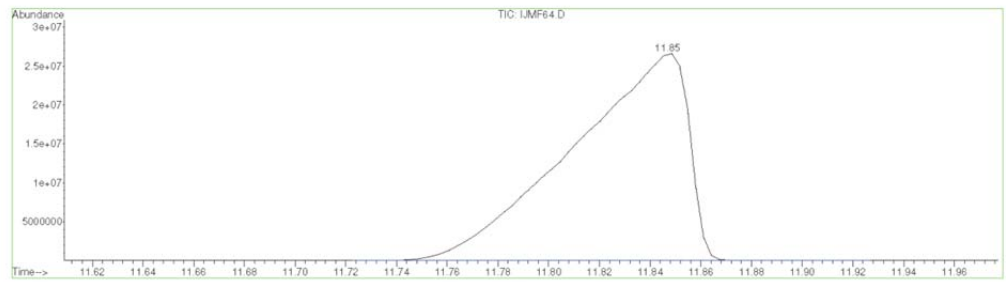
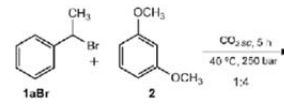


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAUME\IJMF64.D
 Operator :
 Acquired : 22 May 2012 17:50 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 6

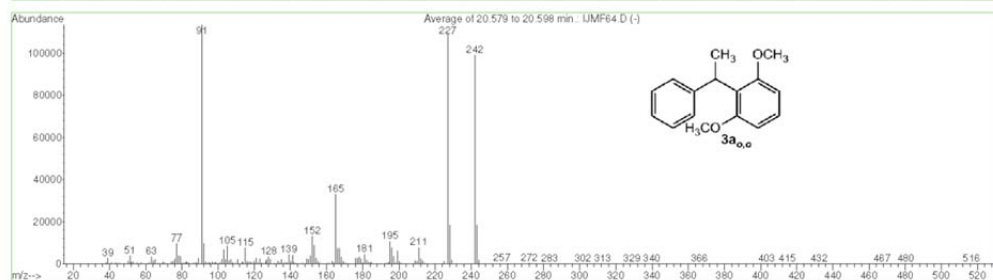
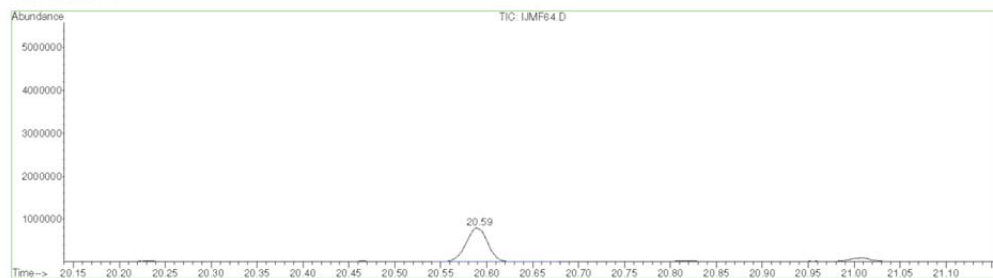
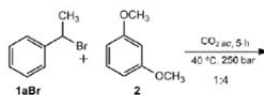


File : D:\ASENSIO\JAUME\IJMF64.D
 Operator :
 Acquired : 22 May 2012 17:50 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 6

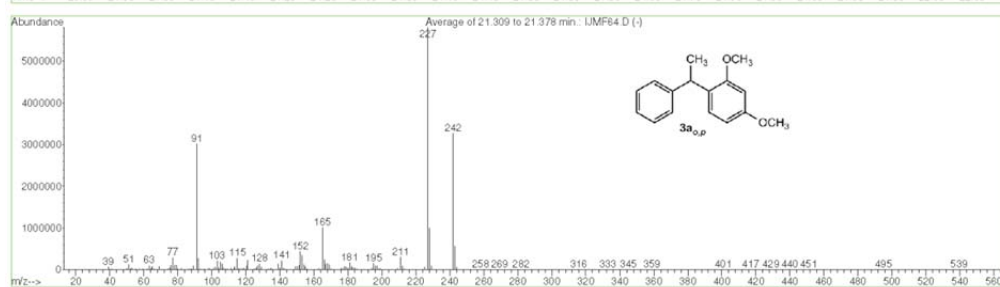
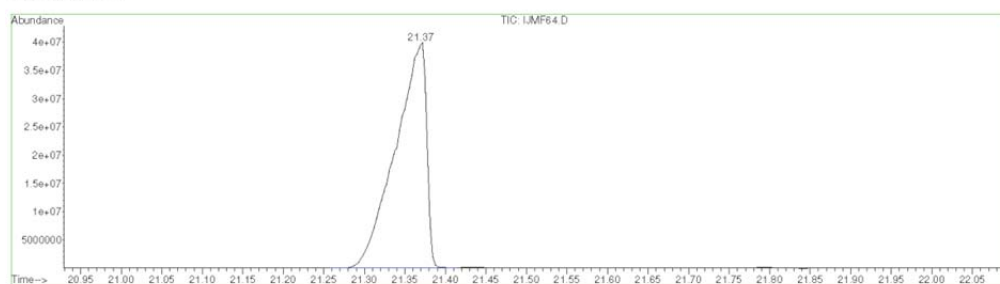
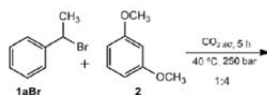


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAUME\IJMF64.D
 Operator :
 Acquired : 22 May 2012 17:50 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6

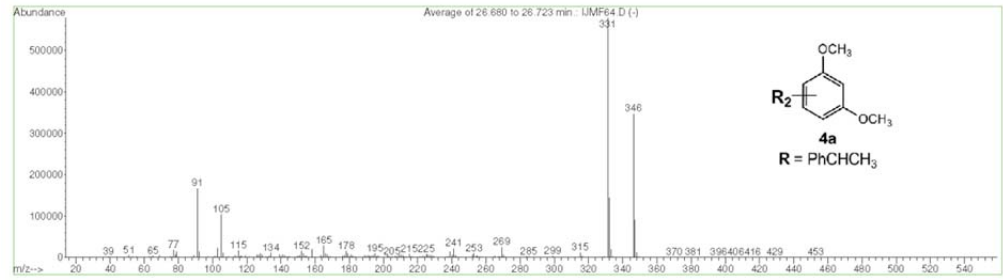
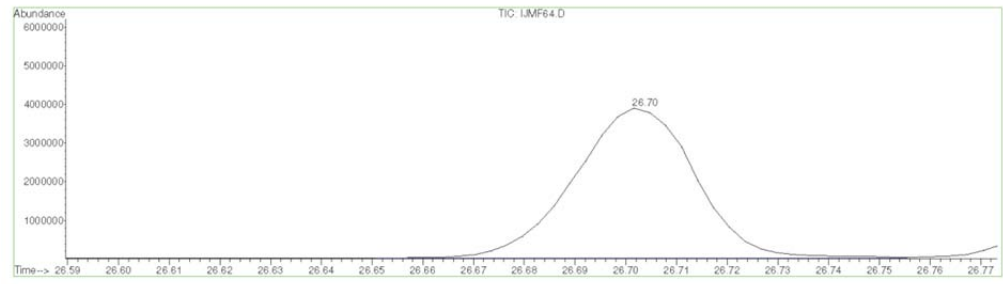
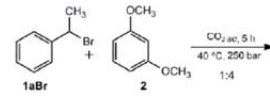


File : D:\ASENSIO\JAUME\IJMF64.D
 Operator :
 Acquired : 22 May 2012 17:50 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6

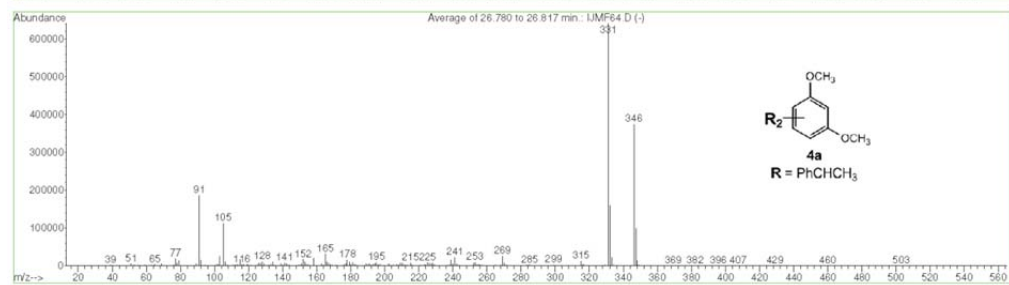
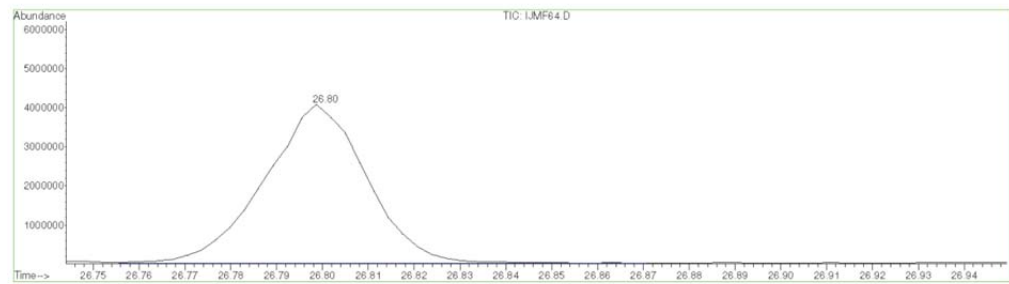
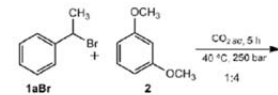


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAUME\IJMF64.D
 Operator :
 Acquired : 22 May 2012 17:50 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 6

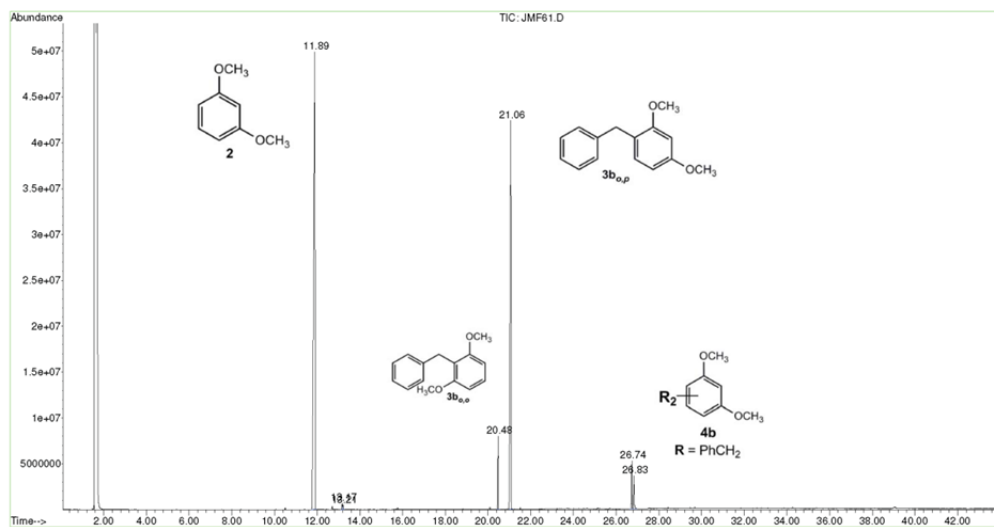
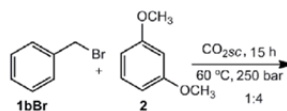


File : D:\ASENSIO\JAUME\IJMF64.D
 Operator :
 Acquired : 22 May 2012 17:50 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 6

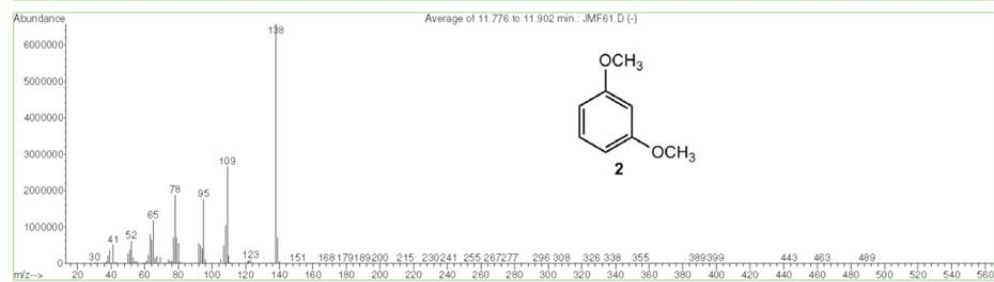
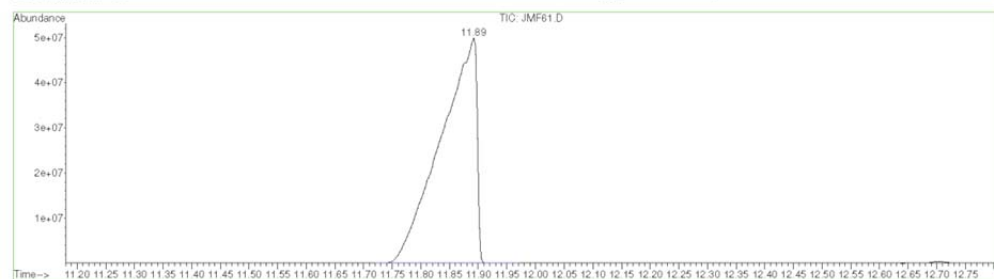
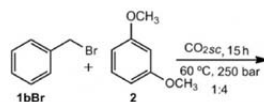


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAUME\JMF61.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2012 22:49 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 18

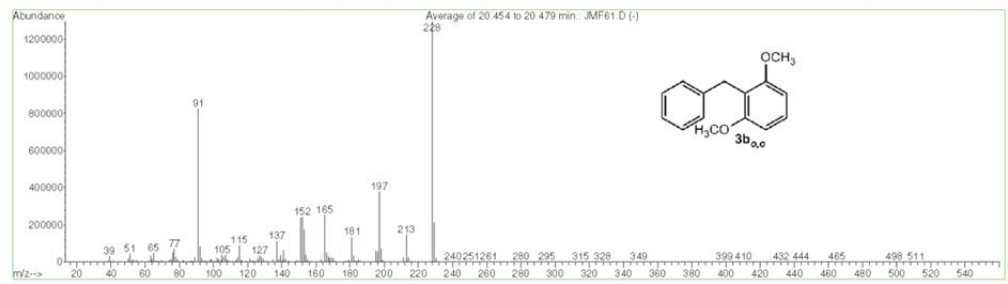
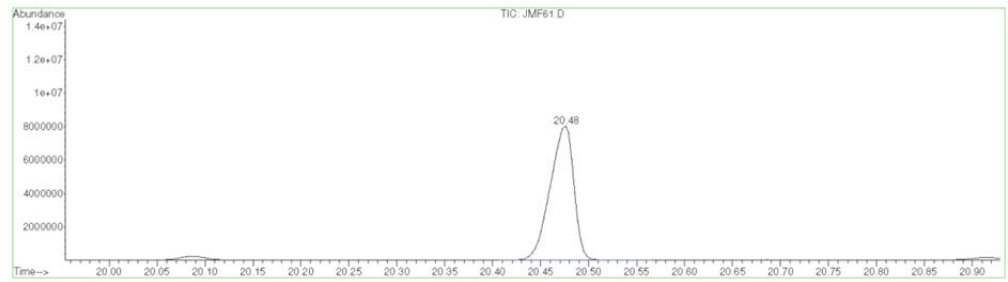
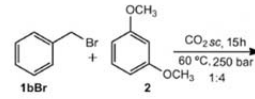


File : D:\ASENSIO\JAUME\JMF61.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2012 22:49 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 18

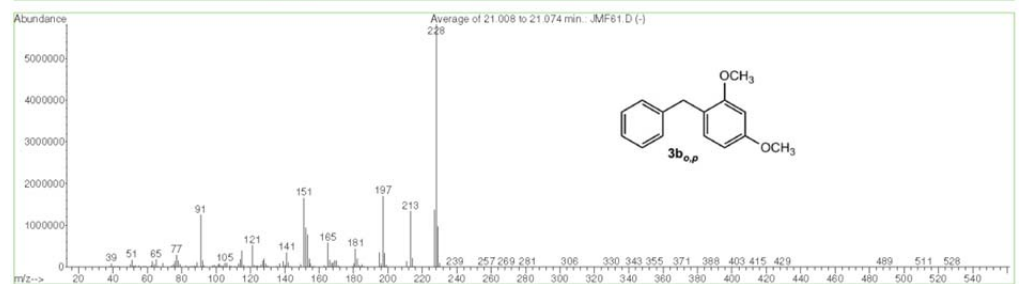
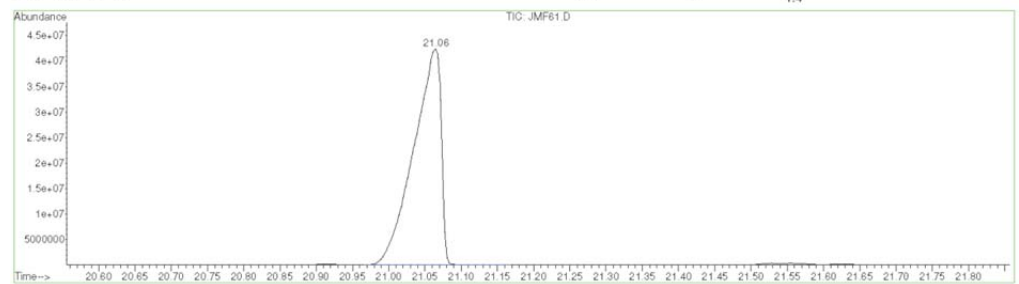
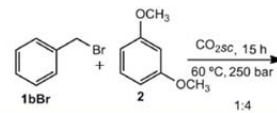


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAUME\JMF61.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2012 22:49 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 18

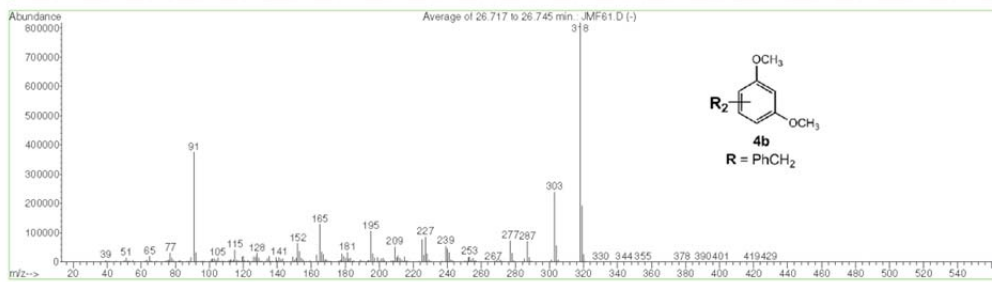
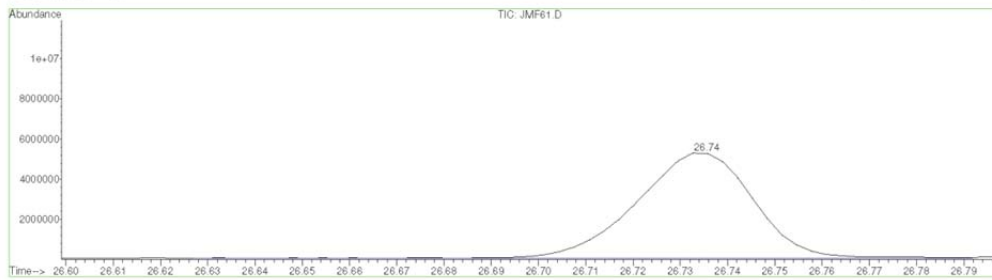
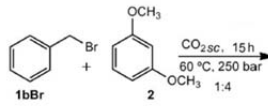


File : D:\ASENSIO\JAUME\JMF61.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2012 22:49 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 18

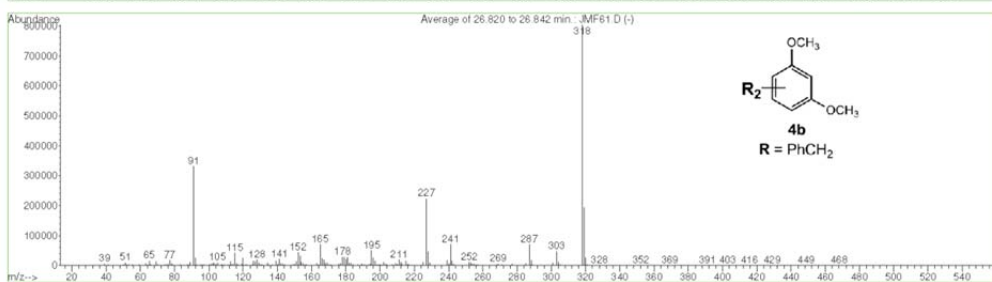
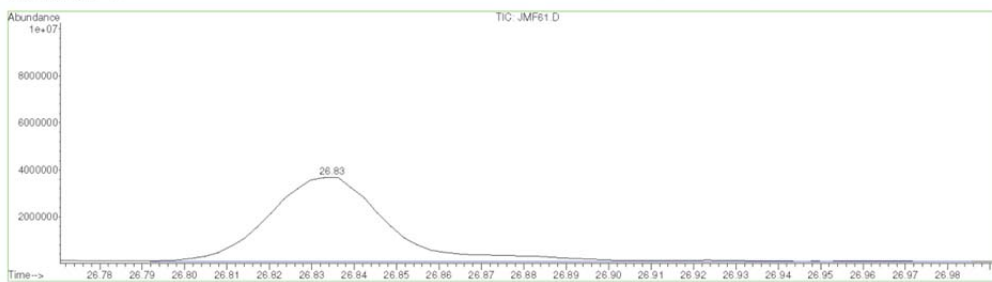
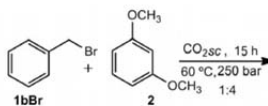


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAUME\JMF61.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2012 22:49 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 18

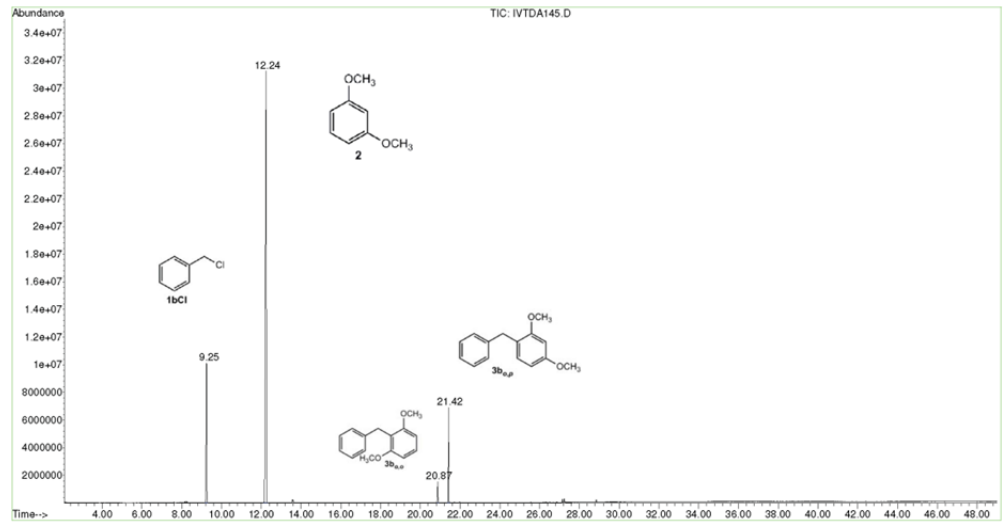
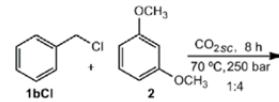


File : D:\ASENSIO\JAUME\JMF61.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2012 22:49 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 18

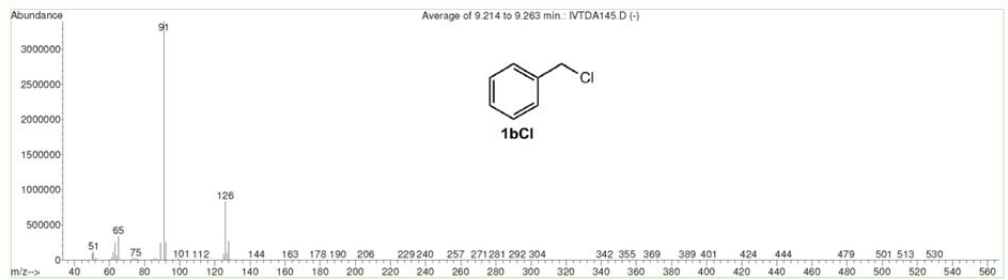
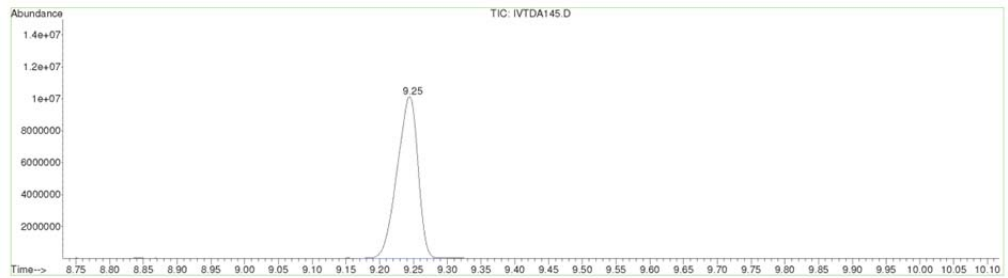
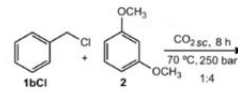


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA145.D
 Operator :
 Acquired : 18 May 2012 12:07 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 40

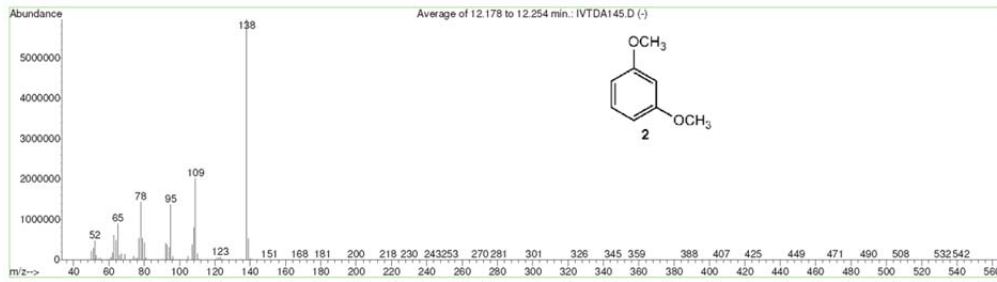
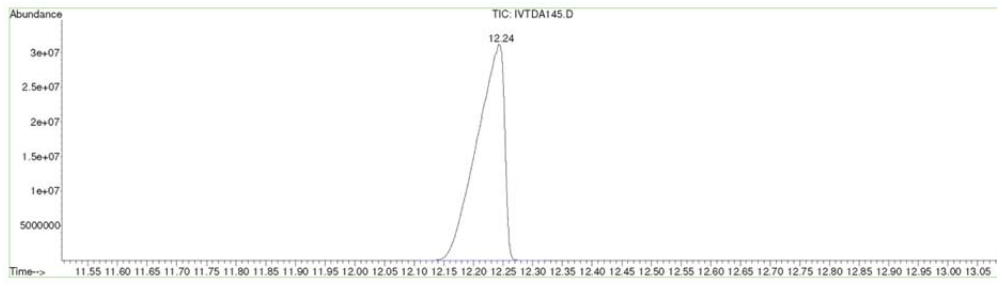
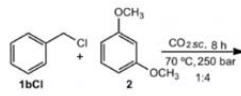


File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA145.D
 Operator :
 Acquired : 18 May 2012 12:07 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 40

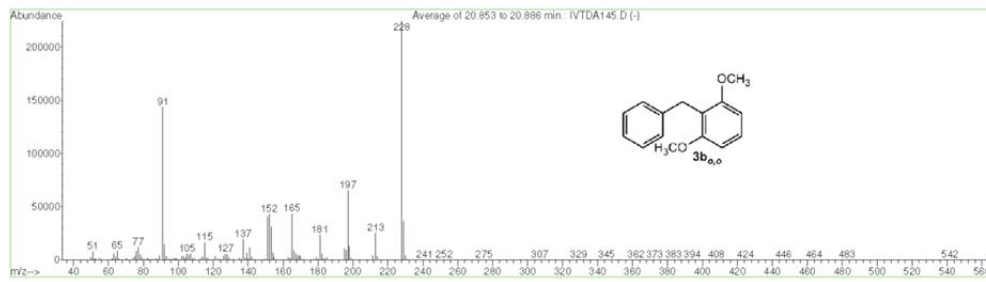
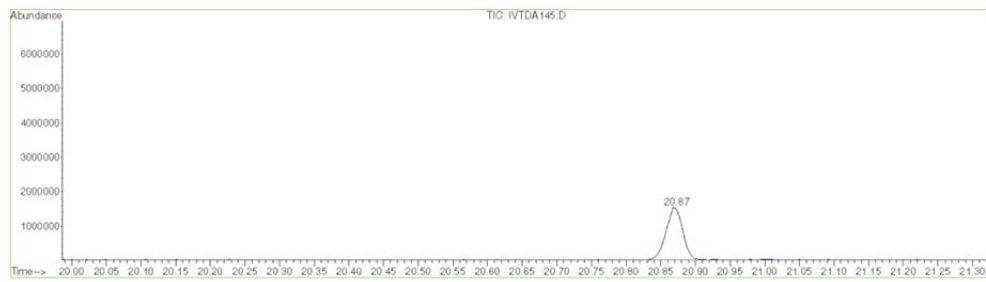
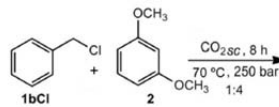


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA145.D
 Operator :
 Acquired : 18 May 2012 12:07 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 40

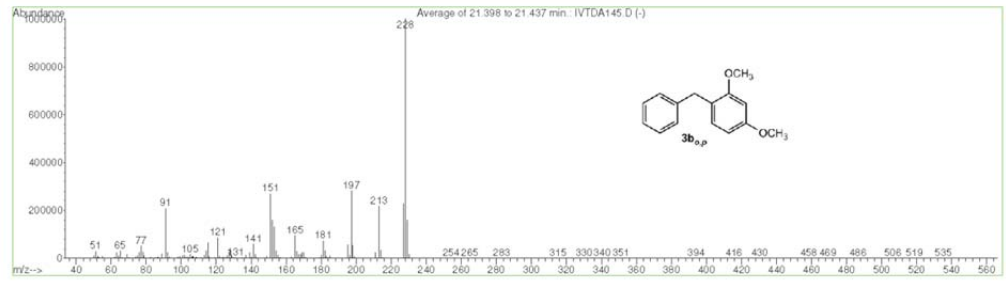
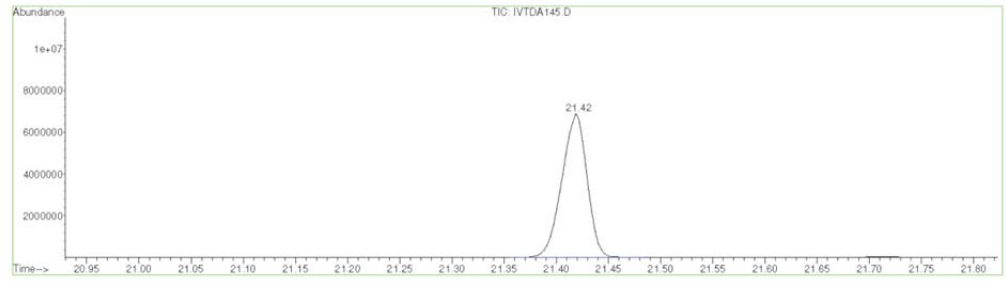
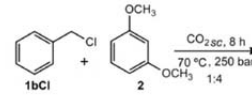


File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA145.D
 Operator :
 Acquired : 18 May 2012 12:07 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 40

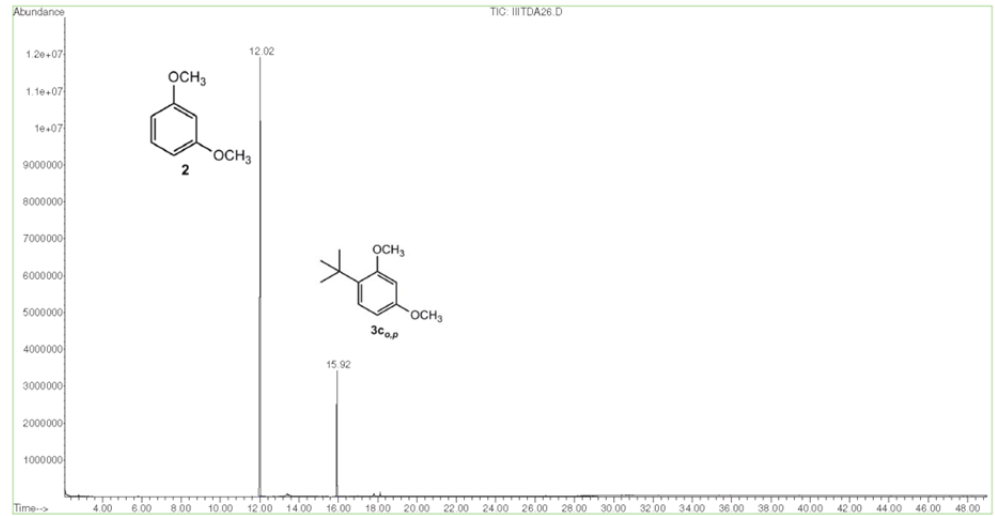
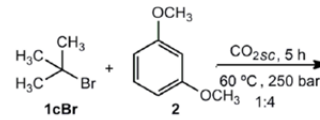


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\IVTDA145.D
 Operator :
 Acquired : 18 May 2012 12:07 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 40

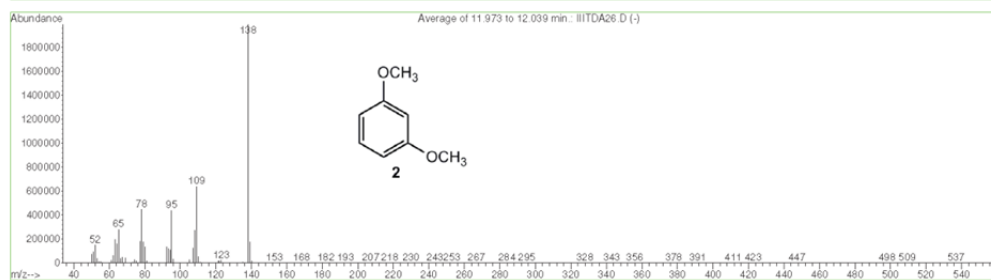
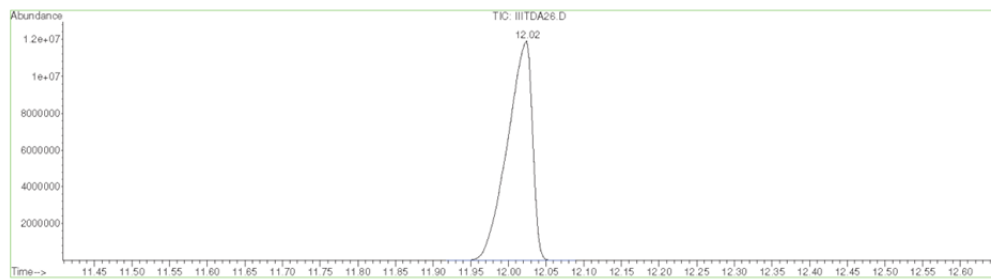
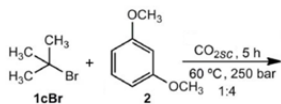


File : D:\ASENSIO\THAIS\IIIITDA26.D
 Operator :
 Acquired : 7 Oct 2011 14:11 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : IIII-TDA-26
 Misc Info :
 Vial Number: 9

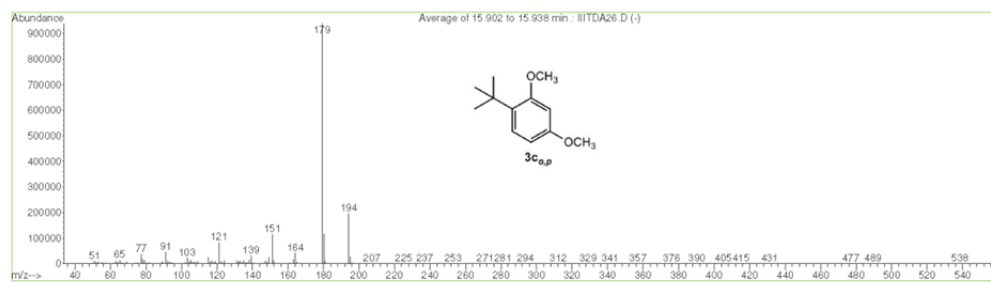
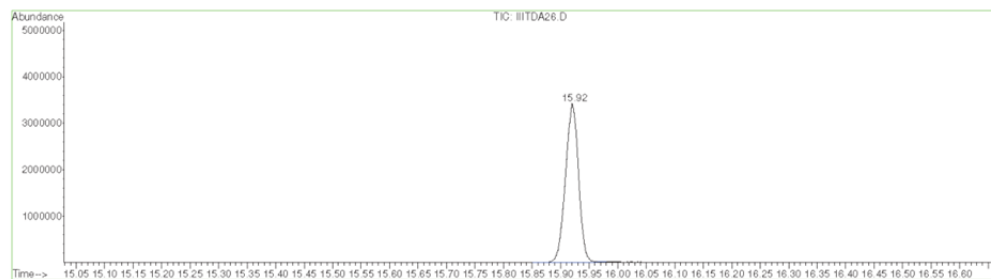
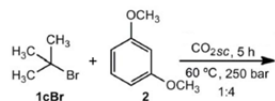


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\IIITDA26.D
 Operator :
 Acquired : 7 Oct 2011 14:11 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: III-TDA-26
 Misc Info :
 Vial Number: 9

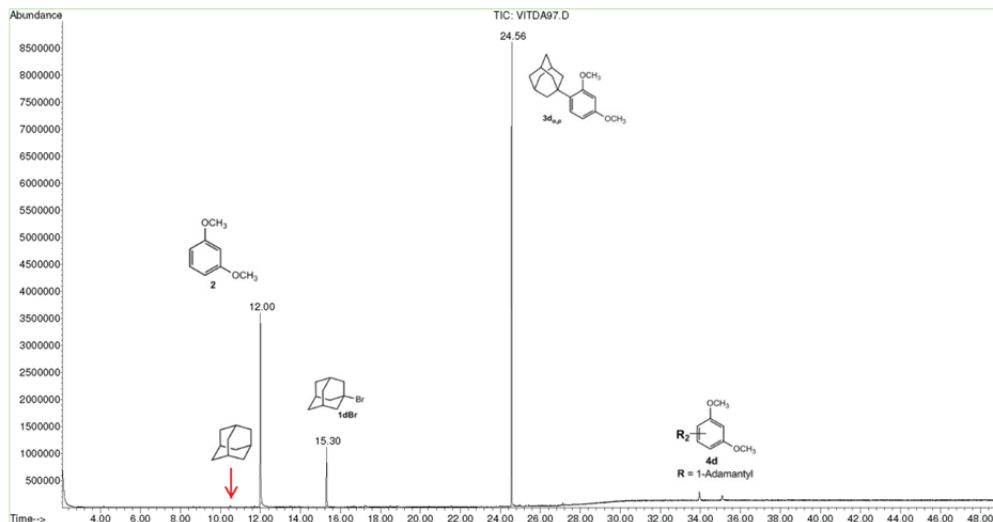
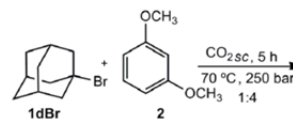


File : D:\ASENSIO\THAIS\IIITDA26.D
 Operator :
 Acquired : 7 Oct 2011 14:11 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: III-TDA-26
 Misc Info :
 Vial Number: 9

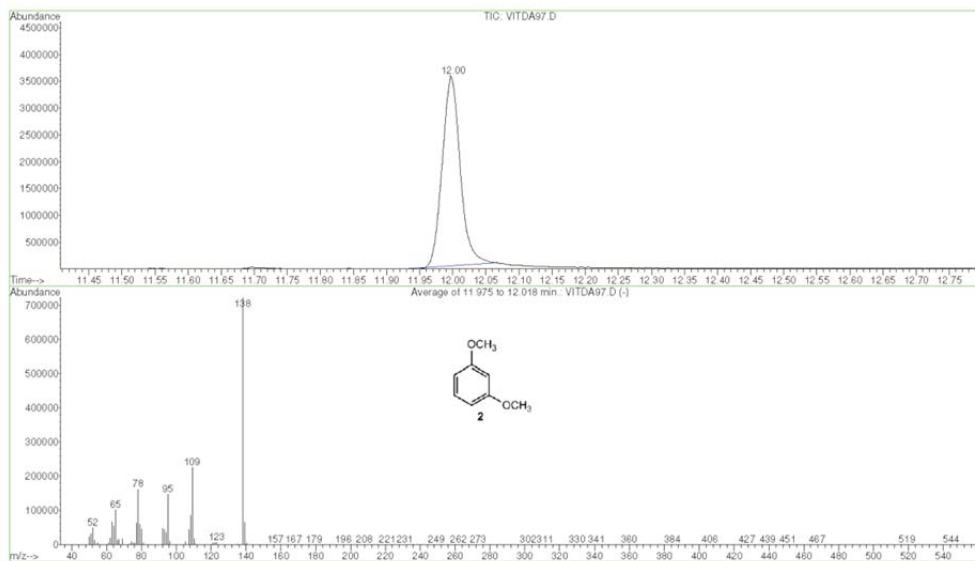
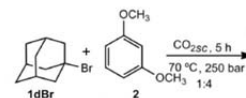


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VTIDA97.D
 Operator :
 Acquired : 13 Feb 2013 16:48 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 63

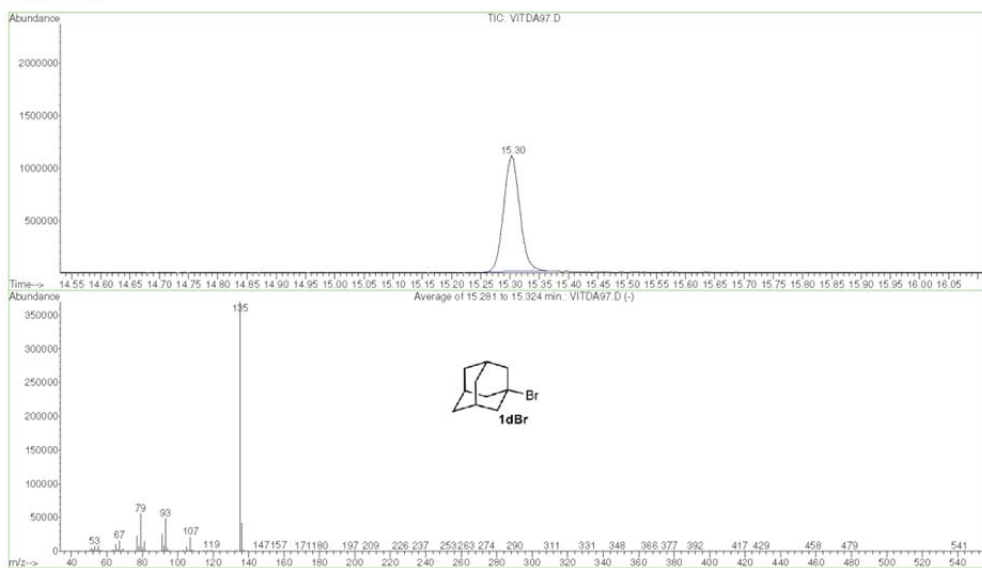
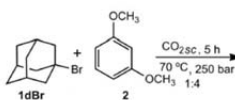


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VTIDA97.D
 Operator :
 Acquired : 13 Feb 2013 16:48 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 63

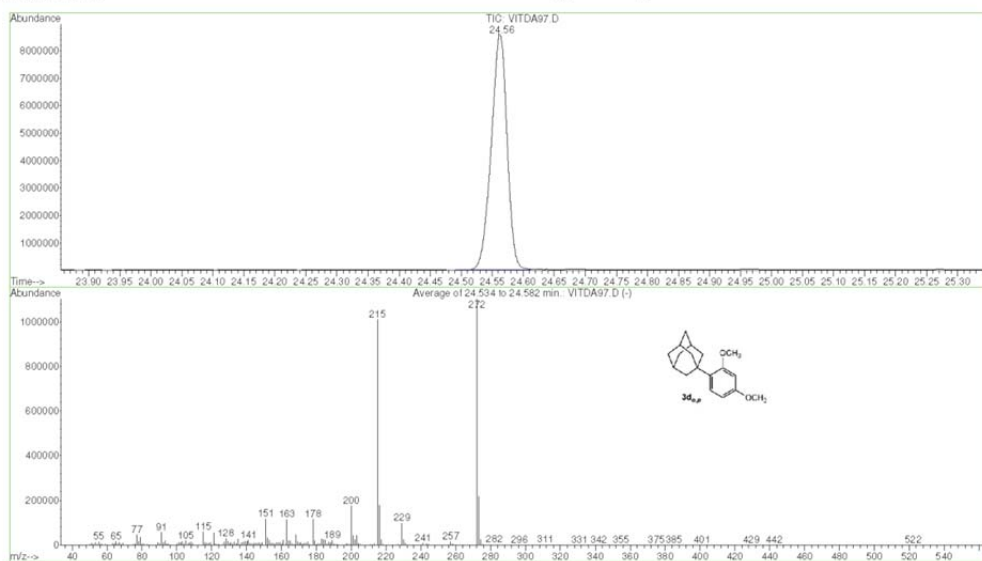
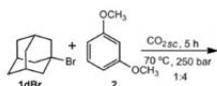


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA97.D
 Operator :
 Acquired : 13 Feb 2013 16:48 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 63

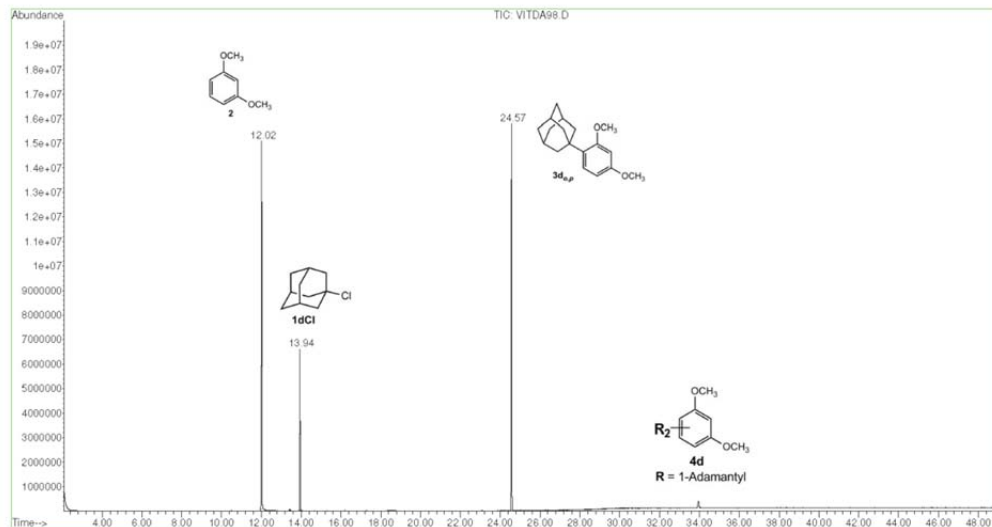
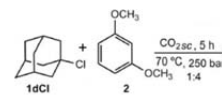


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA97.D
 Operator :
 Acquired : 13 Feb 2013 16:48 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 63



Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA98.D
 Operator :
 Acquired : 13 Feb 2013 17:44 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 64



Area Percent Report

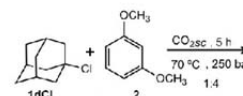
Data File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA98.D Vial: 64
 Acq On : 13 Feb 2013 17:44 Operator:
 Sample : Inst : Instrumen
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\MSDCHEM\1\METHODS\THAIS.M (Chemstation Integrator)
 Title :

Signal : TIC

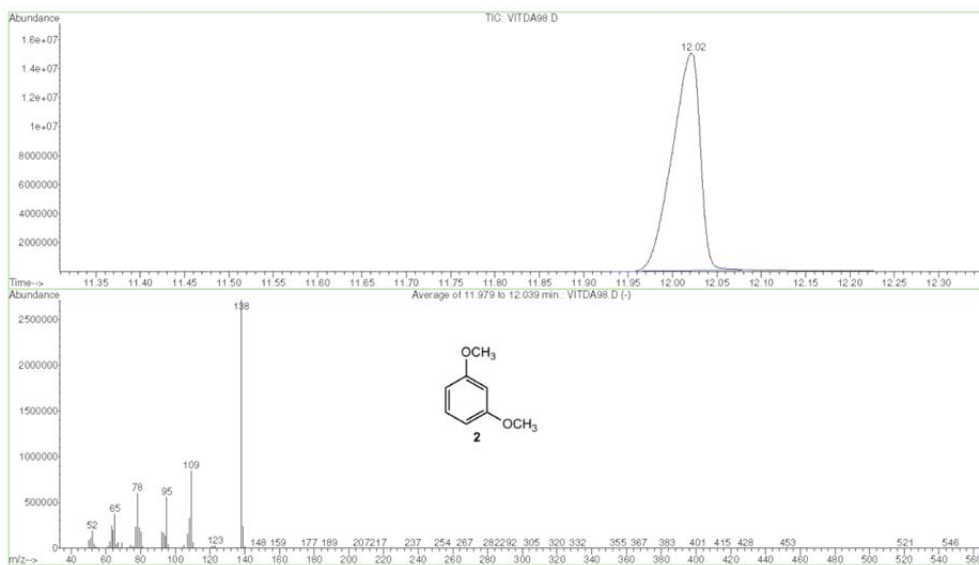
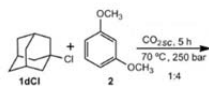
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	12.021	3257	3286	3308	BB	15026904	328696715	100.00%	43.908%
2	13.939	3899	3920	3942	BB	6564455	123076300	37.44%	16.441%
3	24.570	7407	7435	7457	BB	15686562	296824320	90.30%	39.651%



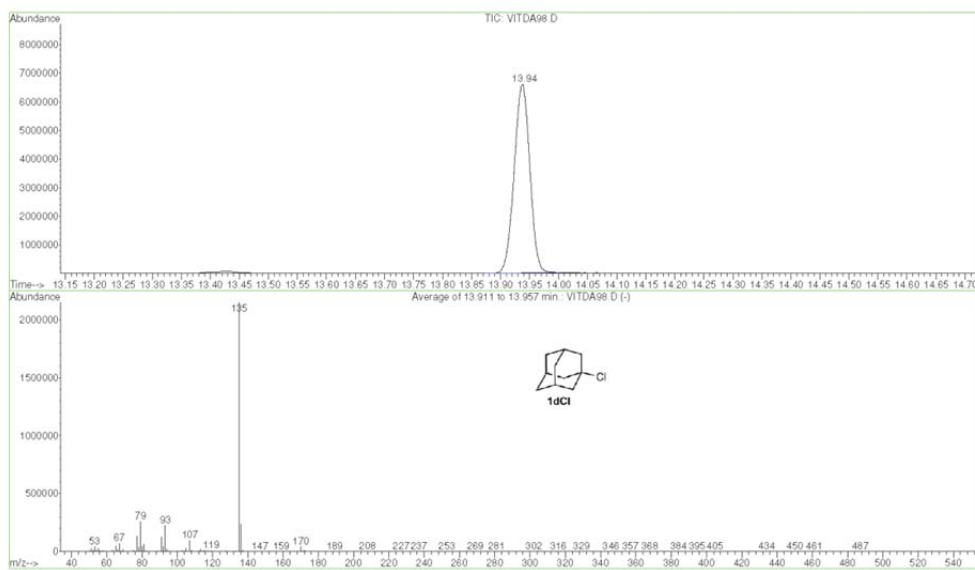
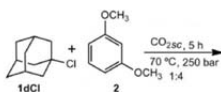
Sum of corrected areas: 748597334

Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA98.D
 Operator :
 Acquired : 13 Feb 2013 17:44 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 64



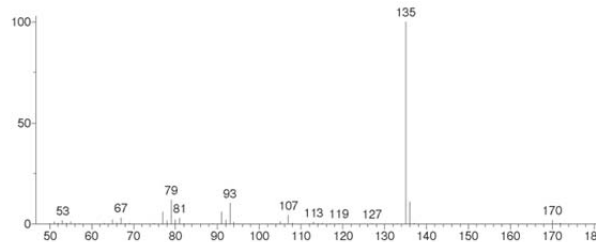
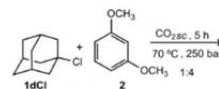
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA98.D
 Operator :
 Acquired : 13 Feb 2013 17:44 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 64



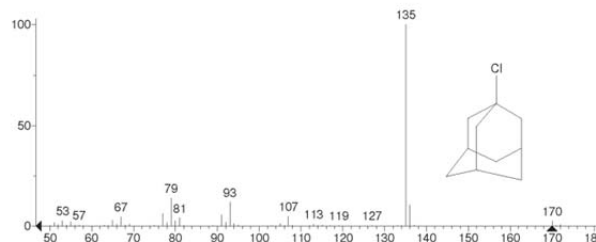
Material Suplementario

** Search Report Page 1 of 1 **

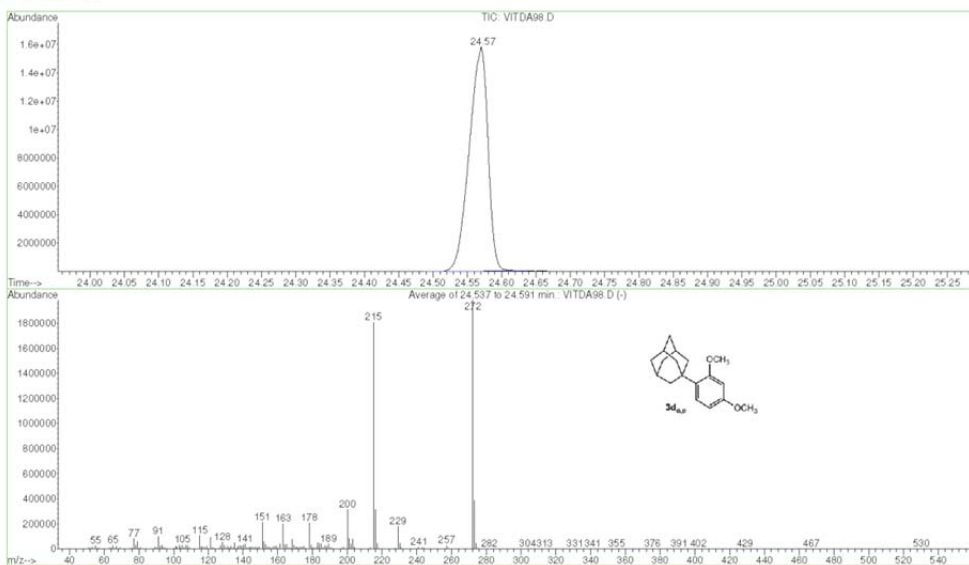
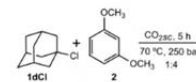
Unknown: Average of 13.911 to 13.957 min.: VITDA98.D
Compound in Library Factor = 101



Hit 1 : Adamantane, 1-chloro-
C10H15Cl; MF: 956; RMF: 956; Prob 35.0%; CAS: 935-56-8; Lib: replib; ID: 18116.

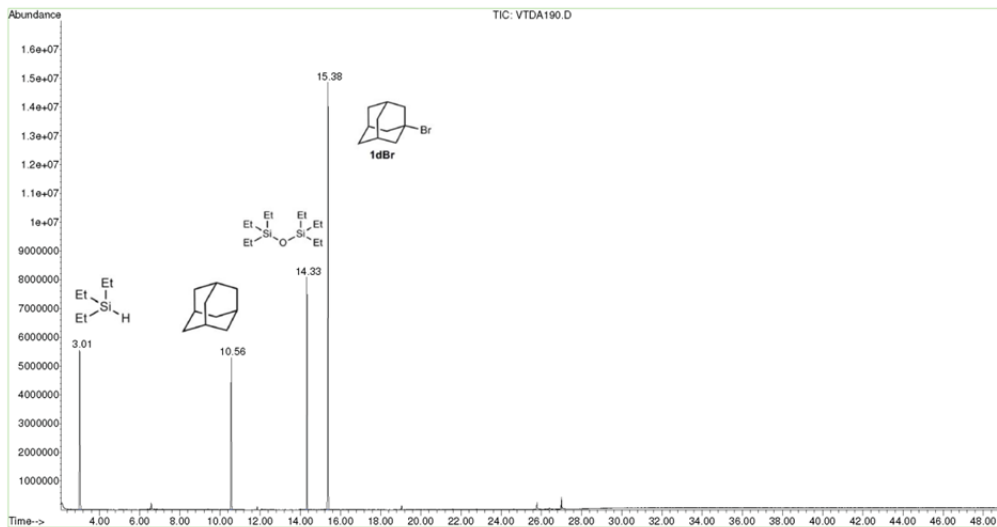
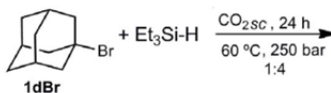


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA98.D
Operator :
Acquired : 13 Feb 2013 17:44 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number : 64



Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\VTDA190.D
 Operator :
 Acquired : 29 Oct 2012 10:53 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6



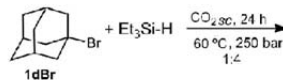
Area Percent Report

Data File : D:\ASENSIO\THAIS\VTDA190.D Vial: 6
 Acq On : 29 Oct 2012 10:53 Operator:
 Sample : Inst : Instrumen
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\MSDCHEM\1\METHODS\THAIS.M (Chemstation Integrator)
 Title :

Signal : TIC

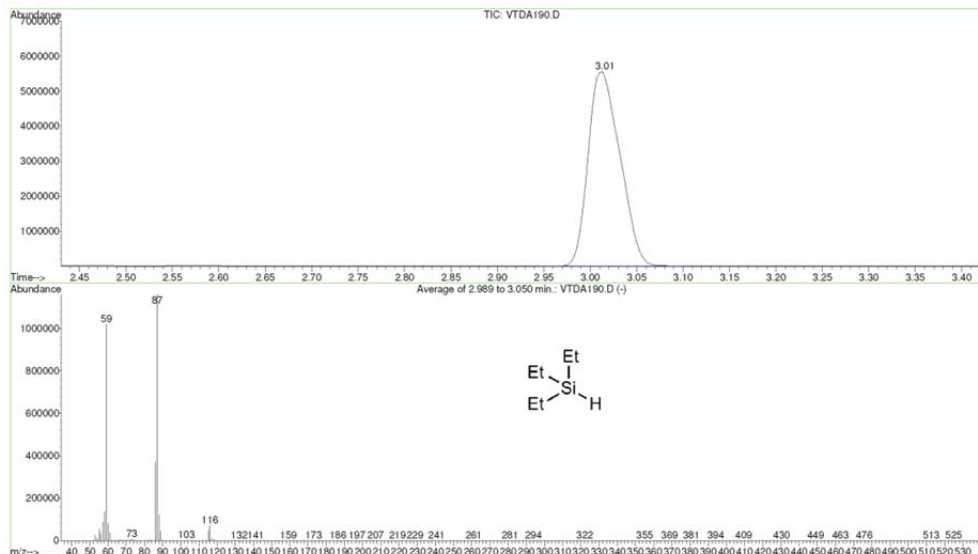
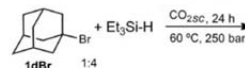


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.013	286	308	336	BB	5545036	131288966	43.98%	19.800%
2	10.560	2776	2803	2829	BB	5271486	105331671	35.28%	15.885%
3	14.329	4025	4049	4068	BB	8024089	127943174	42.86%	19.295%
4	15.378	4369	4396	4421	BB	14795200	298517453	100.00%	45.020%

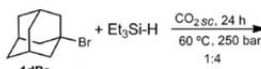
Sum of corrected areas: 663081264

Material Suplementario

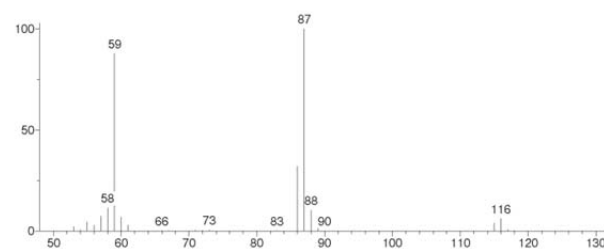
File : D:\ASENSIO\THAIS\VTDA190.D
 Operator :
 Acquired : 29 Oct 2012 10:53 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 6



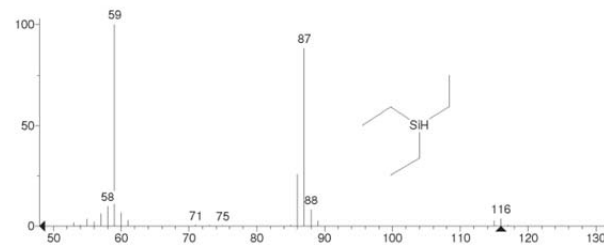
** Search Report Page 1 of 1 **



Unknown: Average of 2.992 to 3.044 min.: VTDA190.D
 Compound in Library Factor = 614

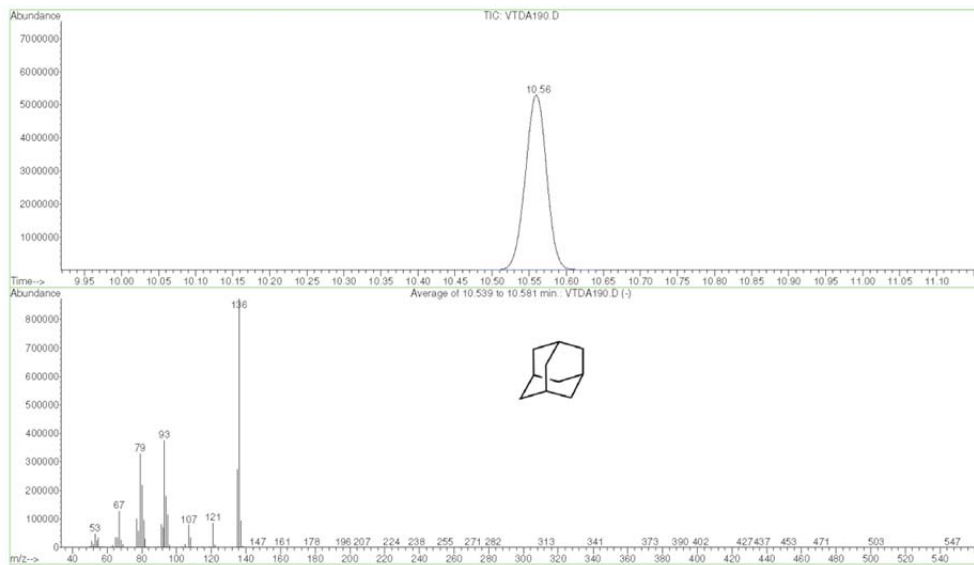
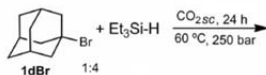


Hit 1 : Silane, triethyl-
 C6H16Si; MF: 975; RMF: 977; Prob 96.6%; CAS: 617-86-7; Lib: wiley7n; ID: 16937.

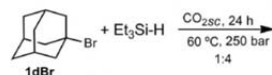


Material Suplementario

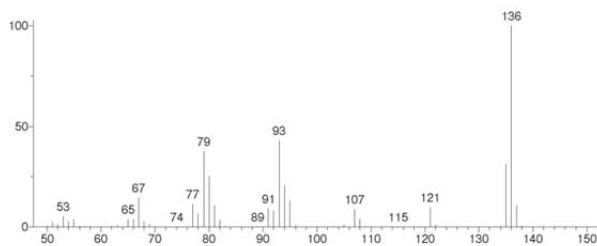
File : D:\ASENSIO\THAIS\VTDA190.D
 Operator :
 Acquired : 29 Oct 2012 10:53 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6



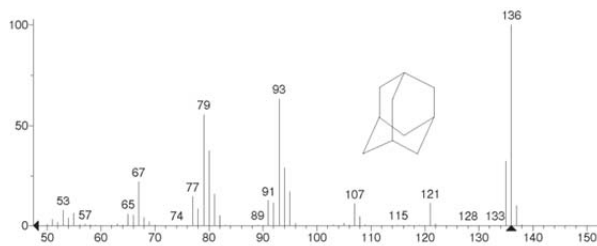
** Search Report Page 1 of 1 **



Unknown: Average of 10.539 to 10.581 min.: VTDA190.D
 Compound in Library Factor = 251



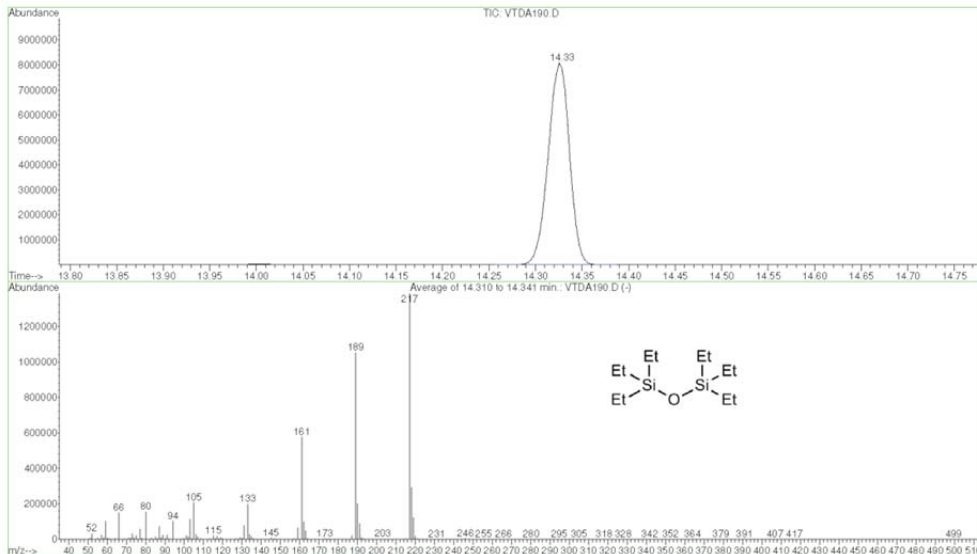
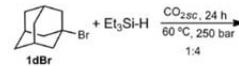
Hit 1 : Adamantane
 C10H16; MF: 968; RMF: 968; Prob 78.9%; CAS: 281-23-2; Lib: wiley7n; ID: 32294.



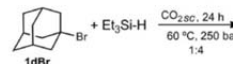
Hit 2 : 2,5-Methano-1H-indene, octahydro-
 C10H16; MF: 884; RMF: 884; Prob 7.41%; CAS: 19026-94-9; Lib: mainlib; ID: 86849.

Material Suplementario

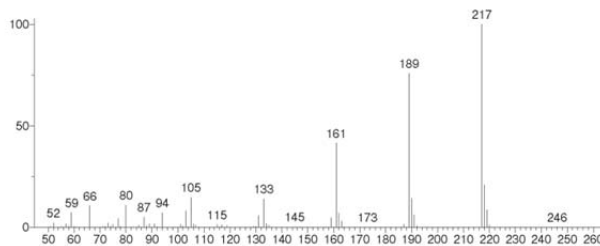
File : D:\ASENSIO\THAIS\VTDA190.D
 Operator :
 Acquired : 29 Oct 2012 10:53 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6



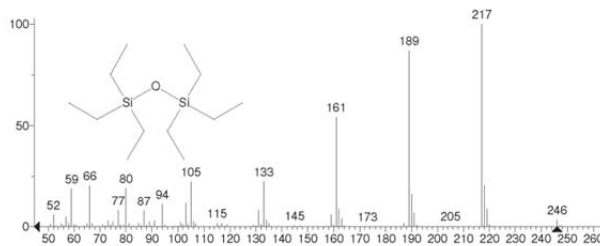
** Search Report Page 1 of 1 **



Unknown: Average of 14.310 to 14.341 min.: VTDA190.D
 Compound in Library Factor = 229

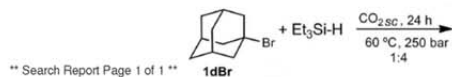
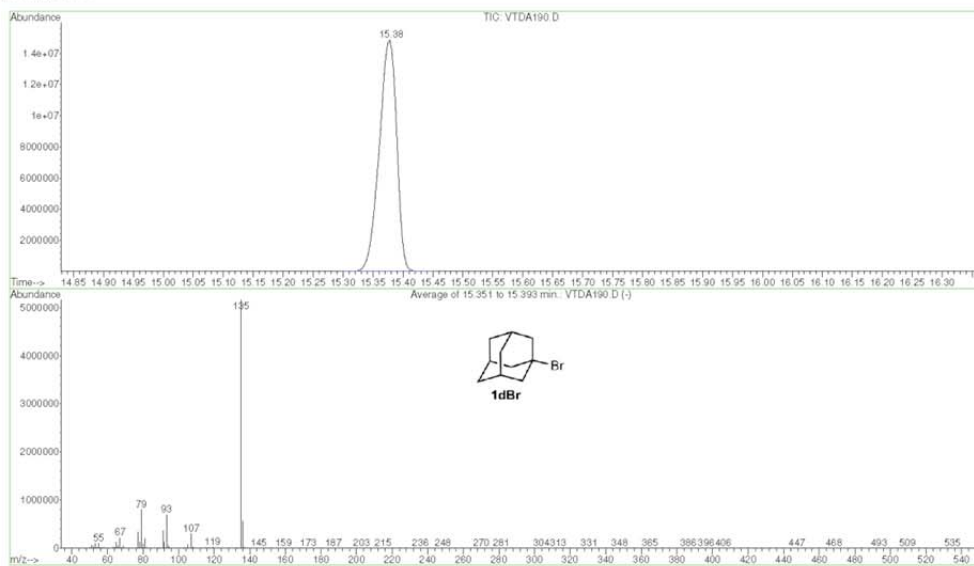
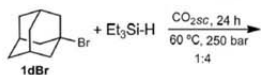


Hit 1 : Disiloxane, hexaethyl-
 C₁₂H₃₀O₂Si₂; MF: 927; RMF: 927; Prob 76.1%; CAS: 994-49-0; Lib: replib; ID: 24675.



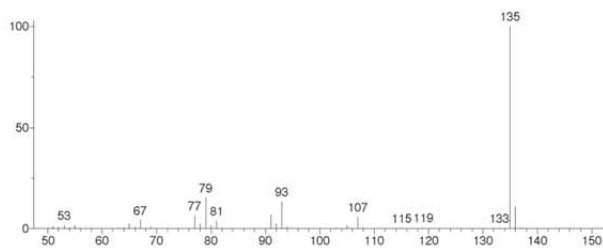
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\VTDA190.D
 Operator :
 Acquired : 29 Oct 2012 10:53 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6

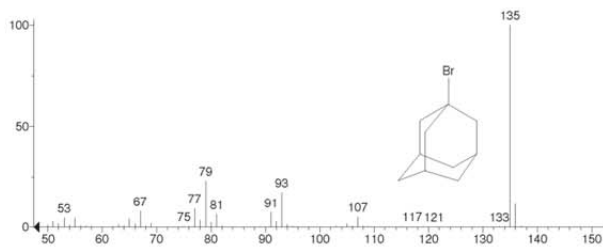


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 15.351 to 15.393 min.: VTDA190.D
 Compound in Library Factor = -110

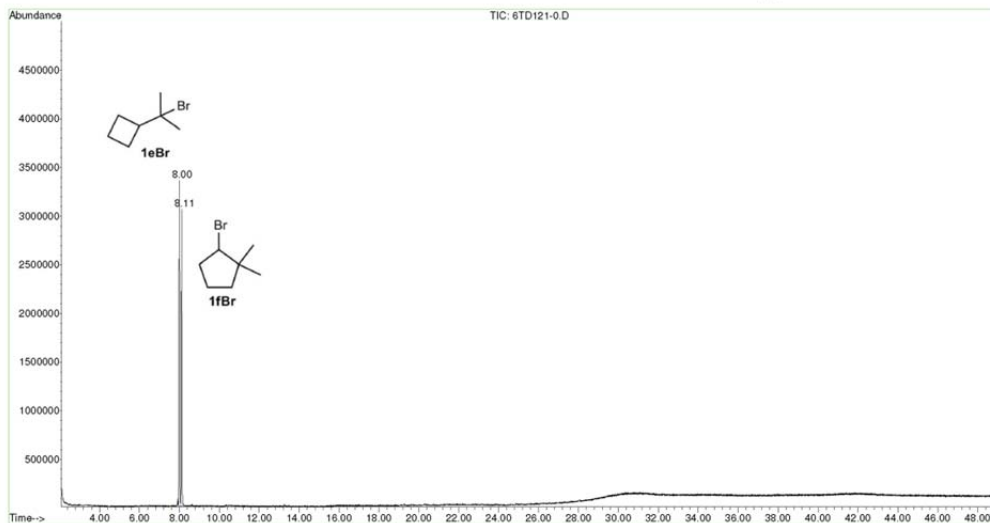
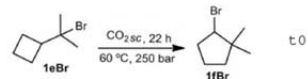


Hit 1 : 1-Bromoadamantane
 C10H15Br; MF: 948; RMF: 948; Prob 14.2%; CAS: 768-90-1; Lb: wiley7n; ID: 135395.



Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TD121-0.D
 Operator :
 Acquired : 27 Feb 2013 1:59 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : muestra VI-TDA-121 t 0
 Misc Info :
 Vial Number: 22



Area Percent Report

Data File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TD121-0.D Vial: 22
 Acq On : 27 Feb 2013 1:59 Operator:
 Sample : muestra VI-TDA-121 t 0 Inst : Instrumen
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\MSDCHEM\1\METHODS\THAIS.M (Chemstation Integrato
 Title :

Signal : TIC

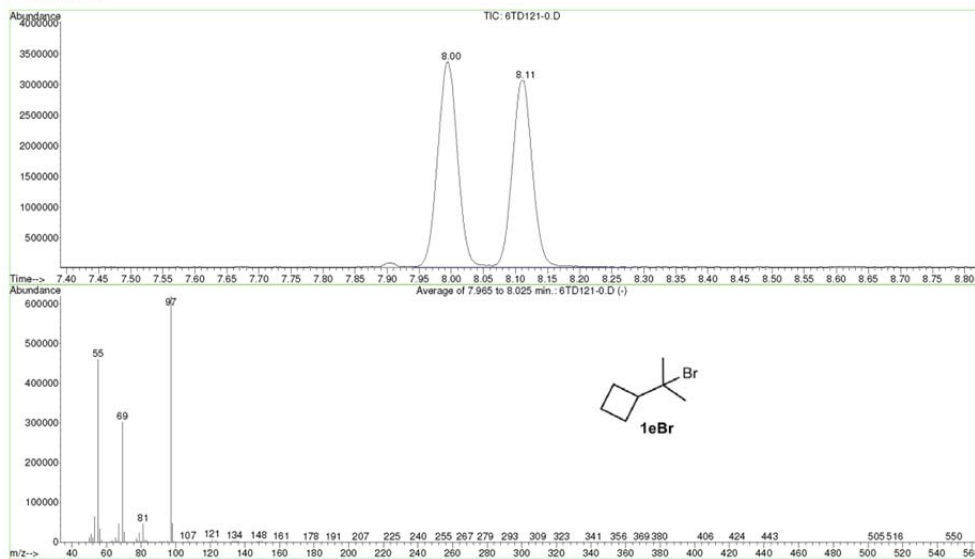
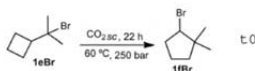


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	7.995	1937	1955	1978	VV	3340233	71933026	100.00%	52.119%
2	8.113	1978	1994	2050	VB	3049917	66084306	91.87%	47.881%

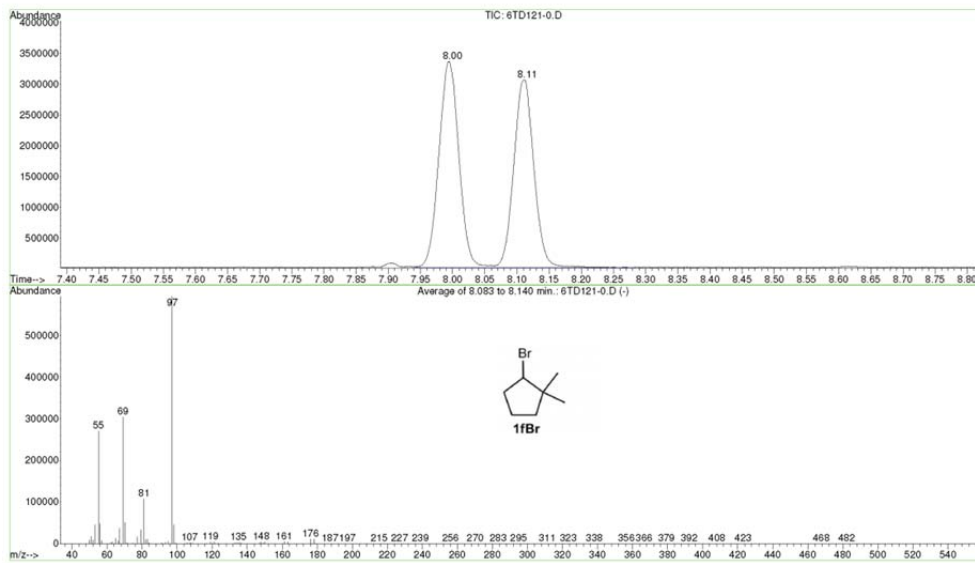
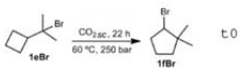
Sum of corrected areas: 138017332

Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TD121-0.D
 Operator :
 Acquired : 27 Feb 2013 1:59 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: muestra VI-TDA-121 t 0
 Misc Info :
 Vial Number: 22

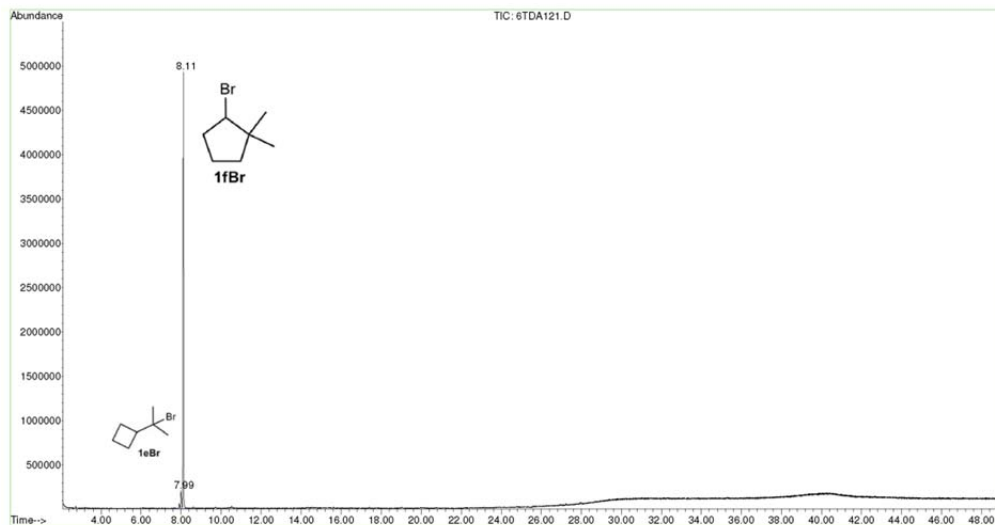
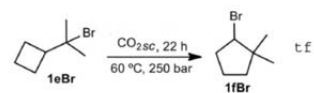


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TD121-0.D
 Operator :
 Acquired : 27 Feb 2013 1:59 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: muestra VI-TDA-121 t 0
 Misc Info :
 Vial Number: 22



Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TDA121.D
 Operator :
 Acquired : 27 Feb 2013 2:55 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : muestra VI-TDA-121
 Misc Info :
 Vial Number: 23



Area Percent Report

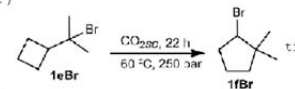
Data File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TDA121.D Vial: 23
 Acq On : 27 Feb 2013 2:55 Operator:
 Sample : muestra VI-TDA-121 Inst : Instrumen
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\MSDCHEM\1\METHODS\THAIS.M (Chemstation Integrator)
 Title :

Signal : TIC

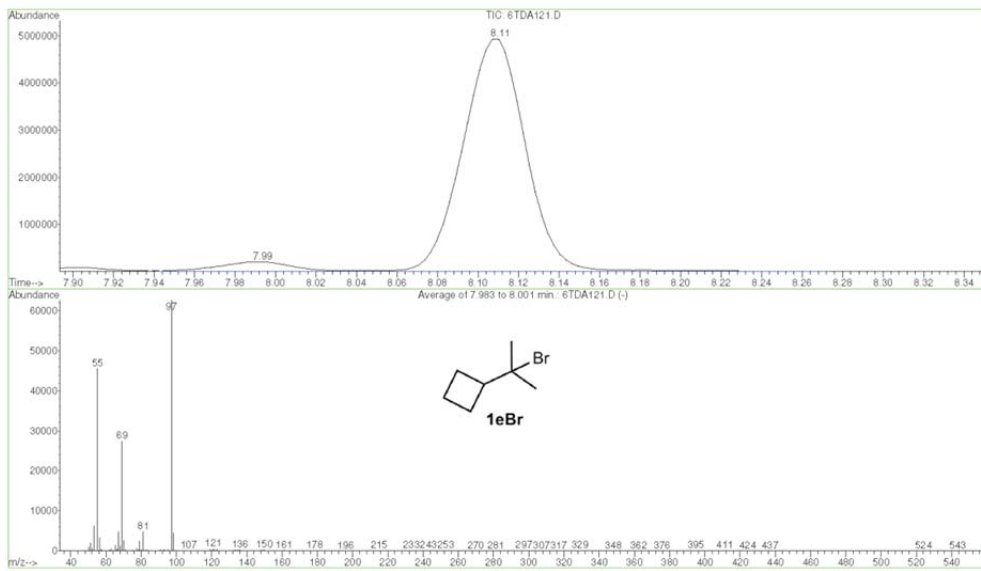
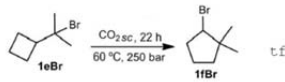
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	7.992	1937	1954	1969	VV 2	196539	4916121	4.68%	4.471%
2	8.110	1969	1993	2047	VB	4927327	105034944	100.00%	95.529%



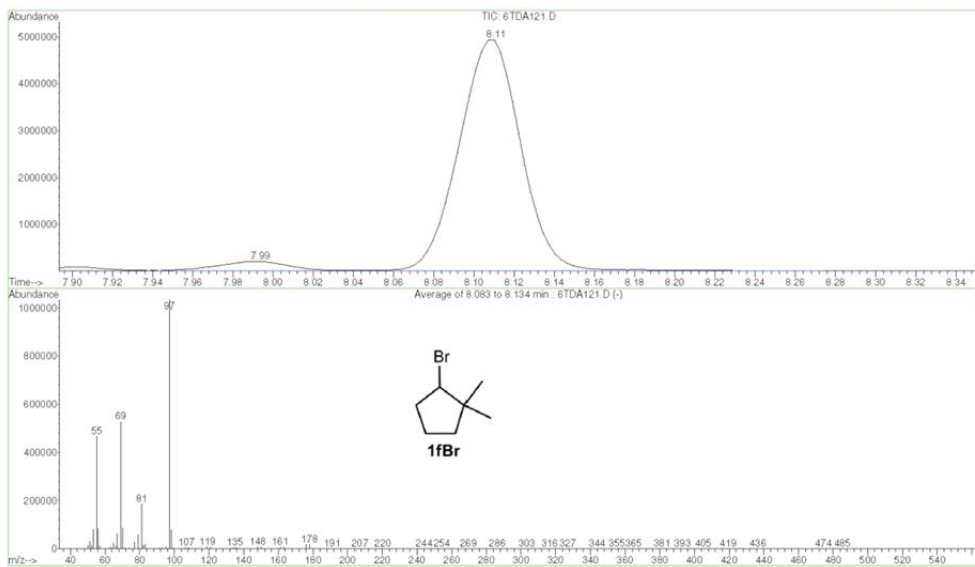
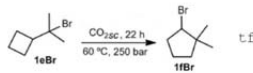
Sum of corrected areas: 109951065

Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TDA121.D
 Operator :
 Acquired : 27 Feb 2013 2:55 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : muestra VI-TDA-121
 Misc Info :
 Vial Number : 23

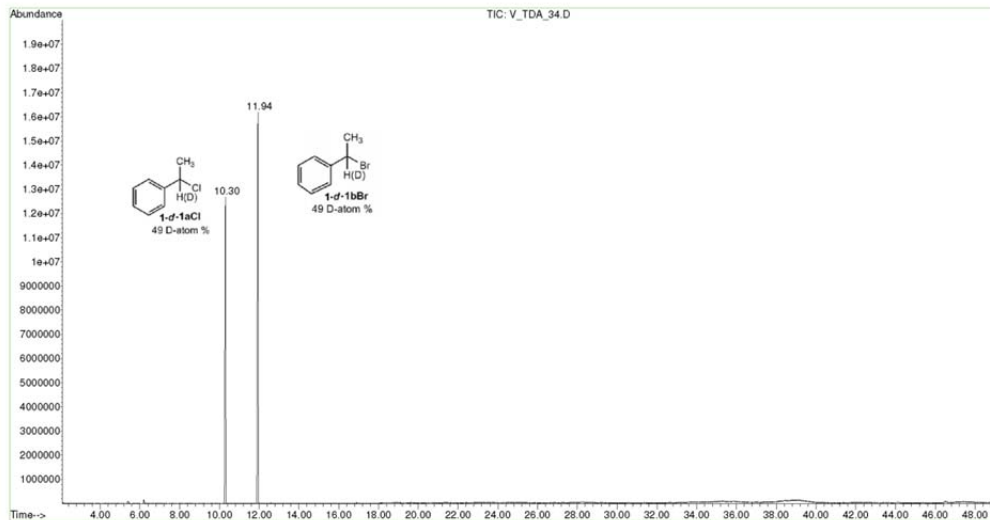
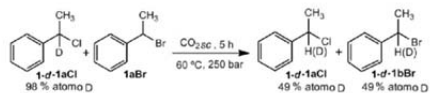


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\6TDA121.D
 Operator :
 Acquired : 27 Feb 2013 2:55 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : muestra VI-TDA-121
 Misc Info :
 Vial Number : 23

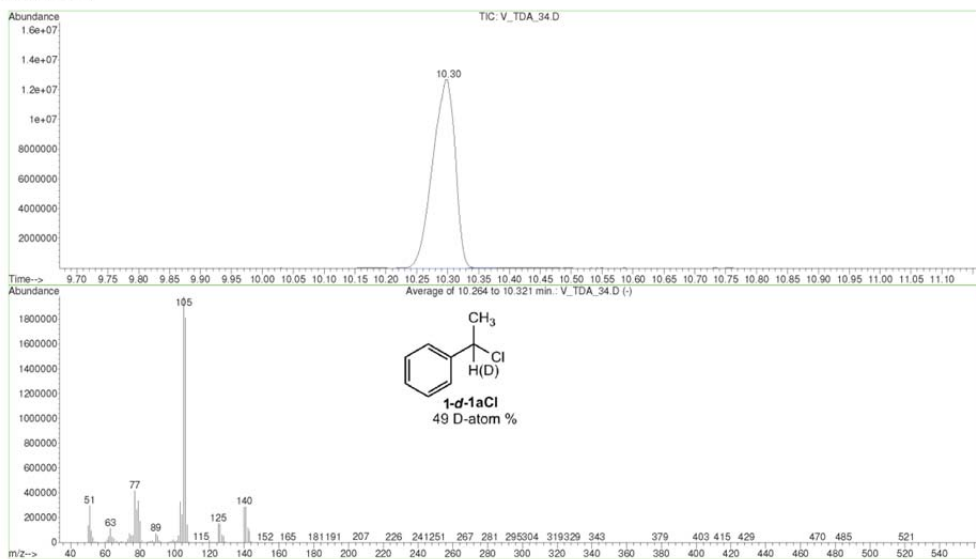


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\V_TDA_34.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jul 2012 10:25 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : un abrazo de vincenzo
 Misc Info :
 Vial Number : 6

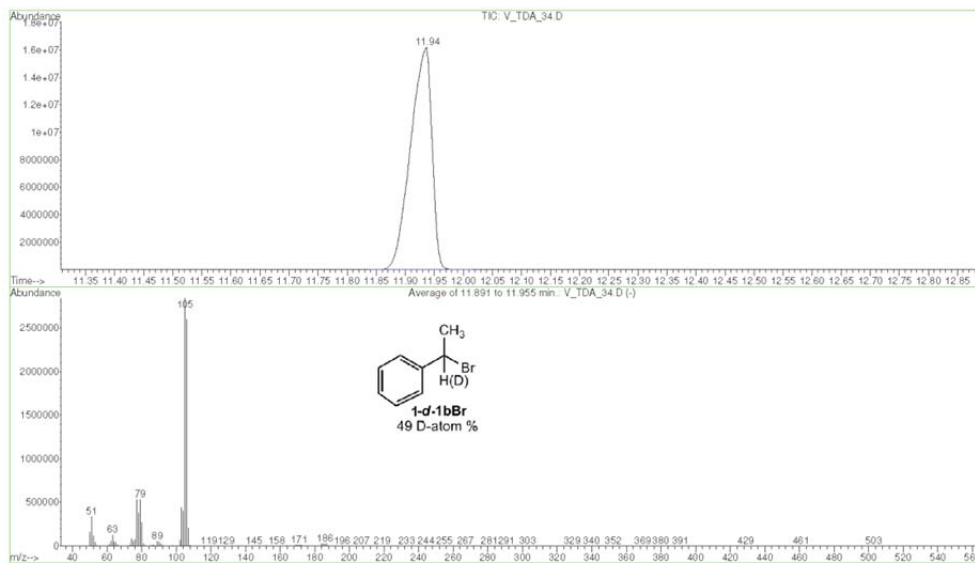


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\V_TDA_34.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jul 2012 10:25 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : un abrazo de vincenzo
 Misc Info :
 Vial Number : 6

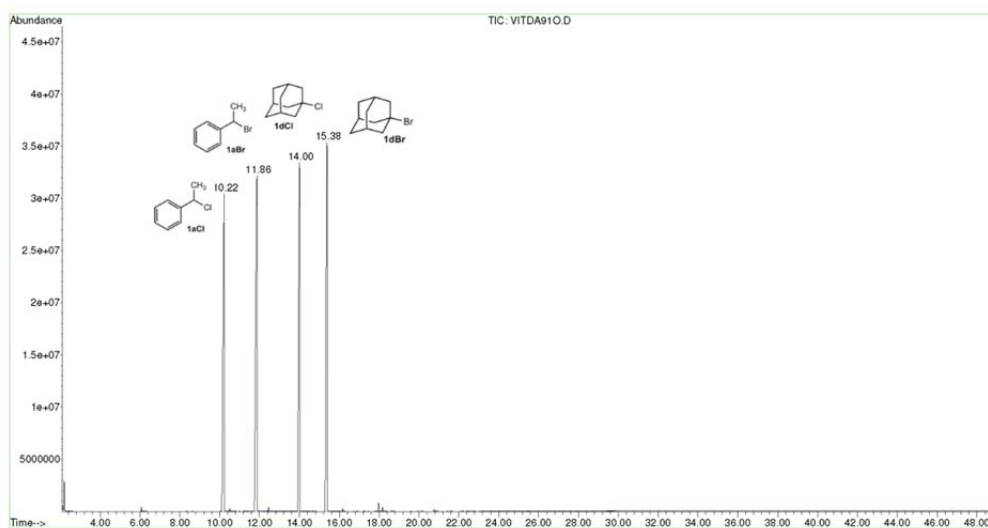
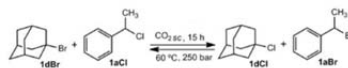


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\V_TDA_34.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jul 2012 10:25 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : un abrazo de vincenzo
 Misc Info :
 Vial Number: 6



File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VIIDA910.D
 Operator :
 Acquired : 19 Feb 2013 8:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 33



Material Suplementario

Area Percent Report

Data File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA910.D Vial: 33
 Acq On : 19 Feb 2013 8:13 Operator:
 Sample : Inst : Instrumen
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

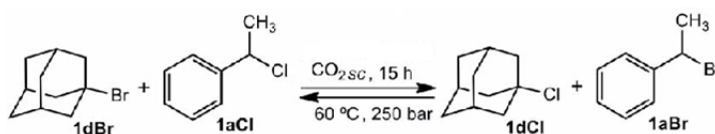
MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\MSDCHEM\1\METHODS\THAIS.M (Chemstation Integrator)
 Title :

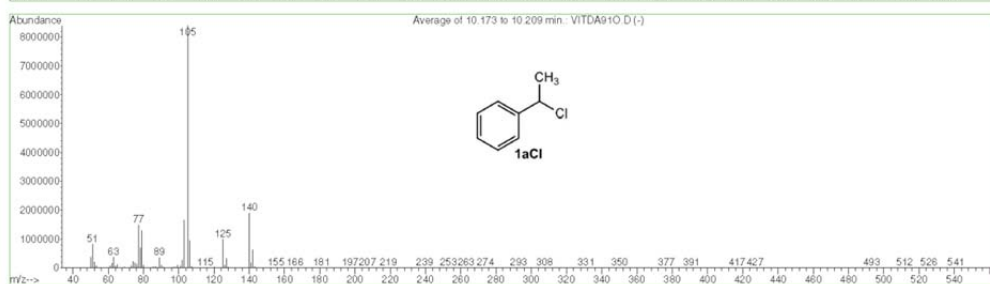
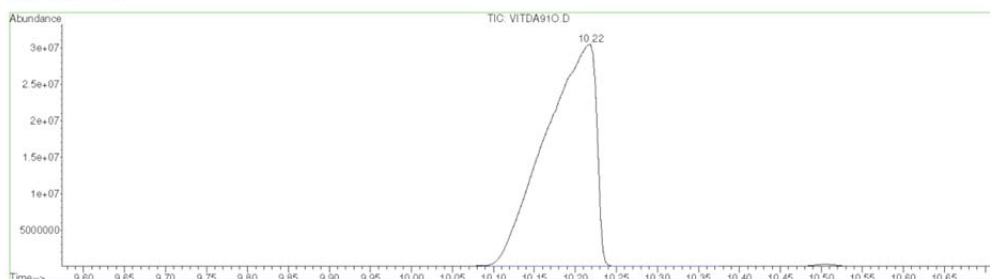
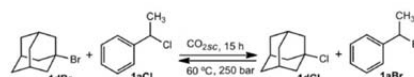
Signal : TIC

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	10.218	2647	2690	2742	M4	30584526	1314850732	82.79%	23.464%
2	11.861	3177	3233	3332	M2	32193485	1588218308	100.00%	28.343%
3	14.002	3897	3941	3973	M3	33552954	1252350421	78.85%	22.349%
4	15.379	4350	4396	4466	M2	35440676	1448172474	91.18%	25.844%

Sum of corrected areas: 5603591934

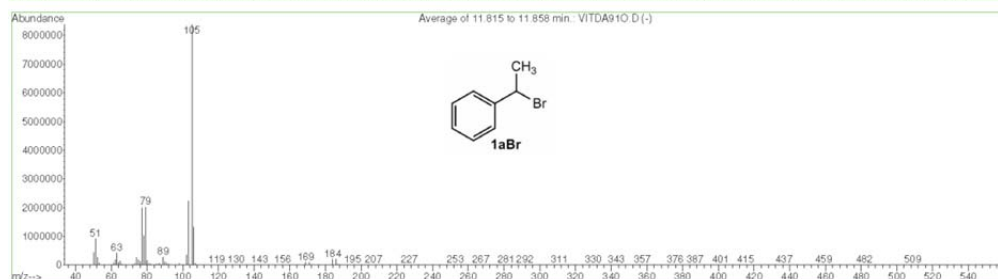
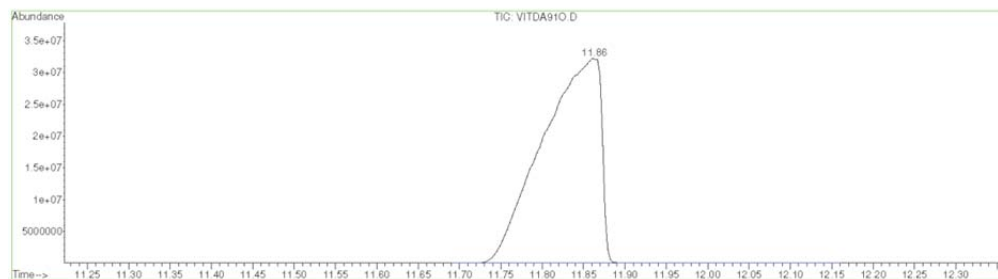
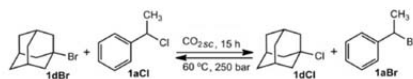


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA910.D
 Operator :
 Acquired : 19 Feb 2013 8:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 33

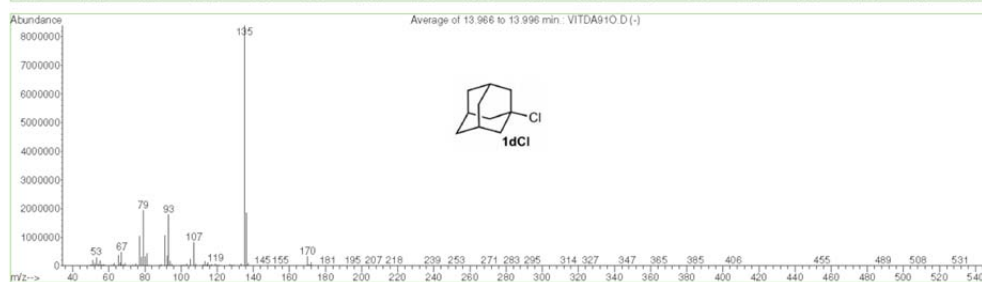
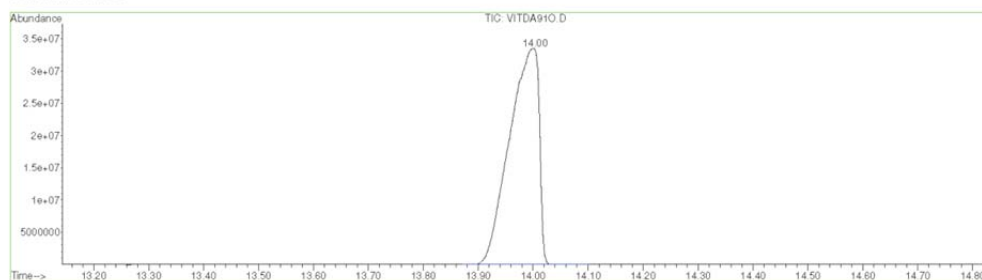
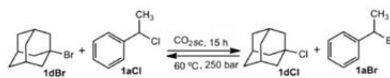


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA910.D
 Operator :
 Acquired : 19 Feb 2013 8:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 33

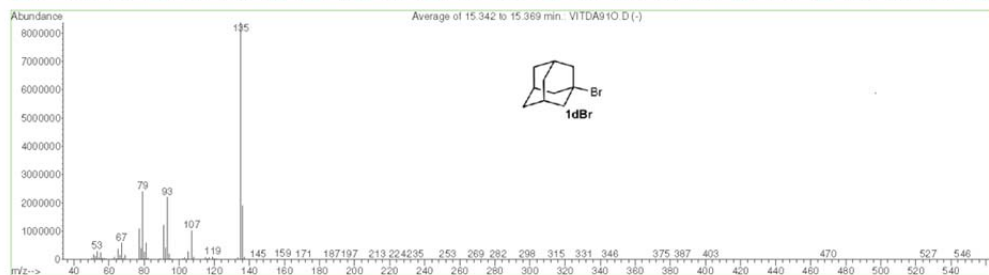
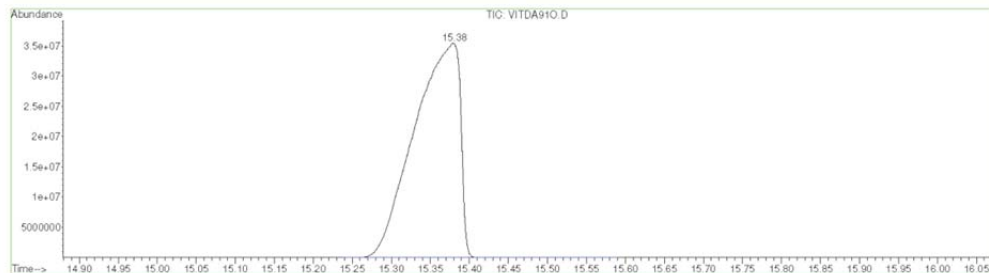
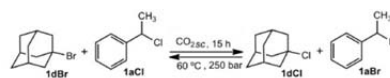


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VITDA910.D
 Operator :
 Acquired : 19 Feb 2013 8:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 33

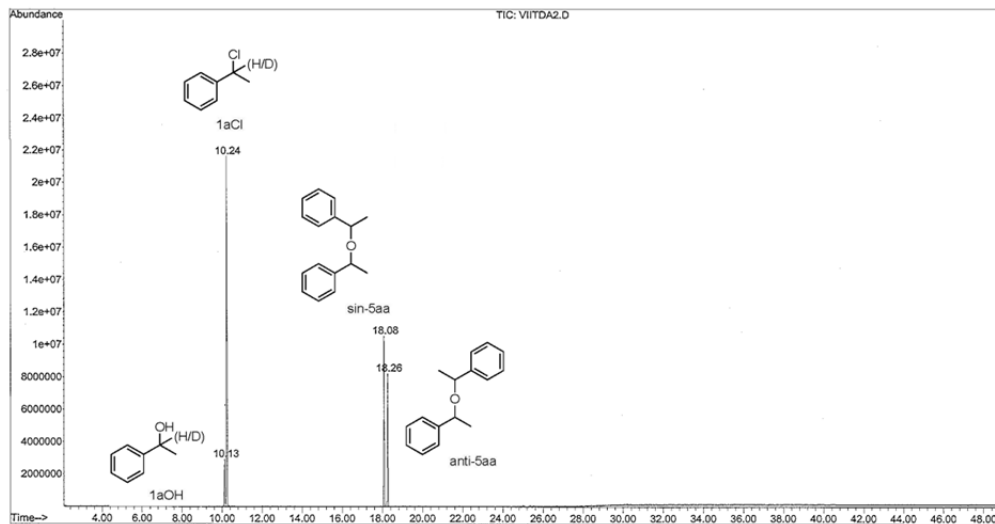
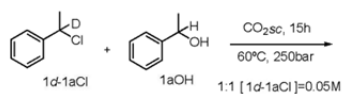


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VIITA910.D
 Operator :
 Acquired : 19 Feb 2013 8:13 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 33

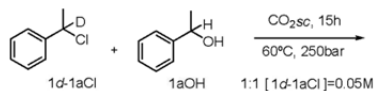
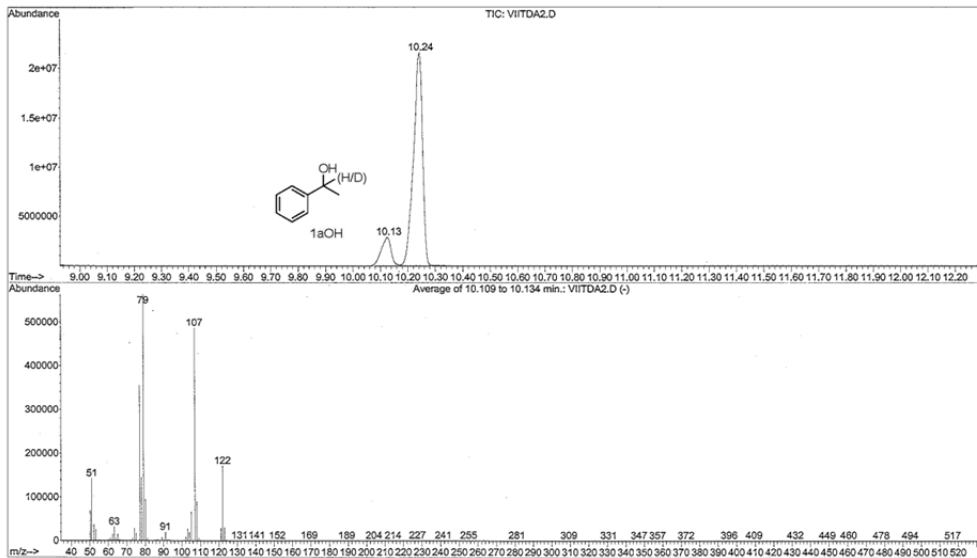
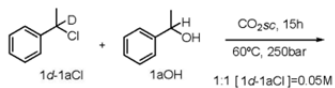


File : D:\ASENSIO\THAIS\VIITA2.D
 Operator :
 Acquired : 30 May 2013 10:48 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 6

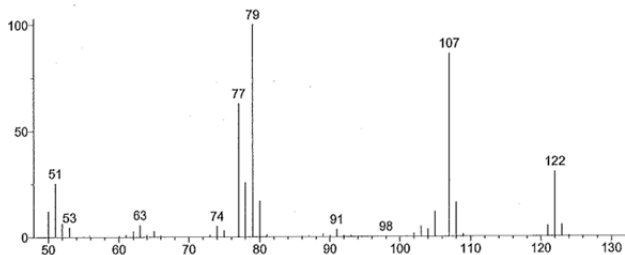


Material Suplementario

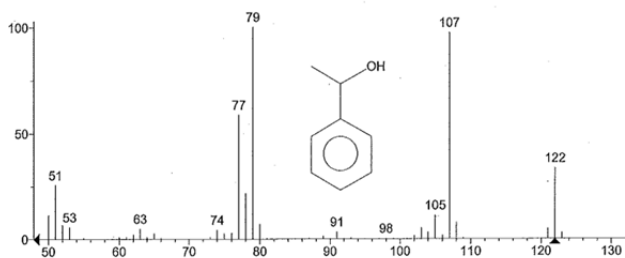
File : D:\ASENSIO\THAIS\VIITDA2.D
 Operator :
 Acquired : 30 May 2013 10:48 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 6



Unknown: Average of 10.109 to 10.134 min.: VIITDA2.D
 Compound in Library Factor = 125

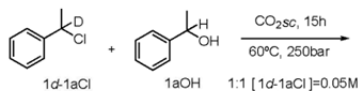
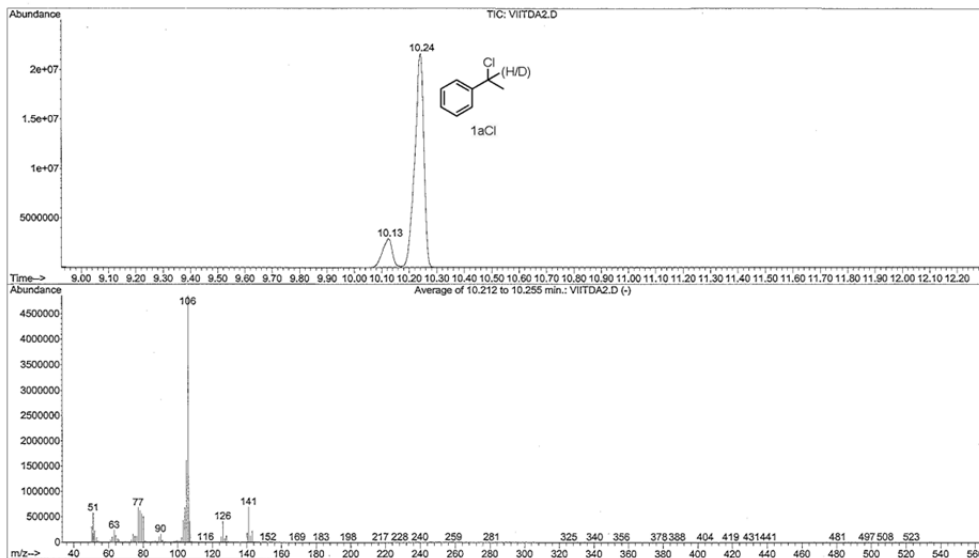
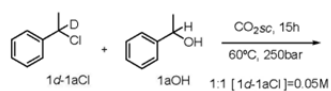


Hit 1: Benzenemethanol, alpha-methyl-
 CBH100; MF: 918; RMF: 918; Prob 45.5%; CAS: 98-85-1; Lib: replib; ID: 9674.

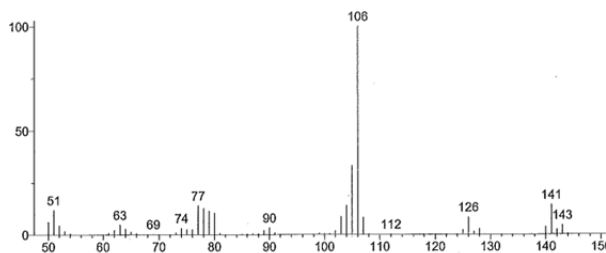


Material Suplementario

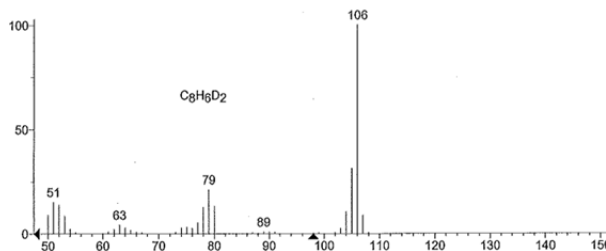
File : D:\ASENSIO\THAIS\VIITDA2.D
 Operator :
 Acquired : 30 May 2013 10:48 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 6



Unknown: Average of 10.212 to 10.255 min.: VIITDA2.D
 Compound in Library Factor = -324

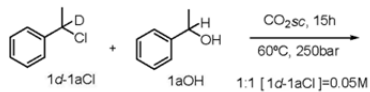
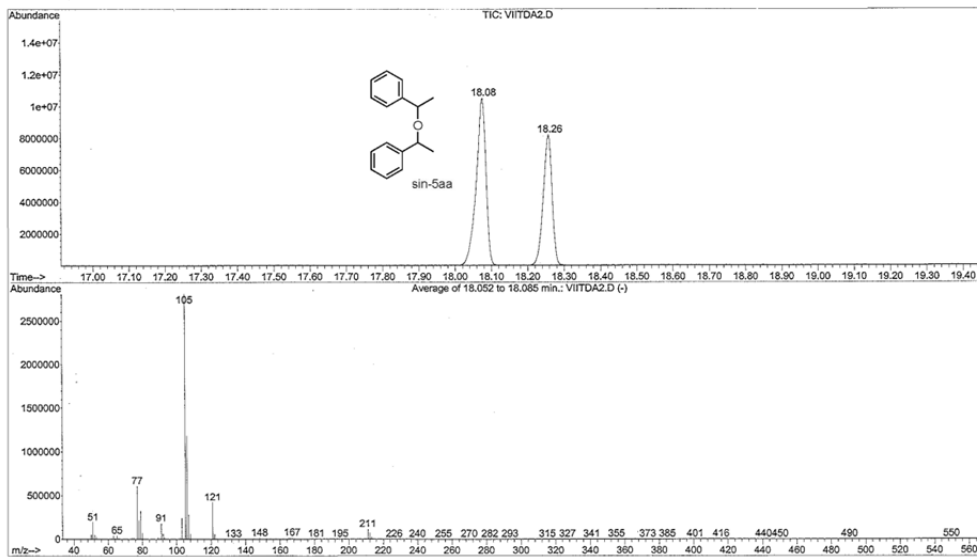
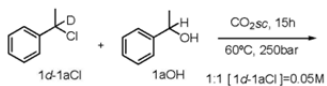


Hit 1 : 2,2'-DIDEUTEROETHENYL BENZENE
 C8H6D2; MF: 795; RMF: 886; Prob 36.5%; CAS: 934-85-0; Lib: wiley7n; ID: 10354.

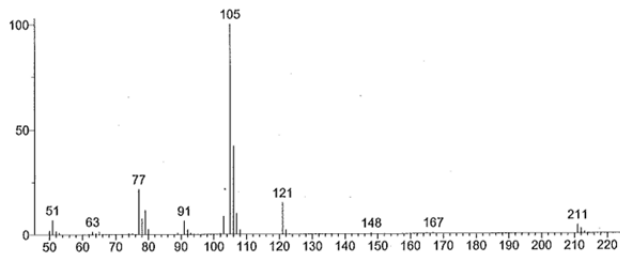


Material Suplementario

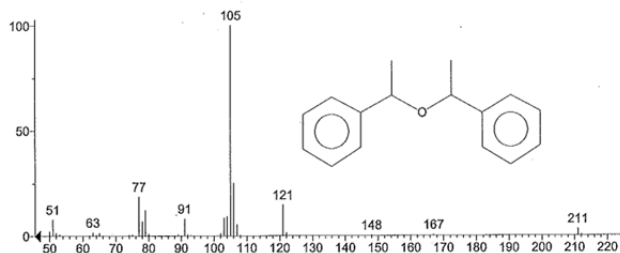
File : D:\ASENSIO\THAIS\VIITDA2.D
 Operator :
 Acquired : 30 May 2013 10:48 using AcqMethod TRAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6



Unknown: Average of 18.052 to 18.085 min.: VIITDA2.D
 Compound in Library Factor = 106

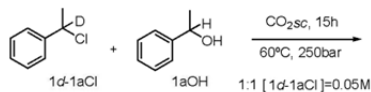
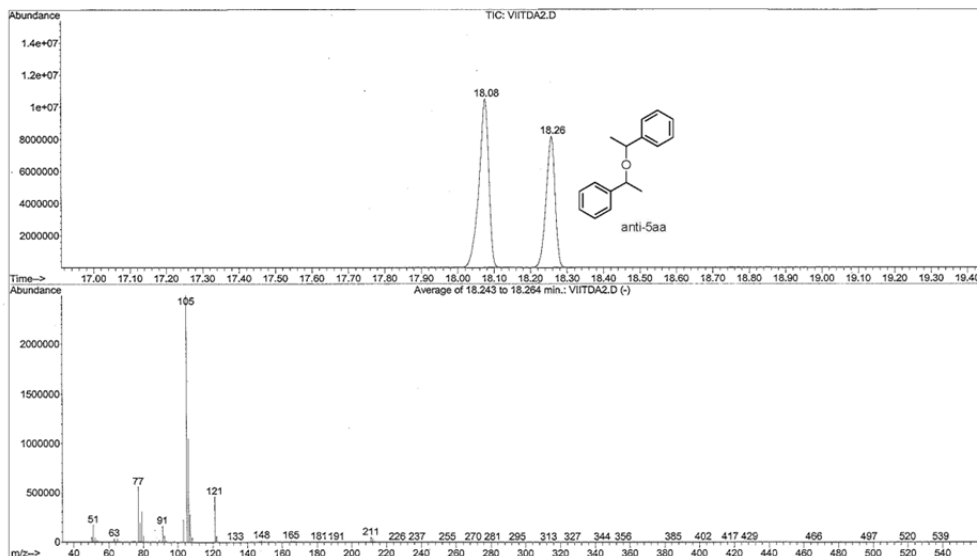
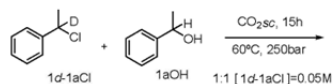


Hit 1 : Benzene, 1,1'-(oxydiethylidene)bis-
 C16H18O; MF: 845; RMF: 846; Prob 56.6%; CAS: 93-96-9; Lib: malnlib; ID: 61390.

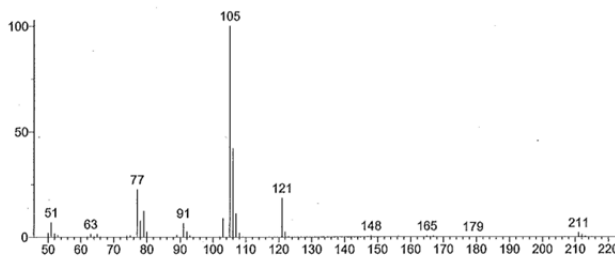


Material Suplementario

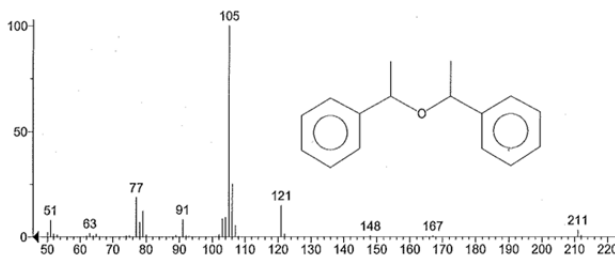
File : D:\ASENSIO\THAIS\VIITDA2.D
 Operator :
 Acquired : 30 May 2013 10:48 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6



Unknown: Average of 18.243 to 18.264 min.: VIITDA2.D
 Compound in Library Factor = -122

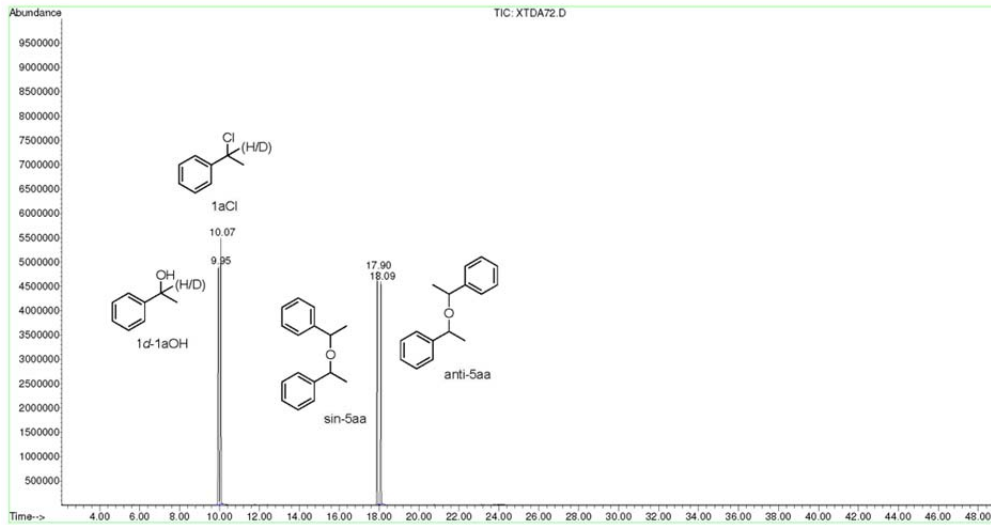
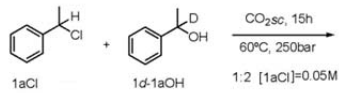


Hit 1 : Benzene, 1,1'-(oxydiethylidene)bis-
 C16H18O; MF: 847; RMF: 850; Prob 54.0%; CAS: 93-96-9; Lib: wiley7n; ID: 154842.

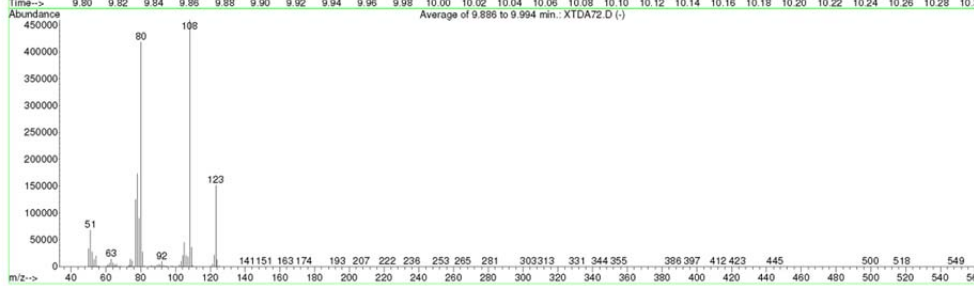
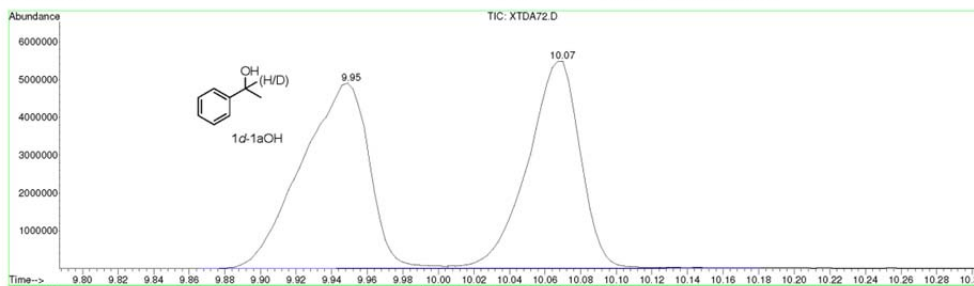
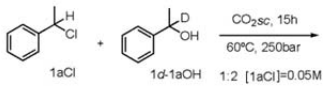


Material Suplementario

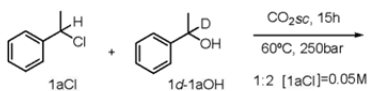
File : D:\ASENSIO\THAIS\XTDA72.D
 Operator :
 Acquired : 29 Jan 2014 14:26 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 8



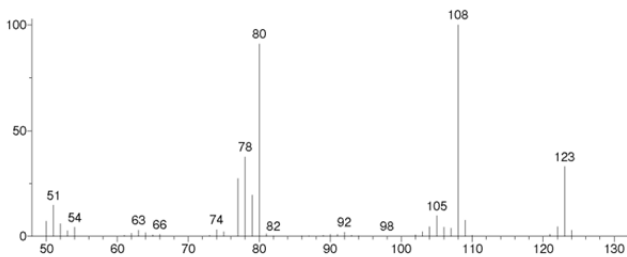
File : D:\ASENSIO\THAIS\XTDA72.D
 Operator :
 Acquired : 29 Jan 2014 14:26 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 8



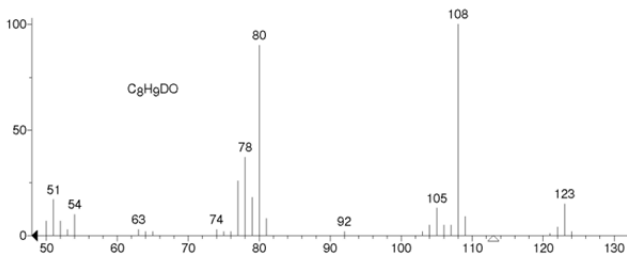
Material Suplementario



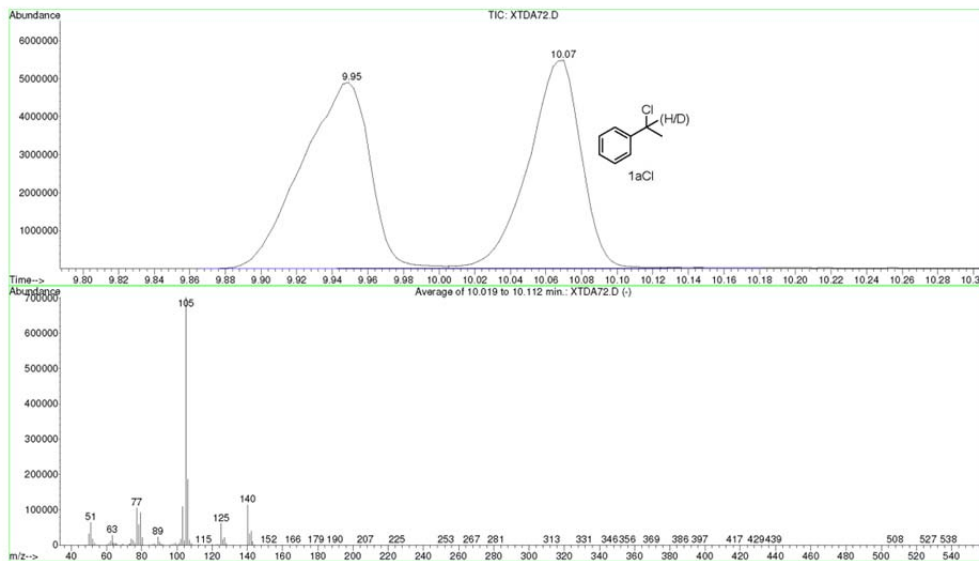
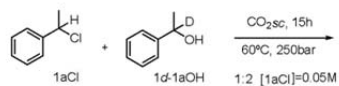
Unknown: Average of 9.883 to 9.991 min.: XTDA72.D
Compound in Library Factor = 224



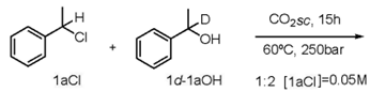
HR 1: α -D-1-PHENYLETHANOL
C₈H₉DO; MF: 908; RMF: 918; Prob 70.4%; CAS: 3101-96-0; Lib: wiley7n; ID: 20109.



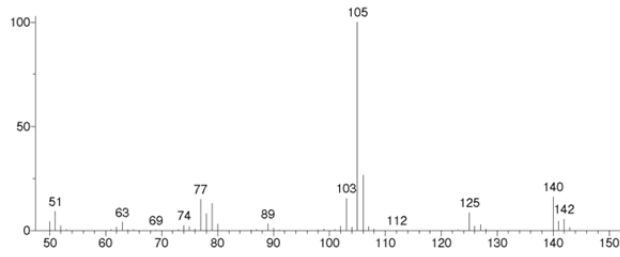
File : D:\ASENSIO\THAIS\XTDA72.D
Operator :
Acquired : 29 Jan 2014 14:26 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number : 8



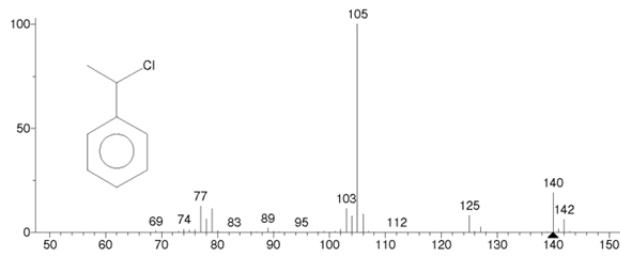
Material Suplementario



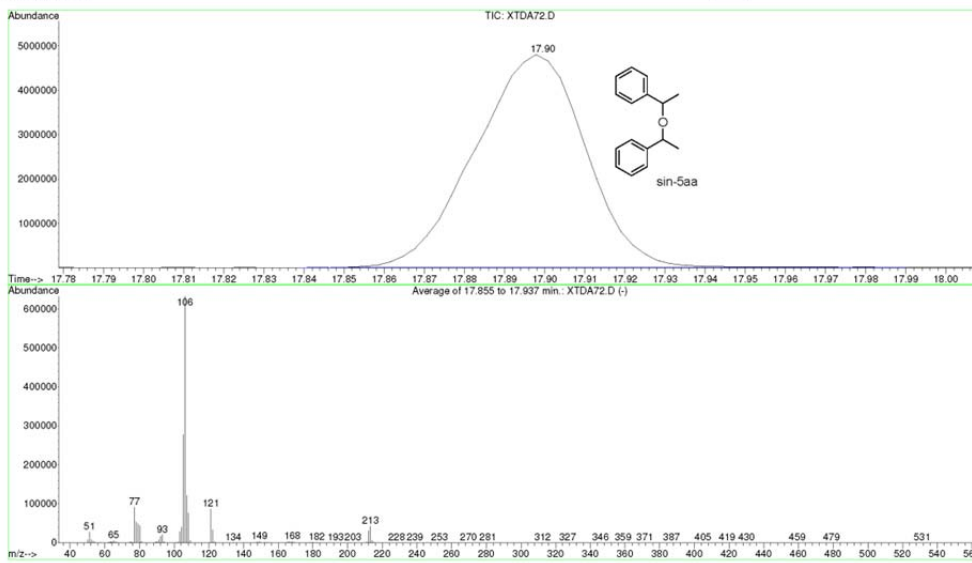
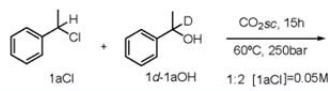
Unknown: Average of 10.013 to 10.124 min.: XTDA72.D
Compound in Library Factor = -229



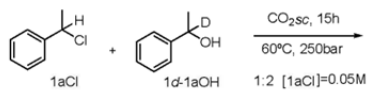
Hit 1 : Benzene, (1-chloroethyl)-
C8H9Cl; MF: 835; RMF: 837; Prob 21.3%; CAS: 672-65-1; Lb: wiley7n; ID: 35469.



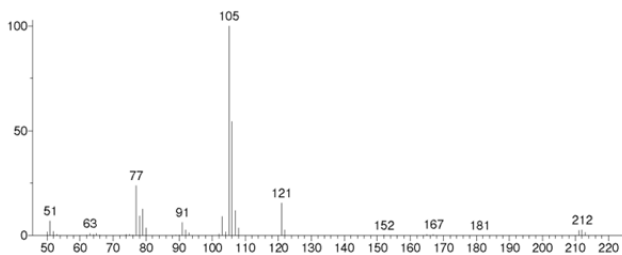
File : D:\ASENSIO\THAIS\XTDA72.D
Operator :
Acquired : 29 Jan 2014 14:26 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 8



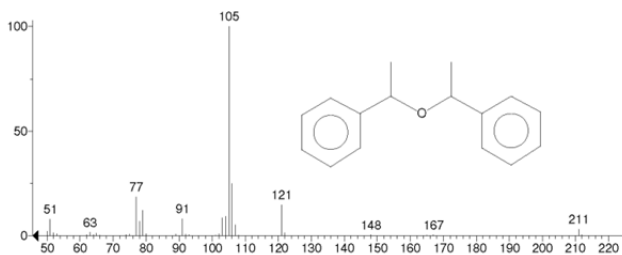
Material Suplementario



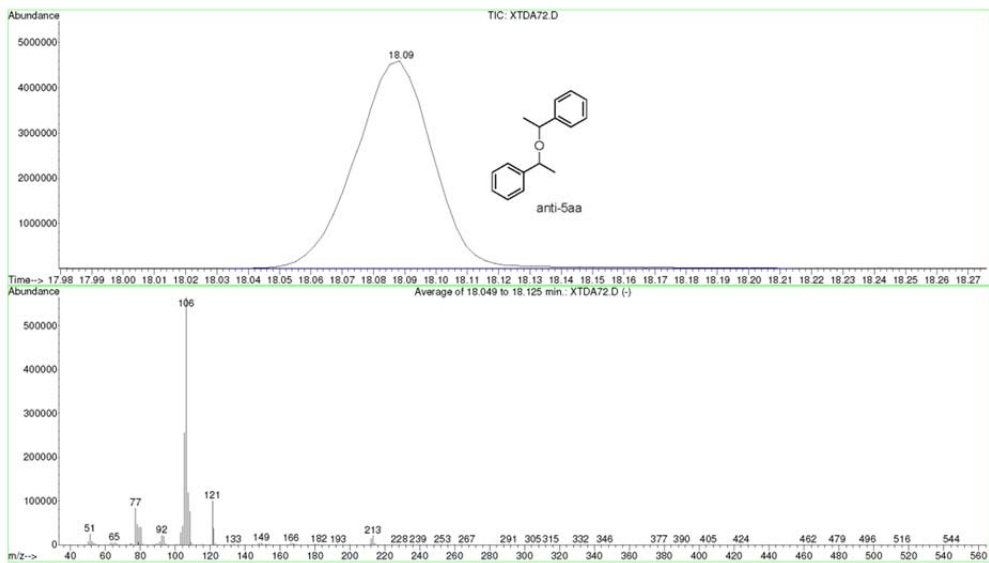
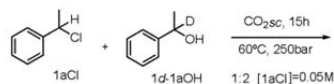
Unknown: Average of 17.862 to 17.928 min.: XTDA72.D
Compound in Library Factor = -898



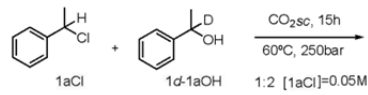
fit 1 : Benzene, 1,1'-(oxydiethylidene)bis-
 16H18O; MF: 810; RMF: 817; Prob 51.1%; CAS: 93-96-9; Lib: wiley7n; ID: 154842.



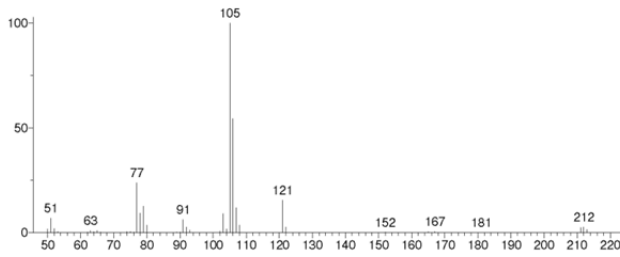
File : D:\ASENSIO\THAIS\XTDA72.D
 Operator :
 Acquired : 29 Jan 2014 14:26 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 8



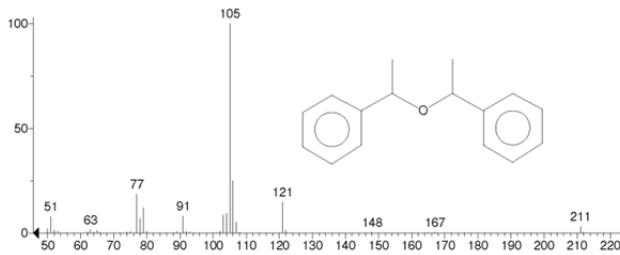
Material Suplementario



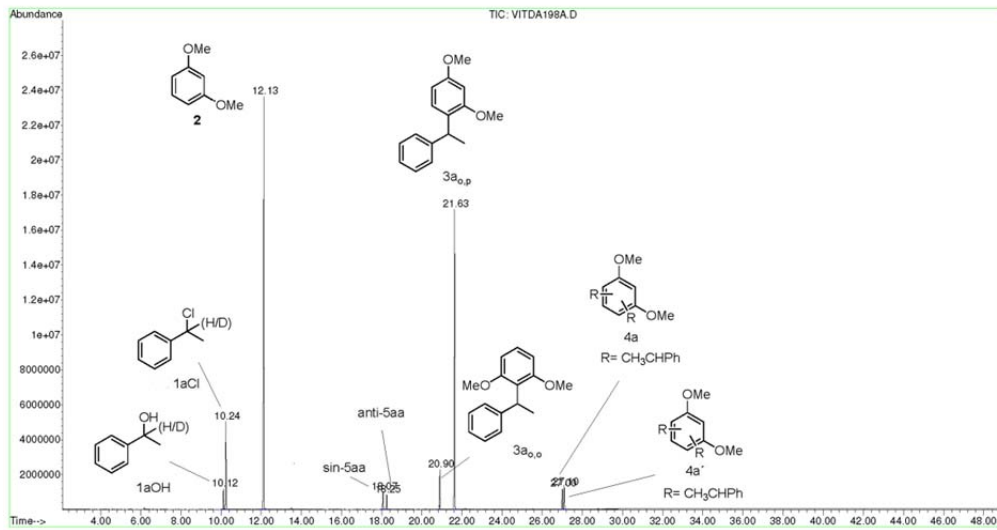
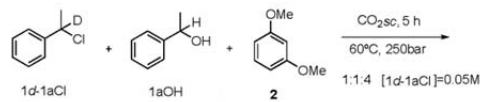
Unknown: Average of 18.055 to 18.128 min.: XTDA72.D
Compound in Library Factor = -819



hit 1 : Benzene, 1,1'-(oxydiethylidene)bis-
:16H18O; MF: 810; RMF: 817; Prob 51.1%; CAS: 93-96-9; Lib: wiley7n; ID: 154842.

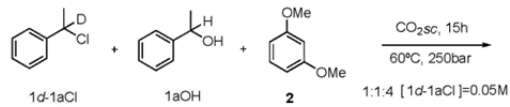
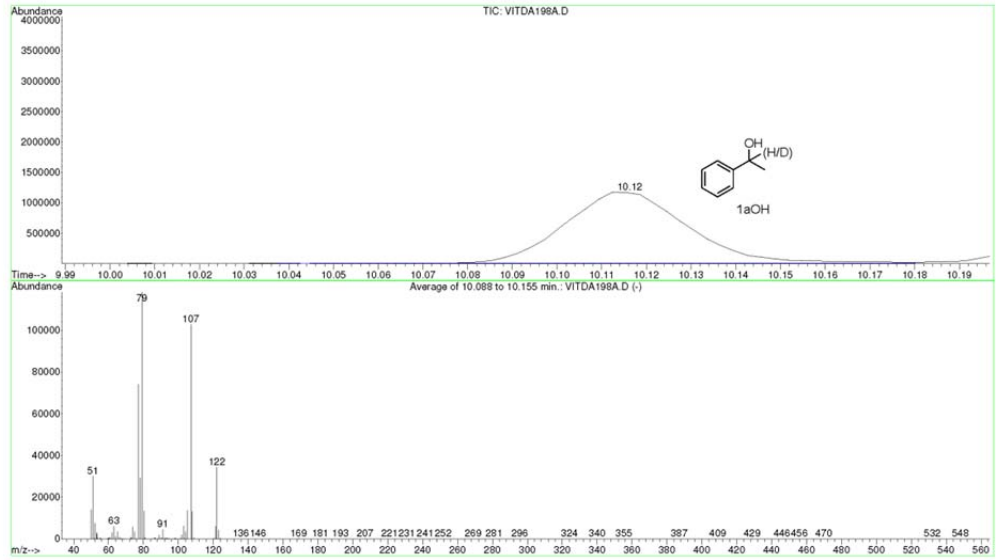
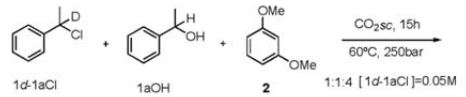


File : F:\THAIS\VTDA198A.D
Operator :
Acquired : 21 May 2013 14:55 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 12

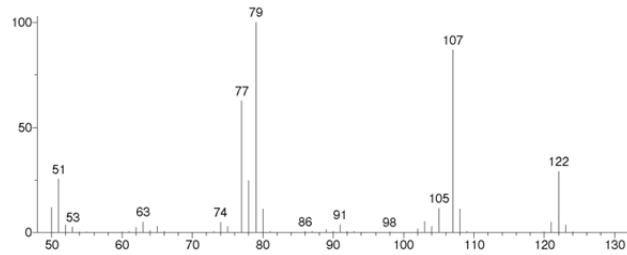


Material Suplementario

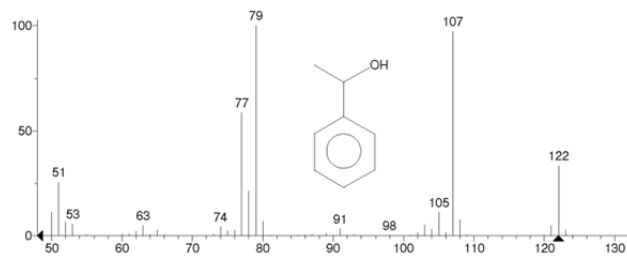
File : F:\THAIS\VIIDA198A.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2013 14:55 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 12



Unknown: Average of 10.088 to 10.155 min.: VIIDA198A.D
 Compound in Library Factor = 116

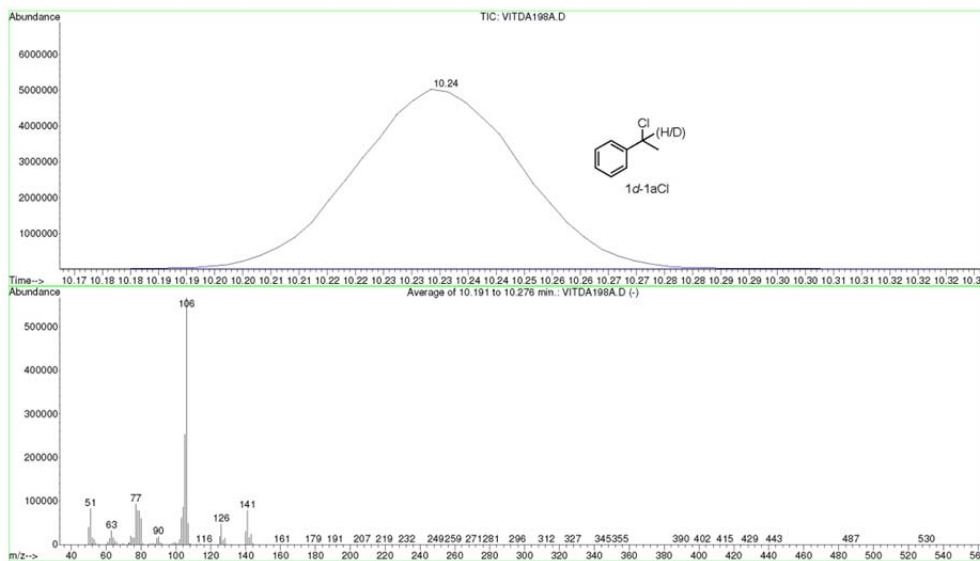
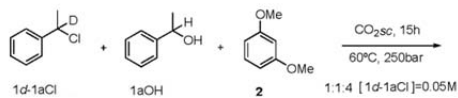


Hit 1 : Benzenemethanol, alpha-methyl-
 C8H10O, MF: 903, RMF: 903, Prob 49.9%, CAS: 98-85-1; Lib: replib; ID: 9674.

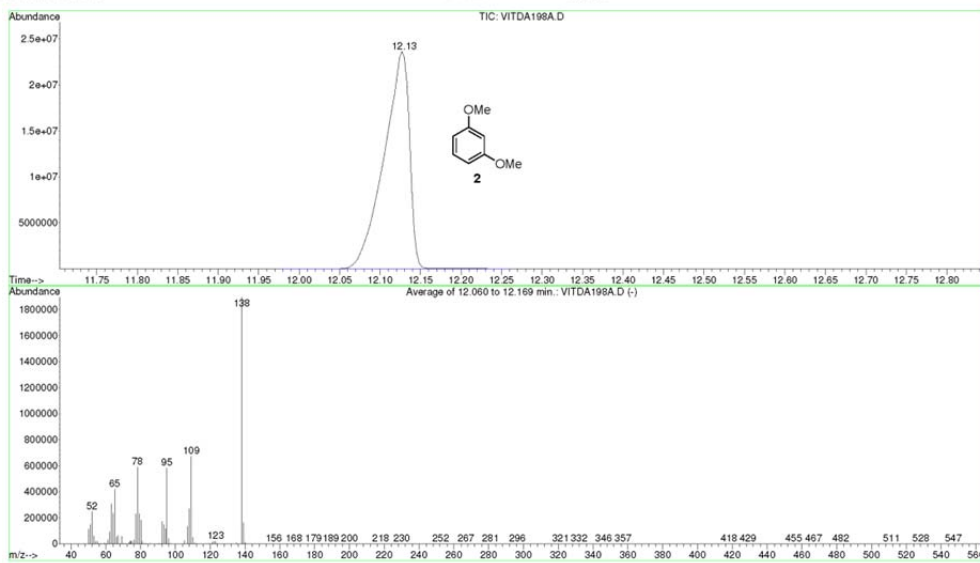
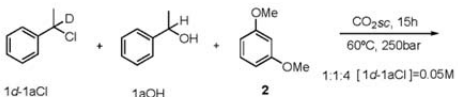


Material Suplementario

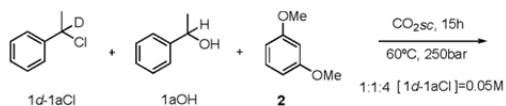
File : F:\THAIS\VTIDA198A.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2013 14:55 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 12



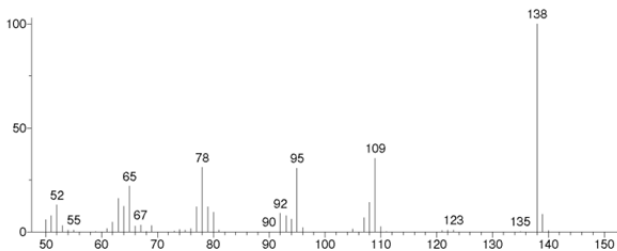
File : F:\THAIS\VTIDA198A.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2013 14:55 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 12



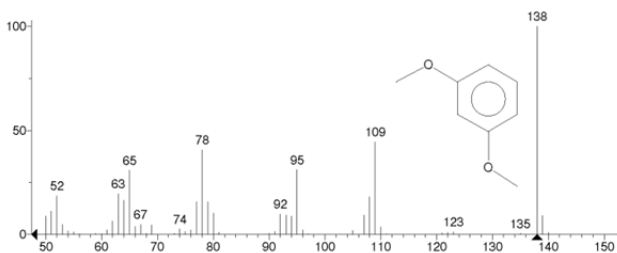
Material Suplementario



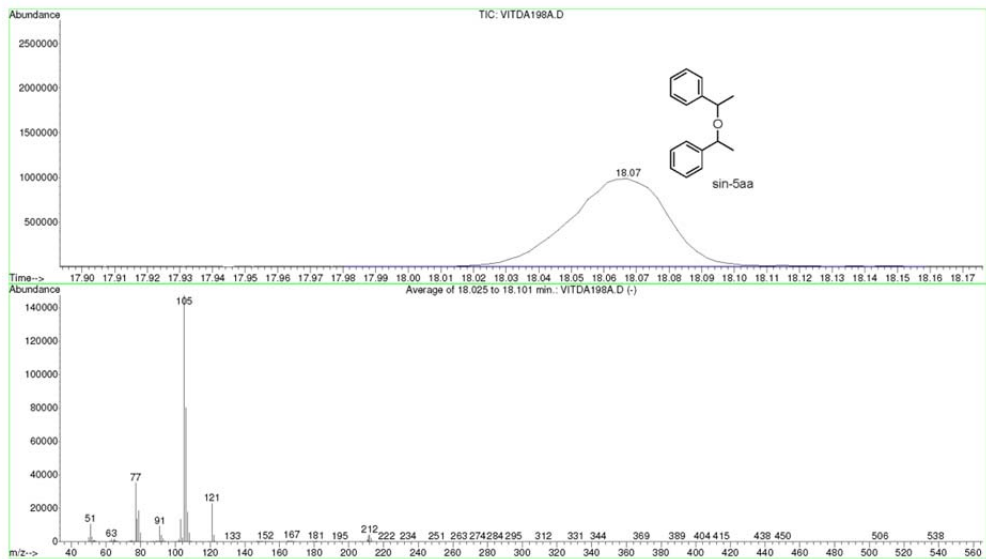
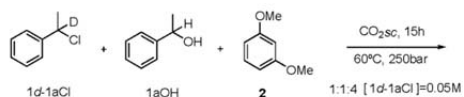
Unknown: Average of 12.060 to 12.169 min.: VITDA198A.D
Compound in Library Factor = 513



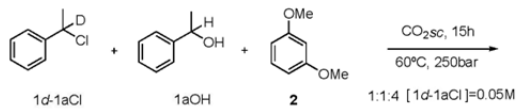
Hit 1: Benzene, 1,3-dimethoxy-
C8H10O2, MF: 954; RMF: 954; Prob 57.6%; CAS: 151-10-0; Lib: replib; ID: 18631.



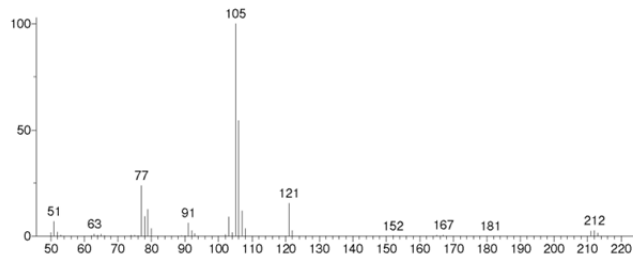
File : F:\THAIS\VITDA198A.D
Operator :
Acquired : 21 May 2013 14:55 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name:
Misc Info :
Vial Number: 12



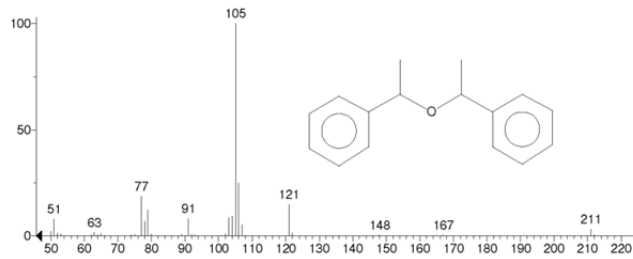
Material Suplementario



Unknown: Average of 18.025 to 18.101 min.: VITDA198A.D
Compound in Library Factor = -240

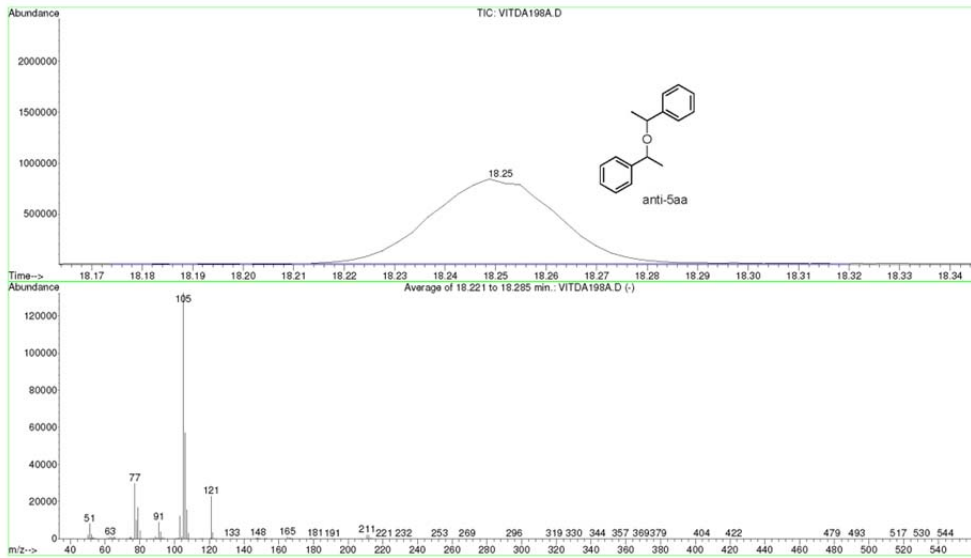
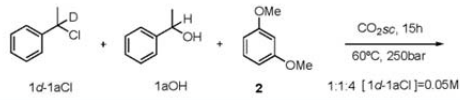


Hit 1 : Benzene, 1,1'-(oxydiethylidene)bis-
C16H18O; MF: 810; RMF: 817; Prob 51.1%; CAS: 93-96-9; Lib: wiley7n; ID: 154842.

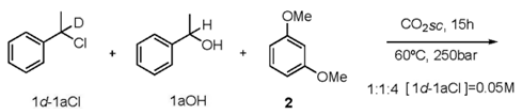


File : F:\THAIS\VITDA198A.D
Operator :
Acquired : 21 May 2013 14:55
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number : 12

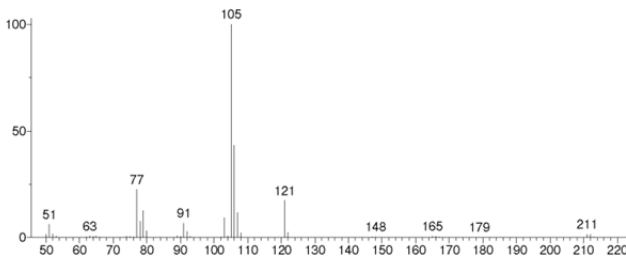
using AcqMethod THAIS



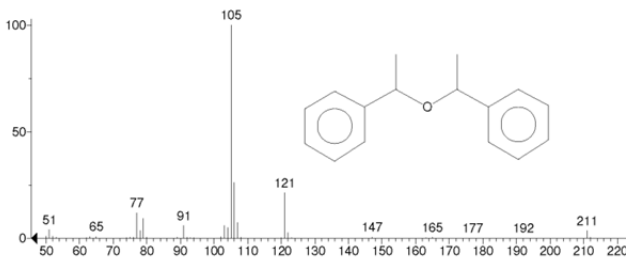
Material Suplementario



Unknown: Average of 18.221 to 18.285 min.: VITDA198A.D
Compound in Library Factor = -194

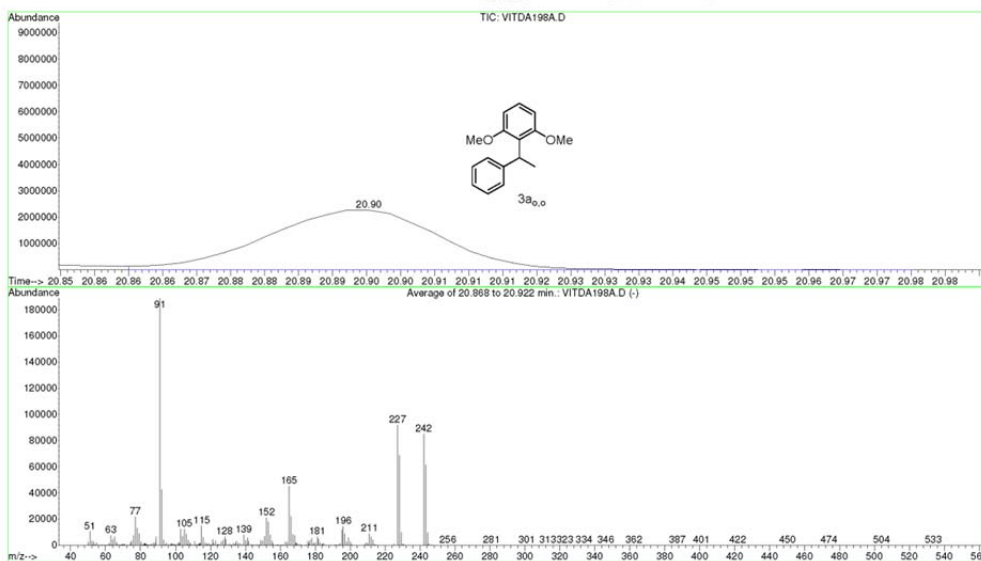
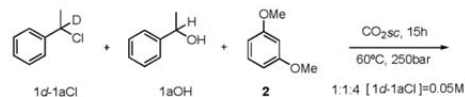


Hit 1 : Benzene, 1,1'-(oxydiethylidene)bis-
C16H18O; MF: 814; RMF: 816; Prob 40.3%; CAS: 93-96-9; Lib: replib; ID: 13889.



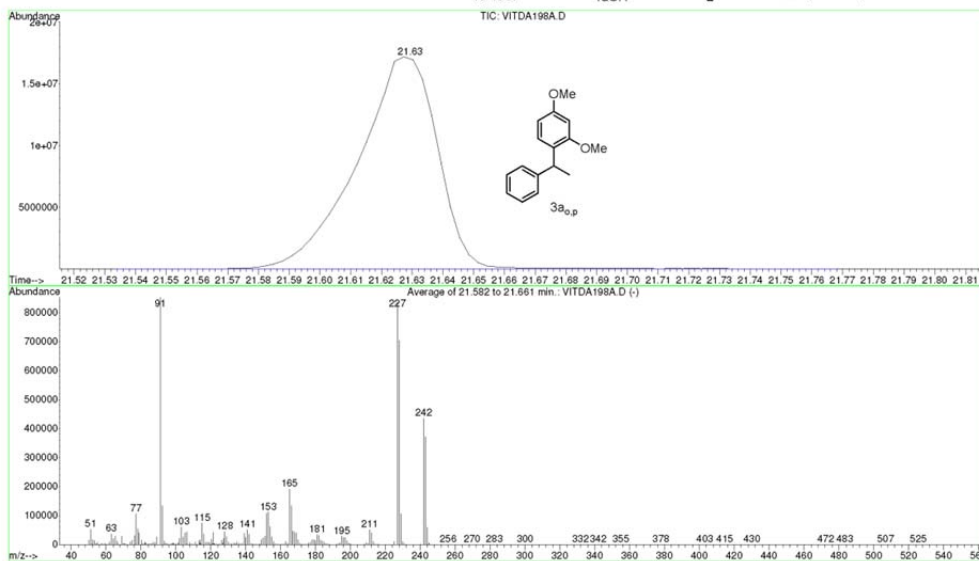
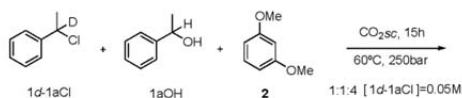
File : F:\THAIS\VITDA198A.D
Operator :
Acquired : 21 May 2013 14:55
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 12

using AcqMethod THAIS

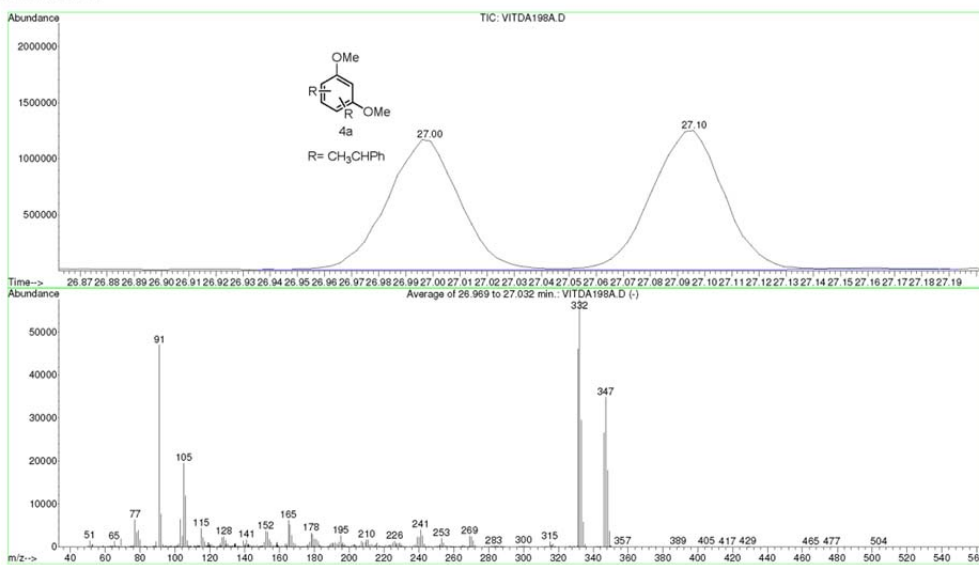
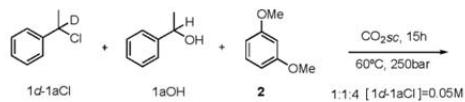


Material Suplementario

File : F:\THAIS\VIIDA198A.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2013 14:55 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 12

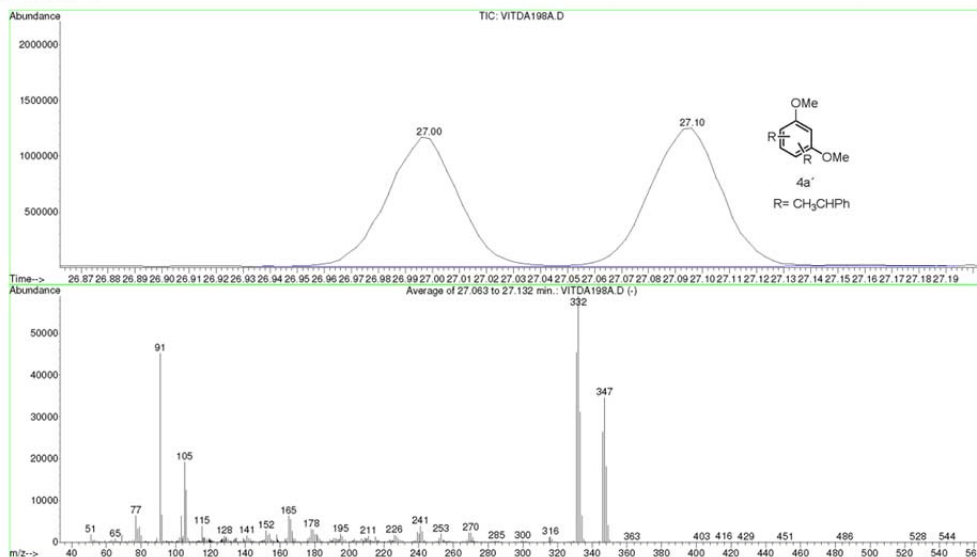
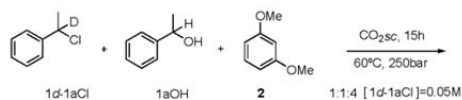


File : F:\THAIS\VIIDA198A.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2013 14:55 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 12

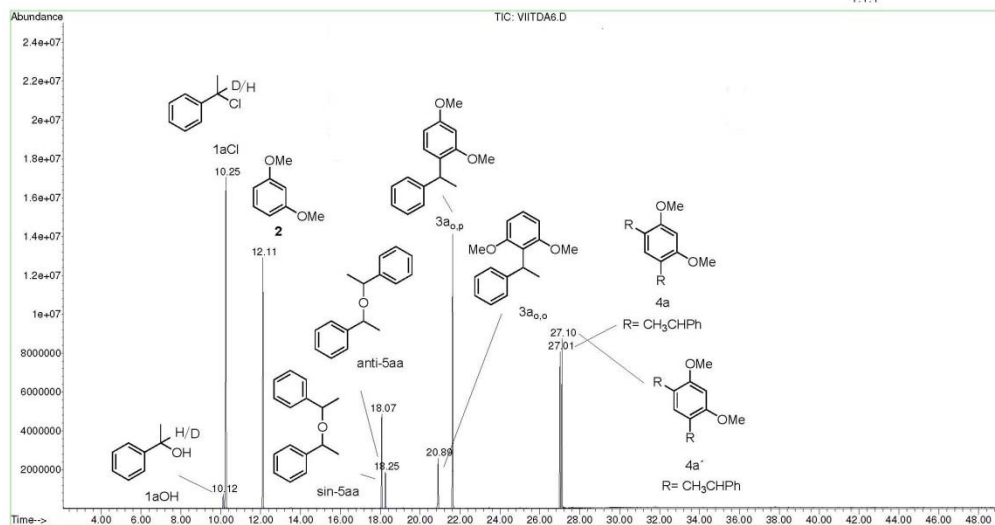
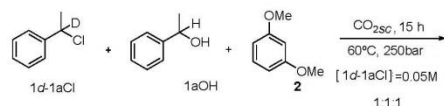


Material Suplementario

File : F:\THAIS\VIITDA198A.D
 Operator :
 Acquired : 21 May 2013 14:55 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 12



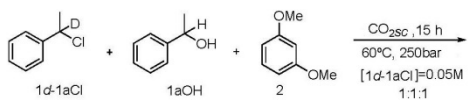
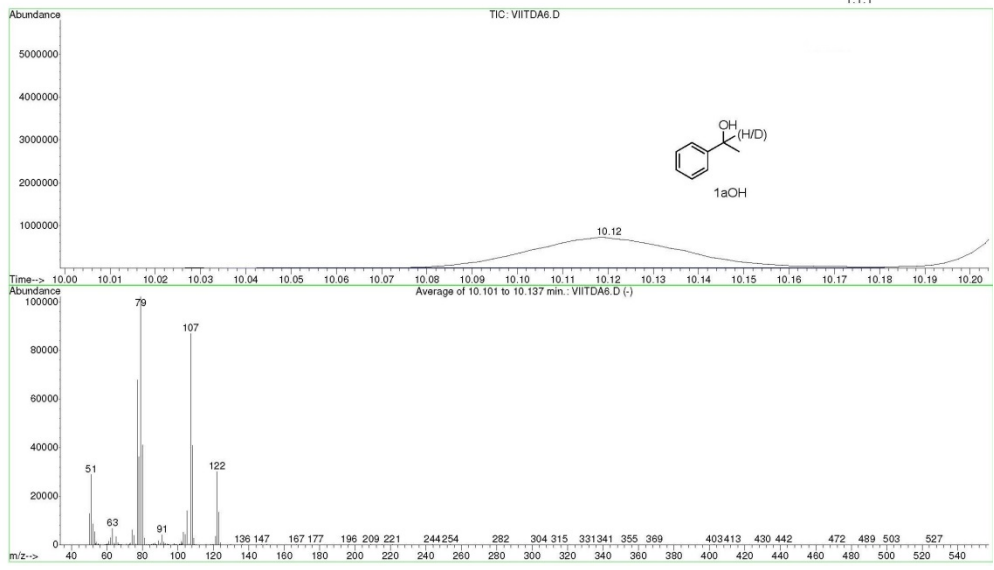
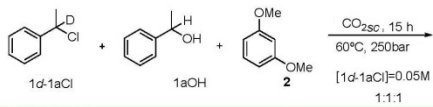
File : E:\THAIS\VIITDA6.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2013 14:49 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 17



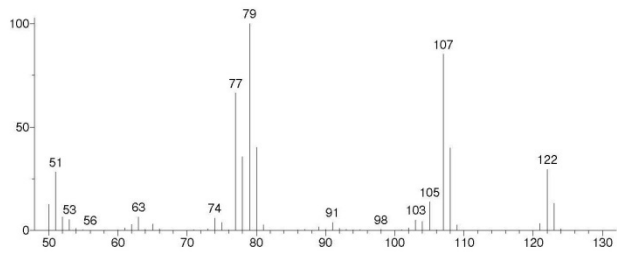
Material Suplementario

File : E:\THAIS\VIITDA6.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2013 14:49
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 17

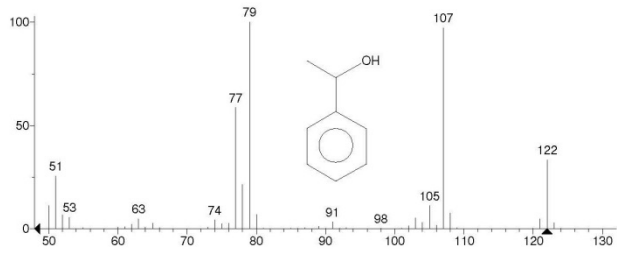
using AcqMethod THAIS



Unknown: Average of 10.101 to 10.137 min.: VIITDA6.D
 Compound in Library Factor = -334

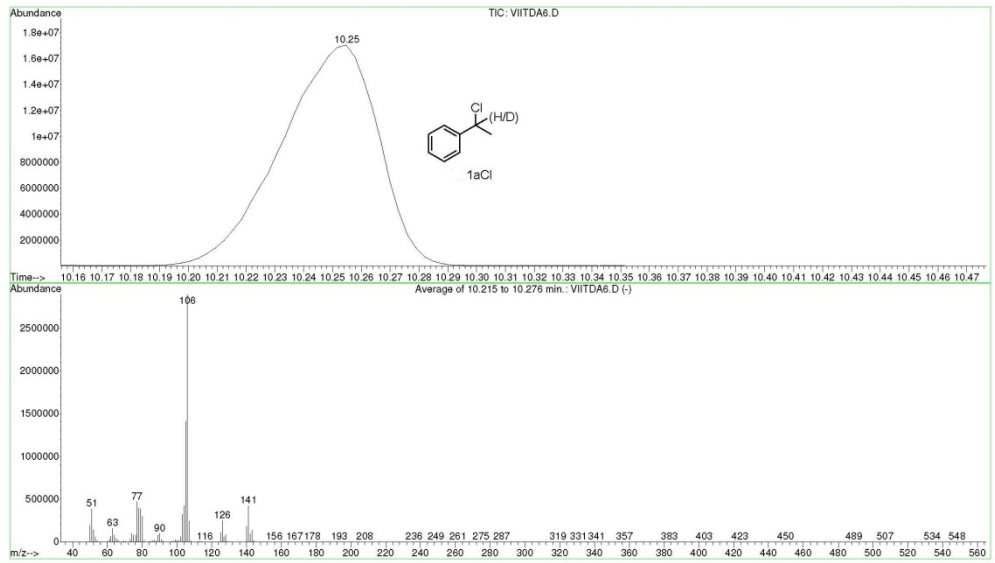
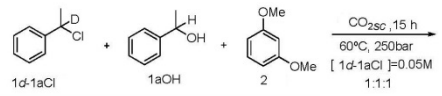


Hit 1 : Benzenemethanol, alpha-methyl-
 C8H10O; MF: 829; RMF: 829; Prob 50.5%; CAS: 98-85-1; Lb: replib; ID: 9674.

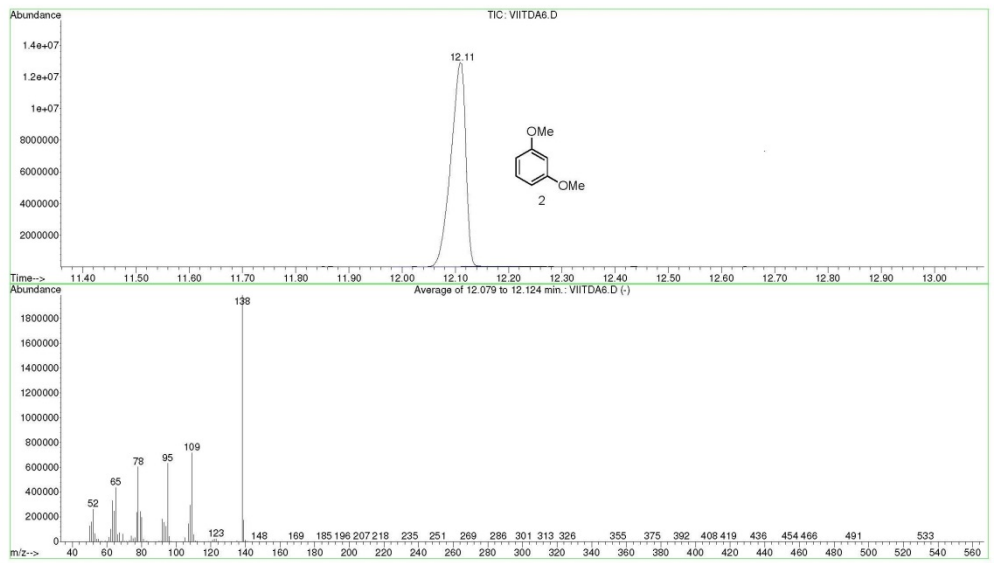
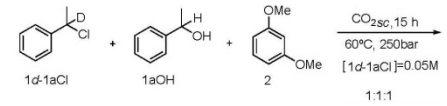


Material Suplementario

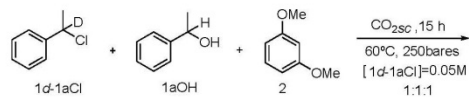
File : E:\THAIS\VIITDA6.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2013 14:49 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 17



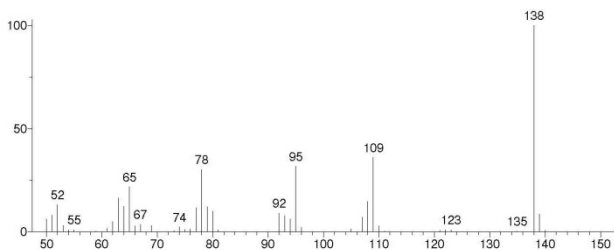
File : E:\THAIS\VIITDA6.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2013 14:49 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 17



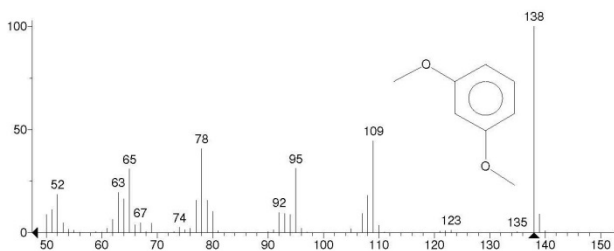
Material Suplementario



Unknown: Average of 12.079 to 12.124 min.: VIITDA6.D
Compound in Library Factor = 504

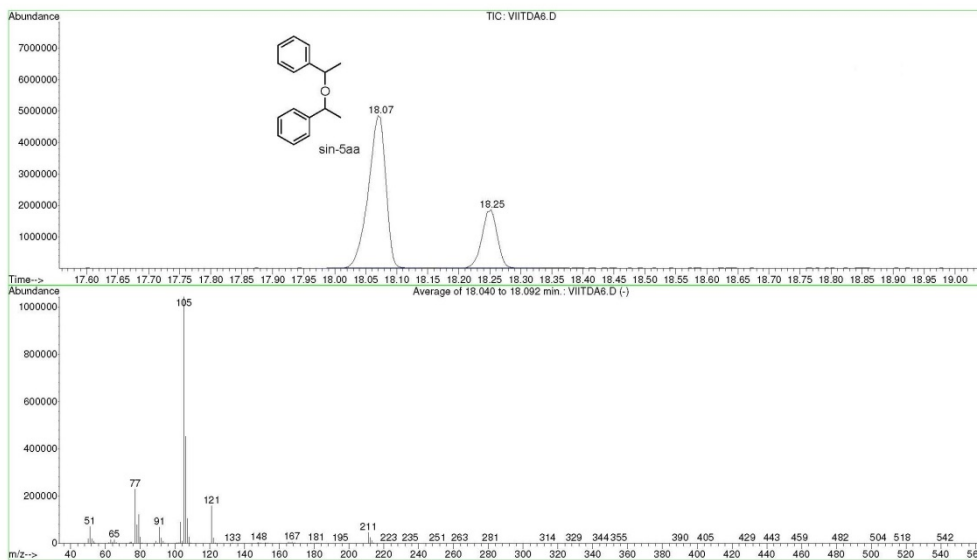
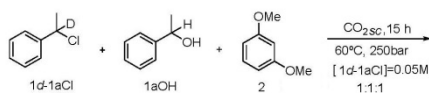


Hit 1 : Benzene, 1,3-dimethoxy-
C8H10O2; MF: 948; RMF: 948; Prob 74.8%; CAS: 151-10-0; Lib: replib; ID: 18631.

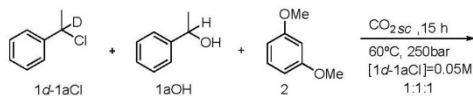


File : E:\THAIS\VIITDA6.D
Operator :
Acquired : 24 May 2013 14:49
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 17

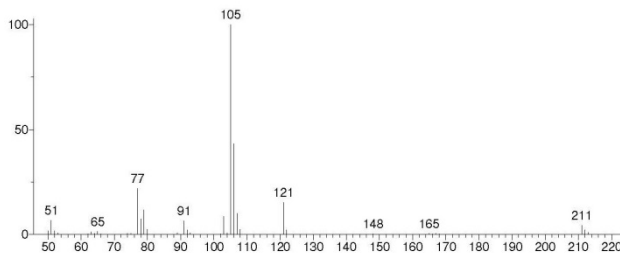
using AcqMethod THAIS



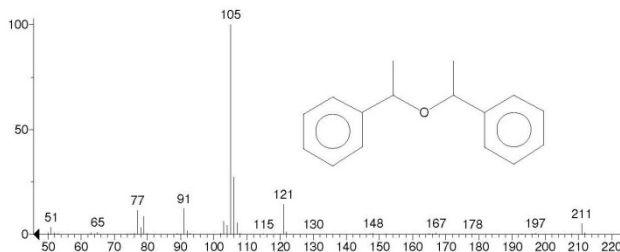
Material Suplementario



Unknown: Average of 18.040 to 18.092 min.: VIITDA6.D
 Compound in Library Factor = -119

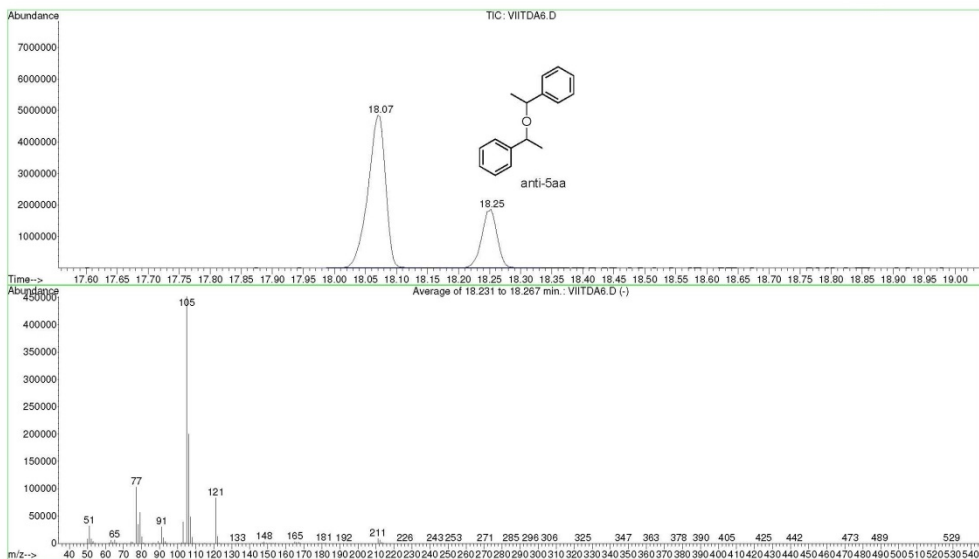
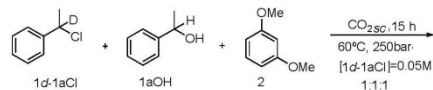


Hit 1 : Benzene, 1,1'-(oxydiethylidene)bis-
 C16H18O; MF: 834; RMF: 838; Prob 52.6%; CAS: 93-96-9; Lib: replib; ID: 13891.

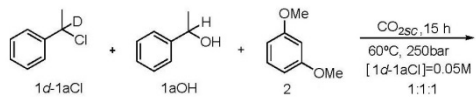


File : E:\THAIS\VIITDA6.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2013 14:49
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 17

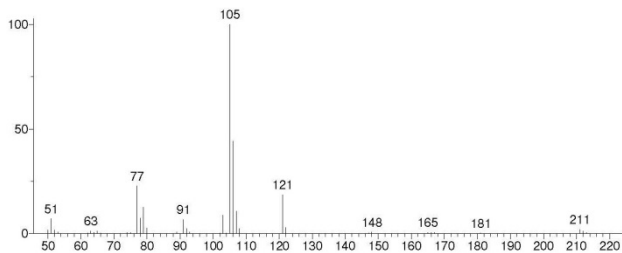
using AcqMethod THAIS



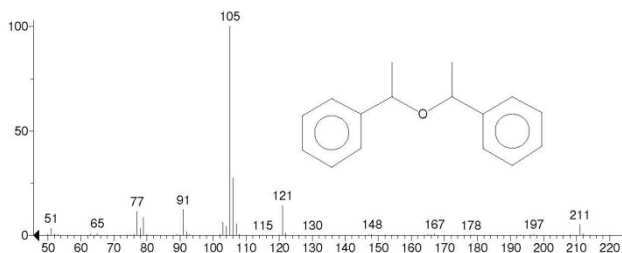
Material Suplementario



Unknown: Average of 18.231 to 18.267 min.: VIITDA6.D
Compound in Library Factor = -121

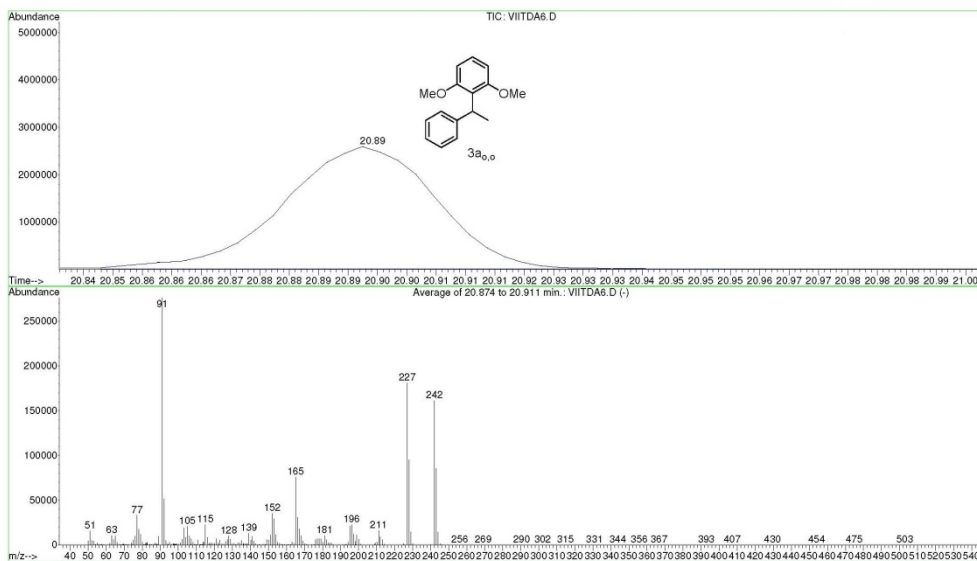
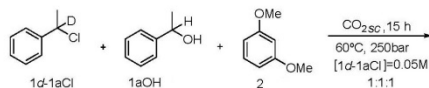


Hit 1: Benzene, 1,1'-(oxydiethylidene)bis-
C₁₆H₁₈O, MF: 827, RMF: 828, Prob 50.2%, CAS: 93-96-9, Lib: replib, ID: 13891.



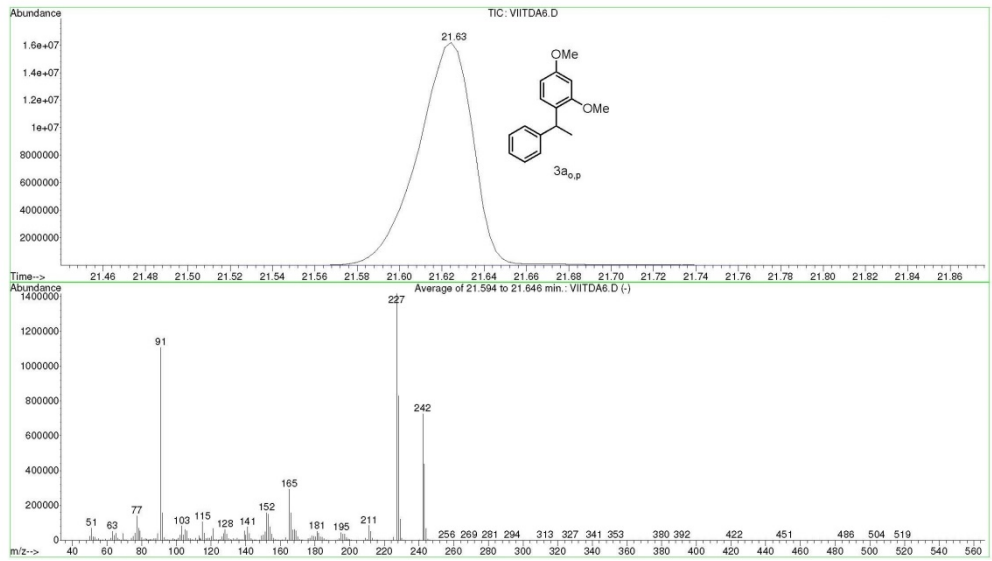
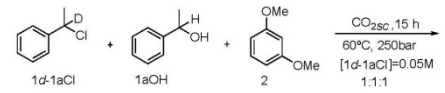
File : E:\THAIS\VIITDA6.D
Operator :
Acquired : 24 May 2013 14:49
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number : 17

using AcqMethod THAIS

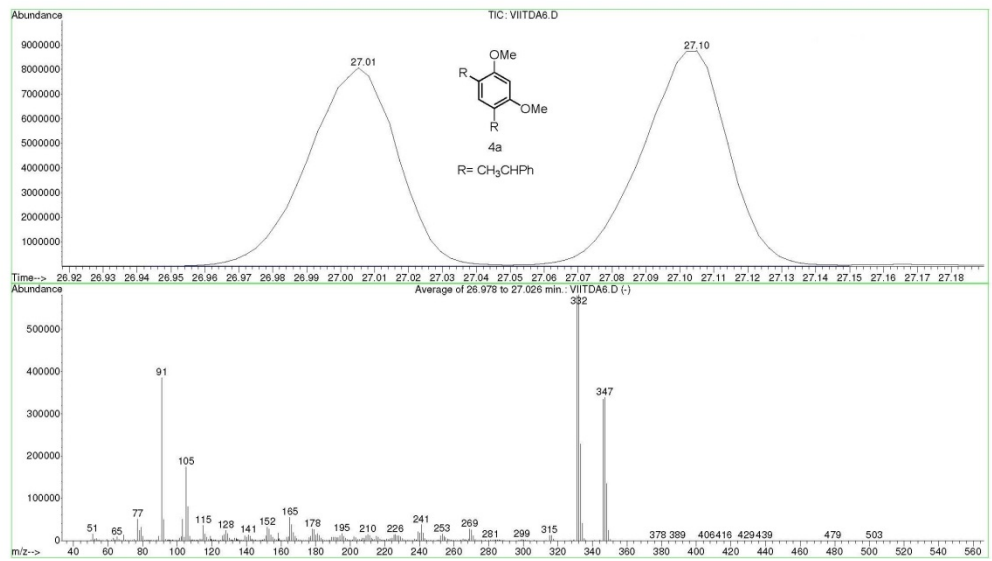
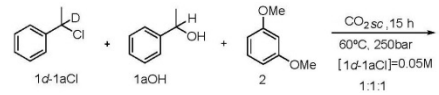


Material Suplementario

File : E:\THAIS\VIITDA6.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2013 14:49 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 17

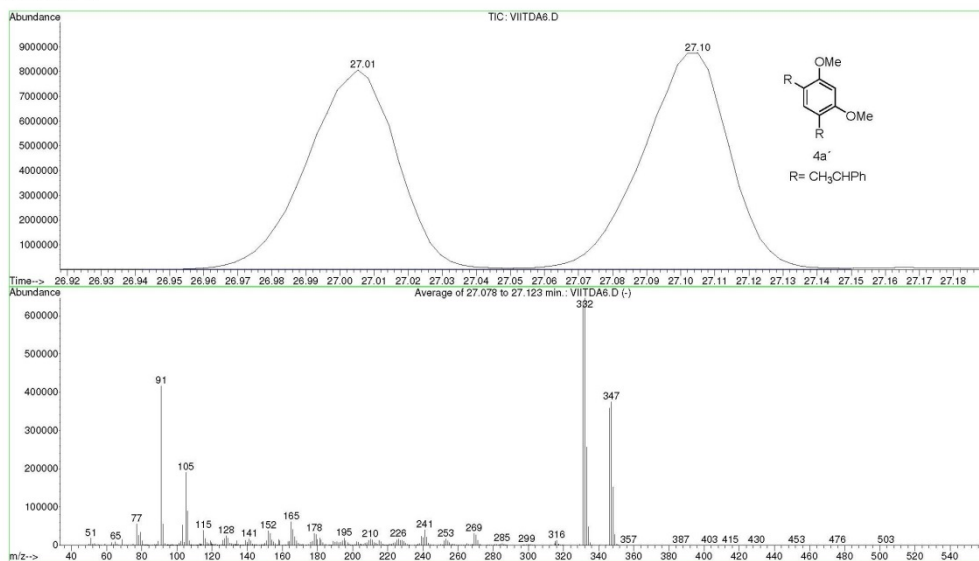
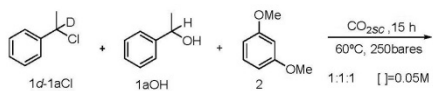


File : E:\THAIS\VIITDA6.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2013 14:49 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 17



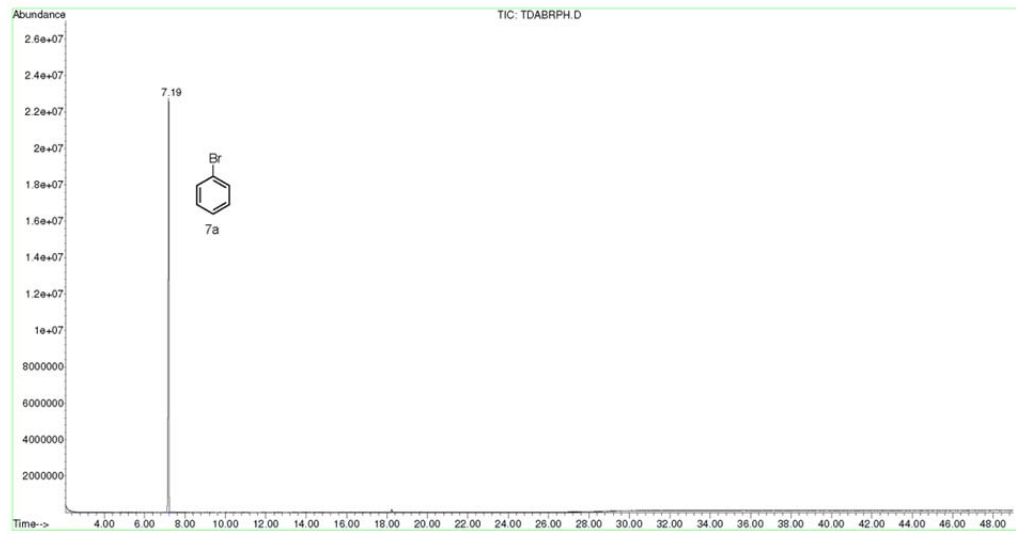
Material Suplementario

File : E:\THAIS\VIITDA6.D
 Operator :
 Acquired : 24 May 2013 14:49 using AcqMethod THAIS
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 17

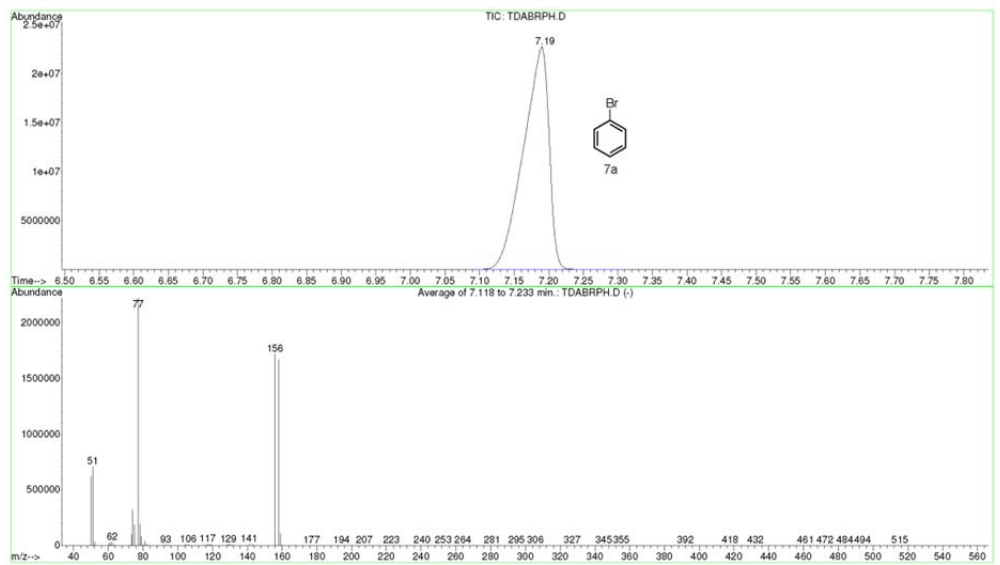


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\TDABRPH.D
Operator :
Acquired : 28 May 2014 14:39 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 7



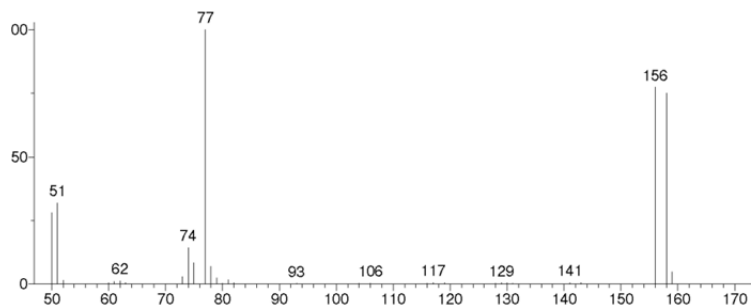
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\TDABRPH.D
Operator :
Acquired : 28 May 2014 14:39 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 7



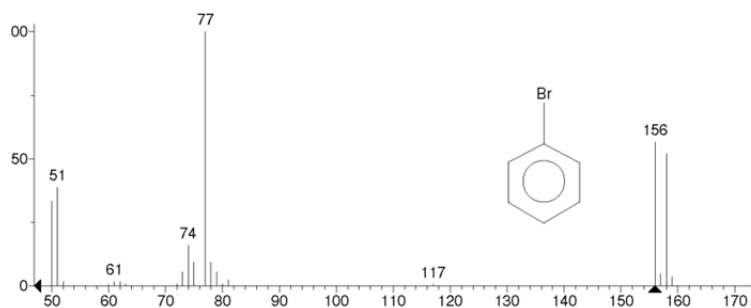
Material Suplementario

** Search Report Page 1 of 1 **

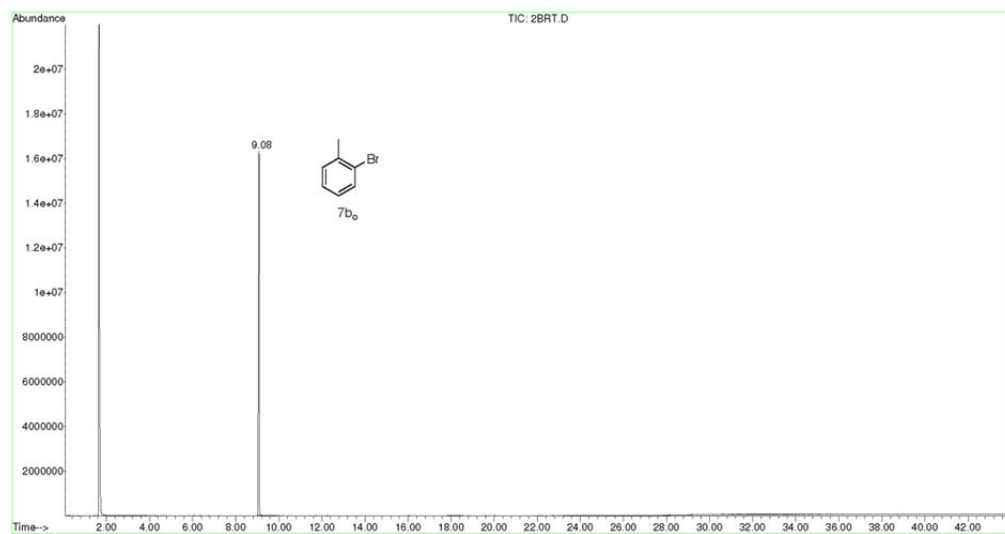
known: Average of 7.112 to 7.227 min.: TDABRPH.D
Compound in Library Factor = 653



! 1 : Benzene, bromo-
iH5Br; MF: 935; RMF: 941; Prob 98.4%; CAS: 108-86-1; Lib: wiley7n; ID: 54585.

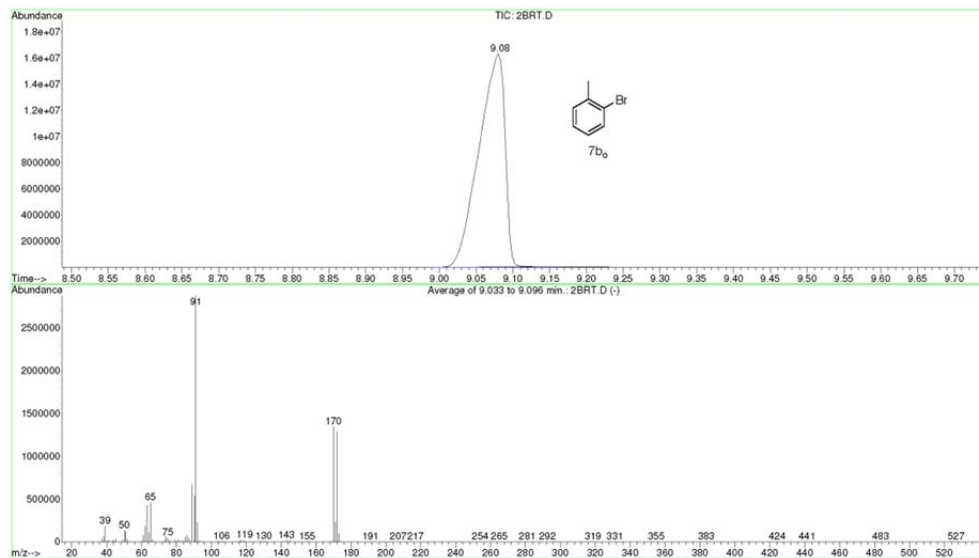


File : D:\ASENSIO\JAUME\2BRT.D
Operator :
Acquired : 23 Sep 2013 13:53 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 6



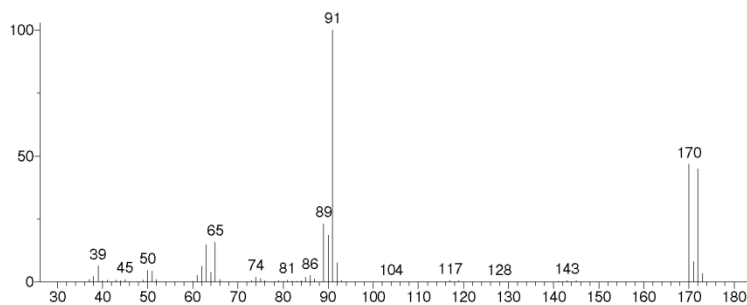
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAUME\2BRT.D
 Operator :
 Acquired : 23 Sep 2013 13:53 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 6

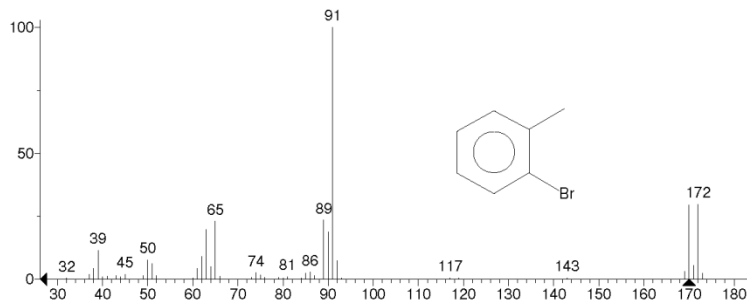


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 9.033 to 9.096 min.: 2BRT.D
 Compound in Library Factor = 205

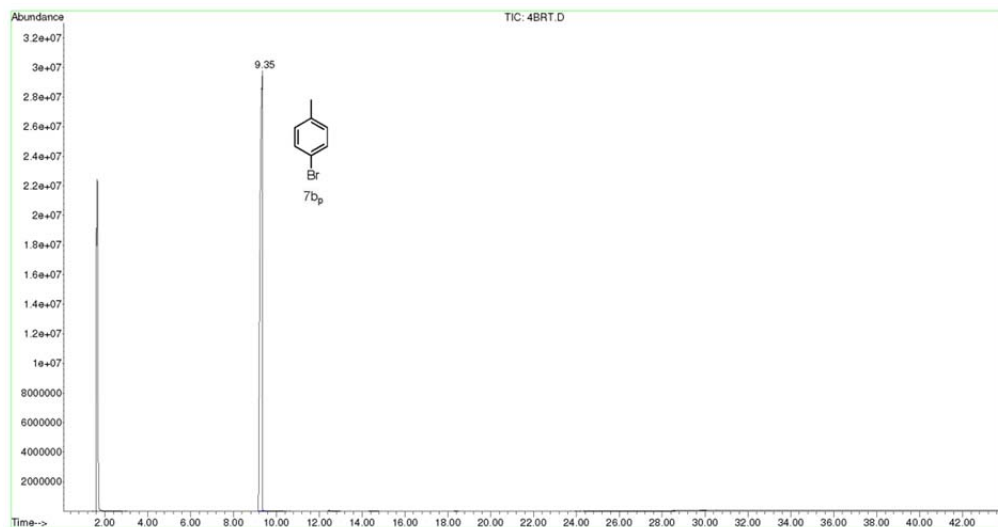


Hit 1 : Benzene, 1-bromo-2-methyl-
 C7H7Br; MF: 958; RMF: 960; Prob 44.6%; CAS: 95-46-5; Lib: wiley7n; ID: 72508.

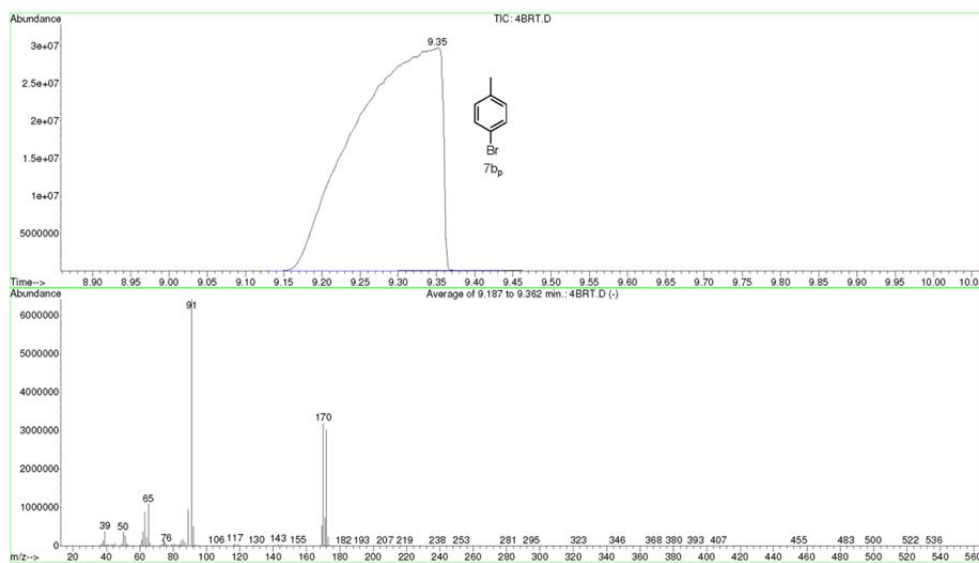


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAUME\4BRT.D
Operator :
Acquired : 23 Sep 2013 15:34 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 8



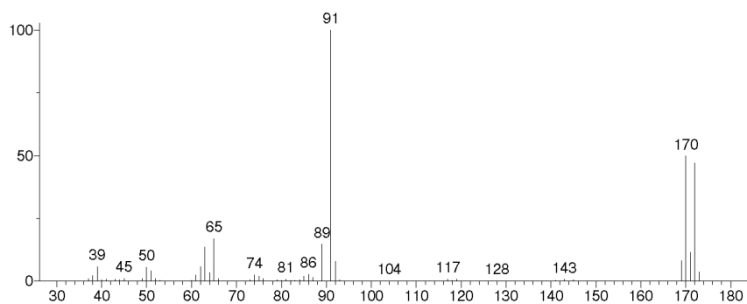
File : D:\ASENSIO\JAUME\4BRT.D
Operator :
Acquired : 23 Sep 2013 15:34 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 8



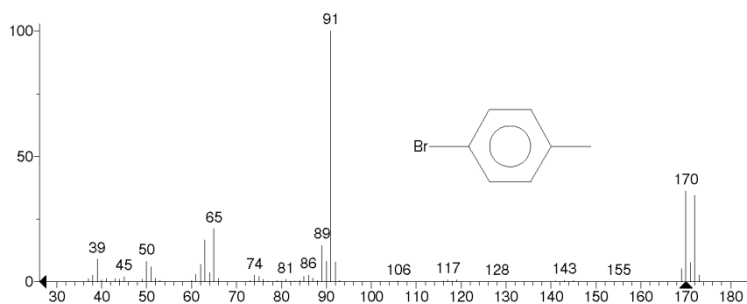
Material Suplementario

** Search Report Page 1 of 1 **

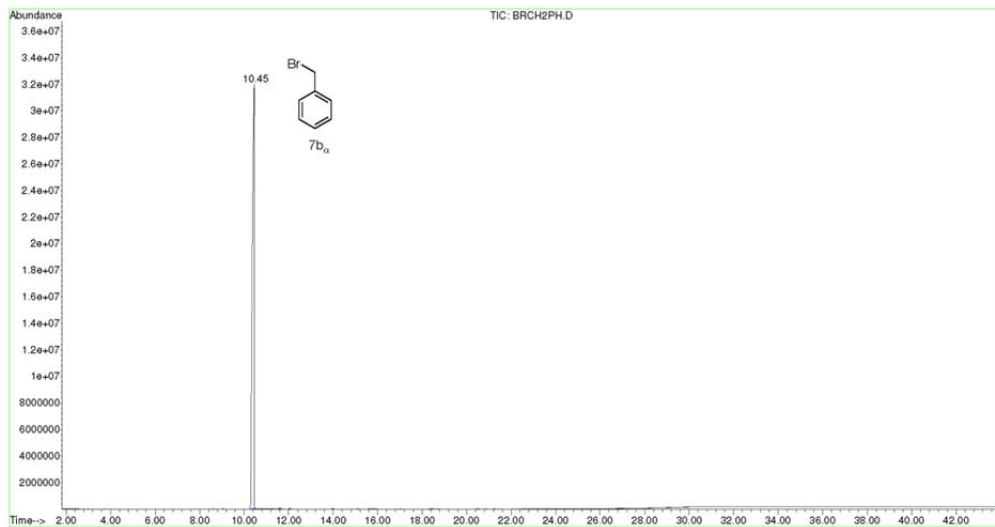
Unknown: Average of 9.187 to 9.362 min.: 4BRT.D
Compound in Library Factor = 273



Hit 1 : Benzene, 1-bromo-4-methyl-
C7H7Br; MF: 949; RMF: 949; Prob 49.9%; CAS: 106-38-7; Lib: replib; ID: 11701.

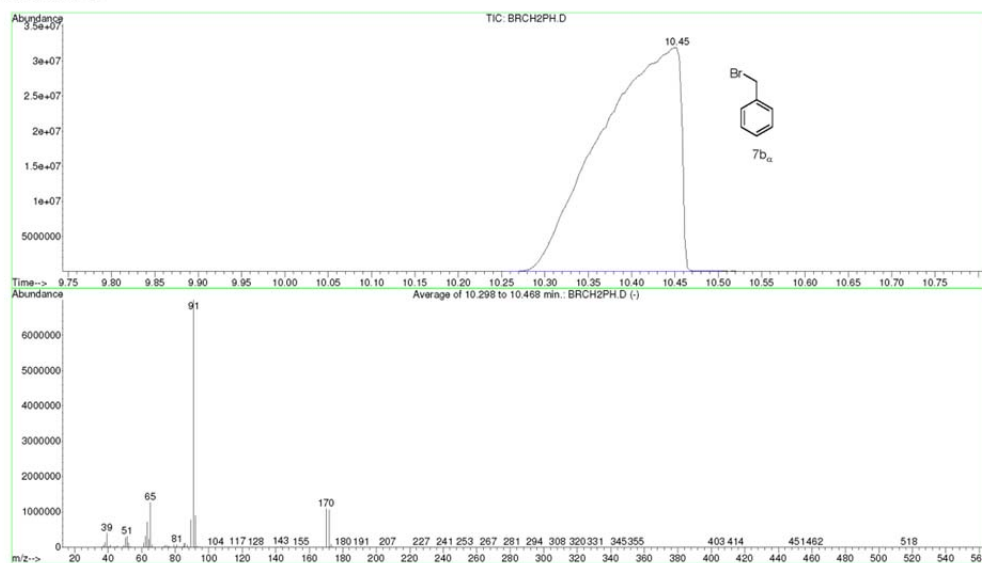


File : D:\ASENSIO\THAIS\BRCH2PH.D
Operator :
Acquired : 4 Dec 2013 5:53 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name : BrCH2Ph
Misc Info :
Vial Number: 27



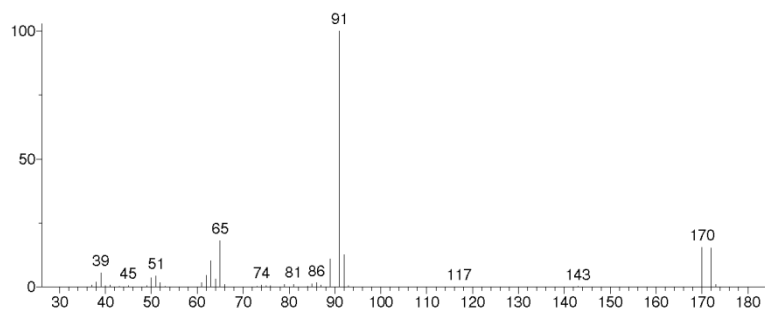
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\BRCH2PH.D
 Operator :
 Acquired : 4 Dec 2013 5:53 using AcqMethod JMF60
 Instrument :
 Sample Name: BrCH2Ph
 Misc Info :
 Vial Number: 27



** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 10.298 to 10.468 min.: BRCH2PH.D
 Compound in Library Factor = 155

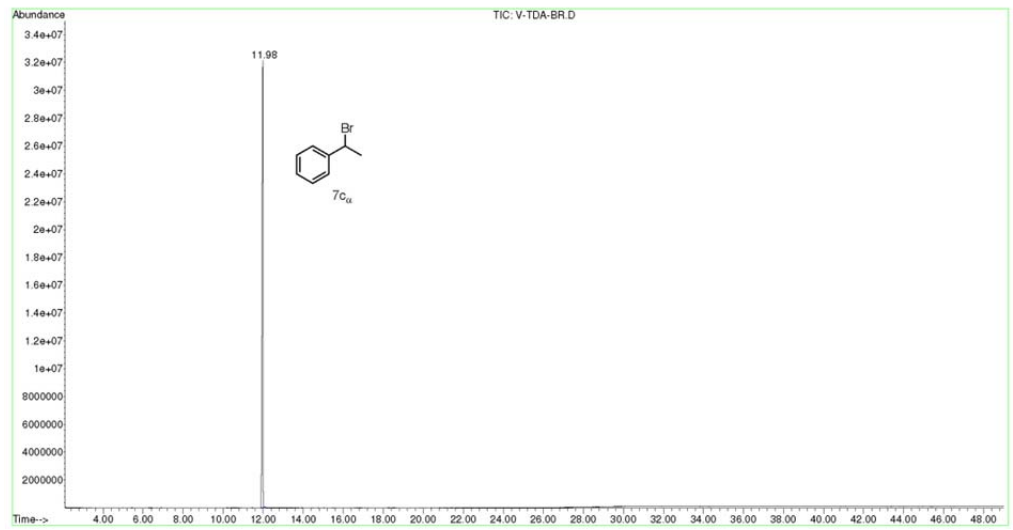


Hit 1 : Benzene, (bromomethyl)-
 :7H7Br; MF: 928; RMF: 928; Prob 55.9%; CAS: 100-39-0; Lib: wiley7n; ID: 72528.

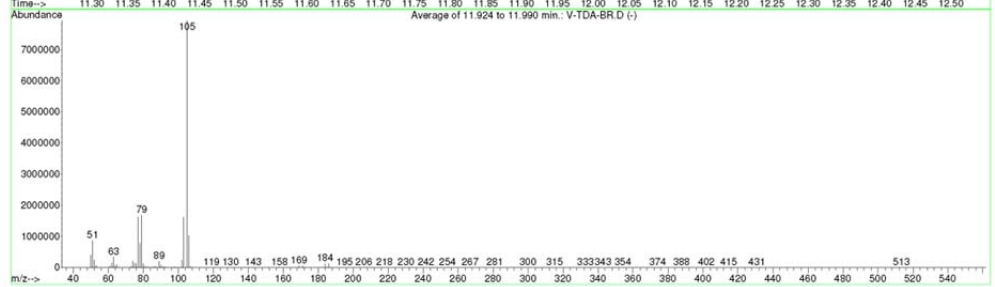
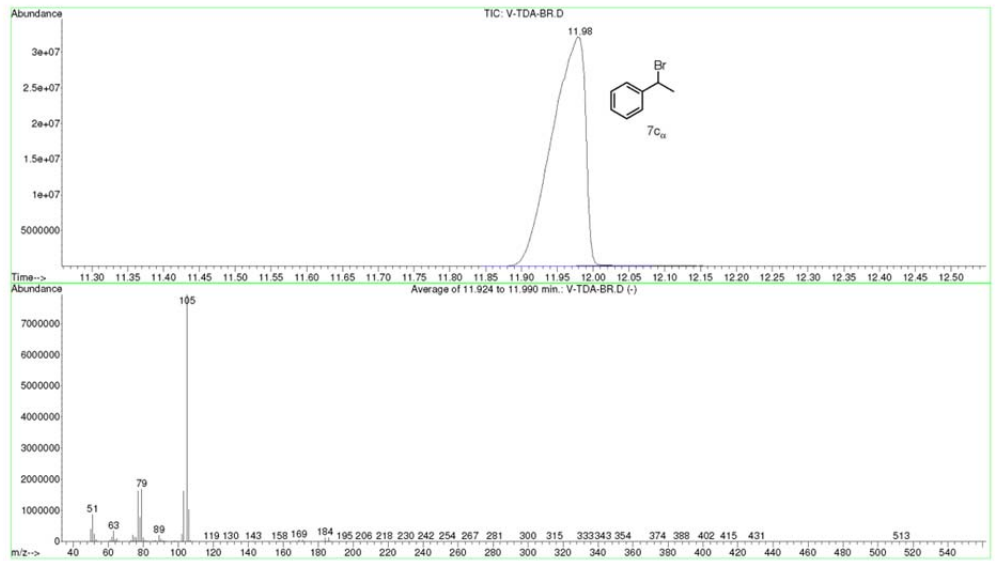


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\V-TDA-BR.D
Operator :
Acquired : 17 Jul 2012 12:27 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 9



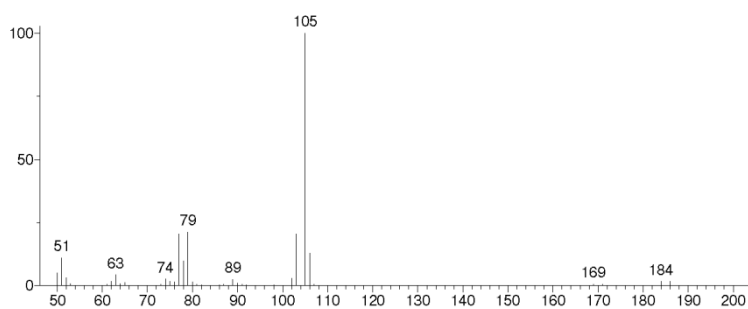
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\V-TDA-BR.D
Operator :
Acquired : 17 Jul 2012 12:27 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 9



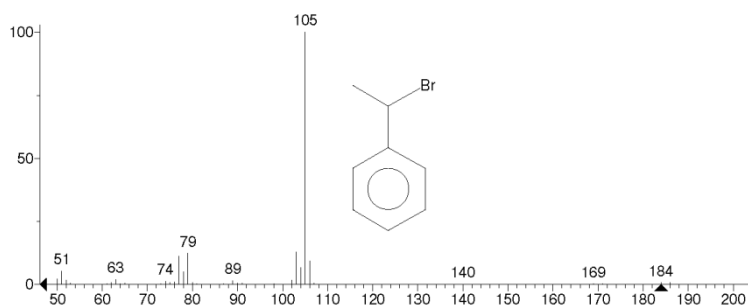
Material Suplementario

** Search Report Page 1 of 1 **

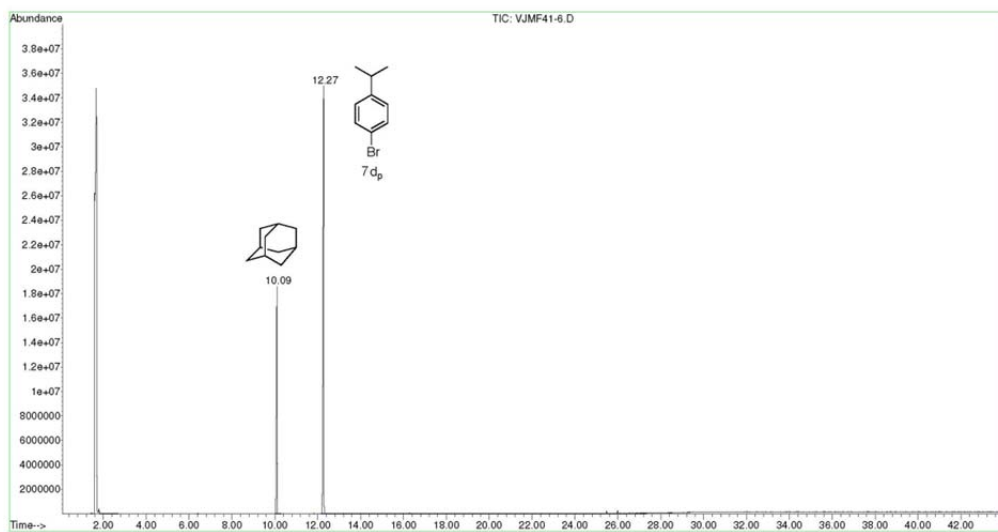
Unknown: Average of 11.924 to 11.990 min.: V-TDA-BR.D
Compound in Library Factor = -124



Hit 1 : Benzene, (1-bromoethyl)-
C8H9Br; MF: 913; RMF: 913; Prob 27.1%; CAS: 585-71-7; Lib: wiley7n; ID: 91673.

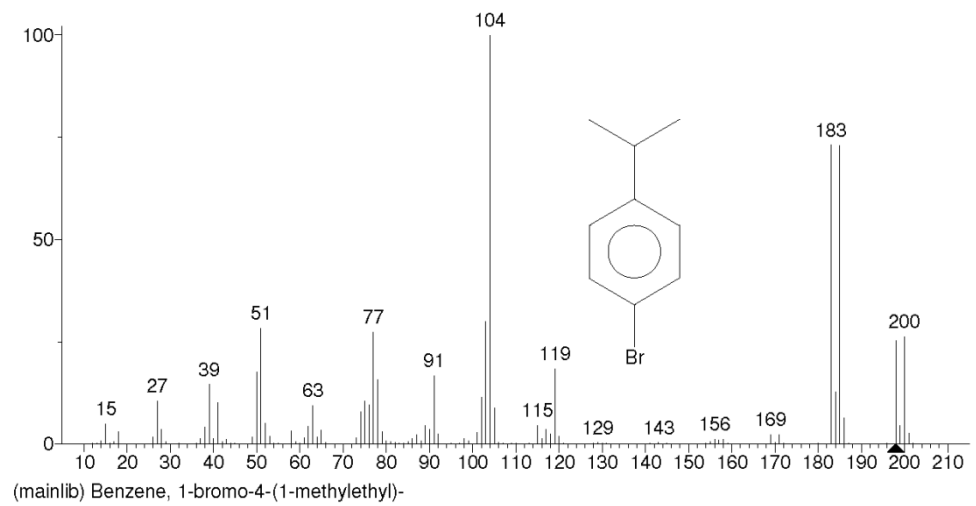
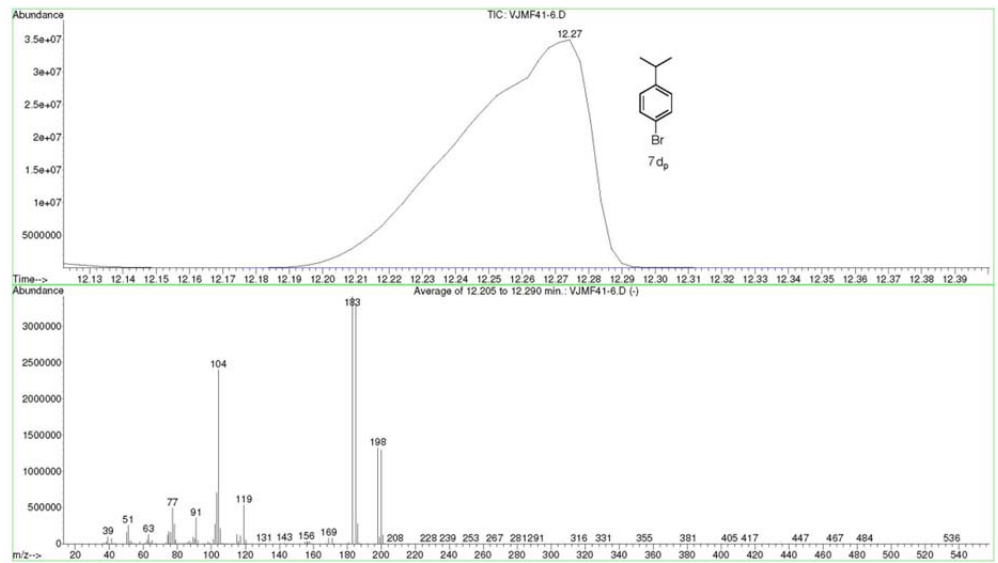


File : D:\ASENSIO\THAIS\VJMF41-6.D
Operator :
Acquired : 4 Dec 2013 1:40 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name: 1-Br-4
Misc Info :
Vial Number: 22



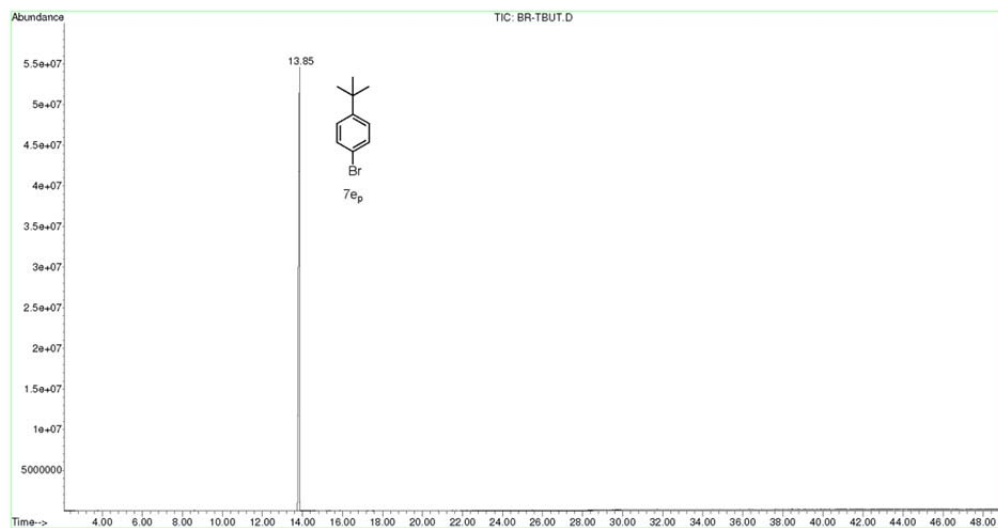
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\VJMF41-6.D
Operator :
Acquired : 4 Dec 2013 1:40 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name: 1-Br-4
Misc Info :
Vial Number: 22

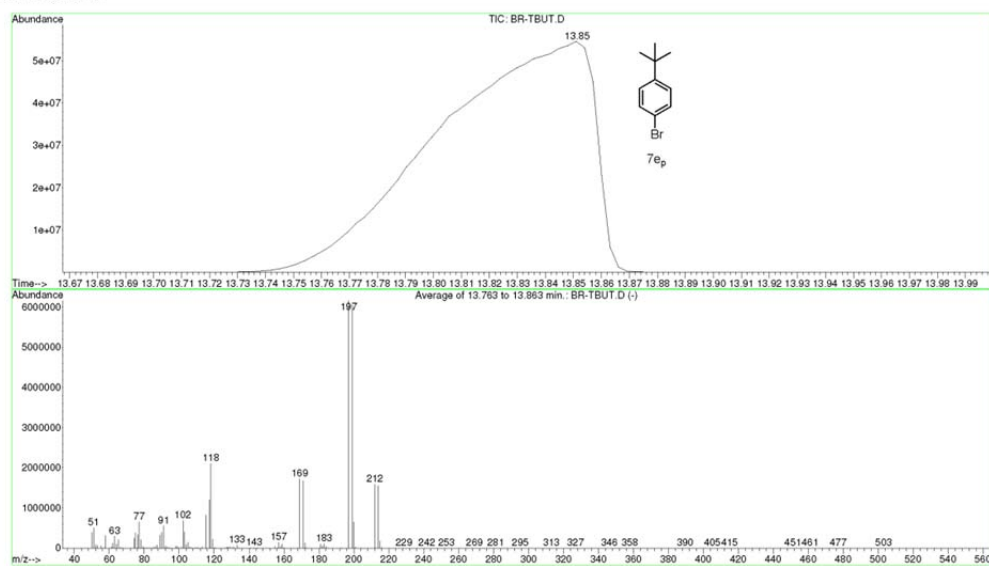


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\BR-TBUT.D
Operator :
Acquired : 19 Oct 2013 6:11 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: Br-tbutPh
Misc Info :
Vial Number: 30



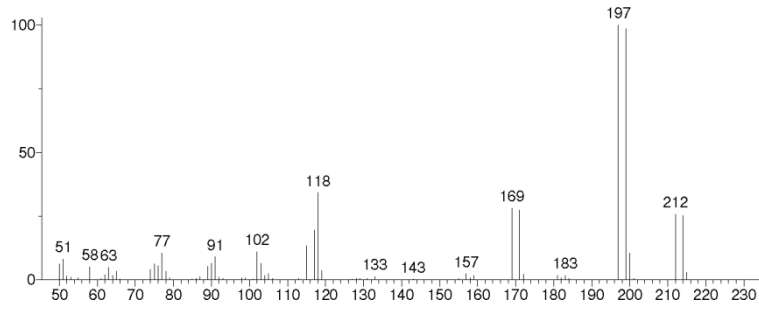
File : D:\ASENSIO\THAIS\BR-TBUT.D
Operator :
Acquired : 19 Oct 2013 6:11 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: Br-tbutPh
Misc Info :
Vial Number: 30



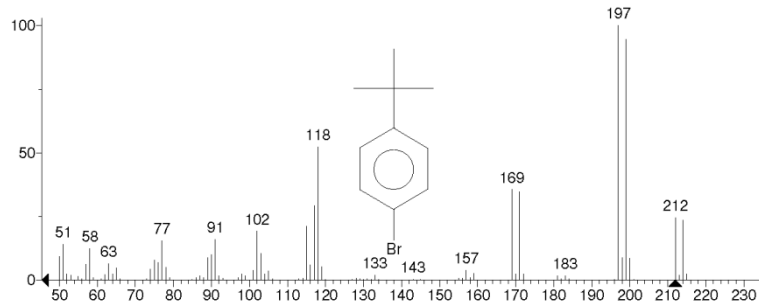
Material Suplementario

** Search Report Page 1 of 1 **

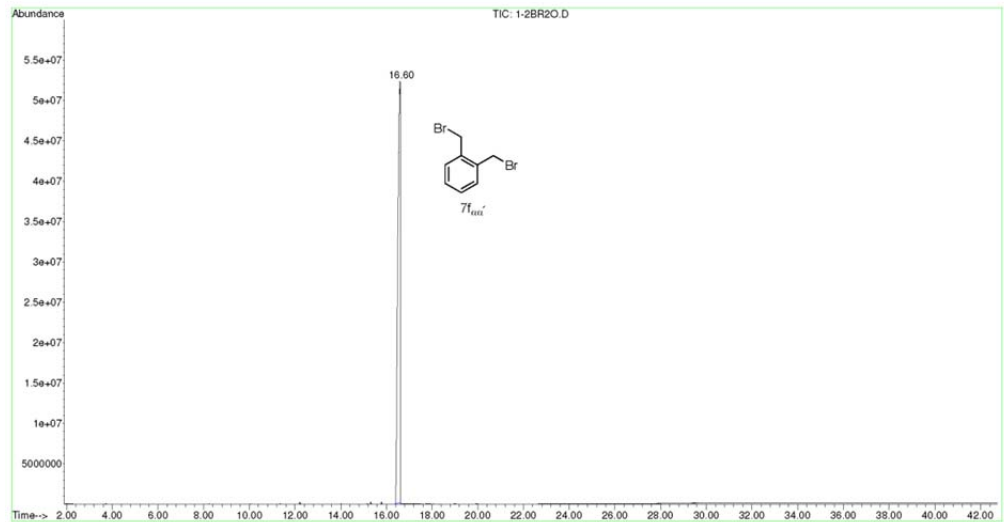
Unknown: Average of 13.763 to 13.863 min.: BR-TBUT.D
Compound in Library Factor = 189



Hit 1 : Benzene, 1-bromo-4-(1,1-dimethylethyl)-
C10H13Br; MF: 922; RMF: 922; Prob 57.8%; CAS: 3972-65-4; Lib: wiley7n; ID: 132463.

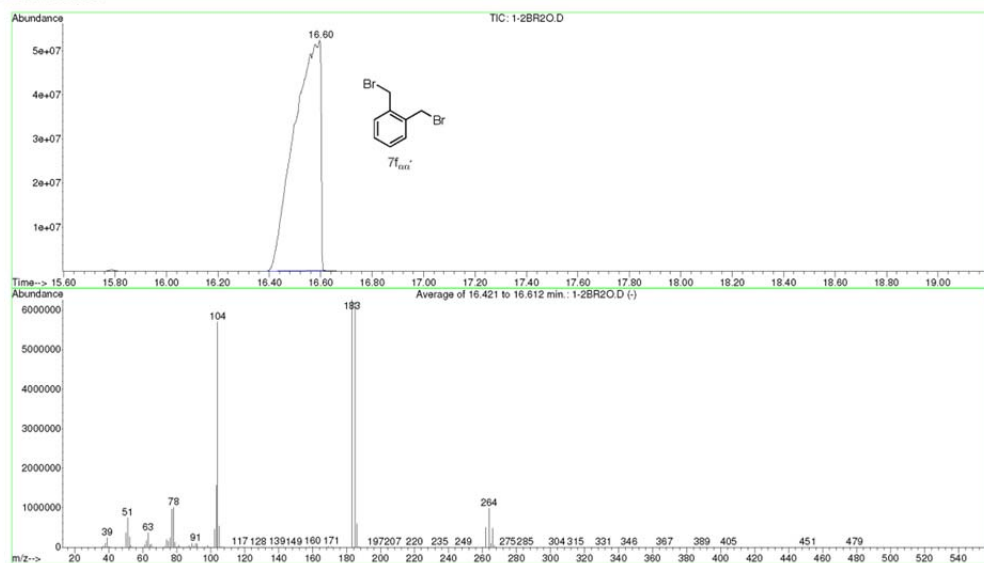


File : D:\ASENSIO\THAIS\1-2BR20.D
Operator :
Acquired : 4 Dec 2013 7:34 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name : 1,2Br2 orto
Misc Info :
Vial Number : 29



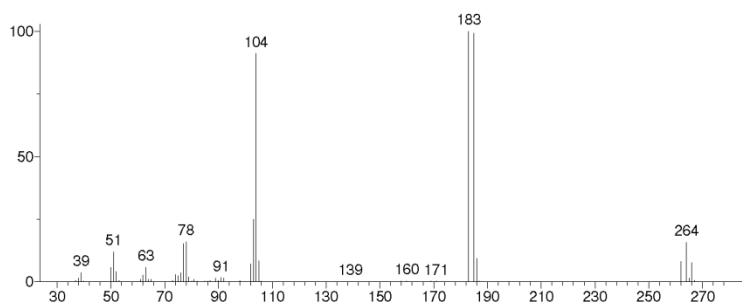
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\1-2BR2O.D
 Operator :
 Acquired : 4 Dec 2013 7:34 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : 1,2Br2 orto
 Misc Info :
 Vial Number : 29

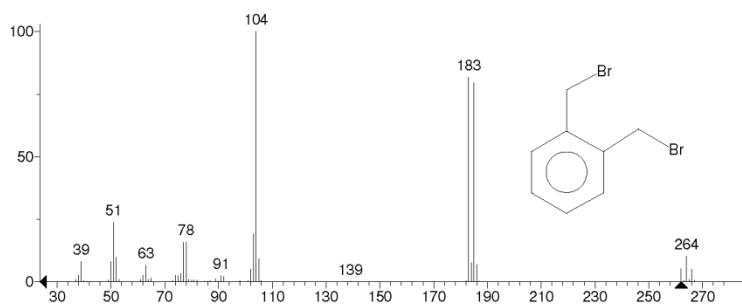


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 16.421 to 16.612 min.: 1-2BR2O.D
 Compound in Library Factor = 229

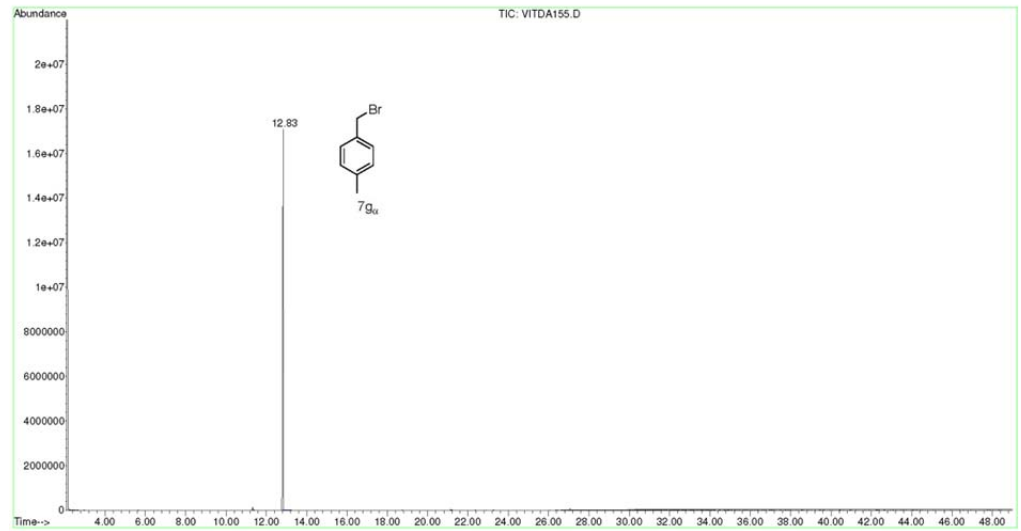


Hit 1 : Benzene, 1,2-bis(bromomethyl)-
 C8H8Br2; MF: 924; RMF: 925; Prob 44.5%; CAS: 91-13-4; Lib: mainlib; ID: 59114.

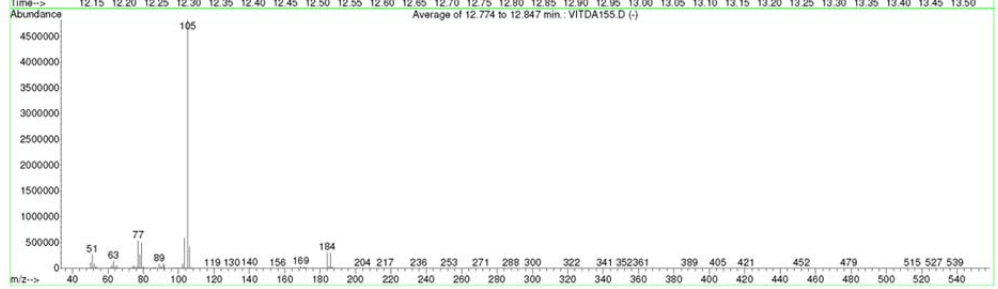
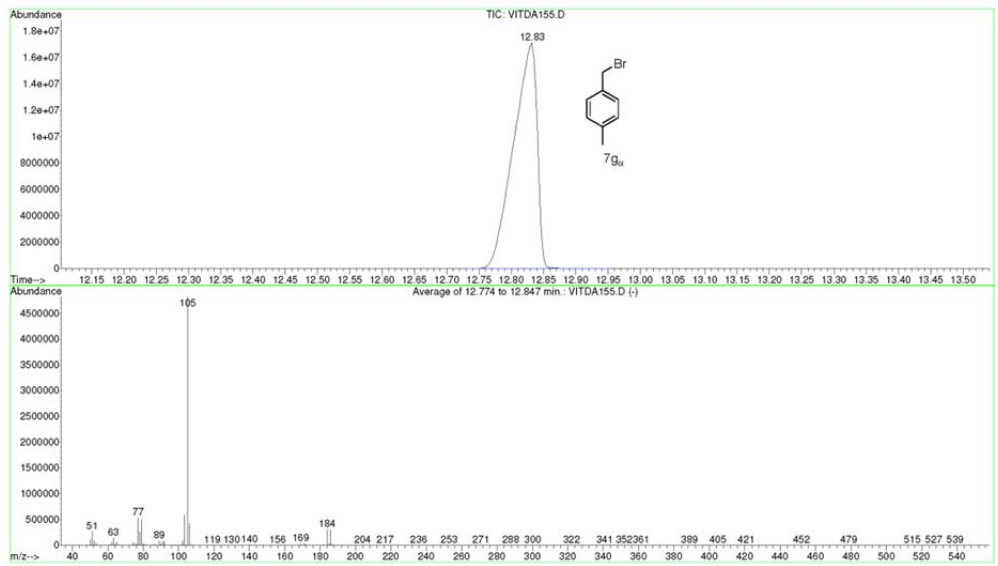


Material Suplementario

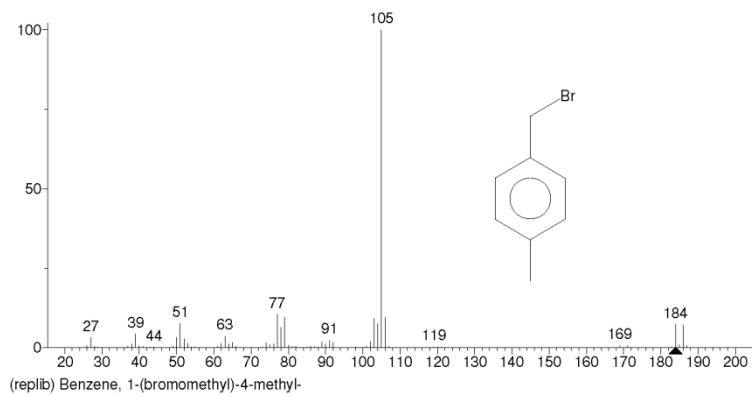
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VTDA155.D
Operator :
Acquired : 15 Apr 2013 14:30 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 8



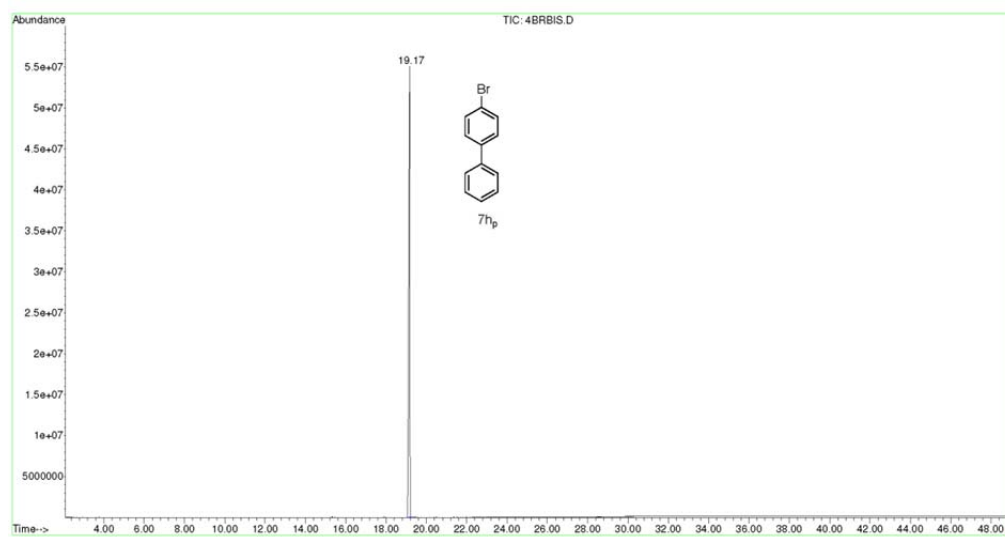
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\VTDA155.D
Operator :
Acquired : 15 Apr 2013 14:30 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 8



Material Suplementario

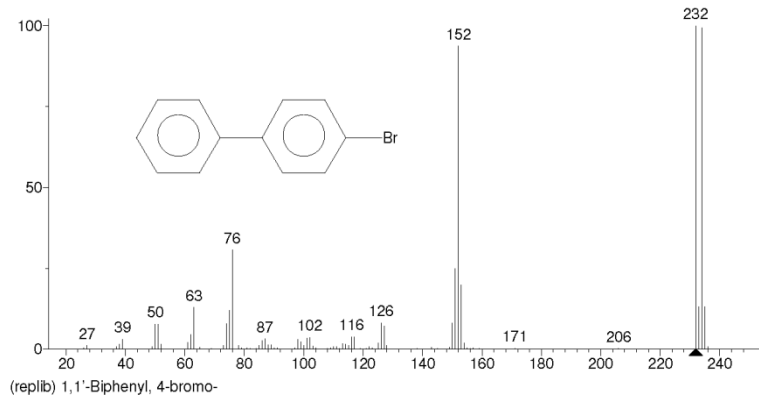
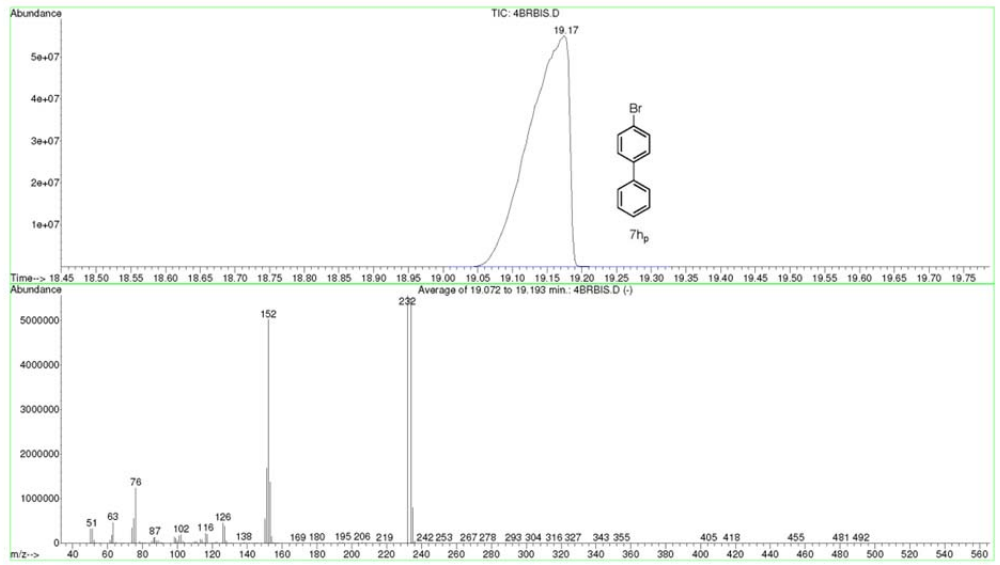


File : D:\ASENSIO\THAIS\4BRBIS.D
Operator :
Acquired : 19 Oct 2013 7:07 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: 4-BrbisPh
Misc Info :
Vial Number: 31



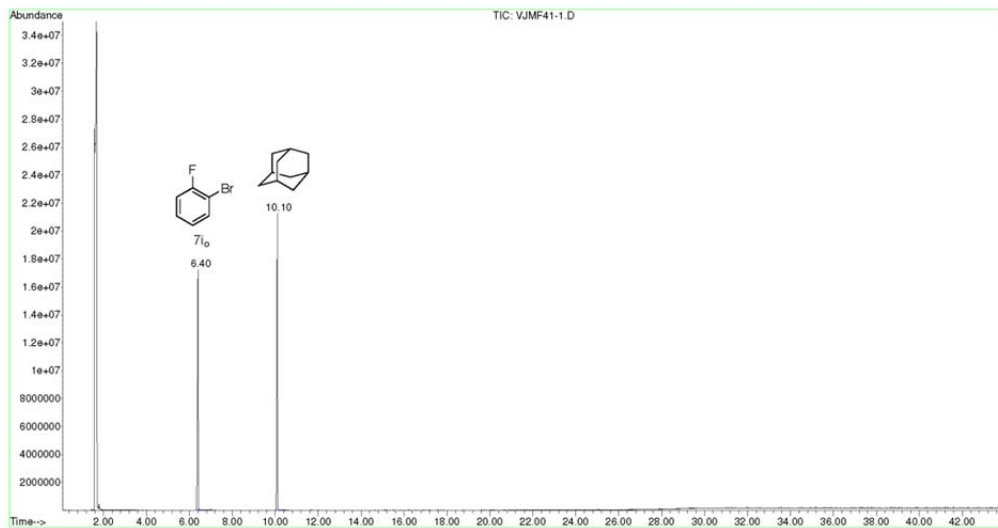
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\4BRBIS.D
Operator :
Acquired : 19 Oct 2013 7:07 using AcqMethod THAIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: 4-BrbisPh
Misc Info :
Vial Number: 31

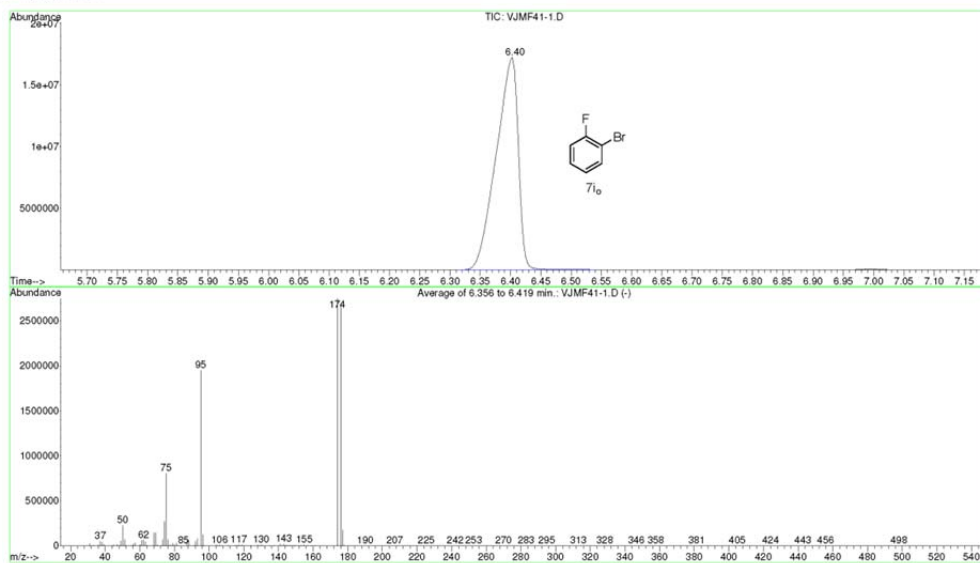


Material Suplementario

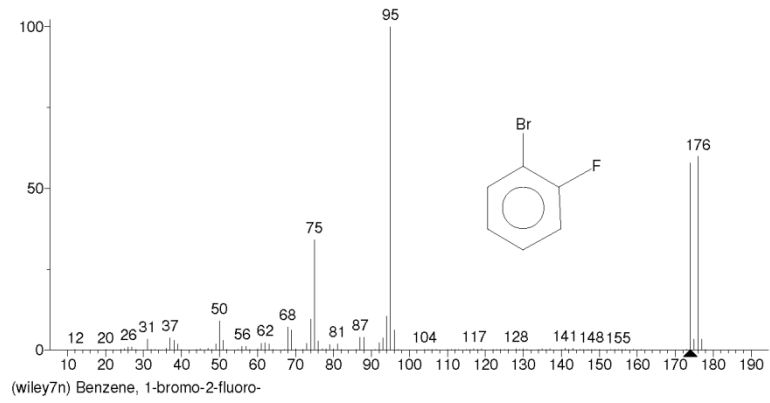
File : D:\ASENSIO\THAIS\VJMF41-1.D
 Operator :
 Acquired : 3 Dec 2013 21:28 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 17



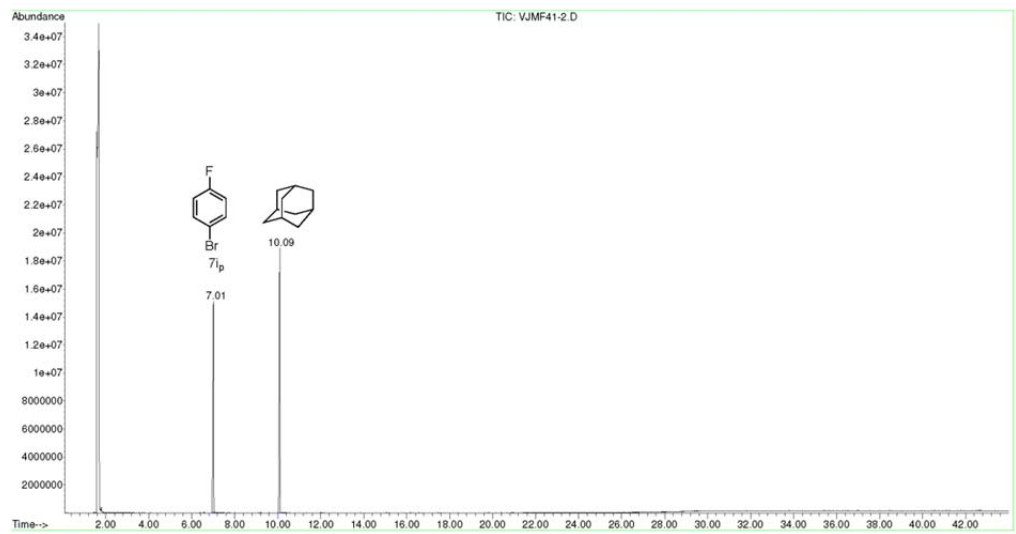
File : D:\ASENSIO\THAIS\VJMF41-1.D
 Operator :
 Acquired : 3 Dec 2013 21:28 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 17



Material Suplementario

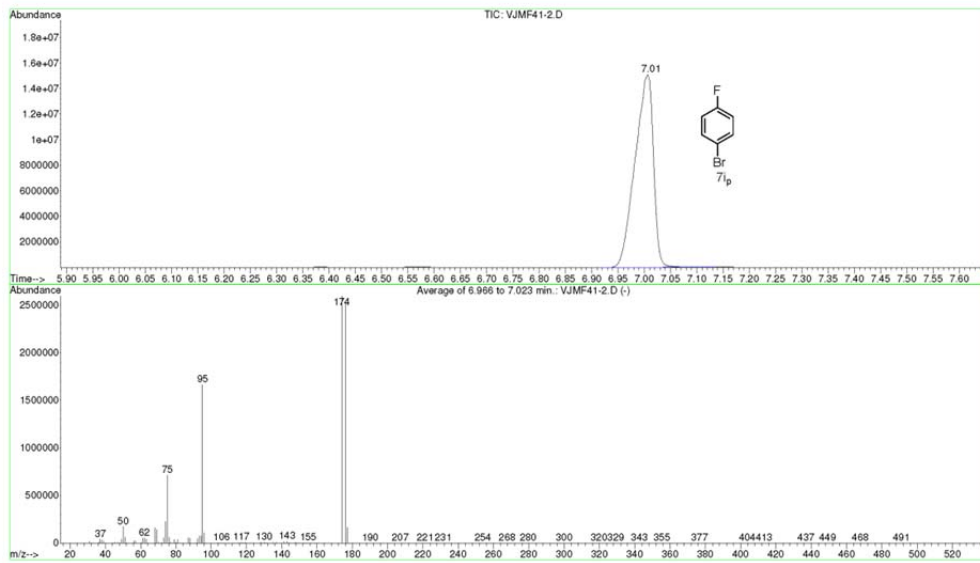


File : D:\ASENSIO\THAIS\VJMF41-2.D
Operator :
Acquired : 3 Dec 2013 22:18 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name: 1-bR-2-F-Ph
Misc Info :
Vial Number: 18



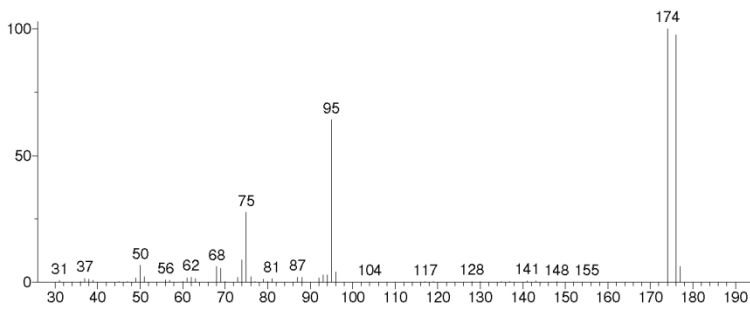
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\VJMF41-2.D
Operator :
Acquired : 3 Dec 2013 22:18 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name : 1-bR-2-F-Ph
Misc Info :
Vial Number : 18

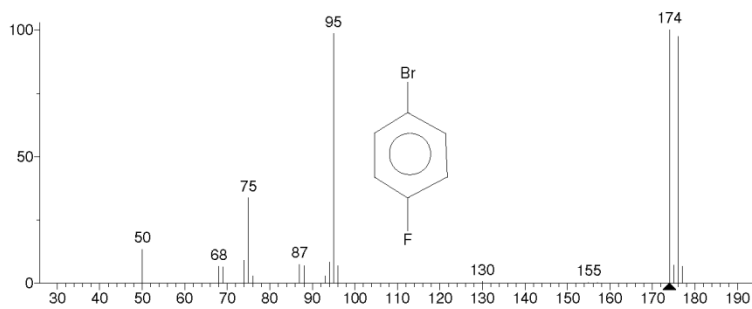


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 6.966 to 7.023 min.: VJMF41-2.D
Compound in Library Factor = 559

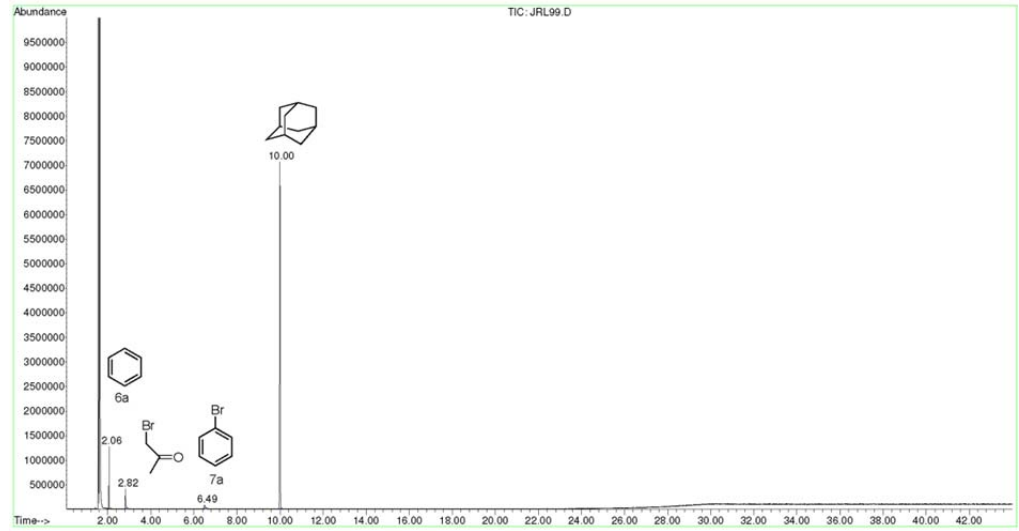
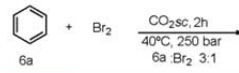


Hit 2 : Benzene, 1-bromo-4-fluoro- (CAS)
C6H4BrF; MF: 917; RMF: 938; Prob 27.3%; CAS: 460-00-4; Lib: wiley7n; ID: 77808.

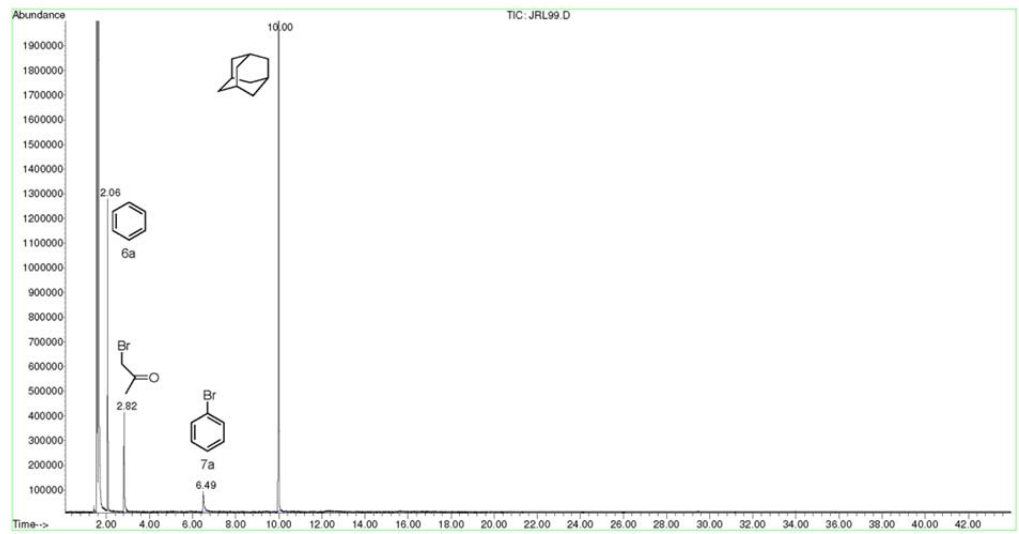
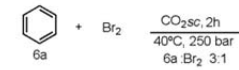


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\JRL99.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 15:36 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 8

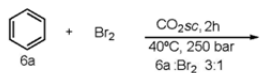
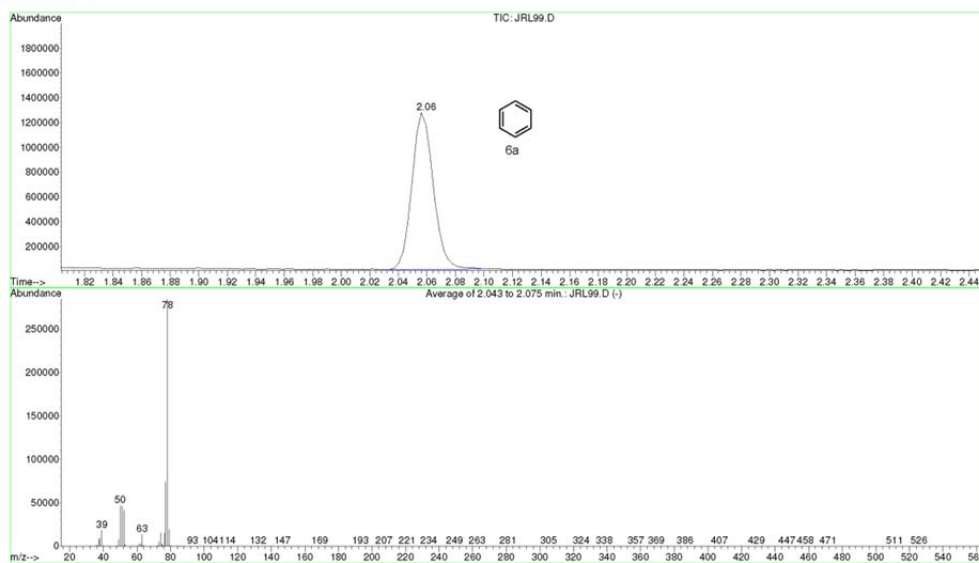
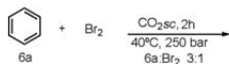


File : D:\ASENSIO\THAIS\JRL99.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 15:36 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 8



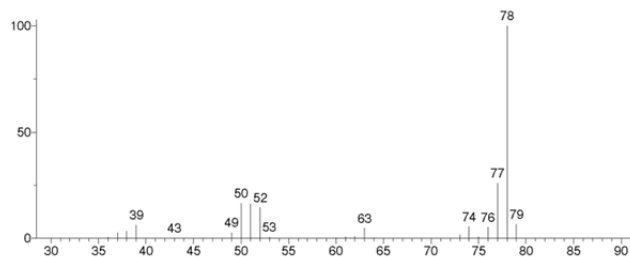
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\JRL99.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 15:36 using AcqMethod JMP60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 8

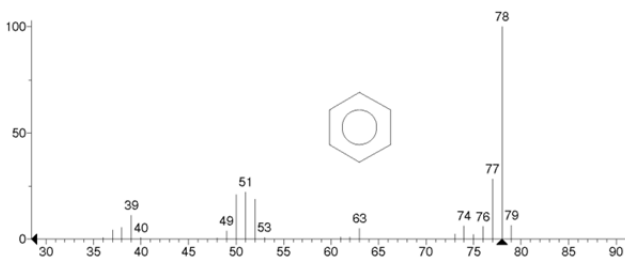


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 2.043 to 2.075 min.: JRL99.D
 Compound in Library Factor = 160

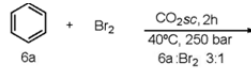
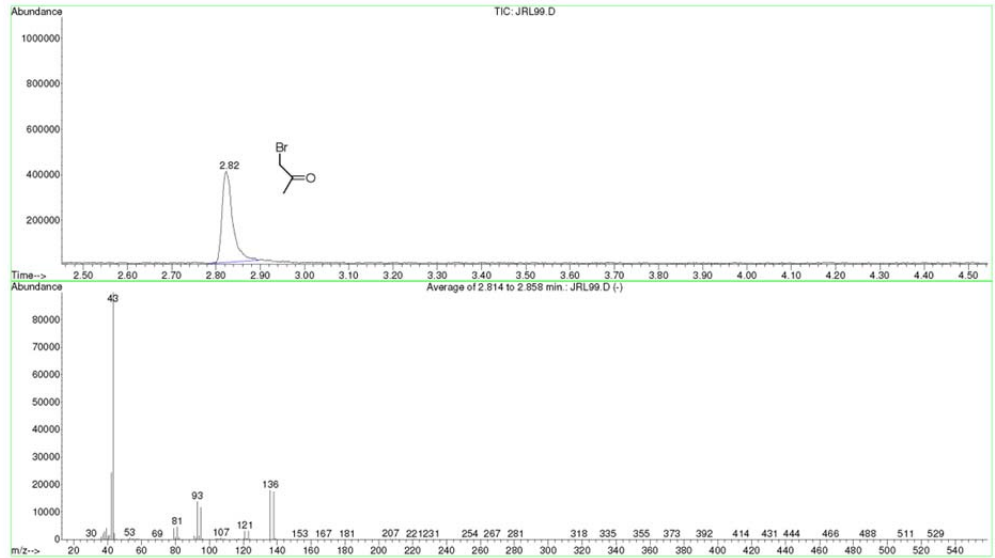
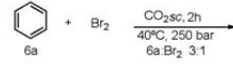


Hit 1: Benzene
 C6H6; MF: 937; RMF: 938; Prob 59.7%; CAS: 71-43-2; Lib: wiley7n; ID: 2493.



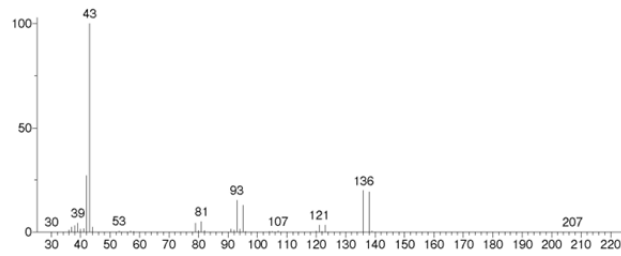
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\JRL99.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 15:36 using AcqMethod JME60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 8

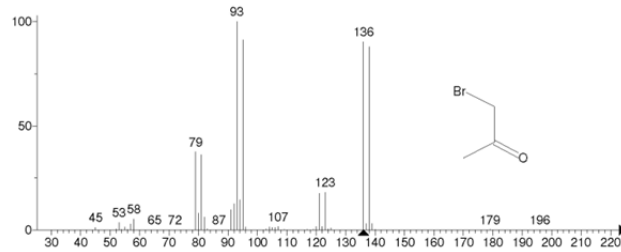


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 2.814 to 2.858 min.: JRL99.D
 Compound in Library Factor = 163

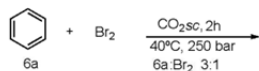
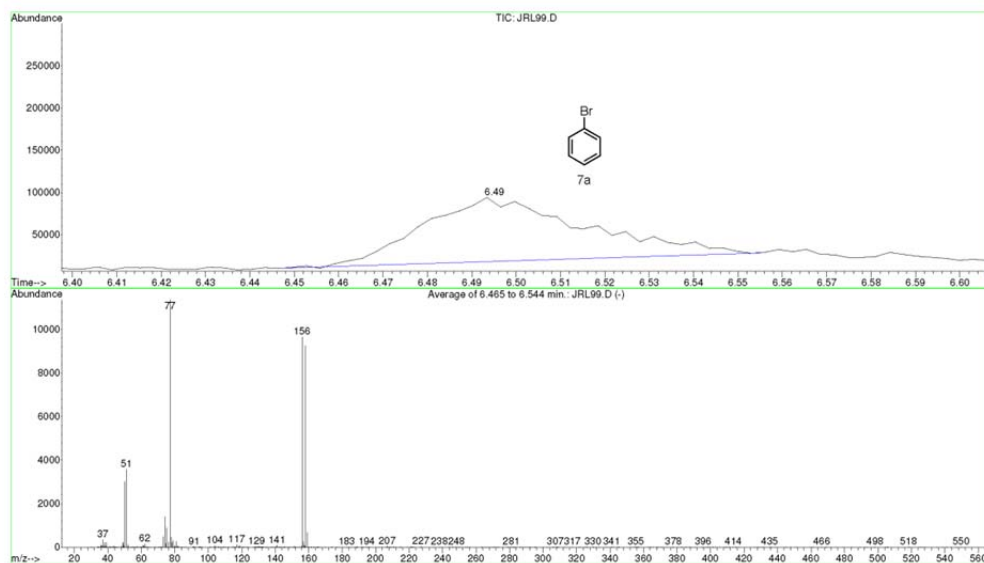
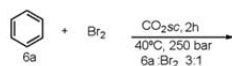


Hit 1 : 2-Propanone, 1-bromo- (CAS)
 C₃H₅BrO; MF: 879; RMF: 879; Prob 85.2%; CAS: 598-31-2; Lib: wiley7n; ID: 30522



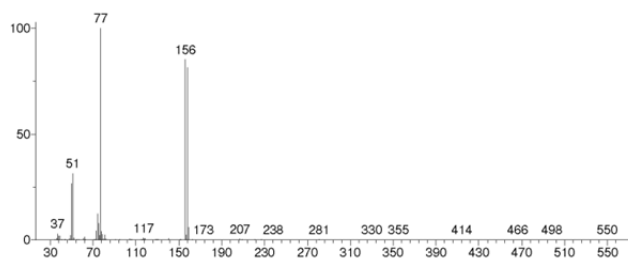
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\JRL99.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 15:36 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 8

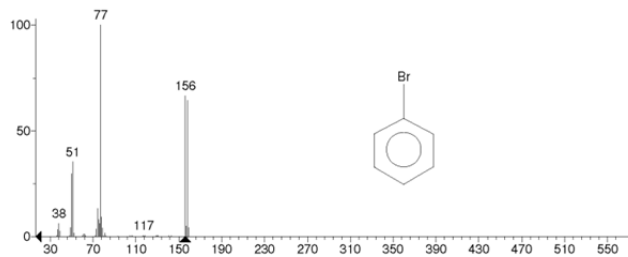


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 6.465 to 6.544 min.: JRL99.D
 Compound in Library Factor = 280

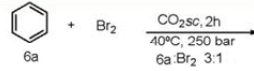
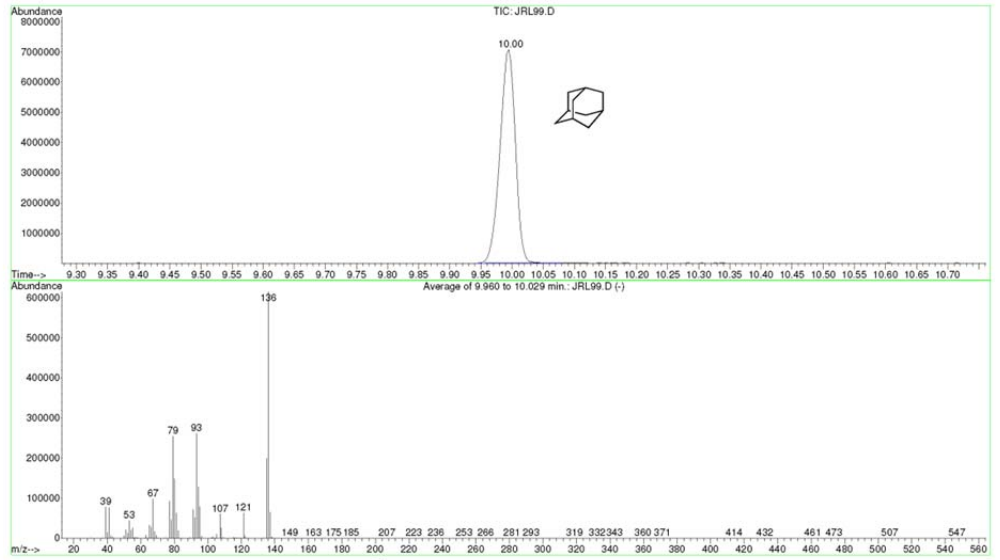
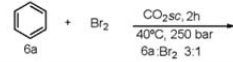


Hit 1 : Benzene, bromo-
 C₆H₅Br, MF: 869, RMF: 876; Prob 97.8%; CAS: 108-86-1; Lib: replib; ID: 9442.



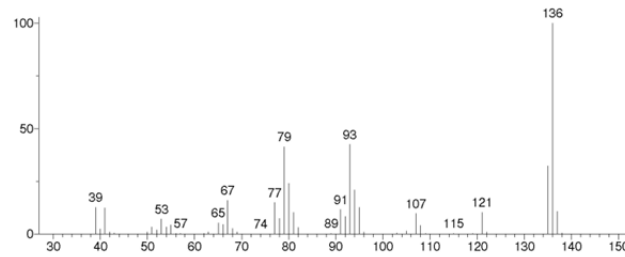
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\JRL99.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 15:36 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 8

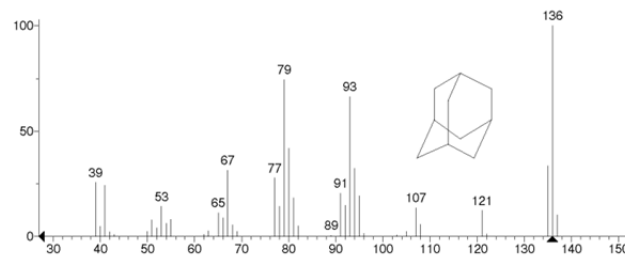


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 9.960 to 10.029 min.: JRL99.D
 Compound in Library Factor = 281

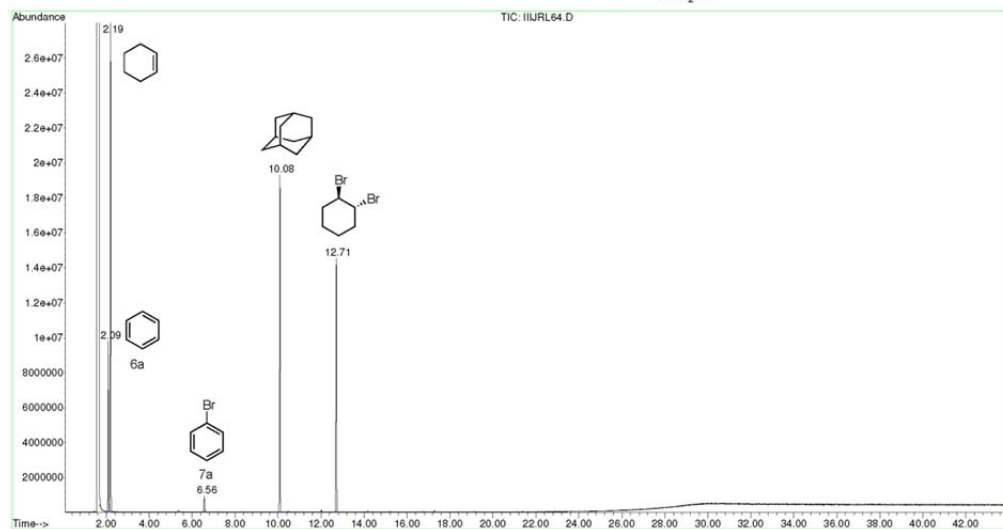
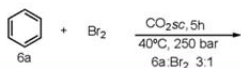


Hit 1 : Adamantane
 C₁₀H₁₆, MF: 966, RMF: 968, Prob 77.2%, CAS: 281-23-2, Lib: wiley7n, ID: 32296.

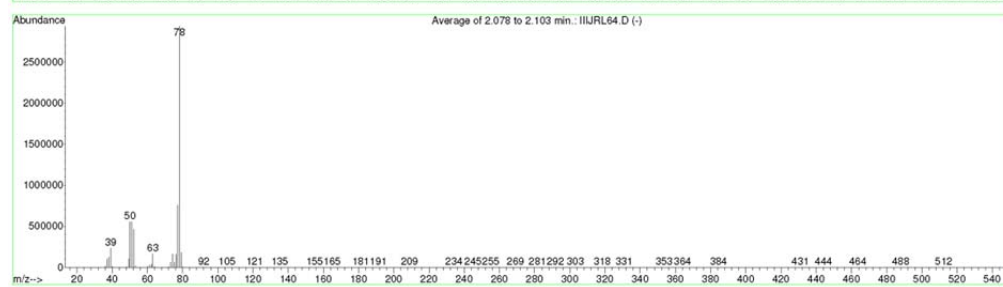
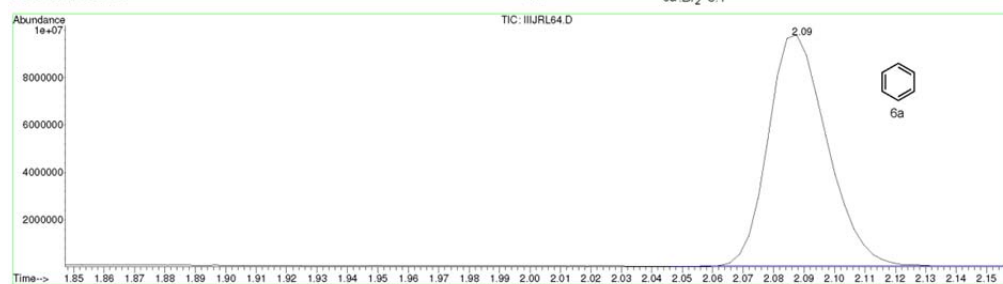
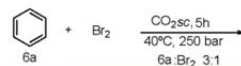


Material Suplementario

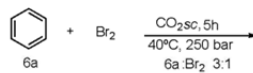
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL64.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 22:37 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 20



File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL64.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 22:37 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 20

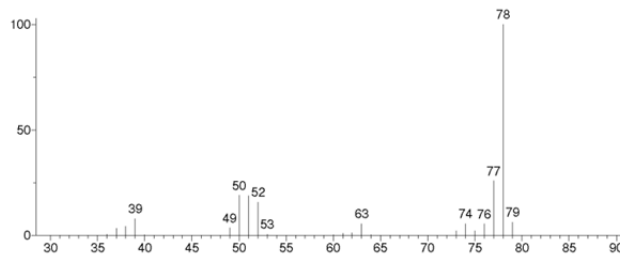


Material Suplementario

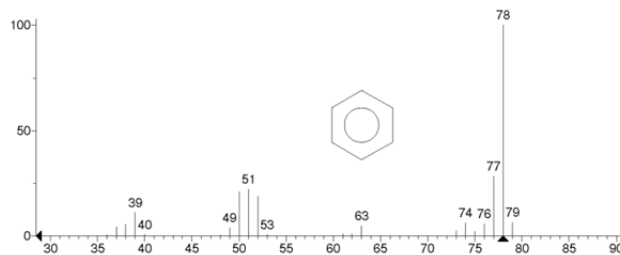


** Search Report Page 1 of 1 **

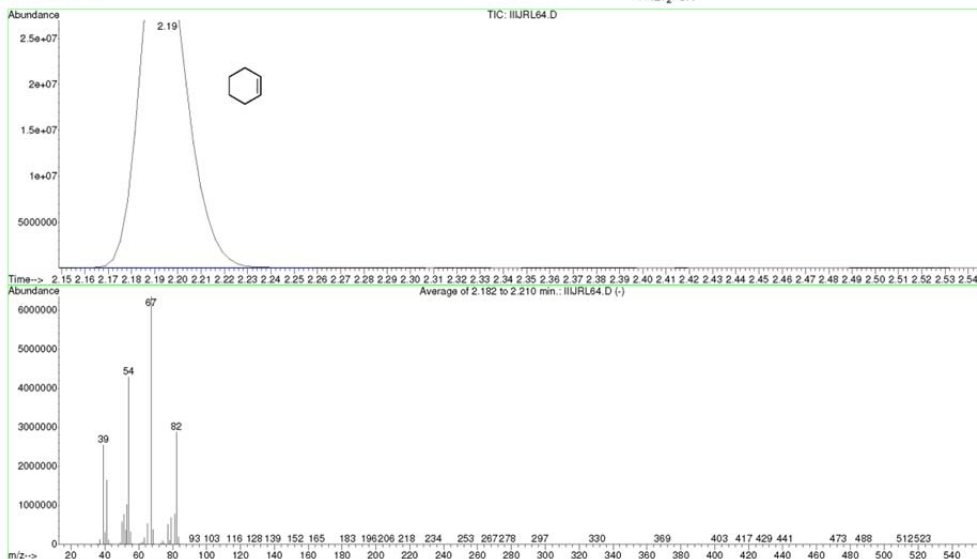
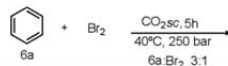
Unknown: Average of 2.078 to 2.103 min.: IJURL64.D
Compound in Library Factor = 170



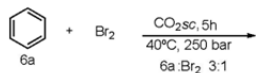
Hit 1: Benzene
C₆H₆; MF: 96; RMF: 969; Prob 67.0%; CAS: 71-43-2; Lib: mainlib; ID: 37960.



File : D:\ASENSIO\MATEO\IJURL64.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 22:37 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 20

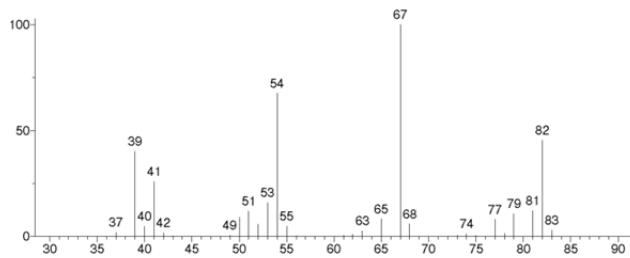


Material Suplementario

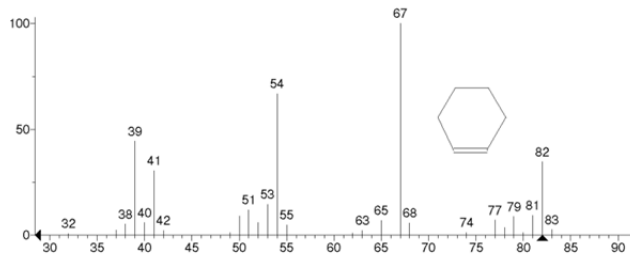


** Search Report Page 1 of 1 **

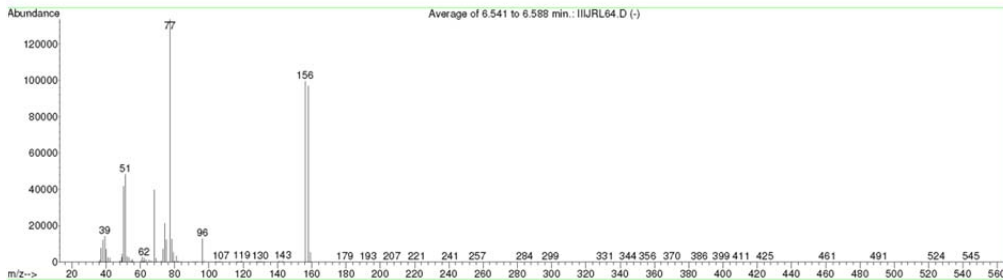
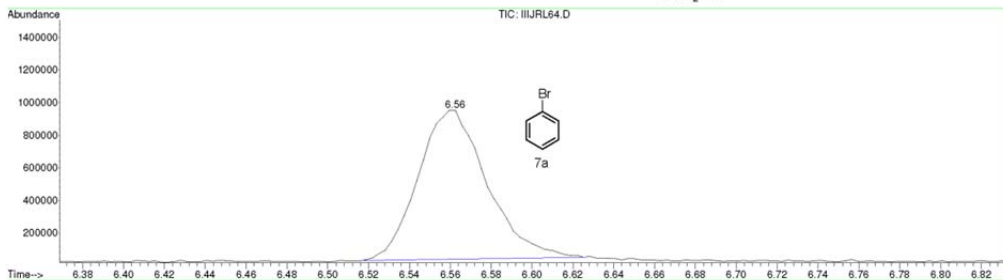
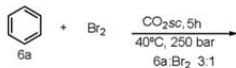
Unknown: Average of 2.182 to 2.210 min.: I11JRL64.D
Compound in Library Factor = 116



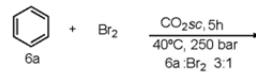
Hit 1 : Cyclohexene
C₆H₁₀; MF: 945; RMF: 948; Prob 28.7%; CAS: 110-83-8; Lib: wiley7n; ID: 2931.



File : D:\ASENSIO\MATEO\I11JRL64.D
Operator :
Acquired : 16 Jun 2014 22:37 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name: VIDRIO
Misc Info :
Vial Number: 20

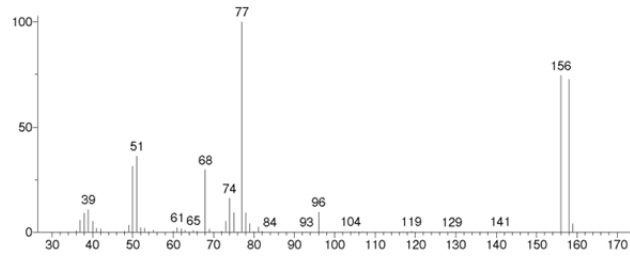


Material Suplementario

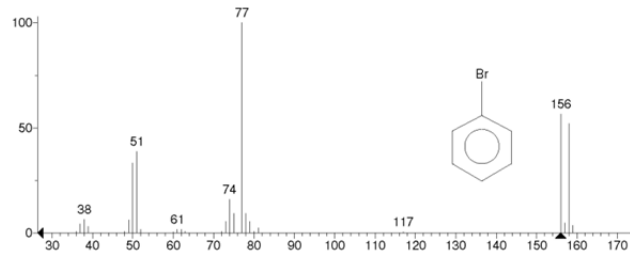


** Search Report Page 1 of 1 **

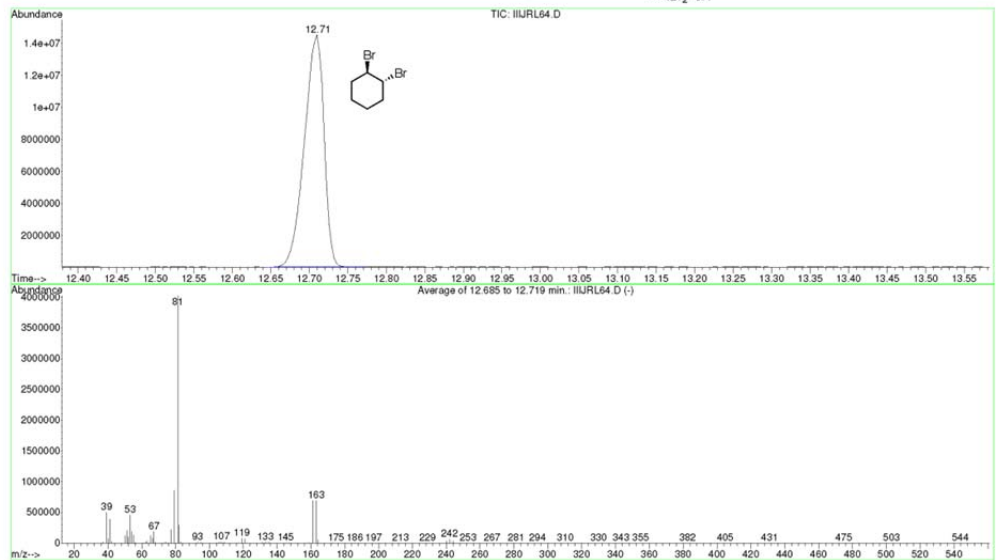
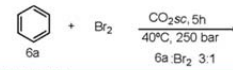
Unknown: Average of 6.541 to 6.588 min.: IJLRL64.D
Compound in Library Factor = 400



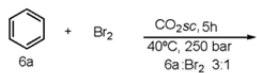
Hit 1 : Benzene, bromo-
C₆H₅Br; MF: 881; RMF: 932; Prob 97.5%; CAS: 108-86-1; Lib: wiley7n; ID: 54585.



File : D:\ASENSIO\MATEO\IJLRL64.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 22:37 using AcqMethod JME60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 20

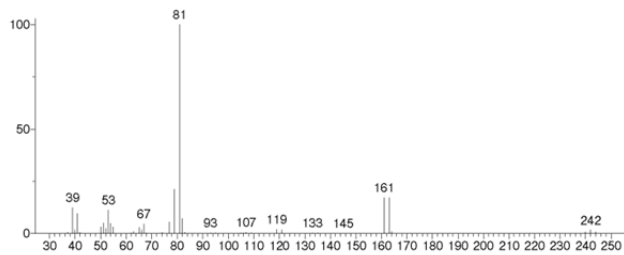


Material Suplementario

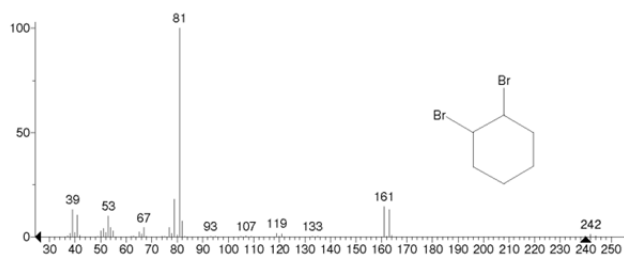


** Search Report Page 1 of 1 **

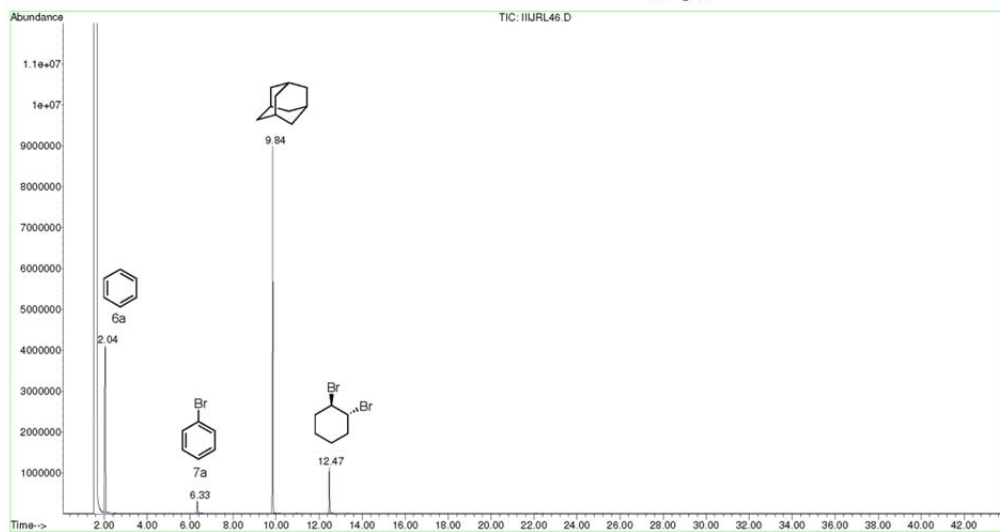
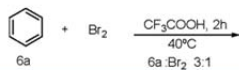
Unknown: Average of 12.685 to 12.719 min.: IIIJRL64.D
Compound in Library Factor = 168



Hit 1 : Cyclohexane, 1,2-dibromo-
C6H10Br₂; MF: 955; RMF: 956; Prob 38.8%; CAS: 5401-62-7; Lib: replib; ID: 9912.

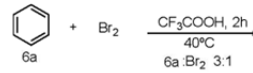
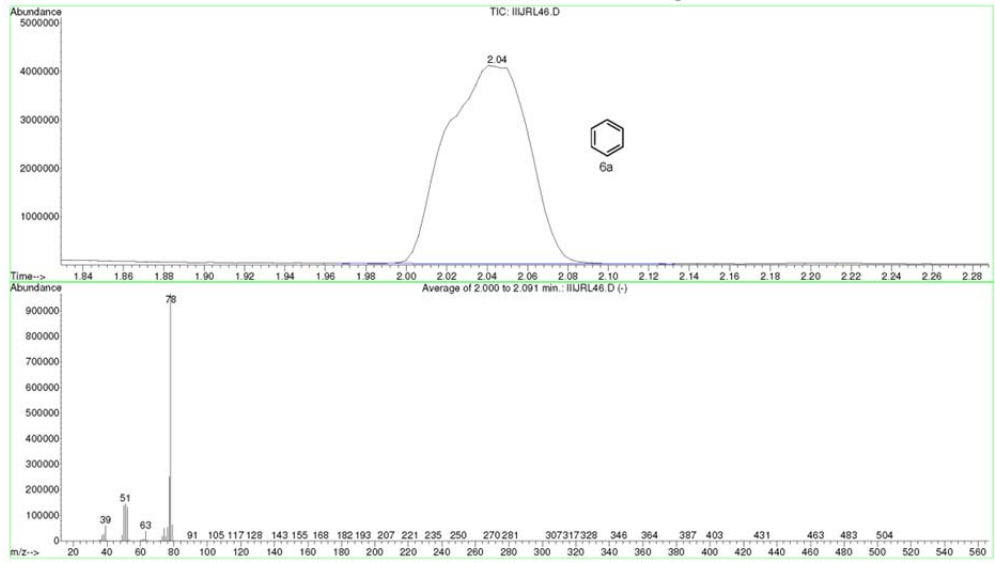
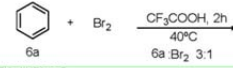


File : D:\ASENSIO\JAVI\IIIJRL46.D
Operator :
Acquired : 25 Feb 2014 20:49 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name : IIIJRL46
Misc Info :
Vial Number : 16



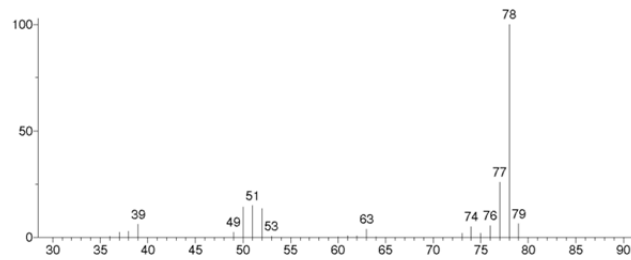
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAVI\IIJRL46.D
 Operator :
 Acquired : 25 Feb 2014 20:49 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrument
 Sample Name : IIJRL46
 Misc Info :
 Vial Number: 16

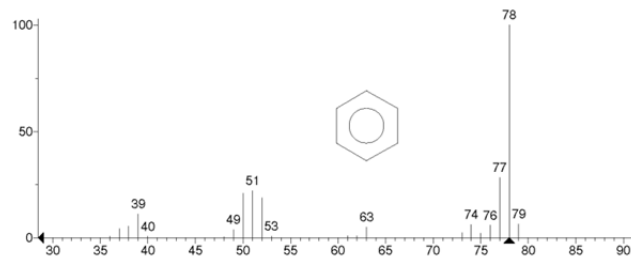


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 2.000 to 2.091 min.: IIJRL46.D
 Compound in Library Factor = 192

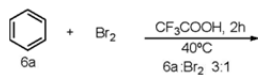
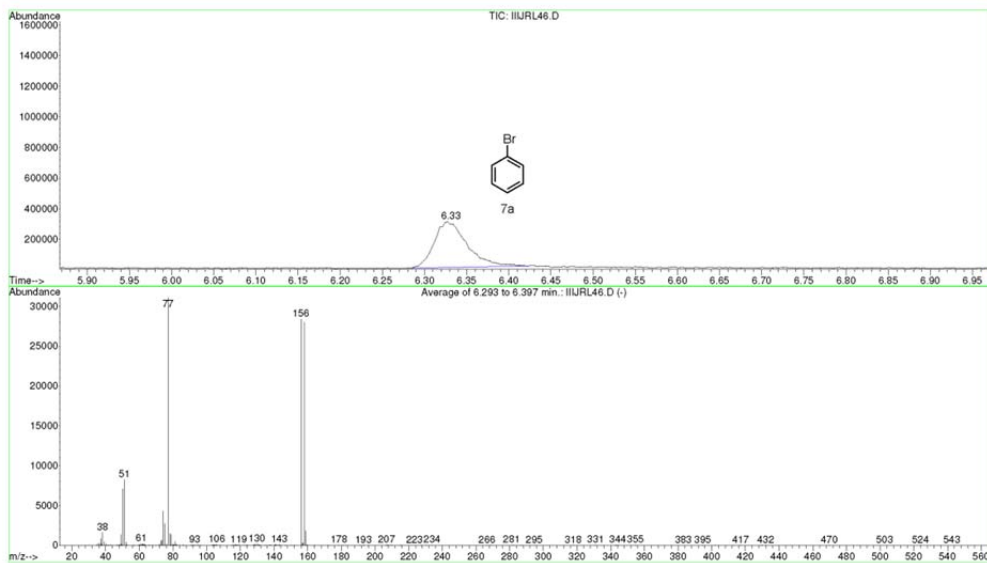
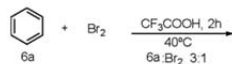


Hit 1 : Benzene
 C₆H₆; MF: 96.0; RMF: 96.1; Prob 65.3%; CAS: 71-43-2; Lib: wiley7n; ID: 2493.



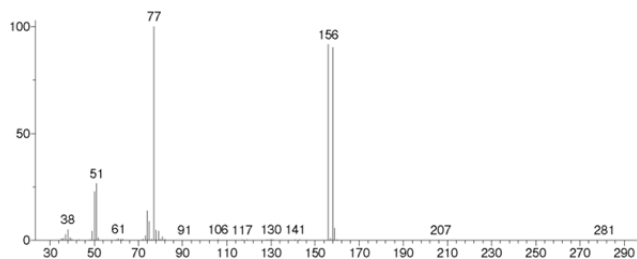
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\JAVI\IIJRL46.D
 Operator :
 Acquired : 25 Feb 2014 20:49 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: IIJRL46
 Misc Info :
 Vial Number: 16

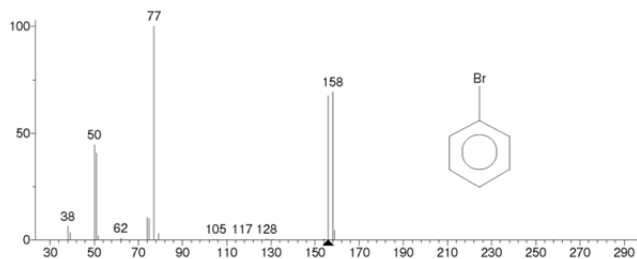


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 6.293 to 6.397 min.: IIJRL46.D
 Compound in Library Factor = 454

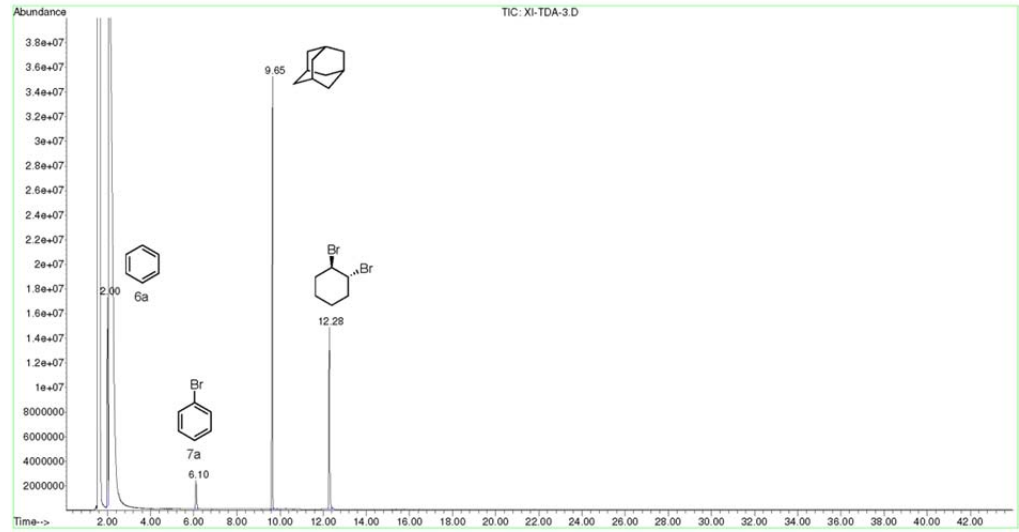
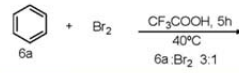


Hit 1 : Benzene, bromo-
 C₆H₅Br; MF: 885; RMF: 906; Prob 97.9%; CAS: 108-86-1; Lib: wiley7n; ID: 54587.

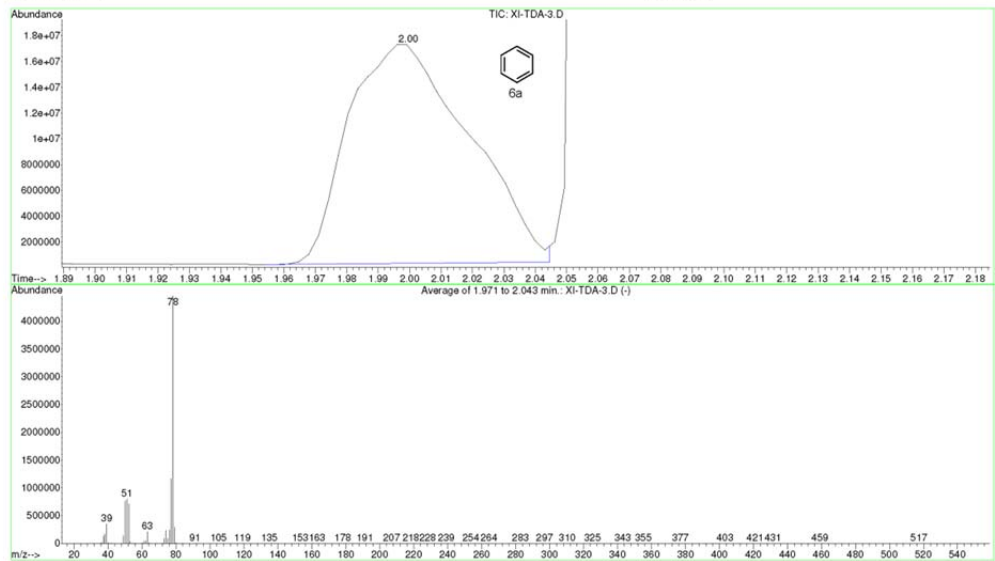
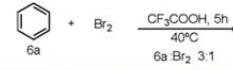


Material Suplementario

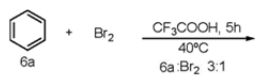
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\XI-TDA-3.D
 Operator :
 Acquired : 12 May 2014 18:34 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 14



File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\XI-TDA-3.D
 Operator :
 Acquired : 12 May 2014 18:34 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 14

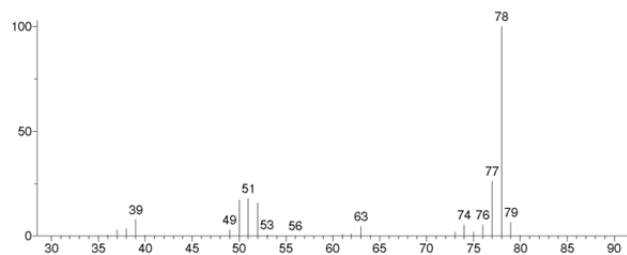


Material Suplementario

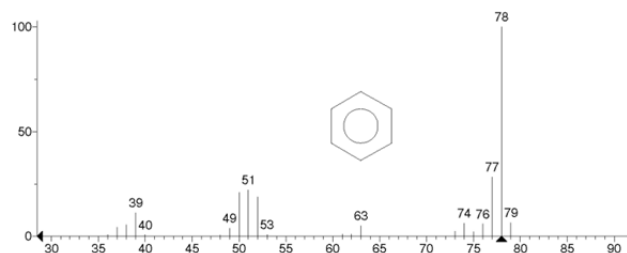


** Search Report Page 1 of 1 **

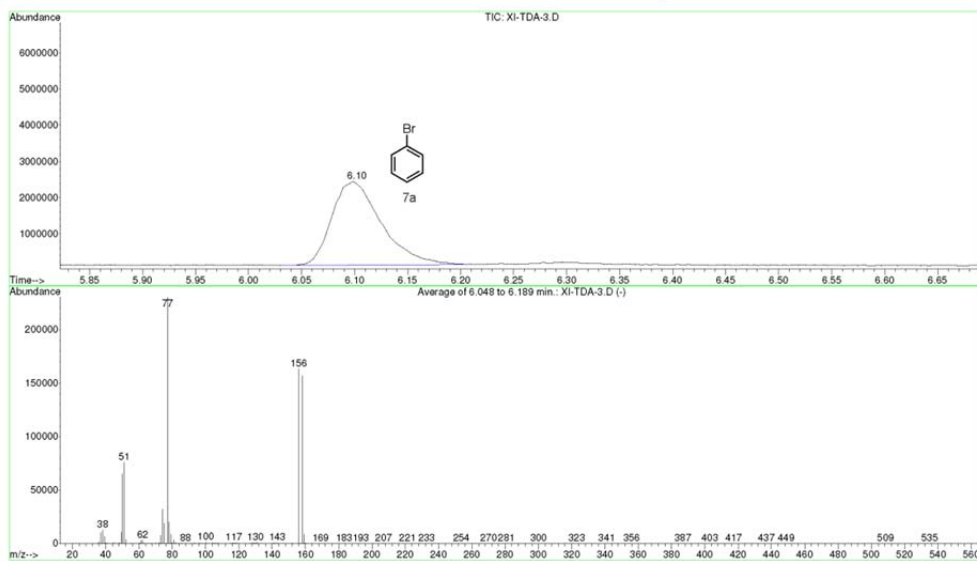
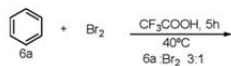
Unknown: Average of 1.971 to 2.043 min.: XI-TDA-3.D
Compound in Library Factor = 197



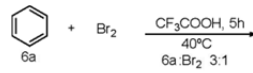
Hit 1: Benzene
C₆H₆; MF: 979; RMF: 980; Prob 68.8%; CAS: 71-43-2; Lib: wiley7n; ID: 2493.



File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\XI-TDA-3.D
Operator :
Acquired : 12 May 2014 18:34 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 14

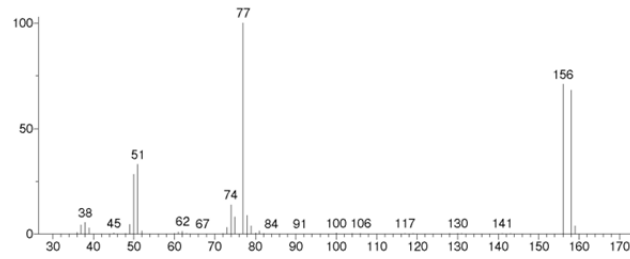


Material Suplementario

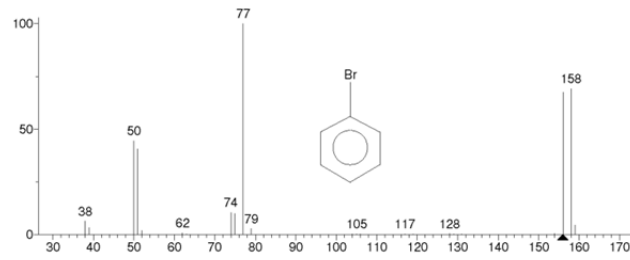


** Search Report Page 1 of 1 **

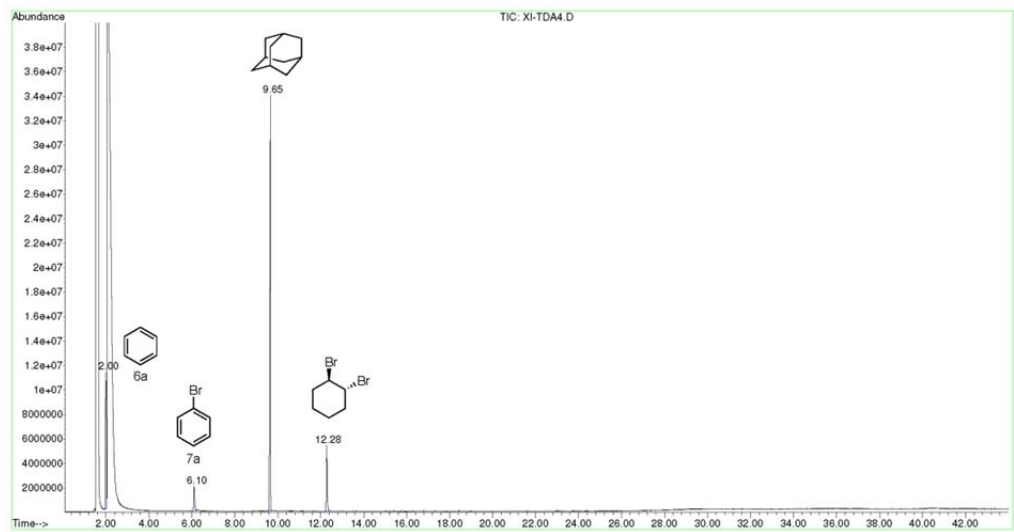
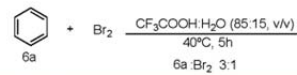
Unknown: Average of 6.048 to 6.189 min.: XI-TDA-3.D
Compound in Library Factor = 551



Hit 1 : Benzene, bromo-
C6H5Br; MF: 908; RMF: 934; Prob 98.0%; CAS: 108-86-1; Lib: wiley7n; ID: 54587.

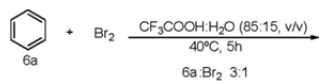
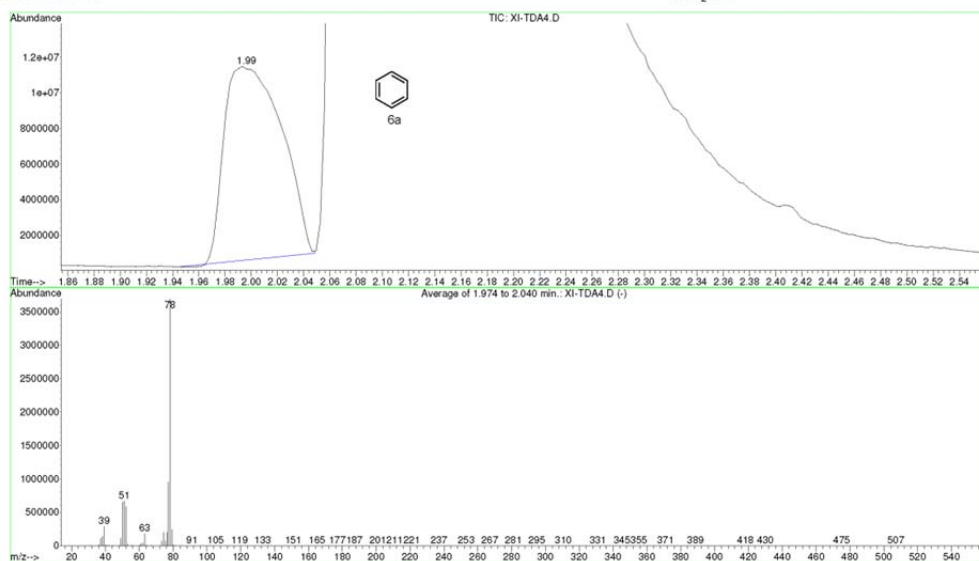
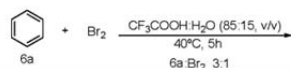


File : D:\ASENSIO\THAIS\MAYO14\XI-TDA4.D
 Operator :
 Acquired : 12 May 2014 16:53 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 12



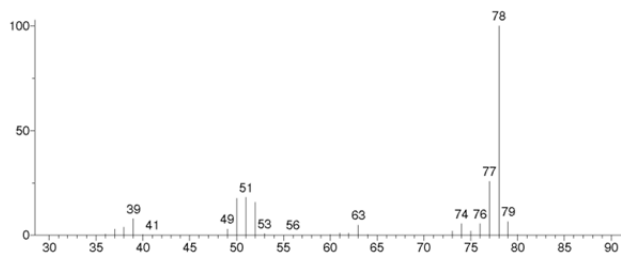
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\XI-TDA4.D
 Operator :
 Acquired : 12 May 2014 16:53 using AcqMethod JMP60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 12

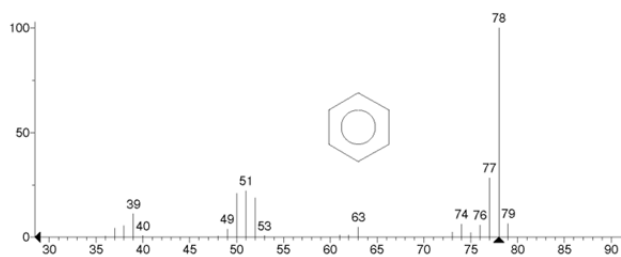


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 1.974 to 2.040 min.: XI-TDA4.D
 Compound in Library Factor = 170

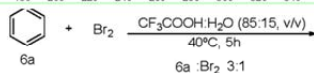
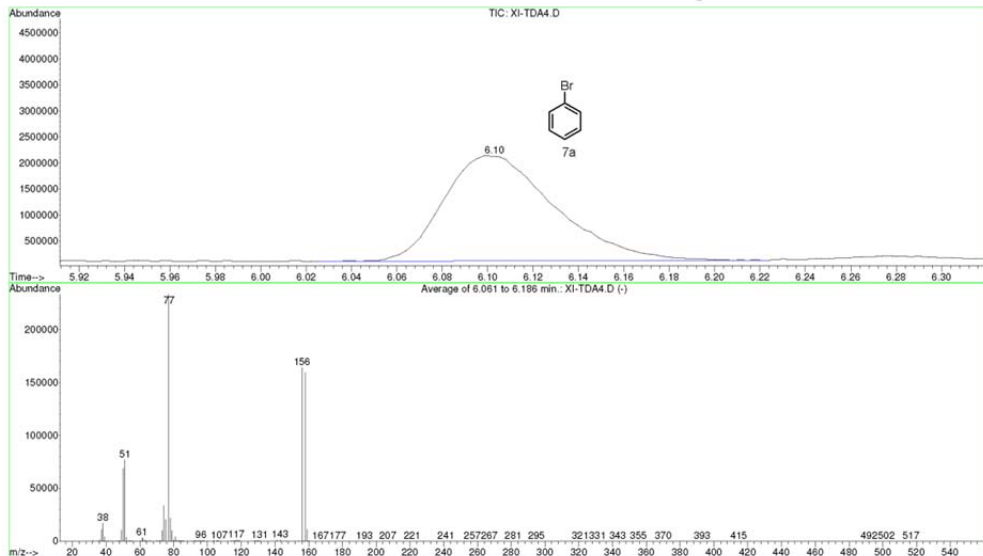
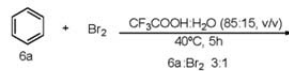


Hit 1 : Benzene
 C6H6; MF: 968; RMF: 969; Prob 65.4%; CAS: 71-43-2; Lib: mainlib; ID: 37960.



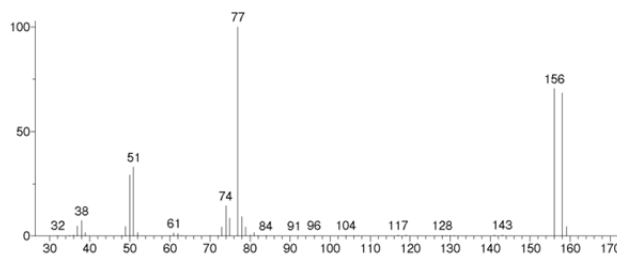
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\THAIS\XI-TDA4.D
 Operator :
 Acquired : 12 May 2014 16:53 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 12

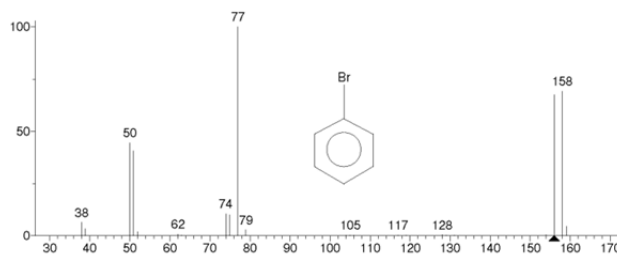


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 6.061 to 6.186 min.: XI-TDA4.D
 Compound in Library Factor = 711

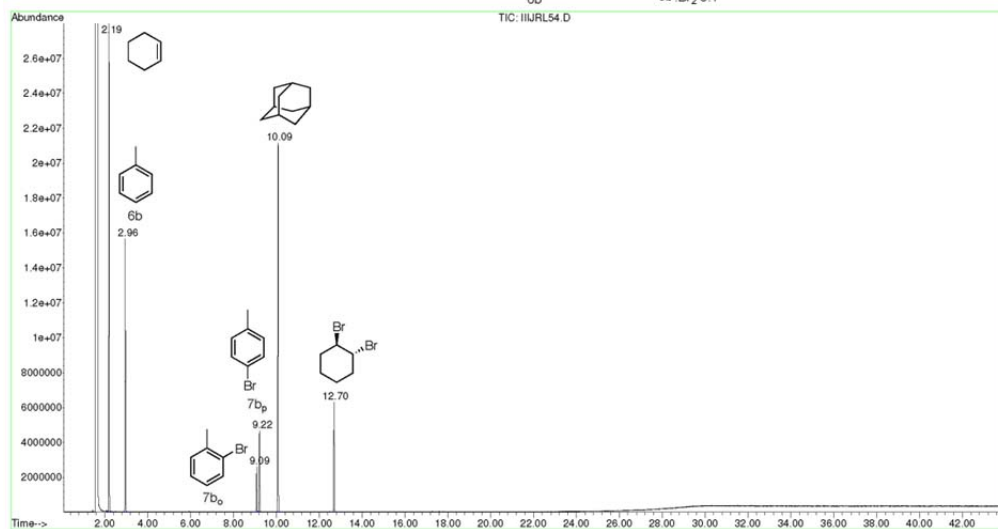
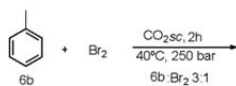


Hit 1 : Benzene, bromo-
 C₆H₅Br; MF: 918; RMF: 949; Prob 97.2%; CAS: 108-86-1; Lib: wiley7n; ID: 54587.

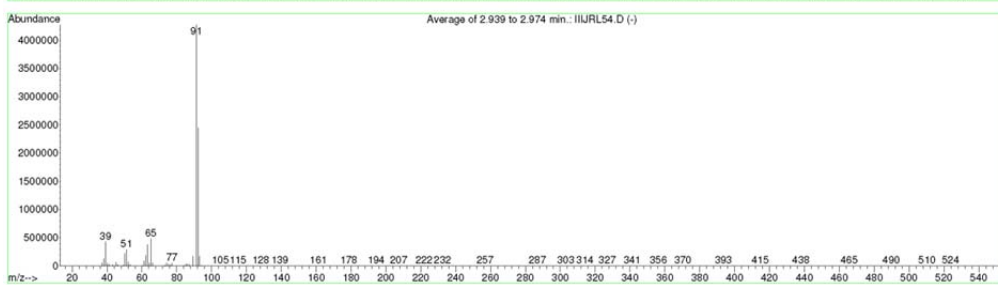
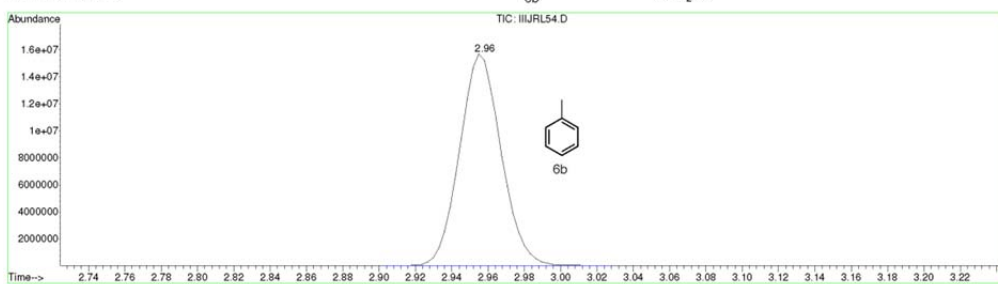
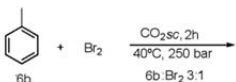


Material Suplementario

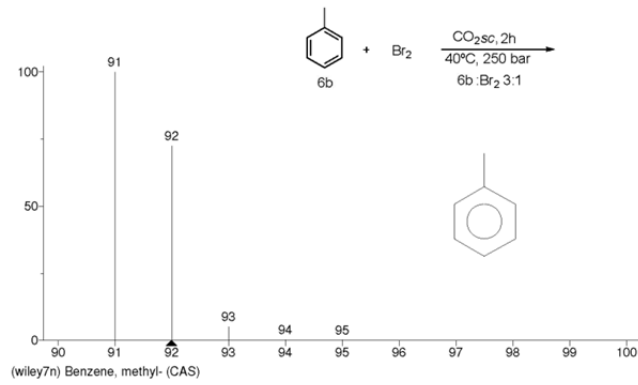
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL54.D
 Operator :
 Acquired : 17 Jun 2014 1:09 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 23



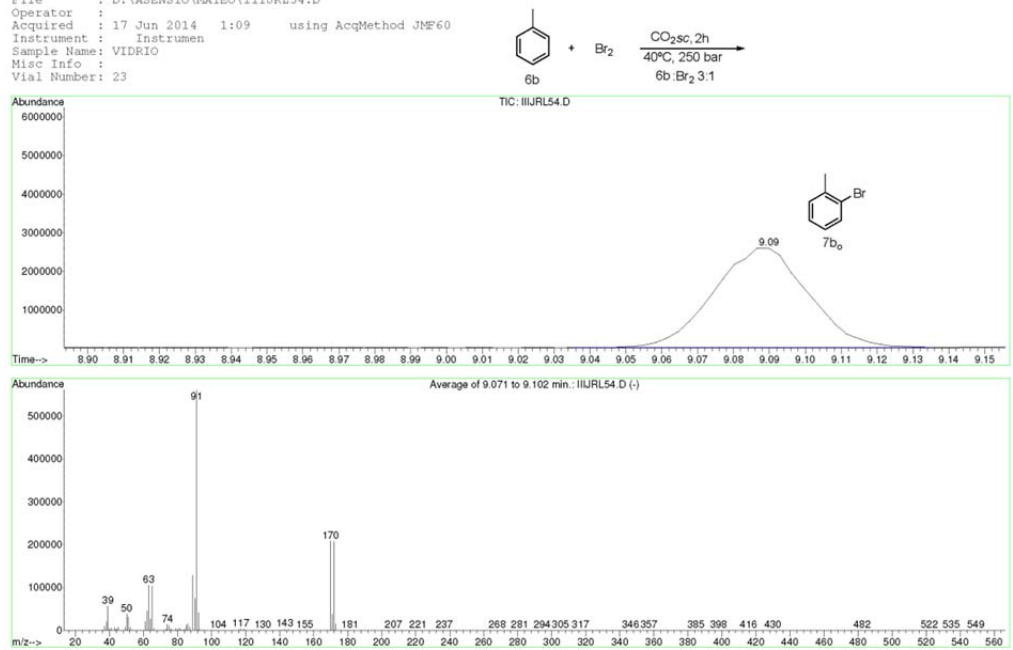
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL54.D
 Operator :
 Acquired : 17 Jun 2014 1:09 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 23



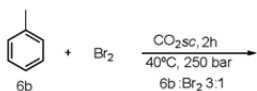
Material Suplementario



File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL54.D
 Operator :
 Acquired : 17 Jun 2014 1:09 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number : 23

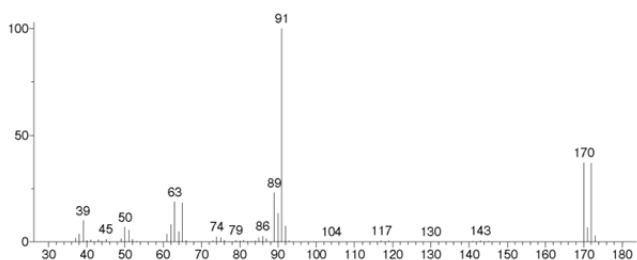


Material Suplementario

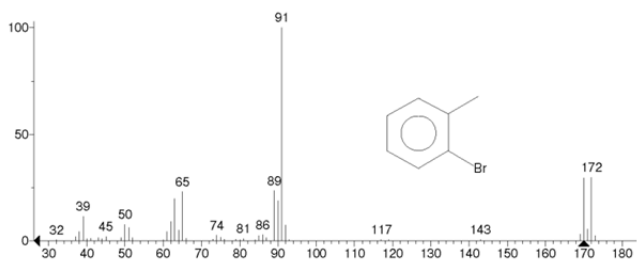


** Search Report Page 1 of 1 **

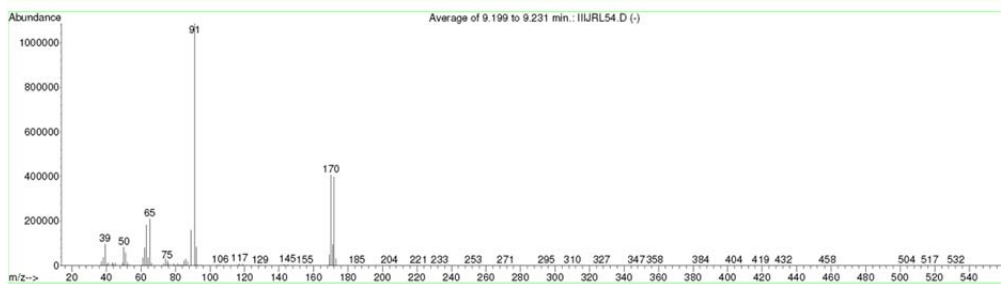
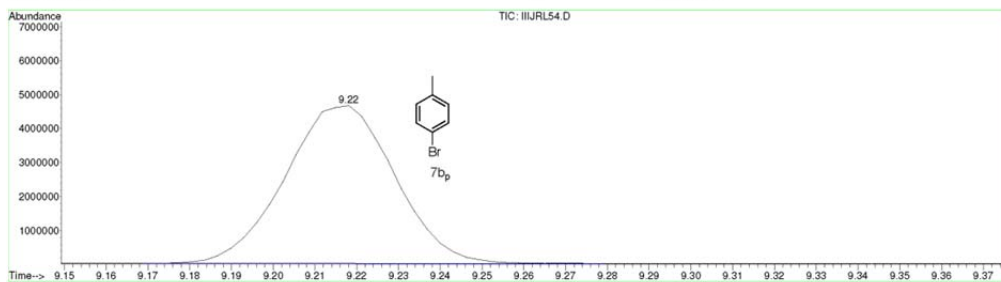
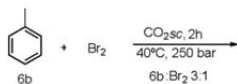
Unknown: Average of 9.071 to 9.102 min.: IIIJRL54.D
 Compound in Library Factor = 326



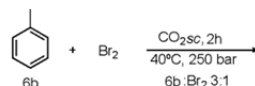
Hit 1 : Benzene, 1-bromo-2-methyl-
 C7H7Br; MF: 955; RMF: 957; Prob 43.0%; CAS: 95-46-5; Lib: wiley7n; ID: 72508.



File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL54.D
 Operator :
 Acquired : 17 Jun 2014 1:09 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 23

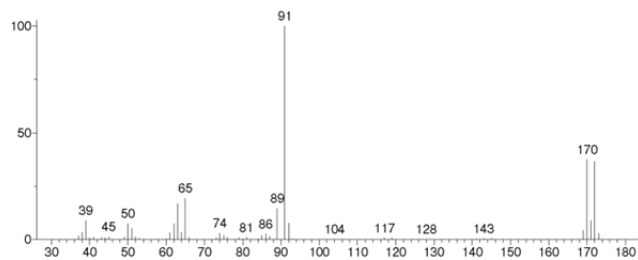


Material Suplementario

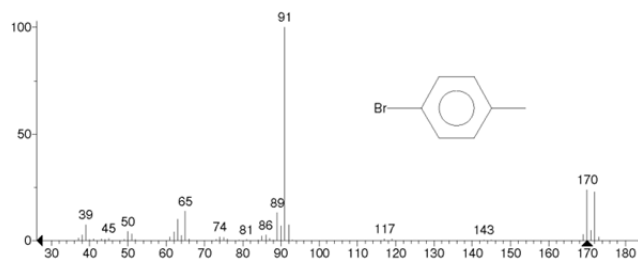


** Search Report Page 1 of 1 **

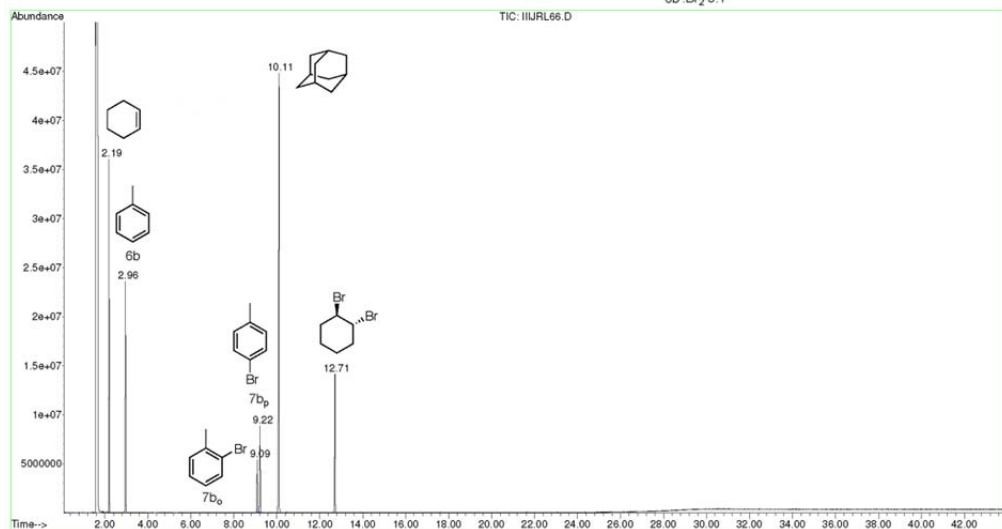
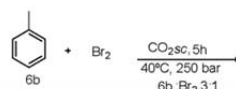
Unknown: Average of 9.199 to 9.231 min.: IIIJRL54.D
Compound in Library Factor = 312



Hit 1 : Benzene, 1-bromo-4-methyl-
C7H7Br, MF: 940, RMF: 940, Prob 42.4%; CAS: 106-38-7; Lib: replib; ID: 11700.

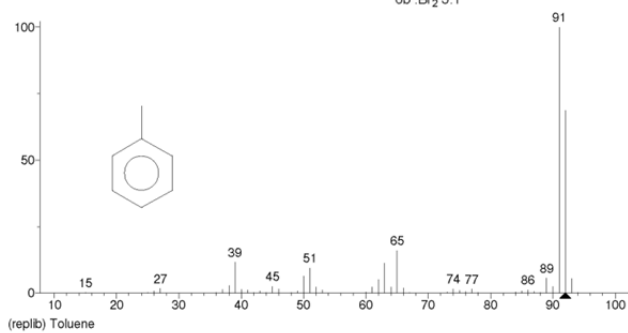
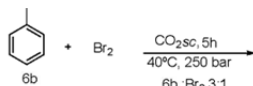
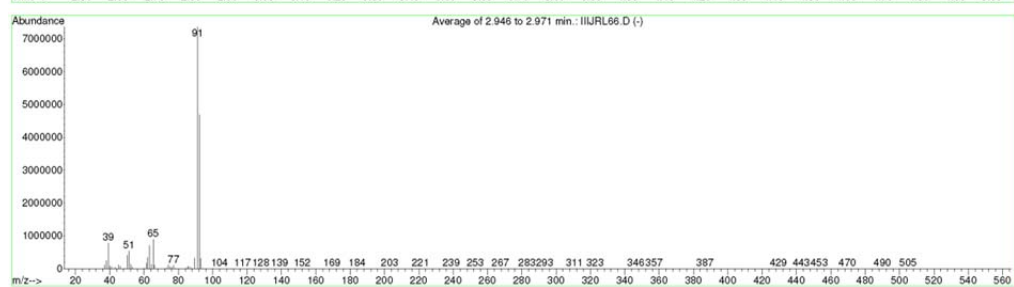
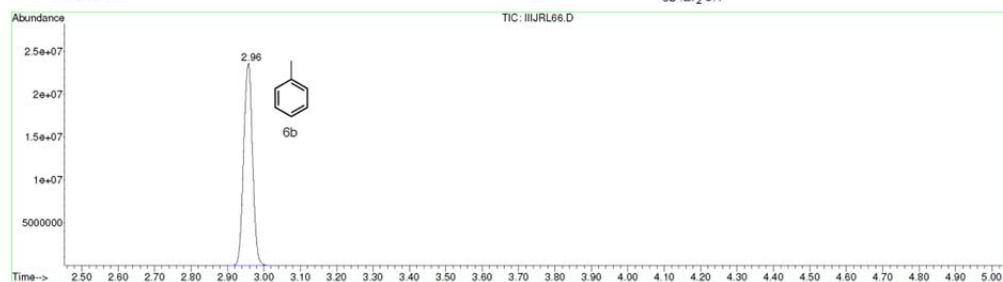
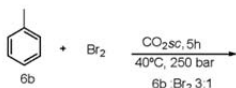


File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL66.D
Operator :
Acquired : 17 Jun 2014 00:18 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name : VIDRIO
Misc Info :
Vial Number: 22



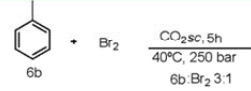
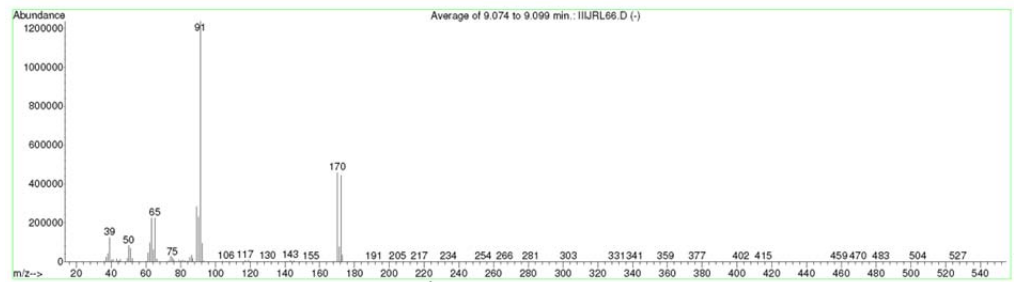
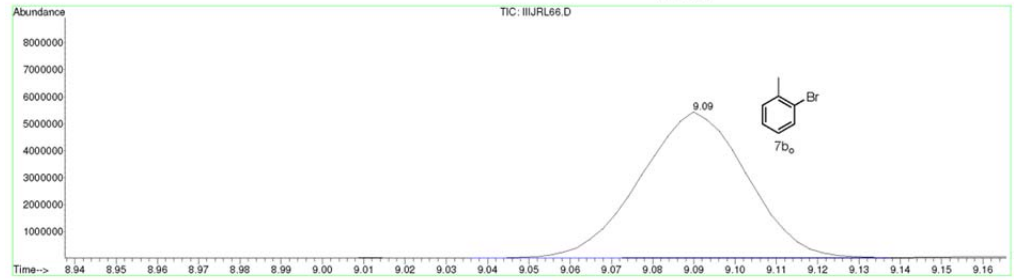
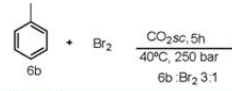
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\MATEO\IIJRL66.D
 Operator :
 Acquired : 17 Jun 2014 00:18 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 22



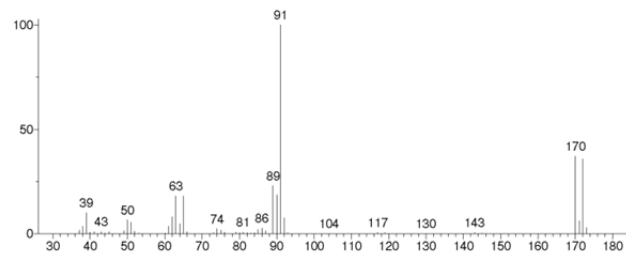
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL66.D
 Operator :
 Acquired : 17 Jun 2014 00:18 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 22

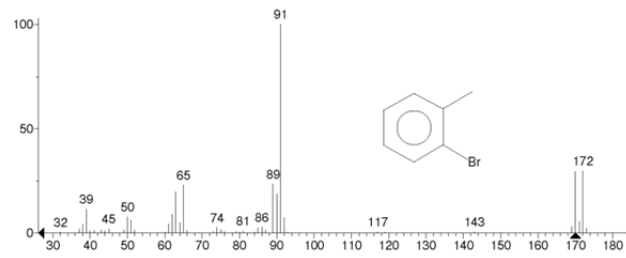


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 9.074 to 9.099 min.: IIIJRL66.D
 Compound in Library Factor = 330

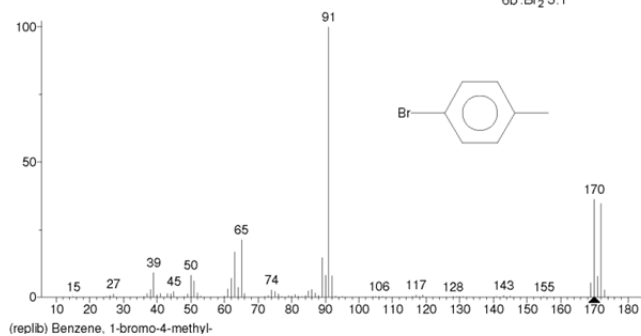
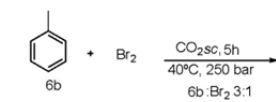
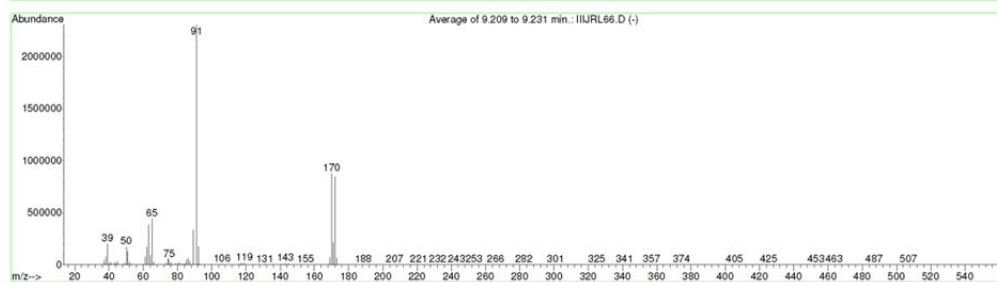
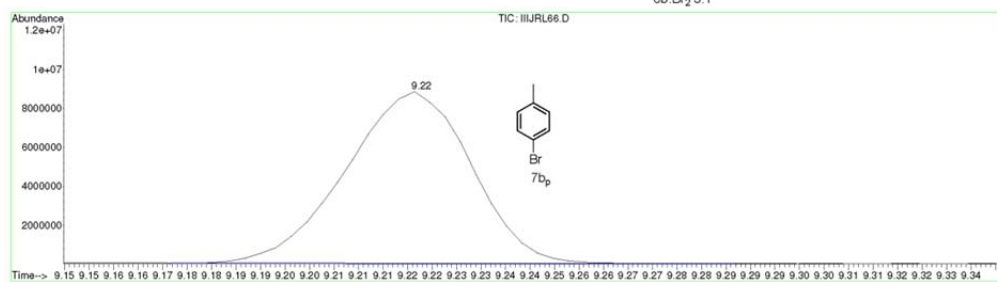
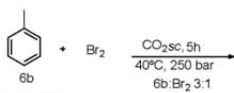


Hit 1 : Benzene, 1-bromo-2-methyl-
 C₇H₇Br; MF: 961; RMF: 962; Prob 60.5%; CAS: 95-46-5; Lib: wiley7n; ID: 72508.



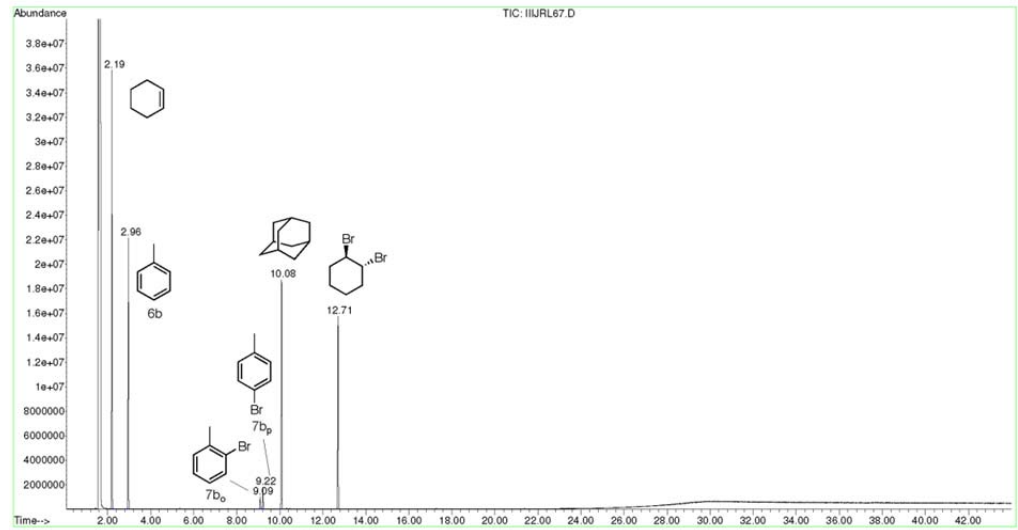
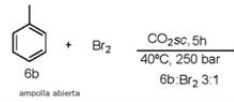
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL66.D
 Operator :
 Acquired : 17 Jun 2014 00:18 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 22

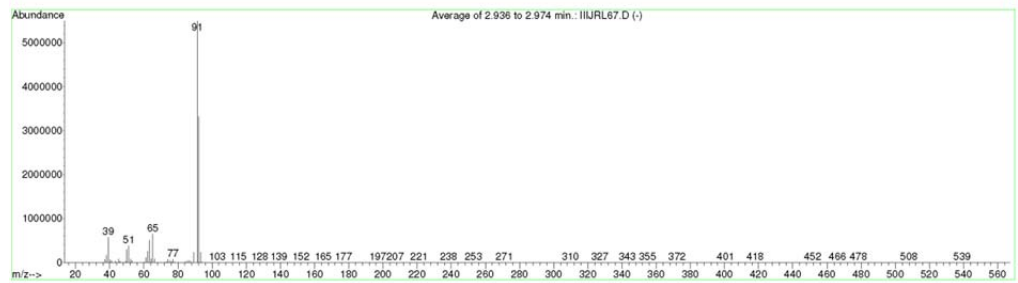
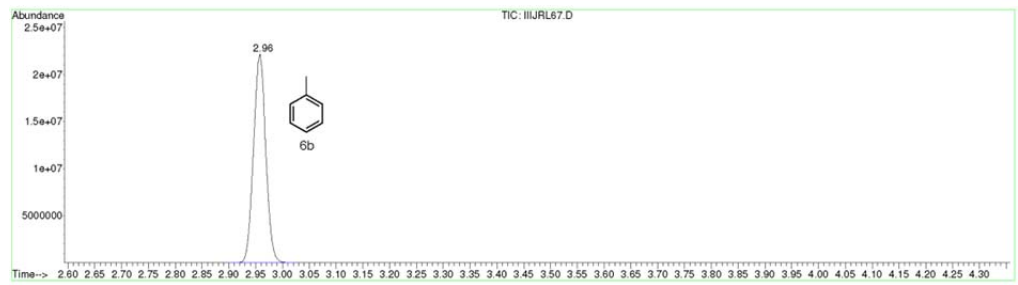
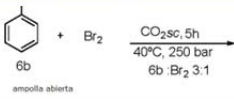


Material Suplementario

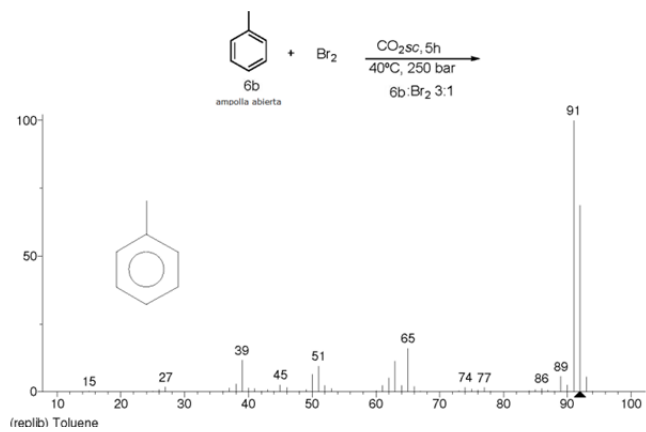
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL67.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 21:46 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 19



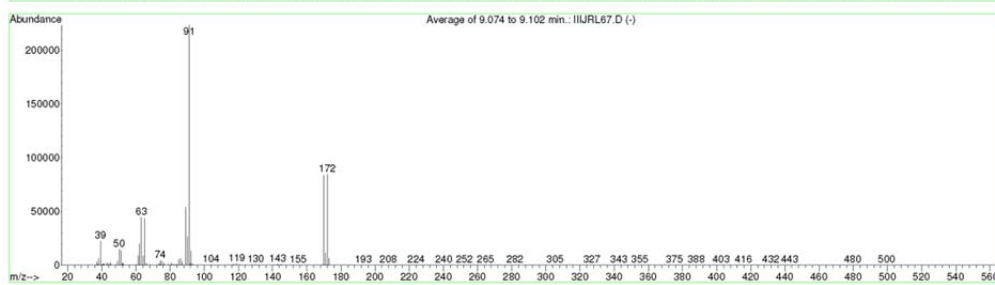
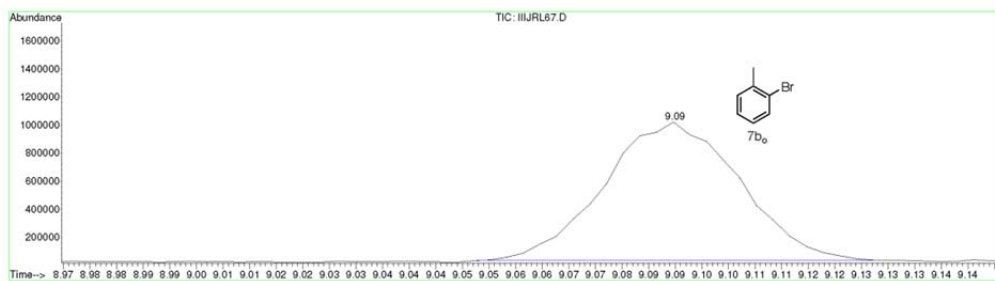
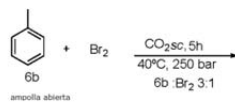
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL67.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 21:46 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 19



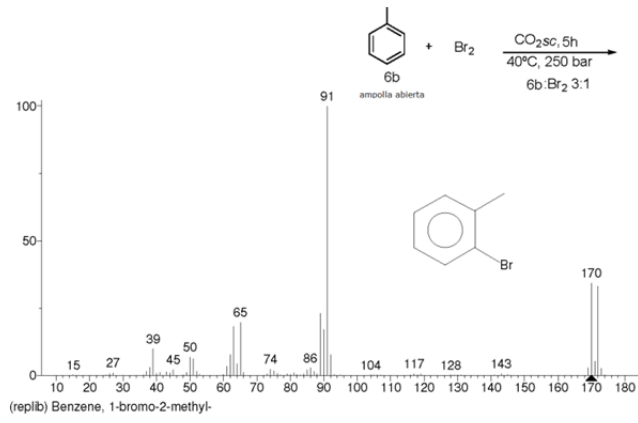
Material Suplementario



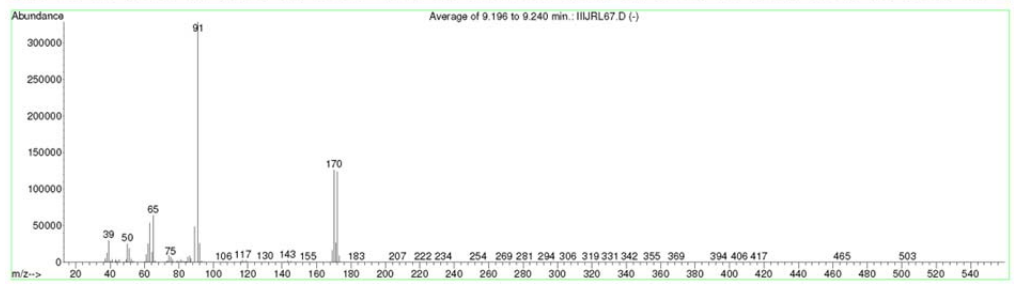
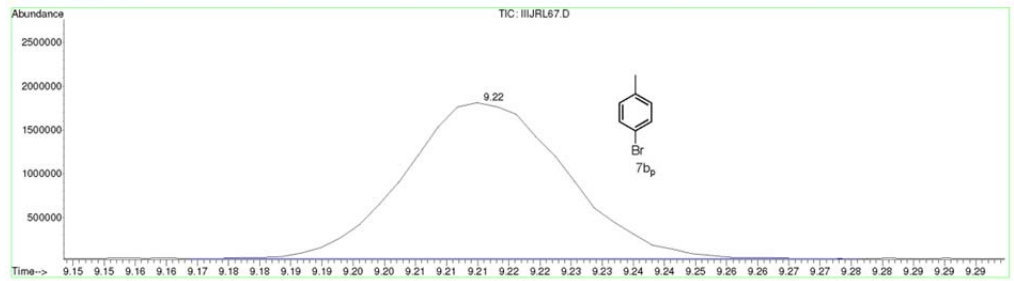
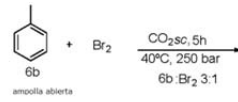
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIJRL67.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 21:46 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number : 19



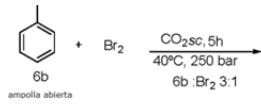
Material Suplementario



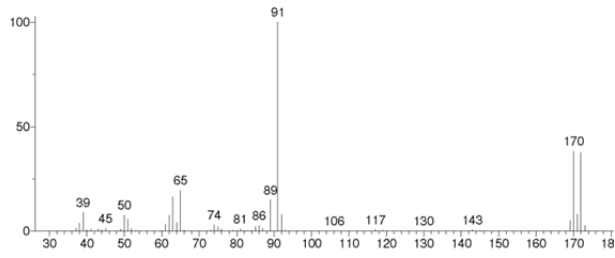
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL67.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 21:46 using AcqMethod JMP60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 19



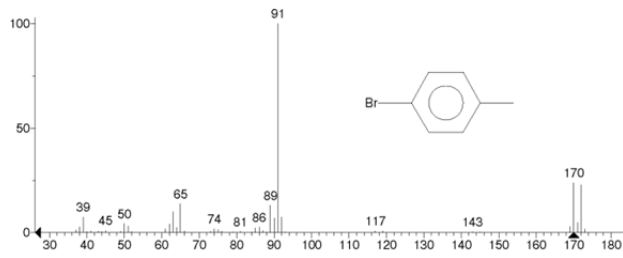
Material Suplementario



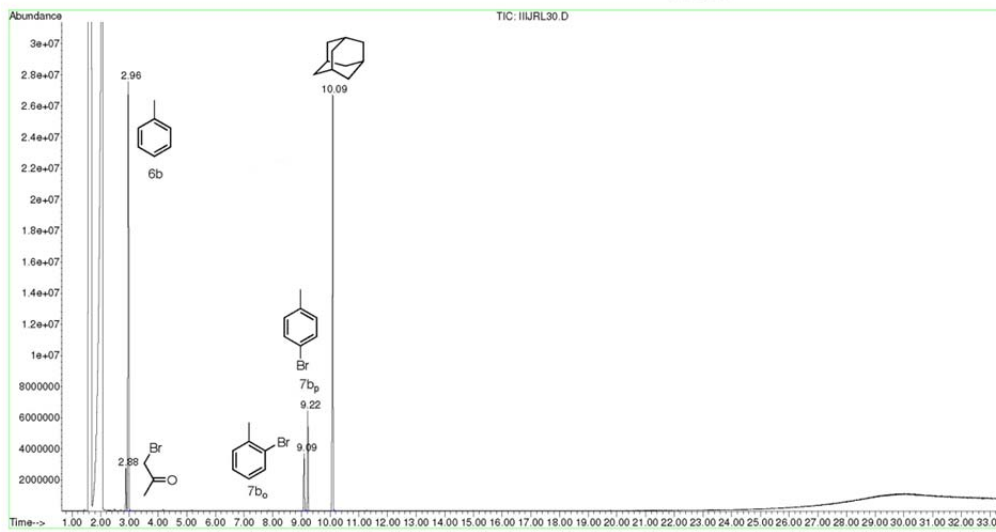
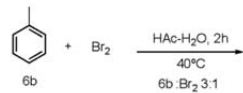
Unknown: Average of 9.196 to 9.240 min.: IIIJRL67.D
 Compound in Library Factor = 388



Hit 2 : Benzene, 1-bromo-4-methyl-
 C7H7Br, MF: 925; RMF: 925; Prob 32.2%; CAS: 106-38-7; Lib: replib; ID: 11700.

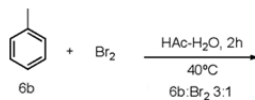
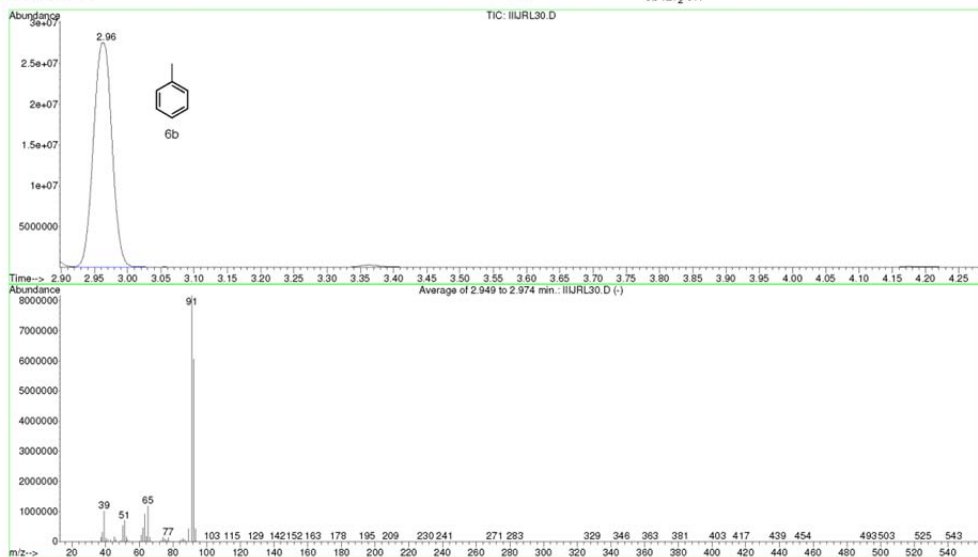
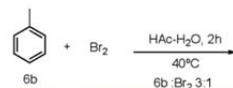


File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL30.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 20:56 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: McPh
 Misc Info :
 Vial Number: 18



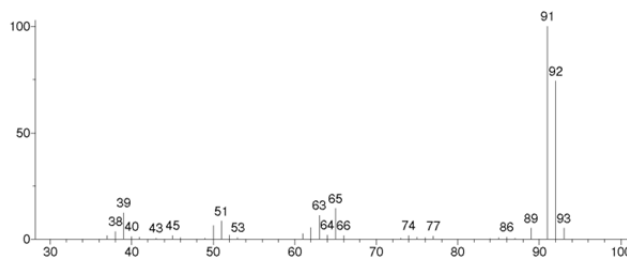
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL30.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 20:56 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: McPh
 Misc Info :
 Vial Number: 18

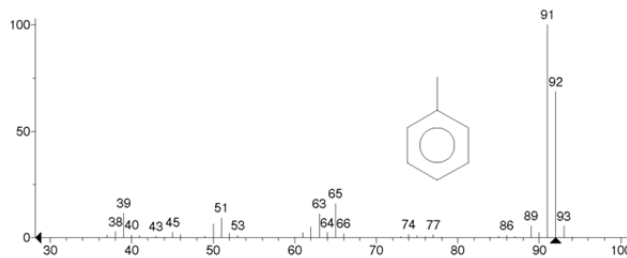


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 2.949 to 2.974 min.: IIJRL30.D
 Compound in Library Factor = 116

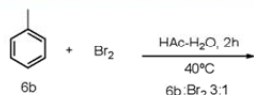
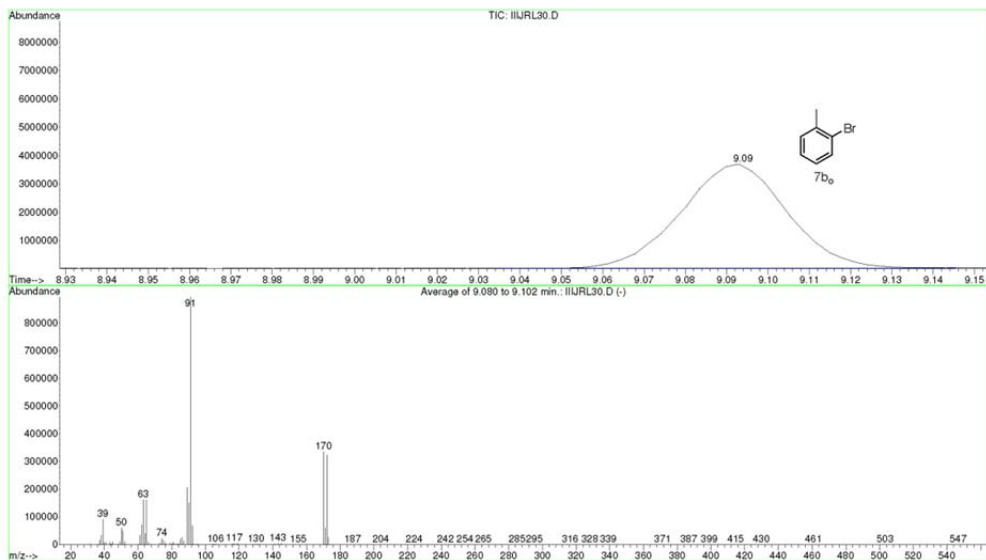
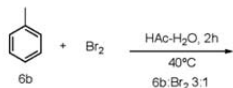


Hit 1 : Toluene
 C7H8; MF: 946; RMF: 946; Prob 44.4%; CAS: 108-88-3; Lib: replib; ID: 11301.



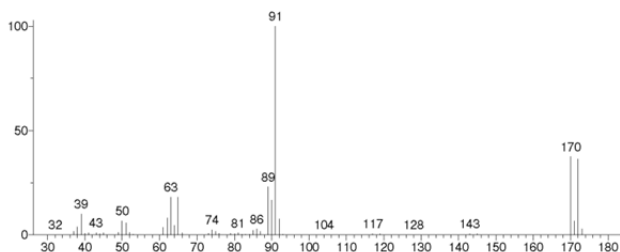
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL30.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 20:56 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: McPh
 Misc Info :
 Vial Number: 18

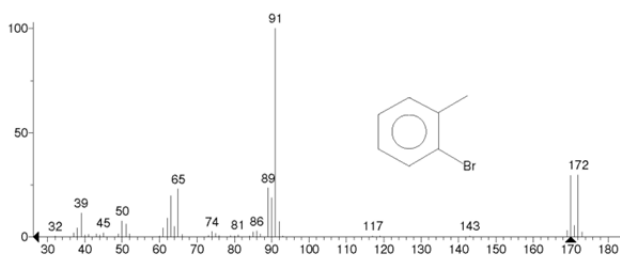


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 9.080 to 9.102 min.: IIJRL30.D
 Compound in Library Factor = 320

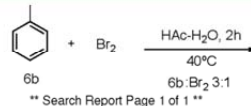
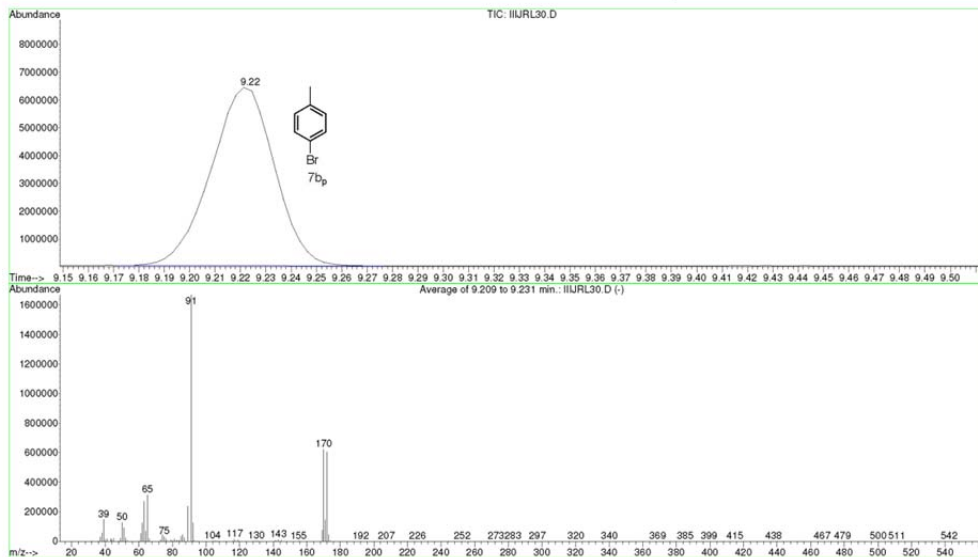
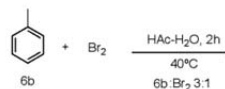


Hit 1 : Benzene, 1-bromo-2-methyl-
 C7H7Br, MF: 947, RMF: 948, Prob 43.0%; CAS: 95-46-5; Lib: wiley7n; ID: 72508.

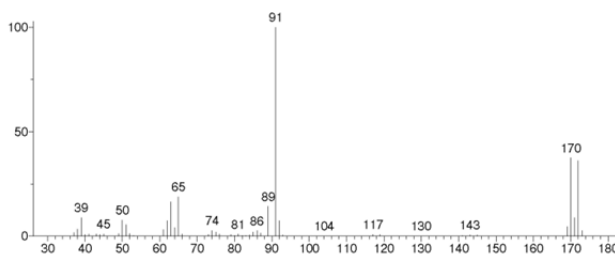


Material Suplementario

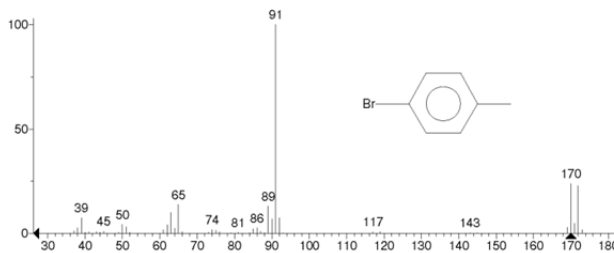
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIJRL30.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 20:56 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: McPh
 Misc Info :
 Vial Number: 18



Unknown: Average of 9.209 to 9.231 min.: IIJRL30.D
 Compound in Library Factor = 475

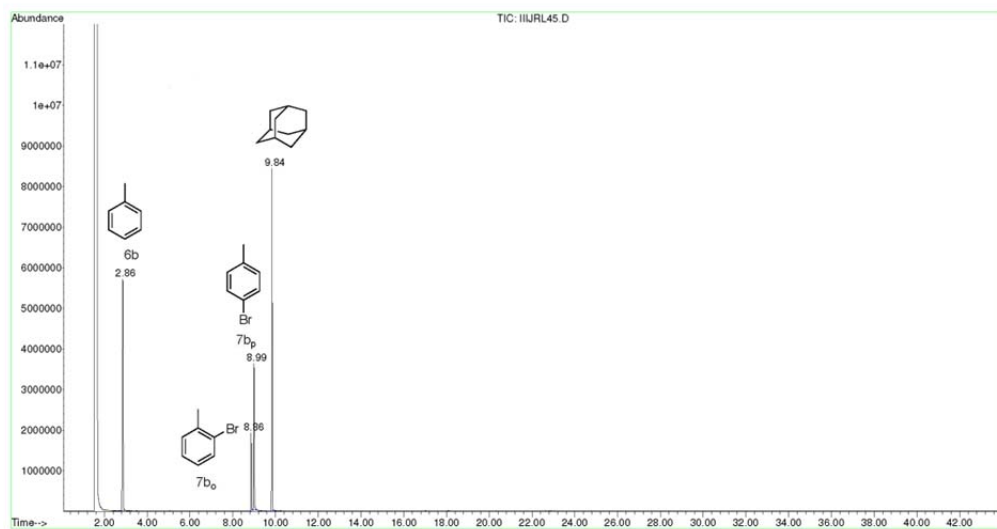
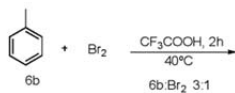


Hit 2: Benzene, 1-bromo-4-methyl-
 C₇H₇Br; MF: 942; RMF: 942; Prob 32.4%; CAS: 106-38-7; Lib: replib; ID: 11700.

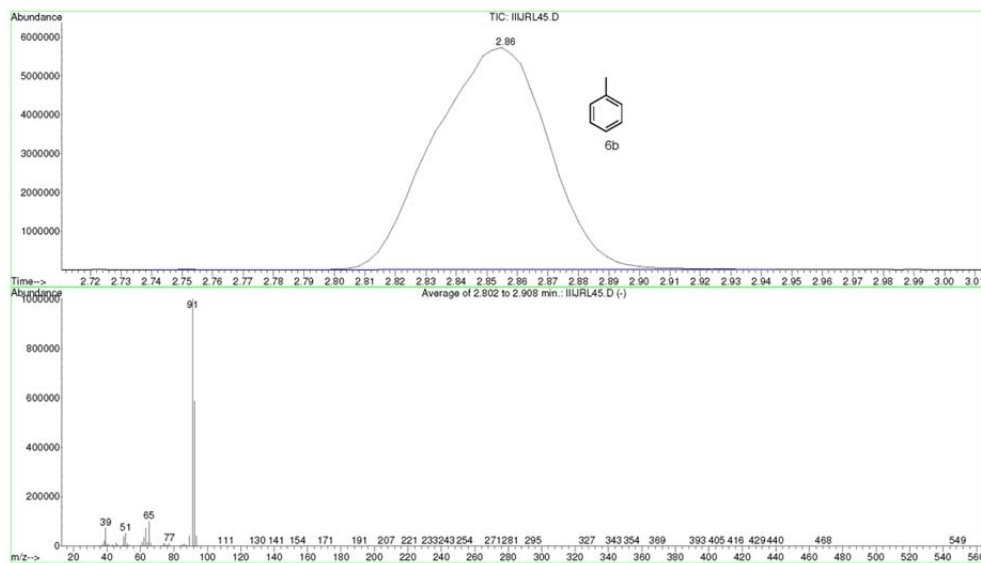
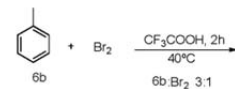


Material Suplementario

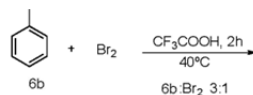
File : D:\ASENSIO\JAVI\IIIJRL45.D
 Operator :
 Acquired : 25 Feb 2014 19:58 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : IIIJRL45
 Misc Info :
 Vial Number : 15



File : D:\ASENSIO\JAVI\IIIJRL45.D
 Operator :
 Acquired : 25 Feb 2014 19:58 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : IIIJRL45
 Misc Info :
 Vial Number : 15

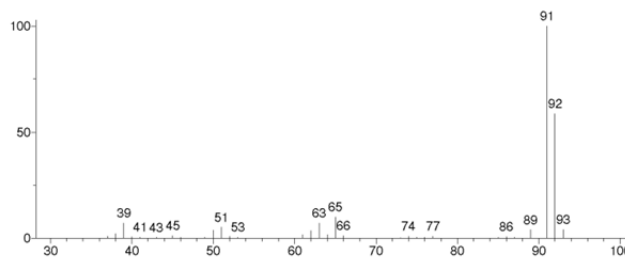


Material Suplementario

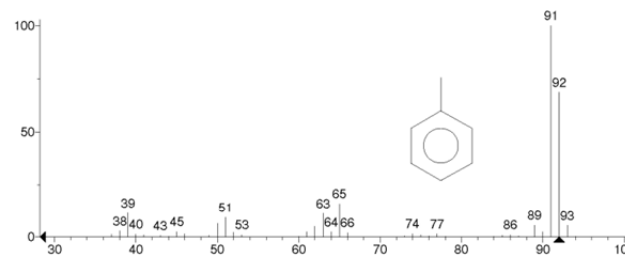


** Search Report Page 1 of 1 **

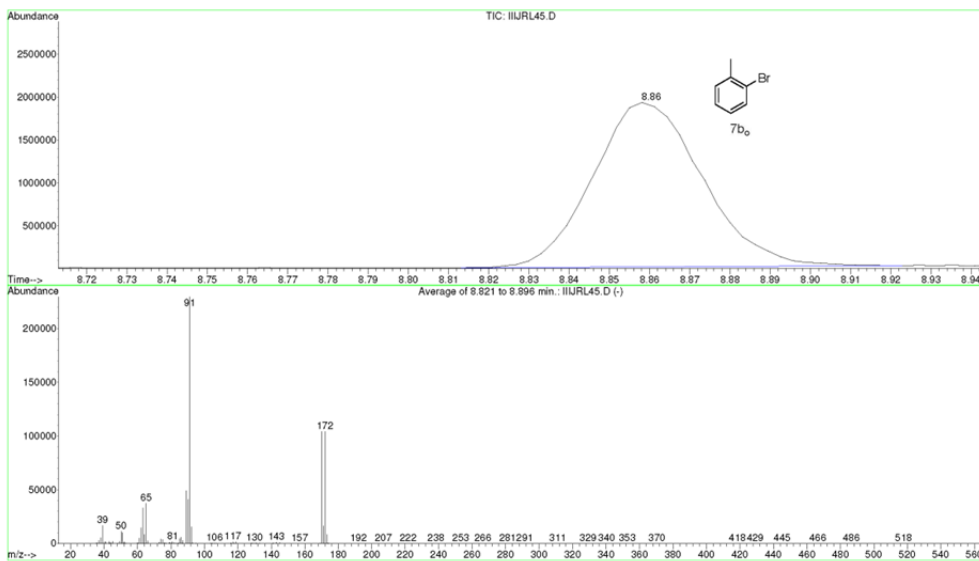
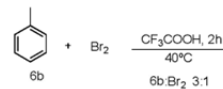
Unknown: Average of 2.802 to 2.908 min.: IIIJRL45.D
 Compound in Library Factor = 102



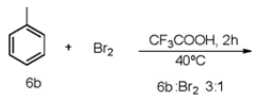
Hit 2 : Toluene
 C7H8; MF: 953; RMF: 953; Prob 18.2%; CAS: 108-88-3; Lib: replib; ID: 11301.



File : D:\ASENSIO\JAVI\IIIJRL45.D
 Operator :
 Acquired : 25 Feb 2014 19:58 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrument
 Sample Name: IIIJRL45
 Misc Info :
 Vial Number: 15

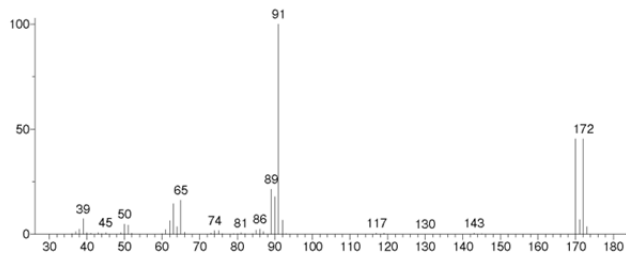


Material Suplementario

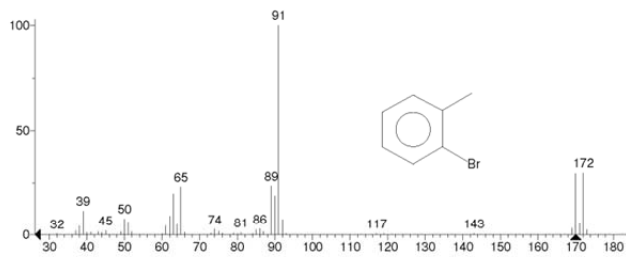


** Search Report Page 1 of 1 **

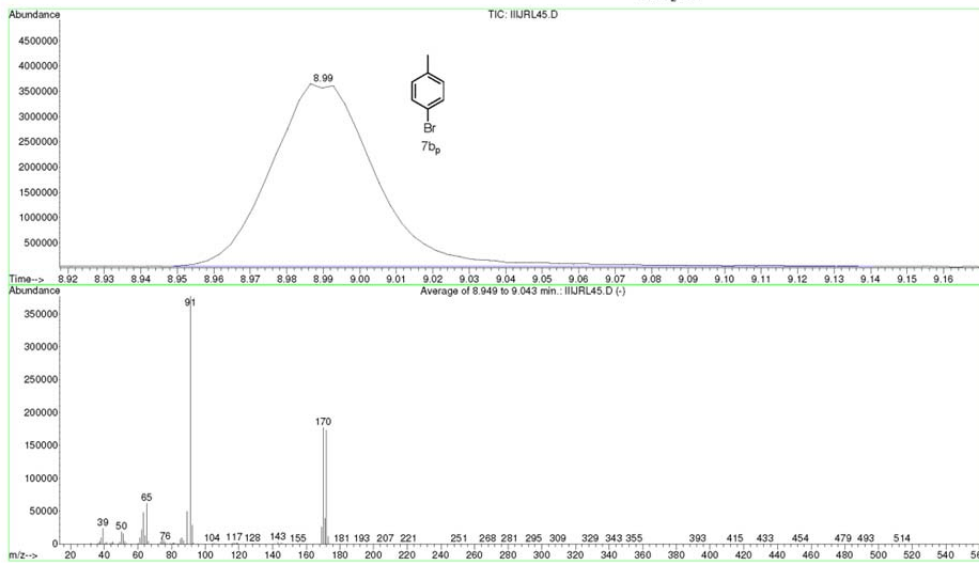
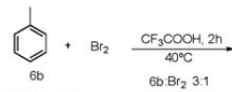
Unknown: Average of 8.821 to 8.896 min.: IIIJRL45.D
 Compound in Library Factor = 184



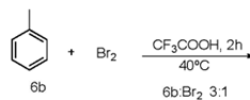
Hit 1: Benzene, 1-bromo-2-methyl-
 C7H7Br; MF: 932; RMF: 933; Prob 39.0%; CAS: 95-46-5; Lib: wiley7n; ID: 72508.



File : D:\ASENSIO\JAVI\IIIJRL45.D
 Operator :
 Acquired : 25 Feb 2014 19:58 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : IIIJRL45
 Misc Info :
 Vial Number : 15

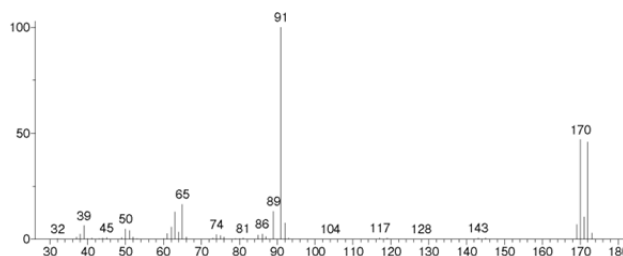


Material Suplementario

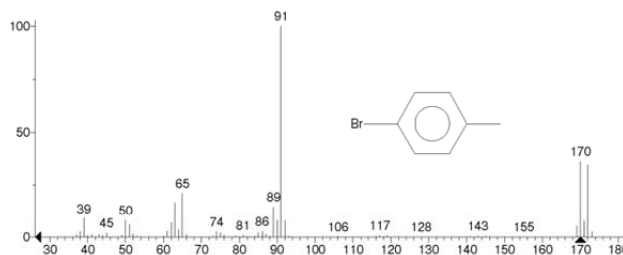


** Search Report Page 1 of 1 **

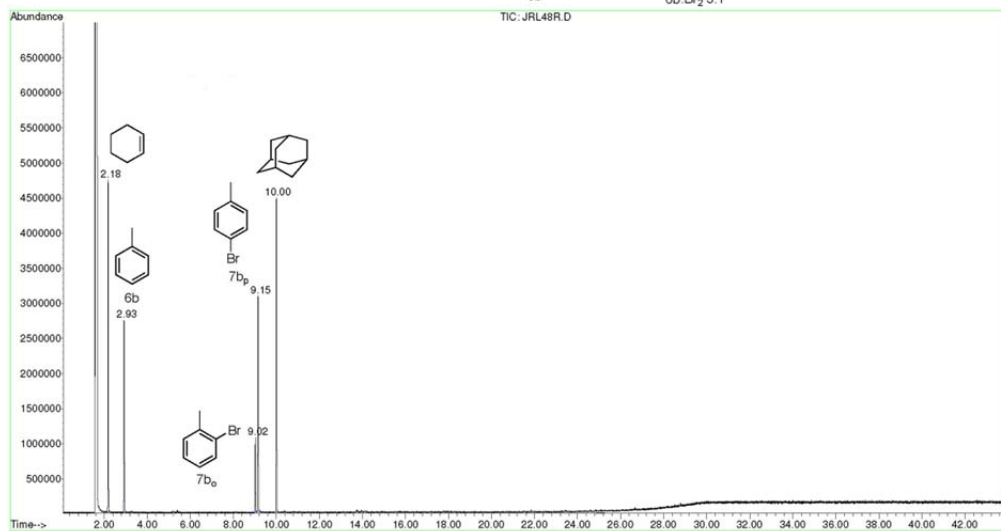
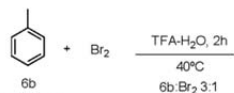
Unknown: Average of 8.949 to 9.043 min.: IIIJRL45.D
Compound in Library Factor = 312



Hit 1 : Benzene, 1-bromo-4-methyl-
C7H7Br; MF: 931; RMF: 931; Prob 48.1%; CAS: 106-38-7; Lib: replib; ID: 11701.

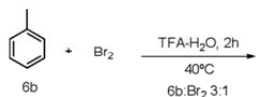
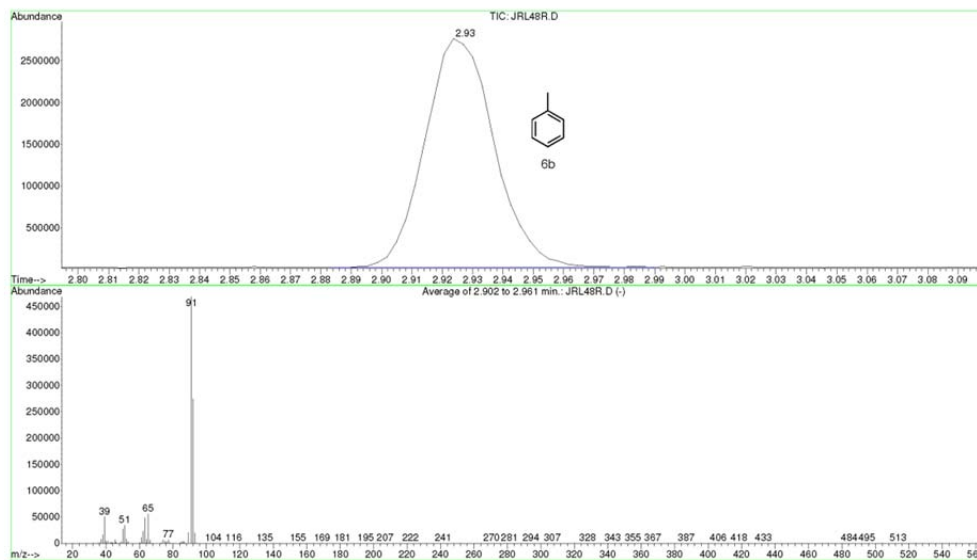
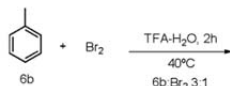


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\JAVI\JRL48R.D
 Operator :
 Acquired : 3 Jul 2014 16:12 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 11

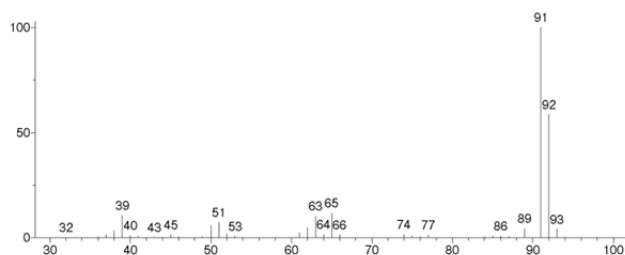


Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\JAVI\JRL48R.D
 Operator :
 Acquired : 3 Jul 2014 16:12 using AcqMethod JMF60
 Instrument :
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 11



Unknown: Average of 2.902 to 2.961 min.: JRL48R.D
 Compound in Library Factor = 101

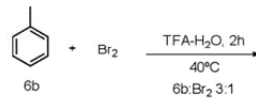
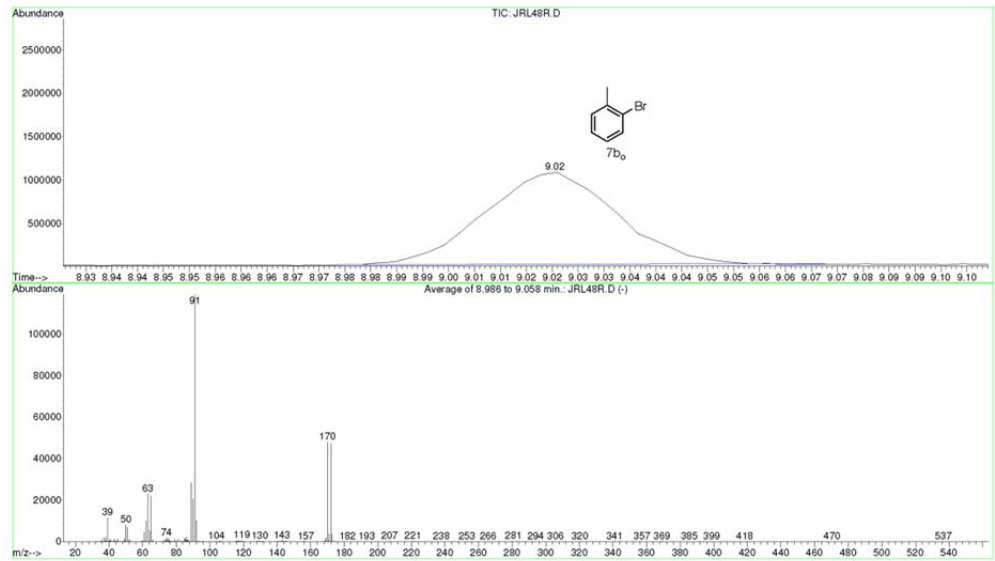
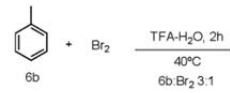


Hit 2: Benzene, methyl- (CAS)
 C7H8; MF: 952; RMF: 952; Prob 21.9%; CAS: 108-88-3; Lib: wiley7n; ID: 5547.

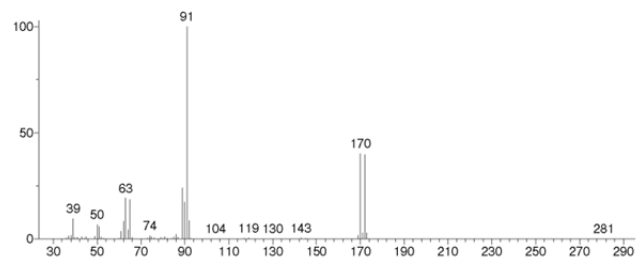


Material Suplementario

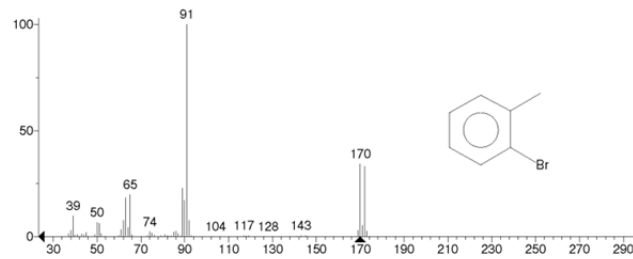
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\JAVI\JRL48R.D
 Operator :
 Acquired : 3 Jul 2014 16:12 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 11



Unknown: Average of 8.986 to 9.058 min.: JRL48R.D
 Compound in Library Factor = 205

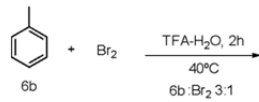
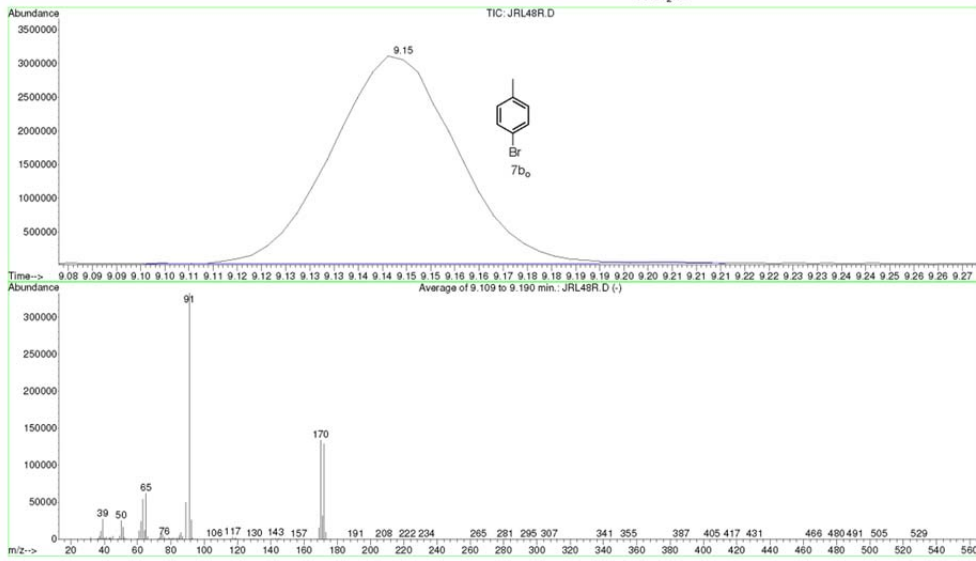
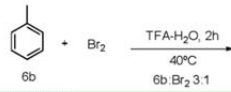


Hit 2 : Benzene, 1-bromo-2-methyl-
 C₇H₇Br; MF: 914; RMF: 914; Prob 15.3%; CAS: 95-46-5; Lib: replib; ID: 11704.

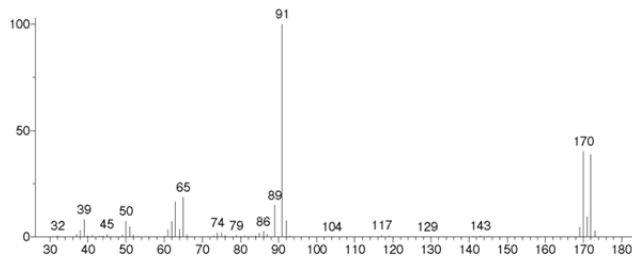


Material Suplementario

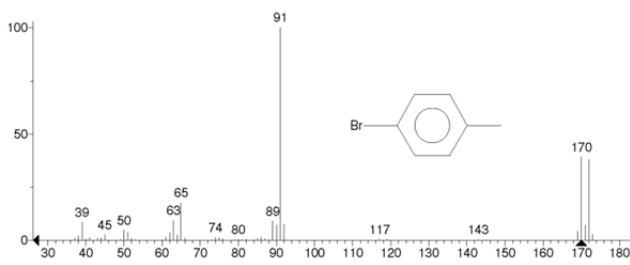
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\JAVI\JRL48R.D
 Operator :
 Acquired : 3 Jul 2014 16:12 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 11



Unknown: Average of 9.109 to 9.190 min.: JRL48R.D
 Compound in Library Factor = 327

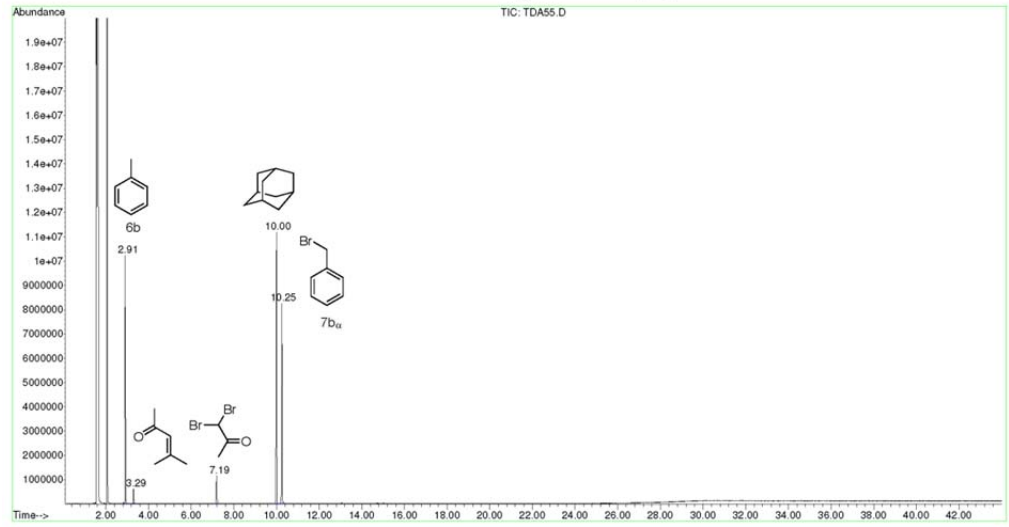
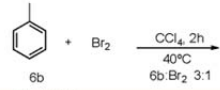


Hit 2 : Benzene, 1-bromo-4-methyl-
 C7H7Br; MF: 923; RMF: 924; Prob 27.0%; CAS: 106-38-7; Lib: mainlib; ID: 49322.

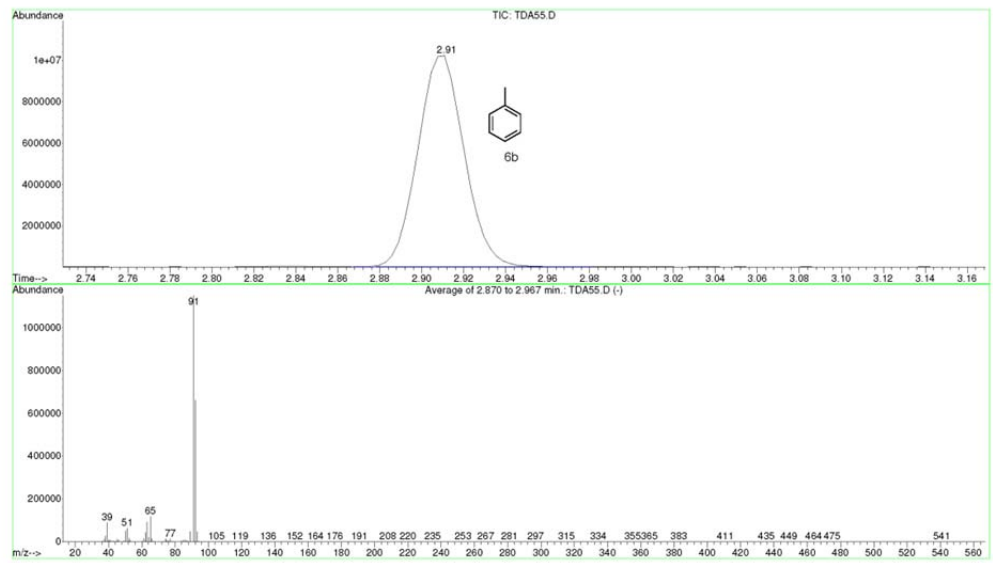
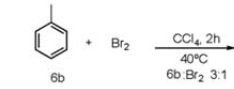


Material Suplementario

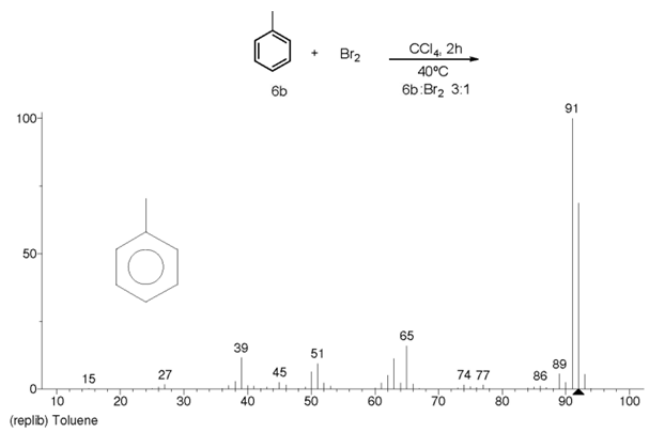
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA55.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 9:33 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 32



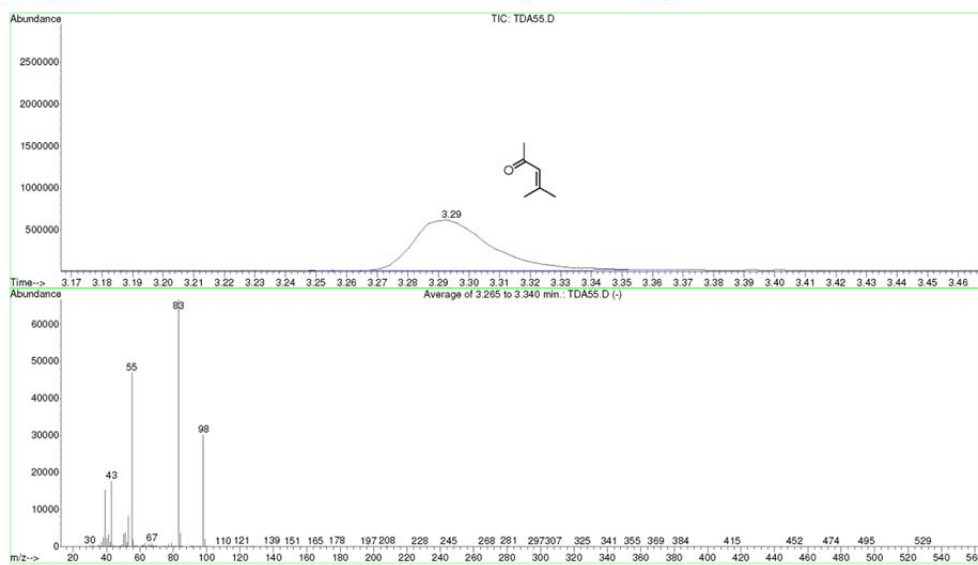
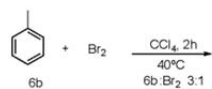
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA55.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 9:33 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 32



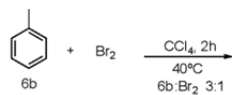
Material Suplementario



File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA55.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 9:33 using AcqMethod JMP60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 32

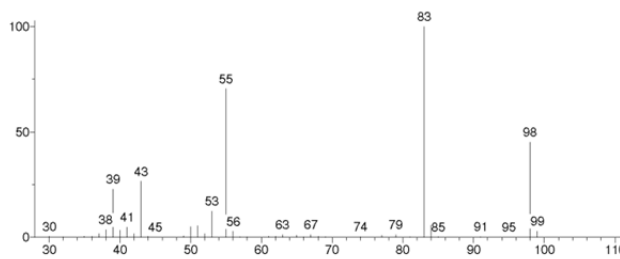


Material Suplementario

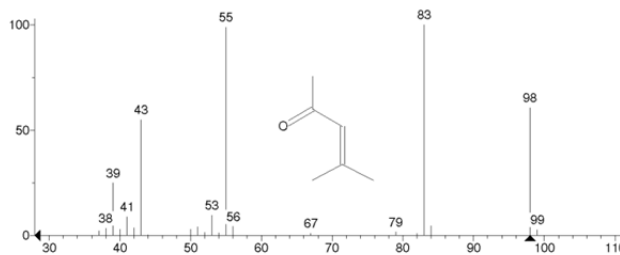


** Search Report Page 1 of 1 **

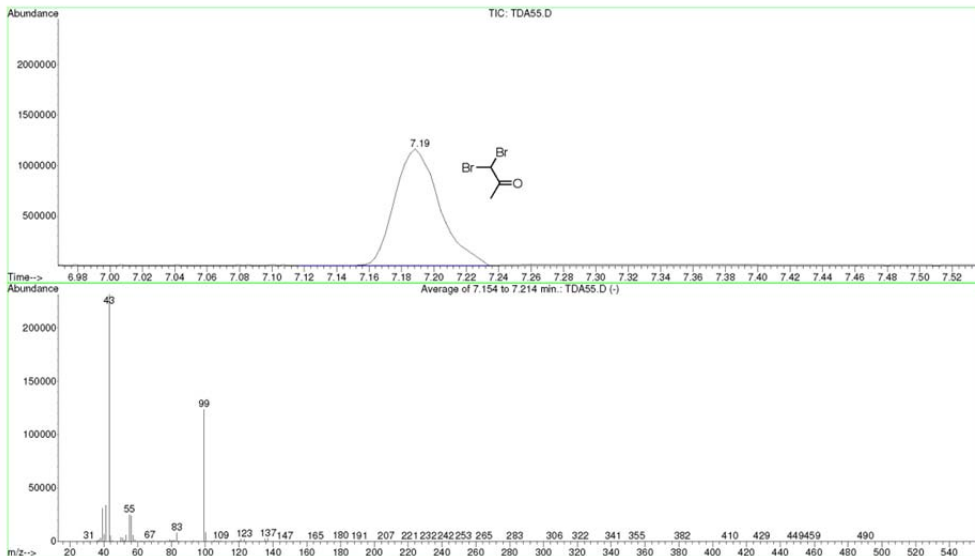
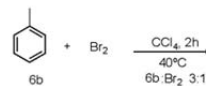
Unknown: Average of 3.265 to 3.340 min.: TDA55.D
Compound in Library Factor = 109



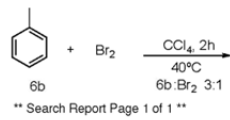
Hit 1 : 3-Penten-2-one, 4-methyl-
C6H10O; MF: 921; RMF: 936; Prob 48.2%; CAS: 141-79-7; Lib: wiley7n; ID: 7020.



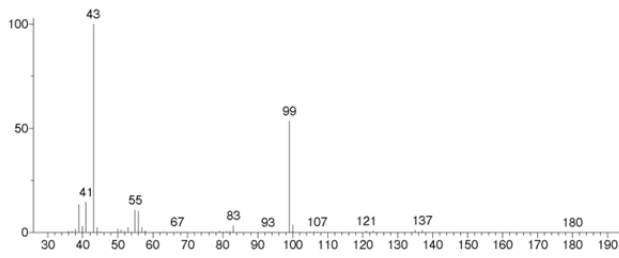
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA55.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 9:33 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 32



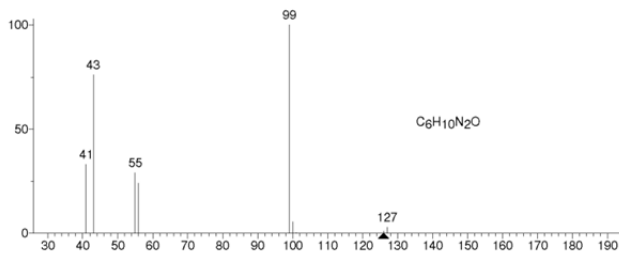
Material Suplementario



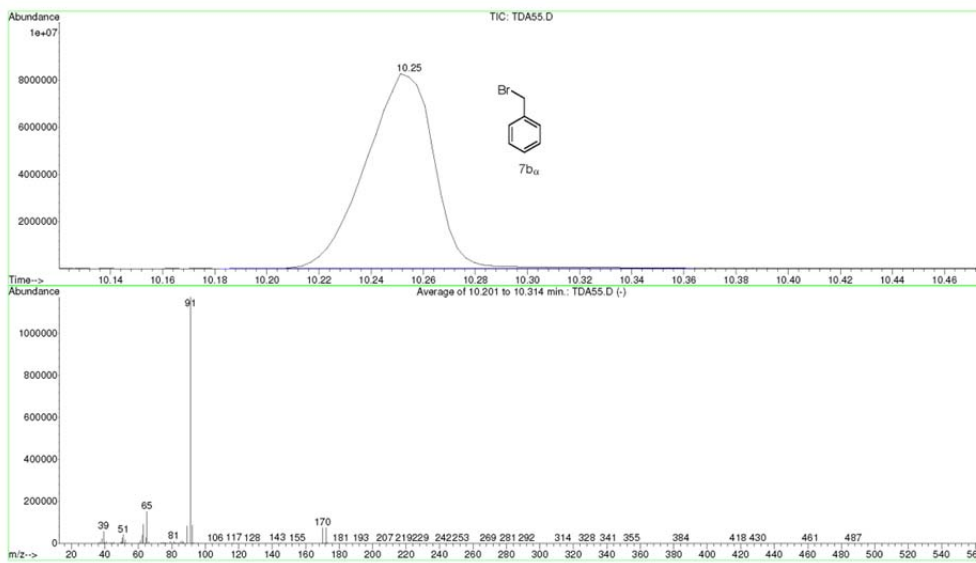
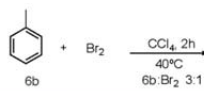
Unknown: Average of 7.154 to 7.214 min.: TDA55.D
Compound in Library Factor = -457



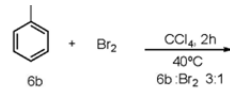
Hit 1 : 2-Methyl-5-n-propyl-1,3,4-oxadiazole
C₆H₁₀N₂O; MF: 805; RMF: 880; Prob 36.1%; Lib: wiley7n; ID: 22315.



File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA55.D
Operator :
Acquired : 22 Jan 2014 9:33 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number : 32

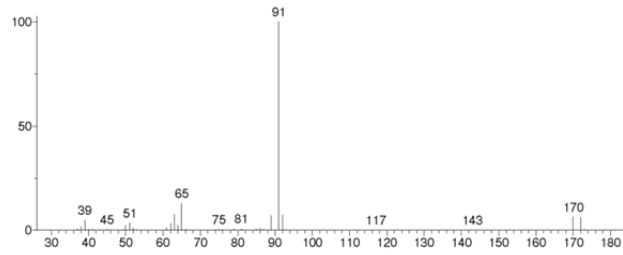


Material Suplementario

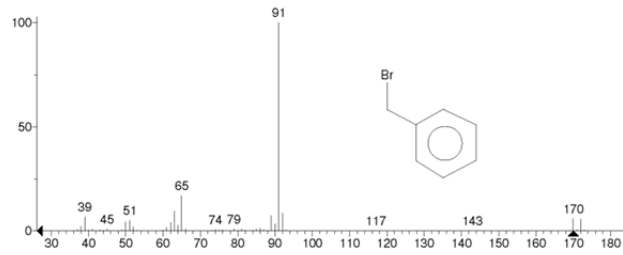


** Search Report Page 1 of 1 **

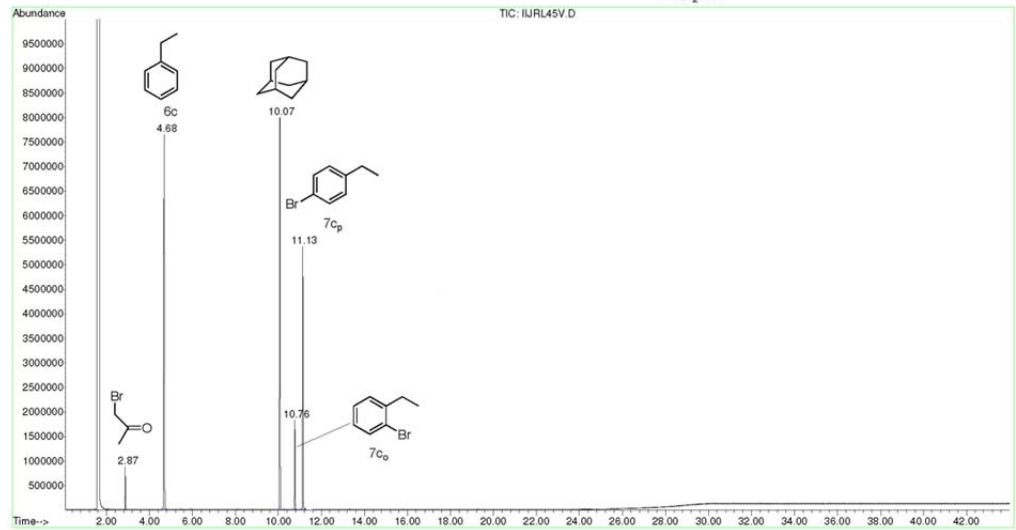
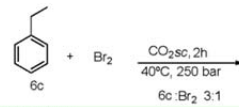
Unknown: Average of 10.201 to 10.314 min.: TDA55.D
 Compound in Library Factor = 165



Hit 1 : Benzene, (bromomethyl)-
 C₇H₇Br; MF: 941; RMF: 941; Prob 46.3%; CAS: 100-39-0; Lib: replib; ID: 11206.

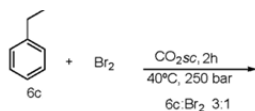
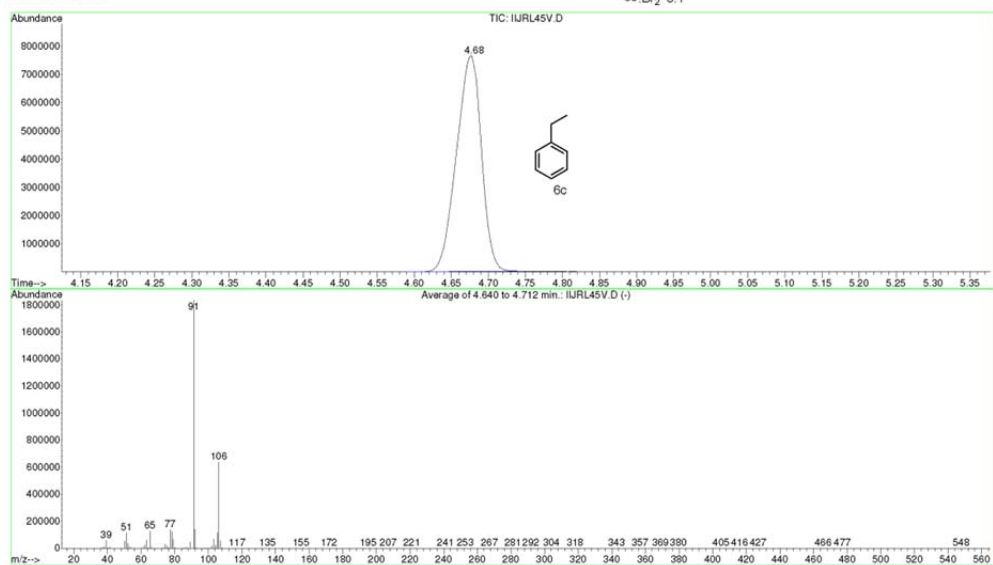
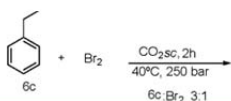


File : D:\ASENSIO\THAIS\IJRL45V.D
 Operator :
 Acquired : 5 Dec 2013 1:40 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : vidrio
 Misc Info :
 Vial Number : 18

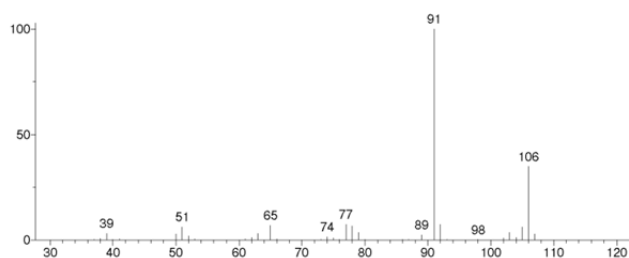


Material Suplementario

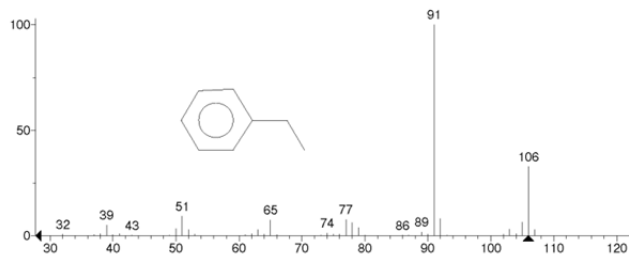
File : D:\ASENSIO\THAIS\IJRL45V.D
 Operator :
 Acquired : 5 Dec 2013 1:40 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: vidrio
 Misc Info :
 Vial Number: 18



Unknown: Average of 4.640 to 4.712 min.: IJRL45V.D
 Compound in Library Factor = -103

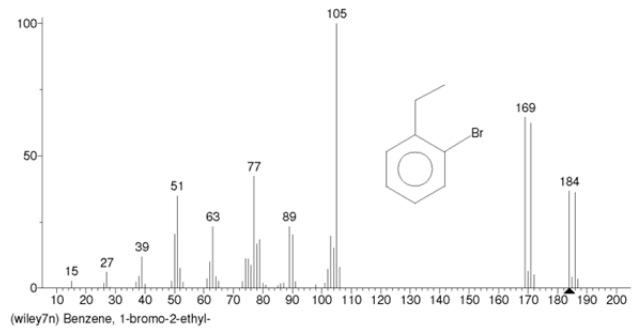
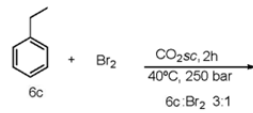
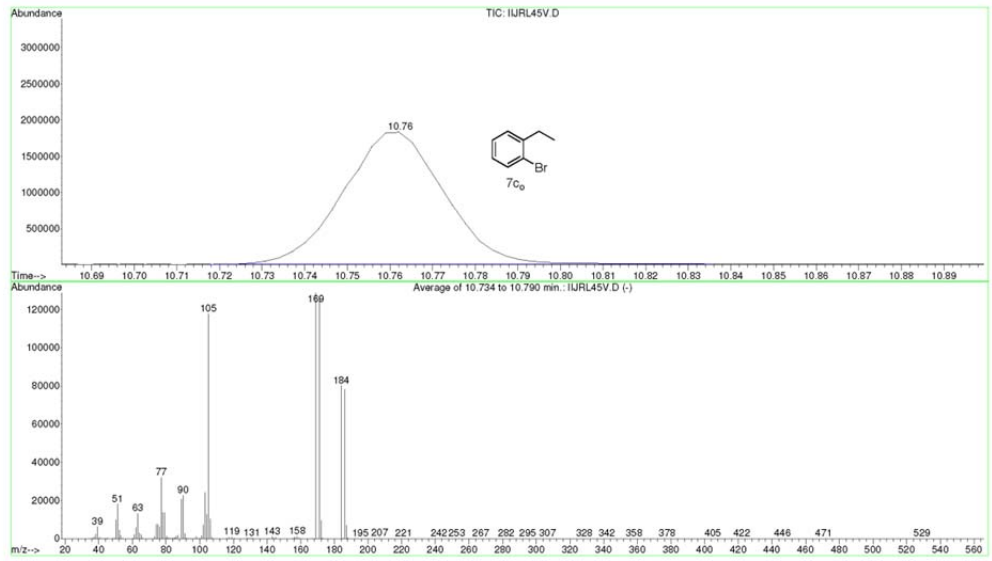
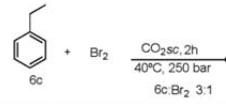


Hit 1 : Benzene, ethyl- (CAS)
 C₈H₁₀; MF: 933; RMF: 933; Prob 37.6%; CAS: 100-41-4; Lib: wiley7n; ID: 10713.



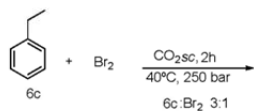
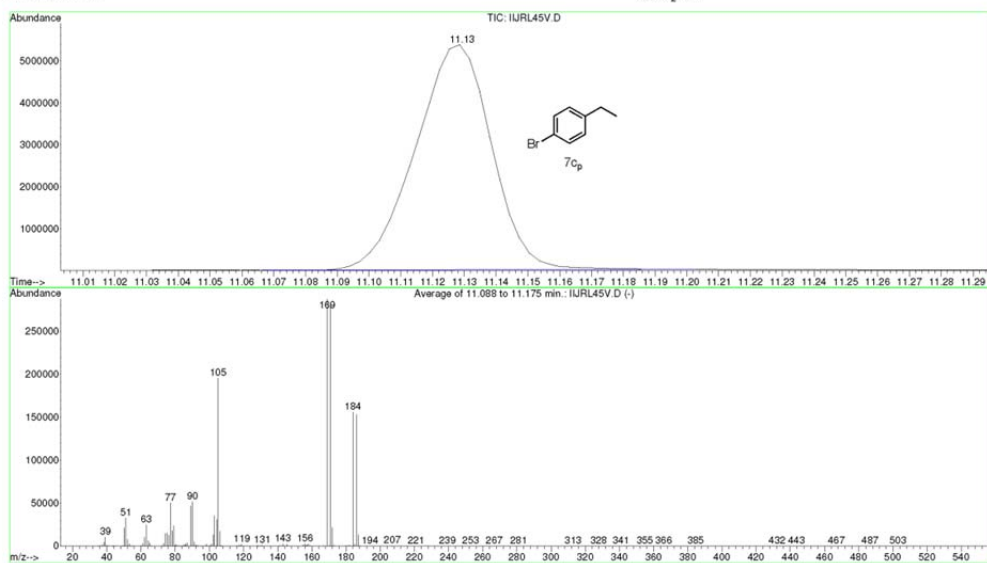
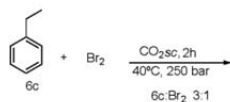
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\IJRL45V.D
 Operator :
 Acquired : 5 Dec 2013 1:40 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : vidrio
 Misc Info :
 Vial Number: 18

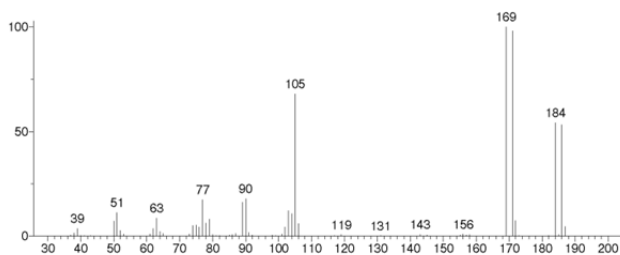


Material Suplementario

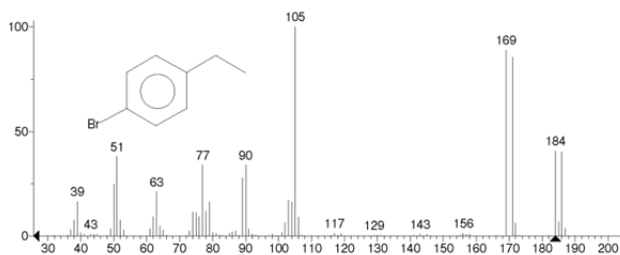
File : D:\ASENSIO\THAIS\IJRL45V.D
 Operator :
 Acquired : 5 Dec 2013 1:40 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : vidrio
 Misc Info :
 Vial Number : 18



Unknown: Average of 11.088 to 11.175 min.: IJRL45V.D
 Compound in Library Factor = 333

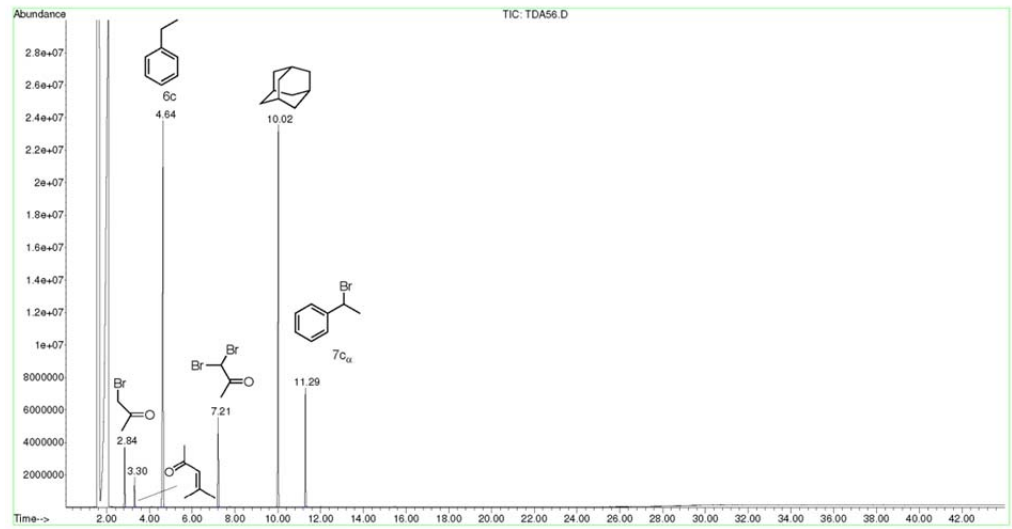
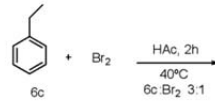


Hit 1 : Benzene, 1-bromo-4-ethyl-
 C₈H₉Br, MF: 897, RMF: 897, Prob 68.6%, CAS: 1585-07-5, Lib: replib, ID: 14019.

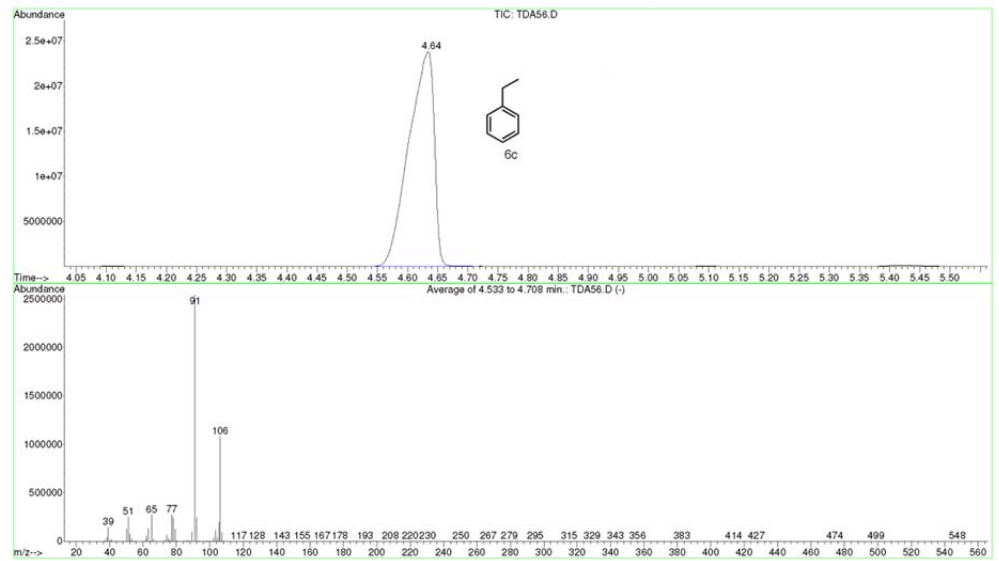
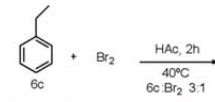


Material Suplementario

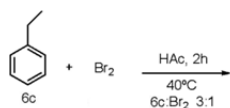
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA56.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 00:18 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 21



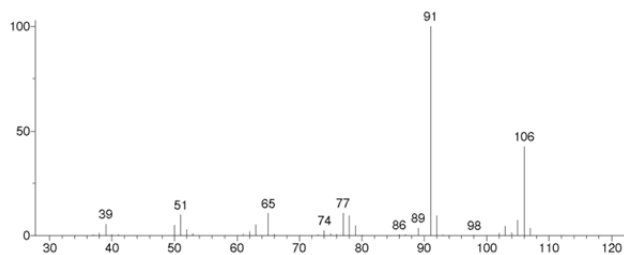
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA56.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 00:18 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 21



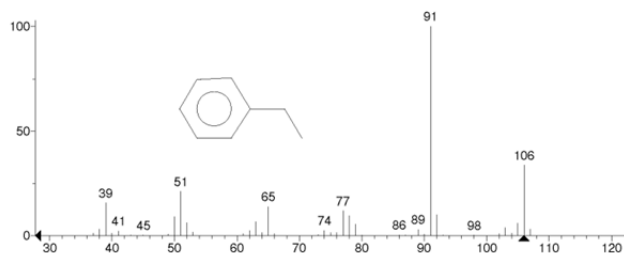
Material Suplementario



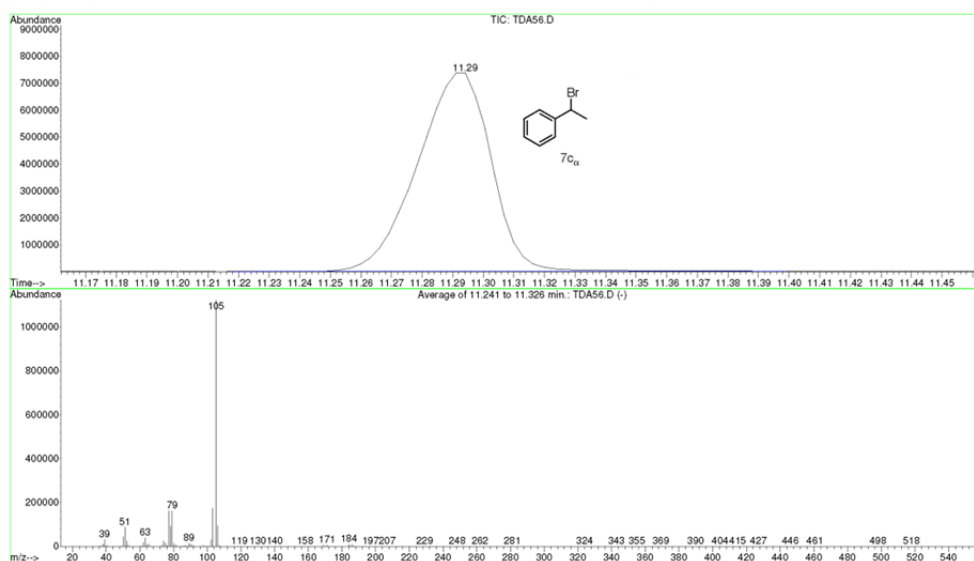
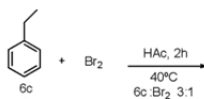
Unknown: Average of 4.533 to 4.708 min.: TDA56.D
Compound in Library Factor = 118



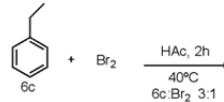
Hit 1 : Ethylbenzene
C₈H₁₀; MF: 953; RMF: 953; Prob 46.8%; CAS: 100-41-4; Lib: replib; ID: 11396.



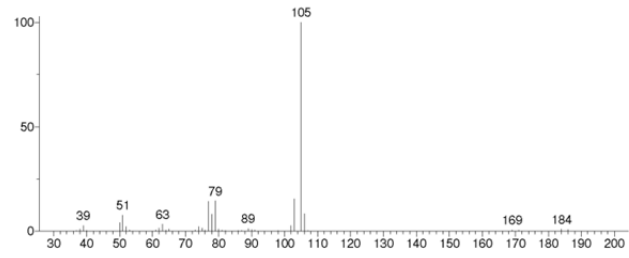
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA56.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 00:18 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 21



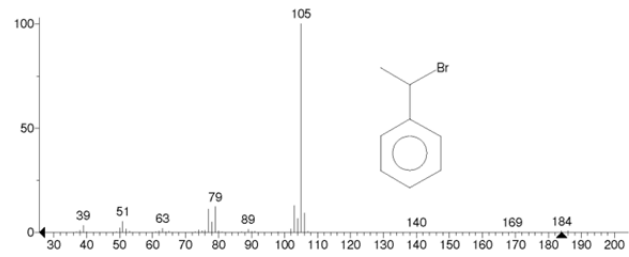
Material Suplementario



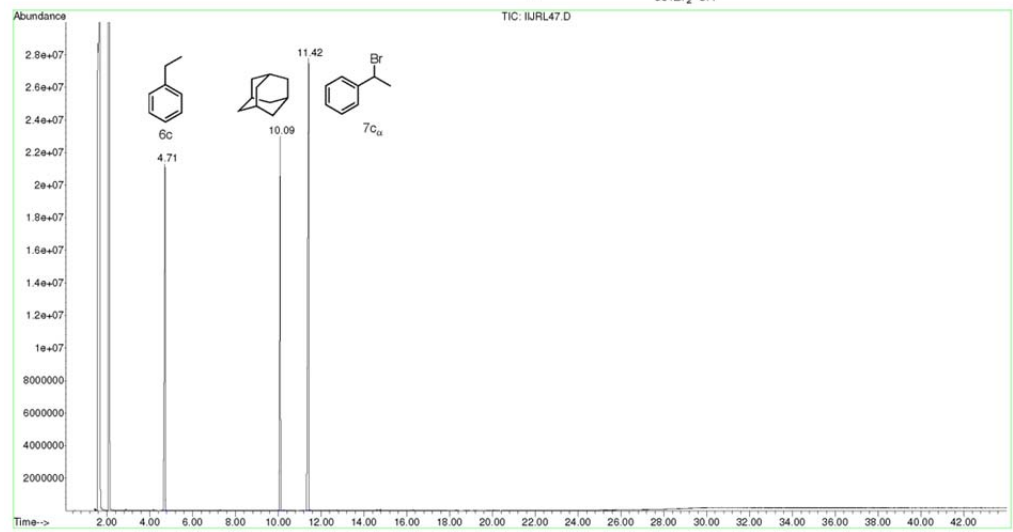
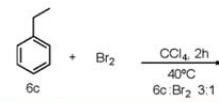
Unknown: Average of 11.241 to 11.326 min.: TDA56.D
Compound in Library Factor = -122



Hit 1 : Benzene, (1-bromoethyl)-
C₈H₉Br; MF: 904; RMF: 904; Prob 26.0%; CAS: 585-71-7; Lib: wiley7n; ID: 91673.

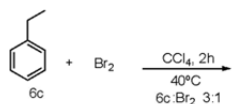
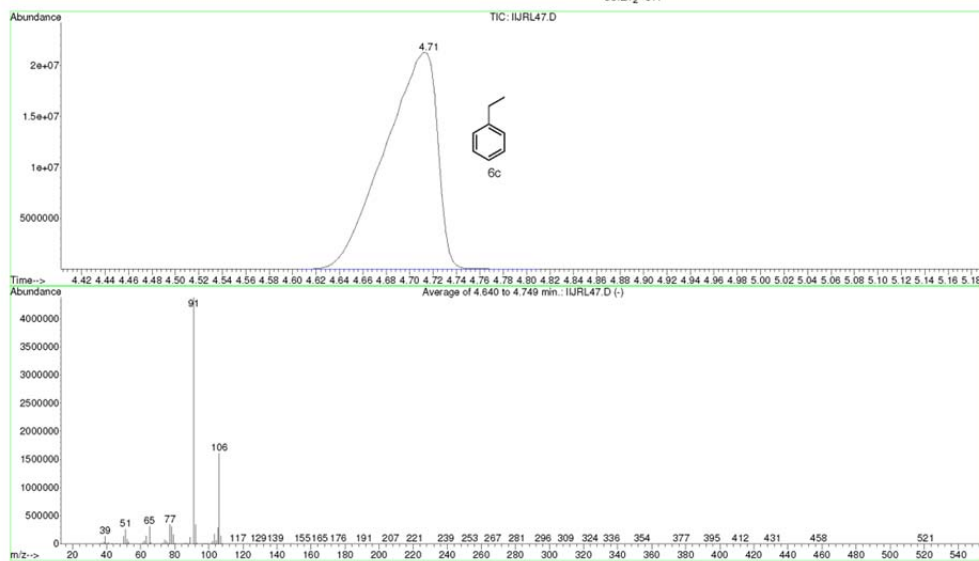
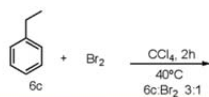


File : D:\ASENSIO\THAIS\IIJRL47.D
 Operator :
 Acquired : 5 Dec 2013 4:17 using AcqMethod JMP60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : CC14
 Misc Info :
 Vial Number : 21

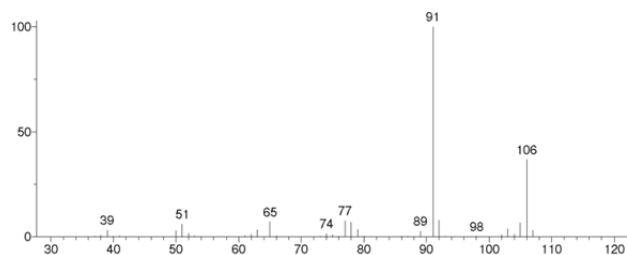


Material Suplementario

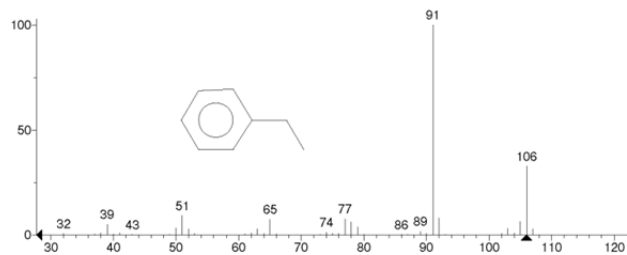
File : D:\ASENSIO\THAIS\IJRL47.D
 Operator :
 Acquired : 5 Dec 2013 4:17 using AcqMethod JMP60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : CC14
 Misc Info :
 Vial Number : 21



Unknown: Average of 4.640 to 4.749 min.: IJRL47.D
 Compound in Library Factor = 118

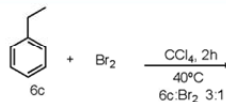
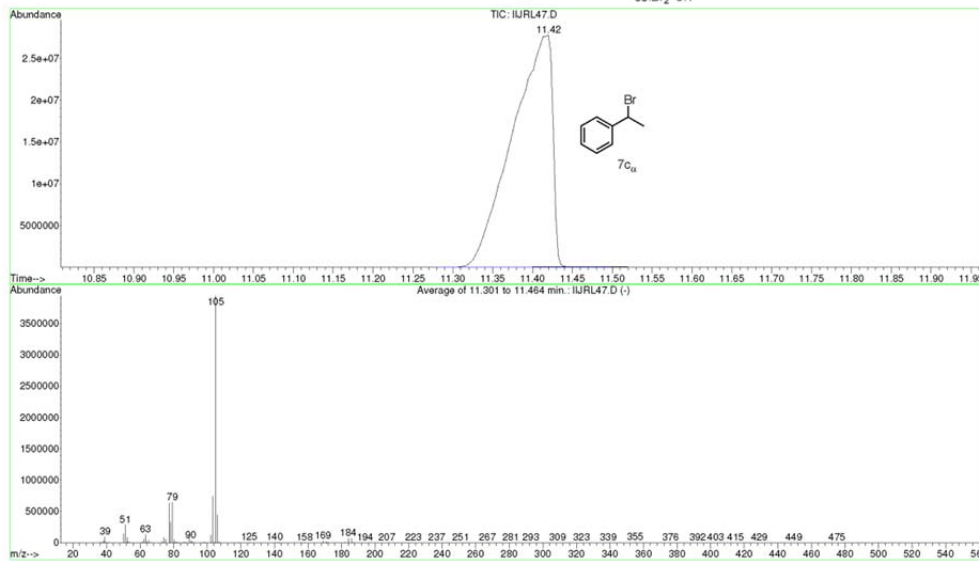
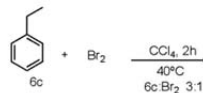


Hit 1 : Benzene, ethyl- (CAS)
 C₈H₁₀; MF: 951; RMF: 951; Prob 48.7%; CAS: 100-41-4; Lib: wiley7n; ID: 10713.

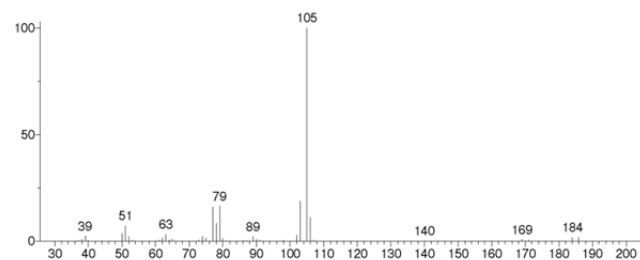


Material Suplementario

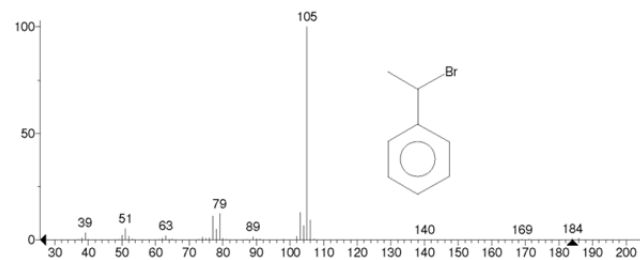
File : D:\ASENSIO\THAIS\IJURL47.D
 Operator :
 Acquired : 5 Dec 2013 4:17 using AcqMethod JMP60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: CCl4
 Misc Info :
 Vial Number: 21



Unknown: Average of 11.301 to 11.464 min.: IJURL47.D
 Compound in Library Factor = -113

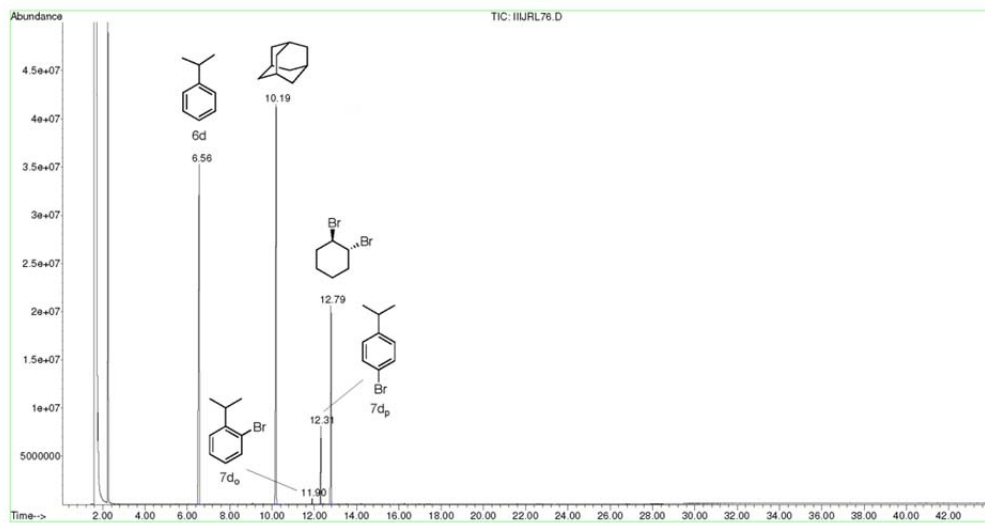
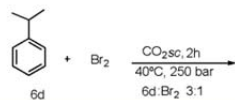


Hit 1 : Benzene, (1-bromoethyl)-
 C8H9Br; MF: 916; RMF: 916; Prob 31.7%; CAS: 585-71-7; Lib: wiley7n; ID: 91673.

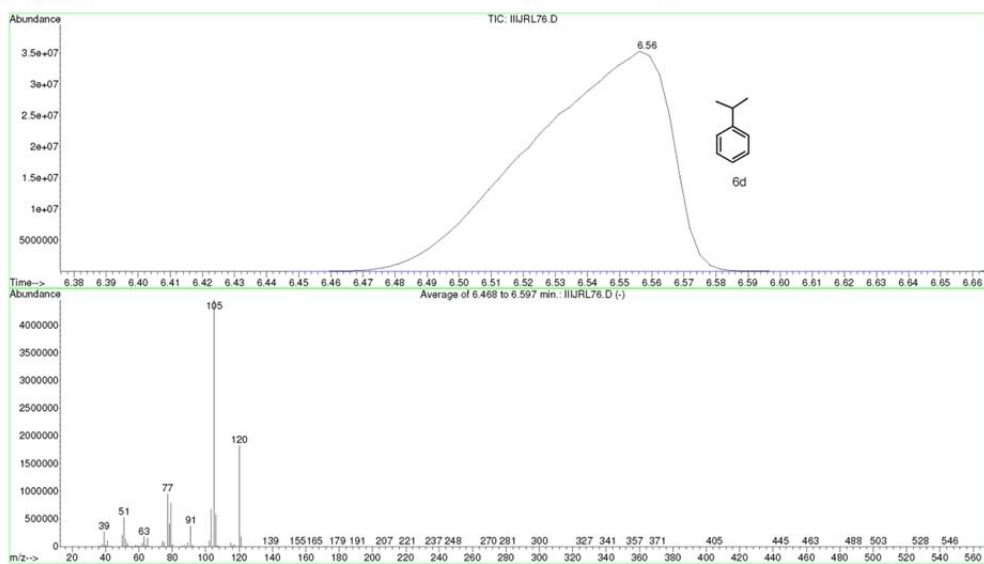
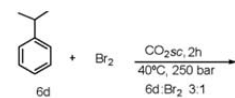


Material Suplementario

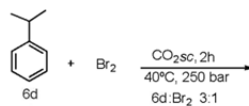
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\IIIJRL76.D
 Operator :
 Acquired : 23 May 2014 18:05 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : vidrio
 Misc Info :
 Vial Number : 8



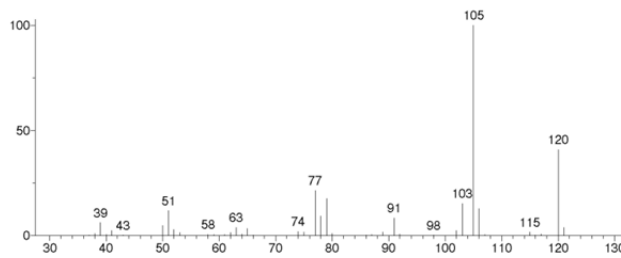
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\IIIJRL76.D
 Operator :
 Acquired : 23 May 2014 18:05 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : vidrio
 Misc Info :
 Vial Number : 8



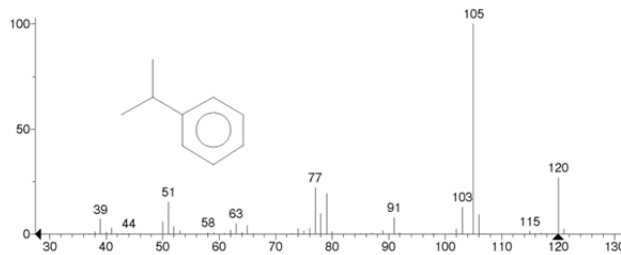
Material Suplementario



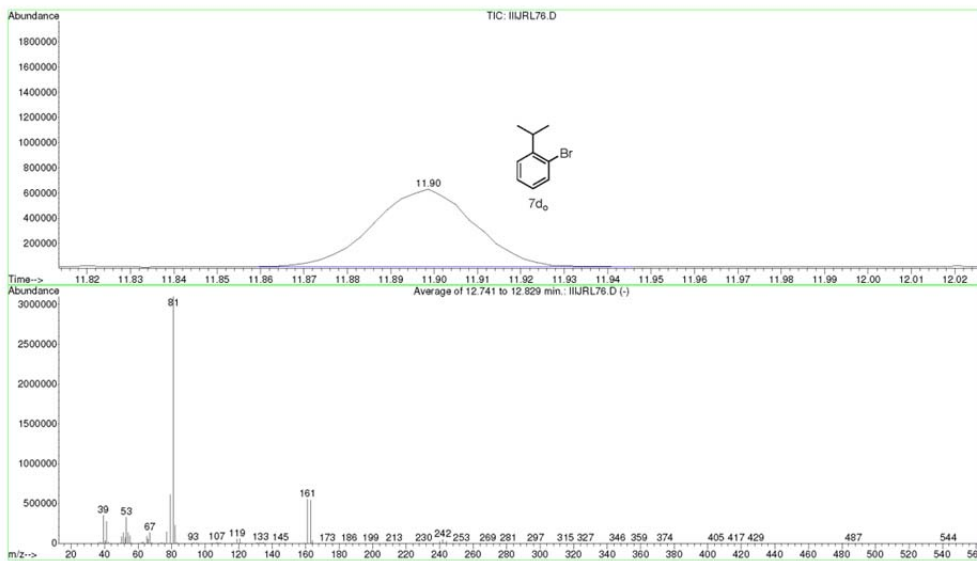
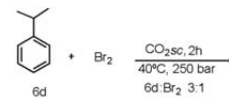
Unknown: Average of 6.468 to 6.597 min.: IIIJRL76.D
Compound in Library Factor = -100



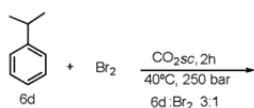
Hit 1 : Benzene, (1-methylethyl)-
C9H12, MF: 941; RMF: 941; Prob 45.2%; CAS: 98-82-8; Lib: mainlib; ID: 61536.



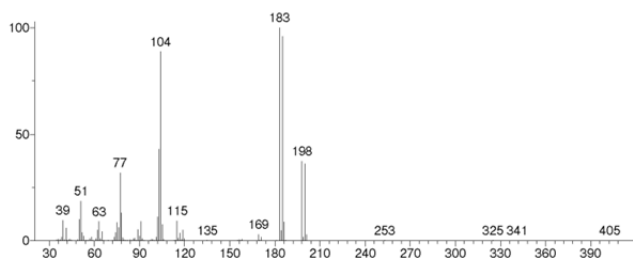
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\IIIJRL76.D
 Operator :
 Acquired : 23 May 2014 18:05 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: vidrio
 Misc Info :
 Vial Number: 8



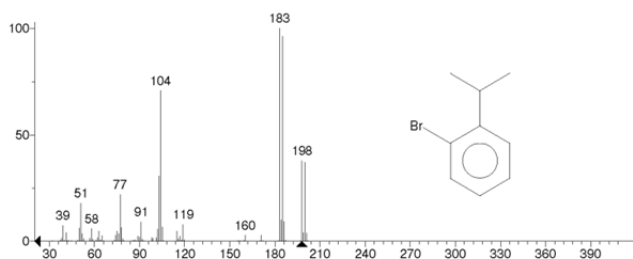
Material Suplementario



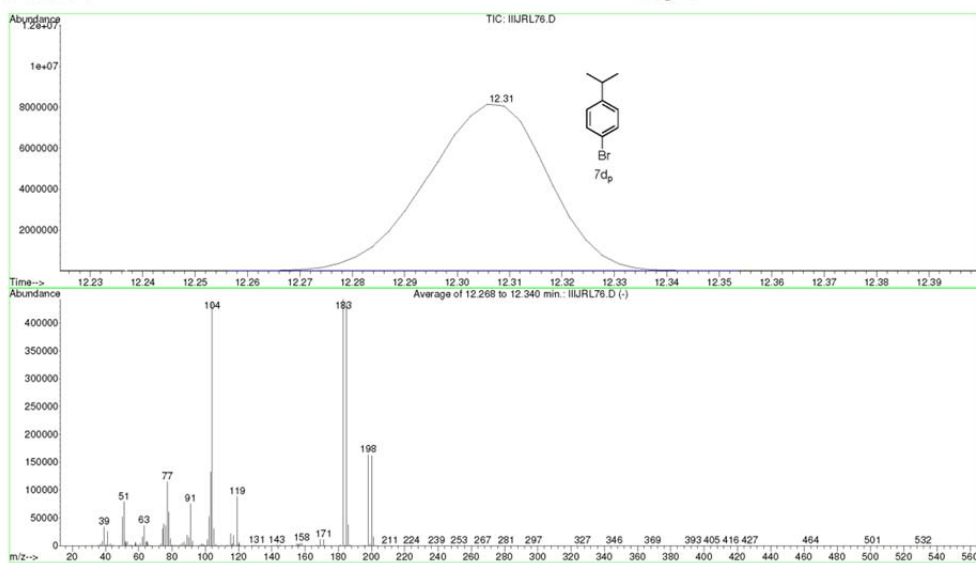
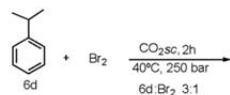
Unknown: Average of 11.874 to 11.927 min.: IIIJRL76.D
Compound in Library Factor = 191



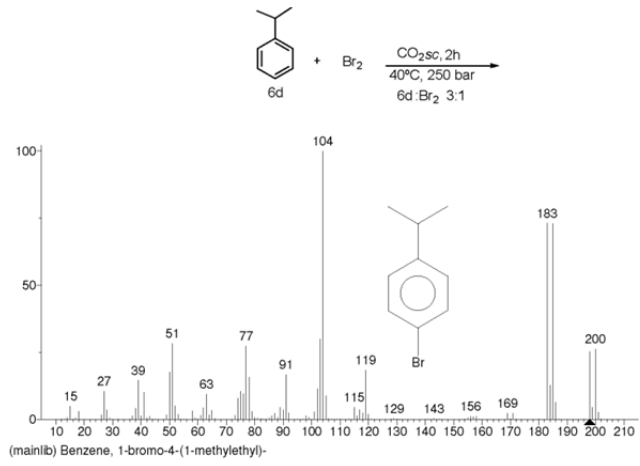
Hit 1 : Benzene, 1-bromo-2-(1-methylethyl)-
C9H11Br, MF: 890; RMF: 896; Prob 68.8%; CAS: 7073-94-1; Lib: mainlib; ID: 116050.



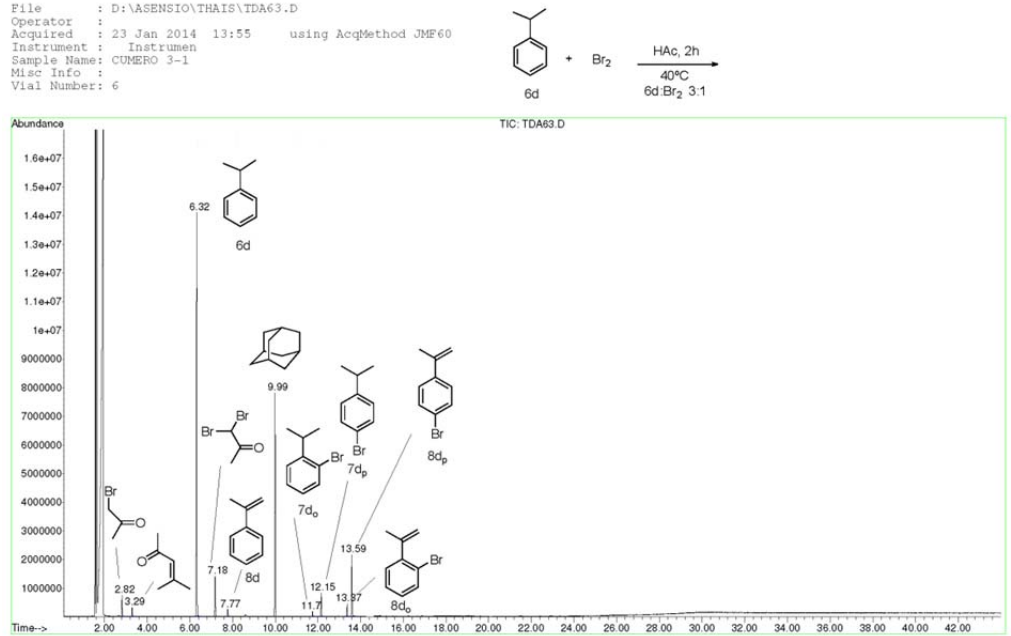
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ASENSIO\IIIJRL76.D
 Operator :
 Acquired : 23 May 2014 18:05 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : vidrio
 Misc Info :
 Vial Number : 8



Material Suplementario

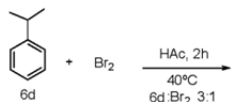
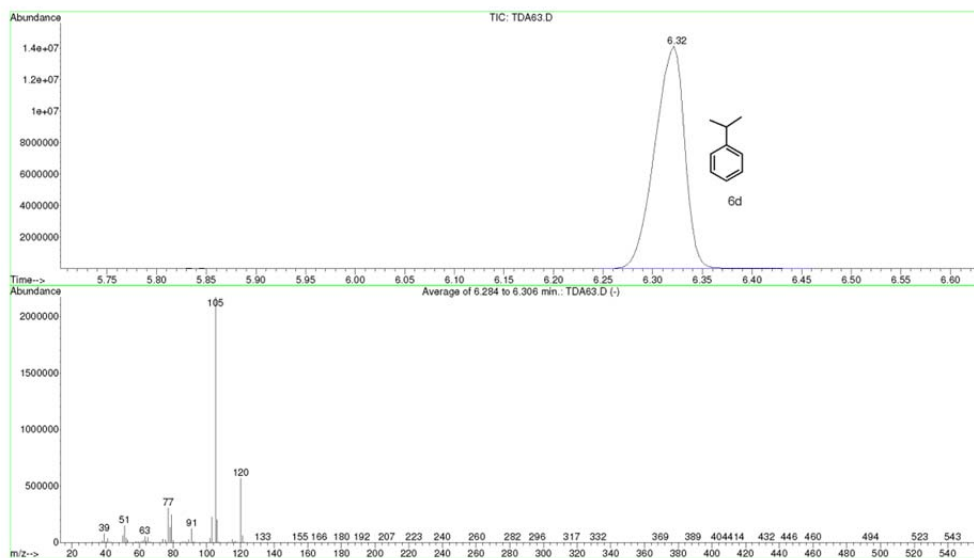
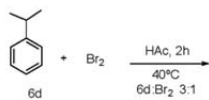


File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA63.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 13:55 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : CUMERO 3-1
 Misc Info :
 Vial Number : 6

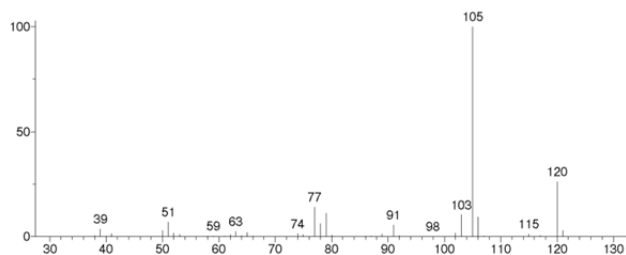


Material Suplementario

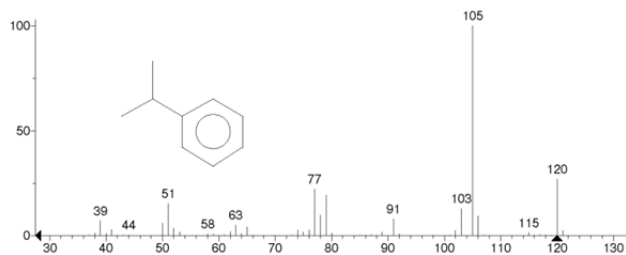
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA63.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 13:55 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: CUMERO 3-1
 Misc info :
 Vial Number: 6



Unknown: Average of 6.284 to 6.306 min.: TDA63.D
 Compound in Library Factor = -103

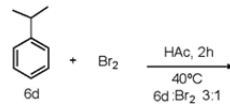
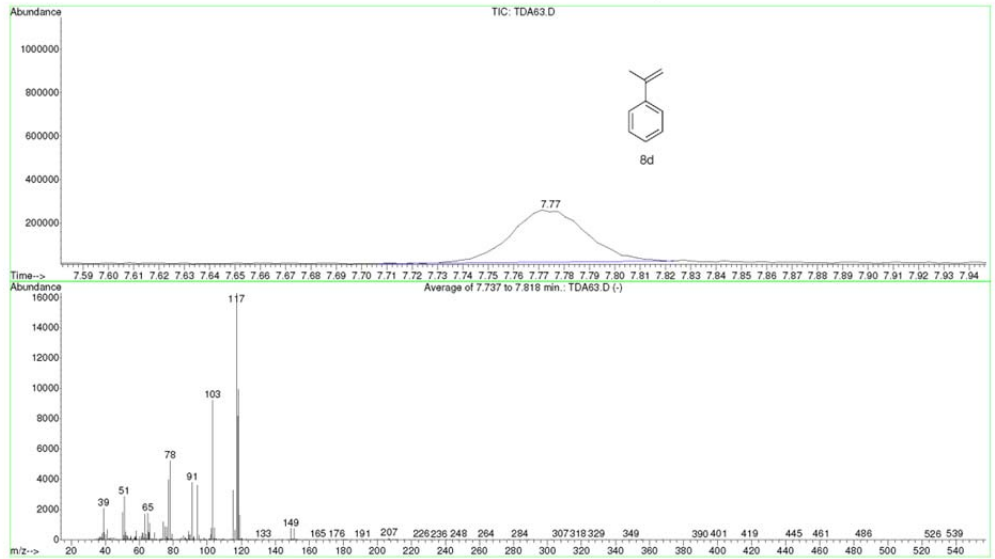
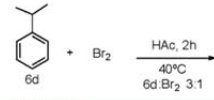


Hit 1 : Benzene, (1-methylethyl)-
 C9H12; MF: 938; RMF: 938; Prob 52.5%; CAS: 98-82-8; Lib: mainlib; ID: 61536

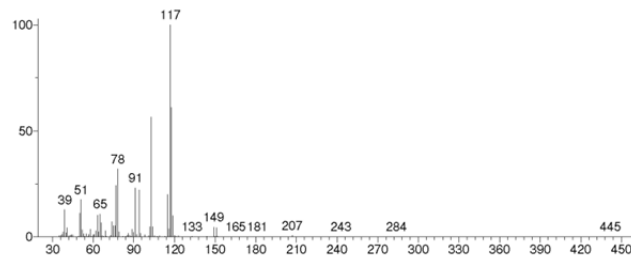


Material Suplementario

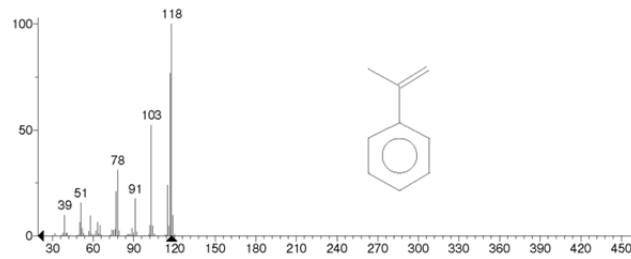
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA63.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 13:55 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: CUMERO 3-1
 Misc Info :
 Vial Number: 6



Unknown: Average of 7.737 to 7.818 min.: TDA63.D
 Compound in Library Factor = -359

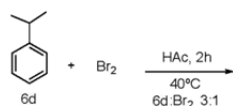
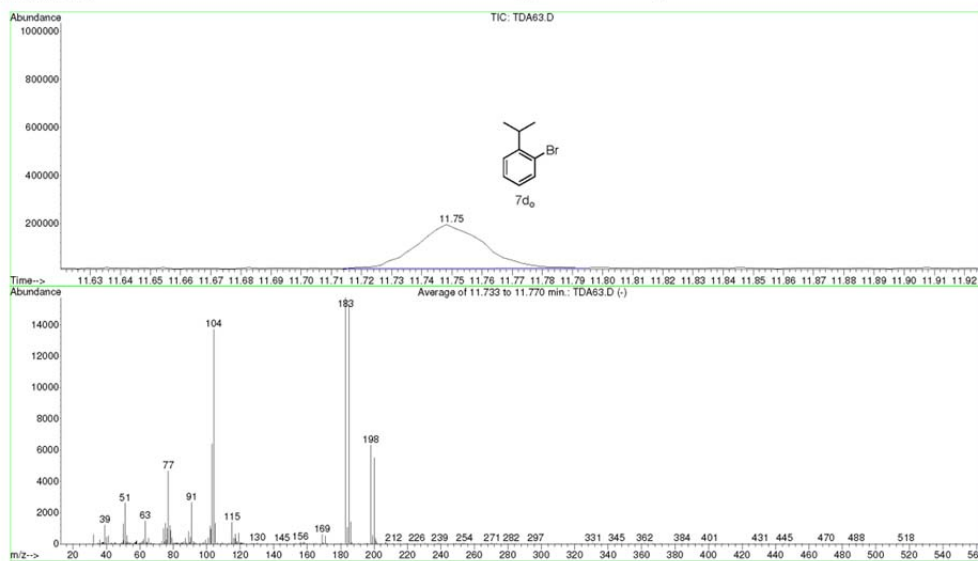
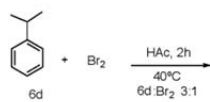


Hit 1 : alpha-Methylstyrene
 C9H10; MF: 840; RMF: 888; Prob 18.1%; CAS: 98-83-9; Lib: wiley7n; ID: 18061.

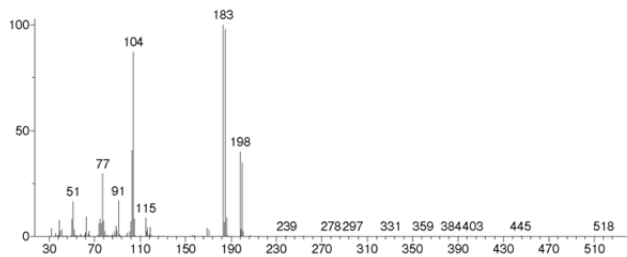


Material Suplementario

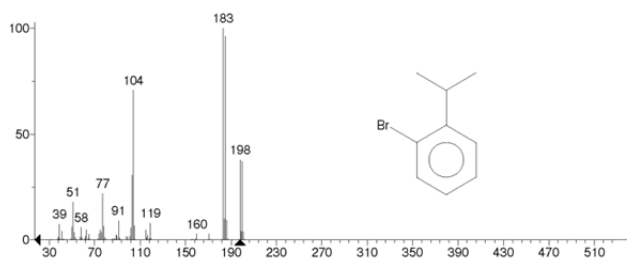
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA63.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 13:55 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: CUMERO 3-1
 Misc Info :
 Vial Number: 6



Unknown: Average of 11.733 to 11.770 min.: TDA63.D
 Compound in Library Factor = 199

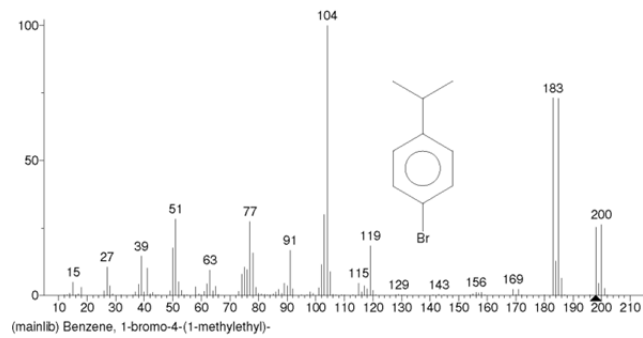
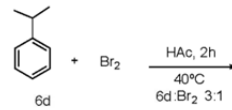
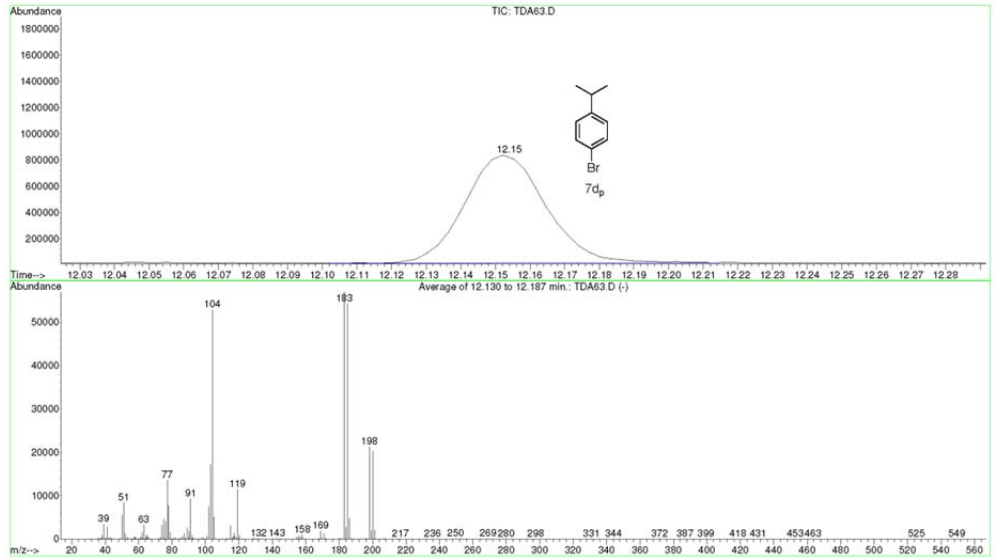
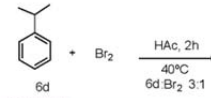


Hit 1 : Benzene, 1-bromo-2-(1-methylethyl)-
 CSH11Br, MF: 900, RMF: 909, Prob 78.1%, CAS: 7073-94-1; Lib: mainlib; ID: 116050.



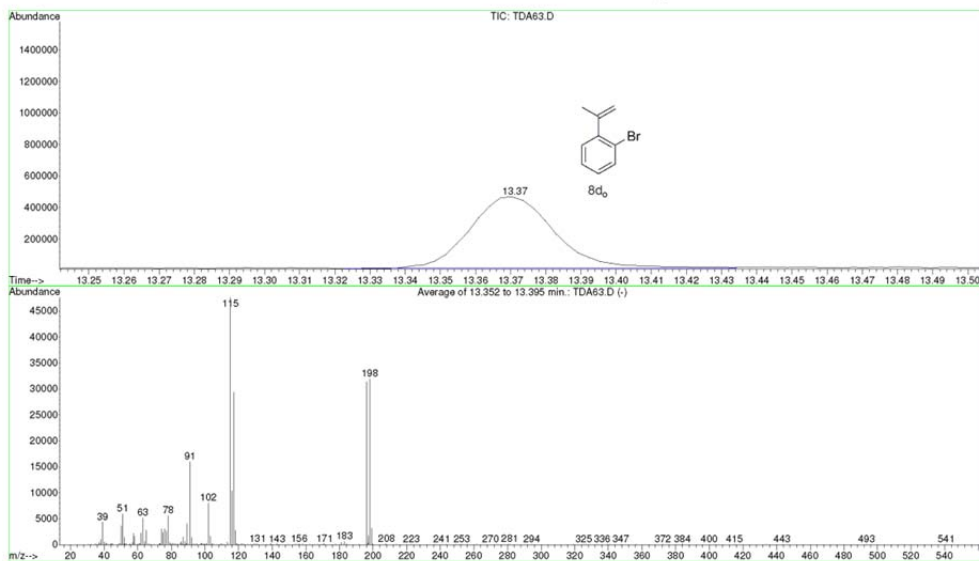
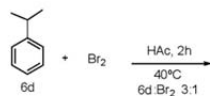
Material Suplementario

File : D:\SENSIO\THAIS\TDA63.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 13:55 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : CUMERO 3-1
 Misc Info :
 Vial Number: 6

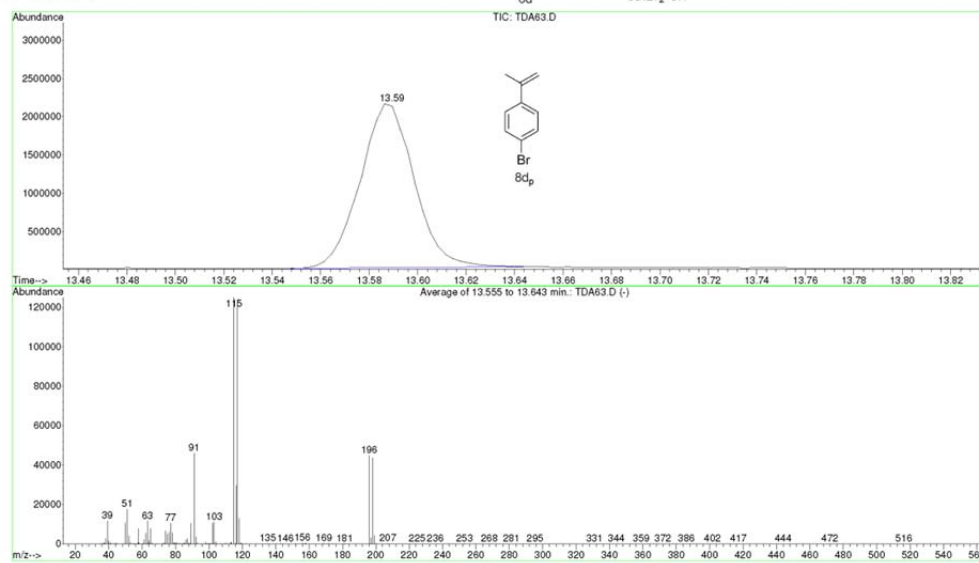
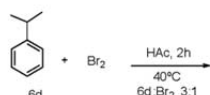


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA63.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 13:55 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: CUMERO 3-1
 Misc Info :
 Vial Number: 6

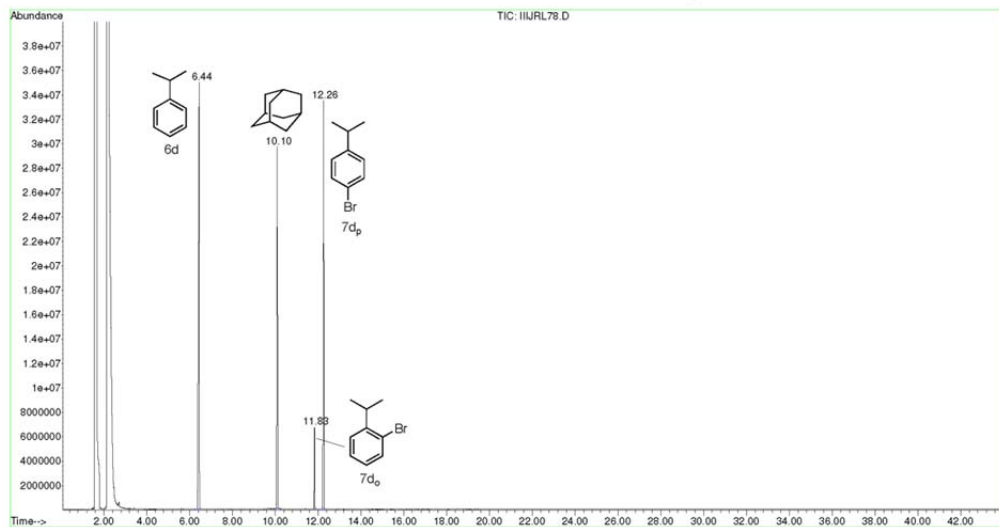
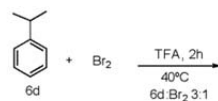


File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA63.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 13:55 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: CUMERO 3-1
 Misc Info :
 Vial Number: 6

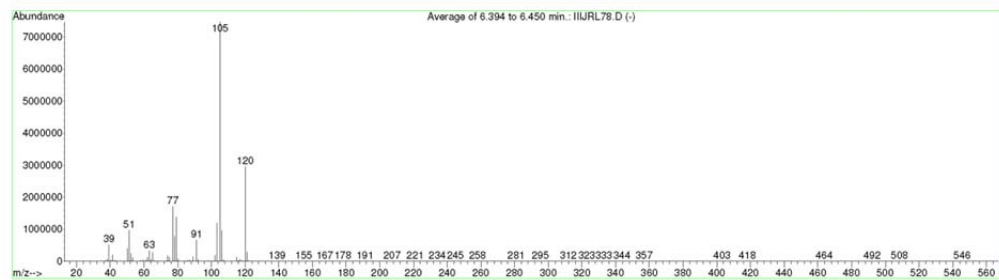
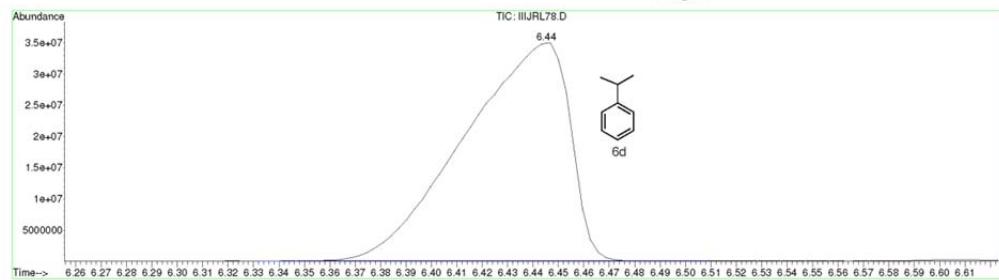
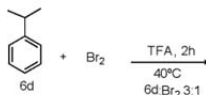


Material Suplementario

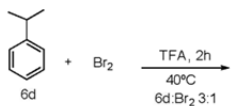
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL78.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 20:05 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : SIN TRATAR NaHCO3
 Misc Info :
 Vial Number : 17



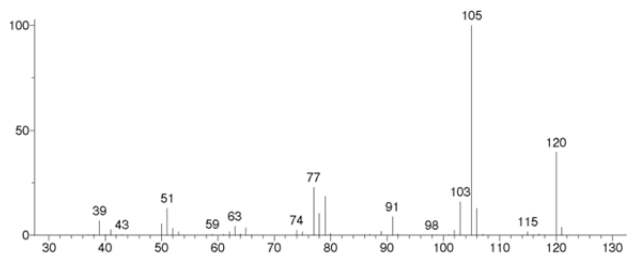
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL78.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 20:05 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : SIN TRATAR NaHCO3
 Misc Info :
 Vial Number : 17



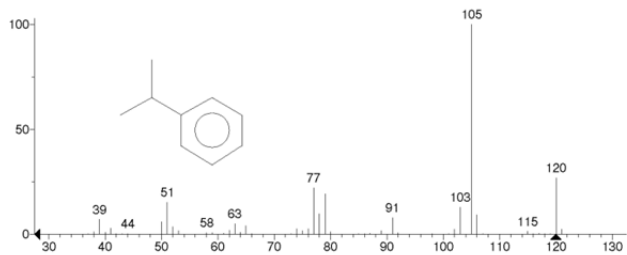
Material Suplementario



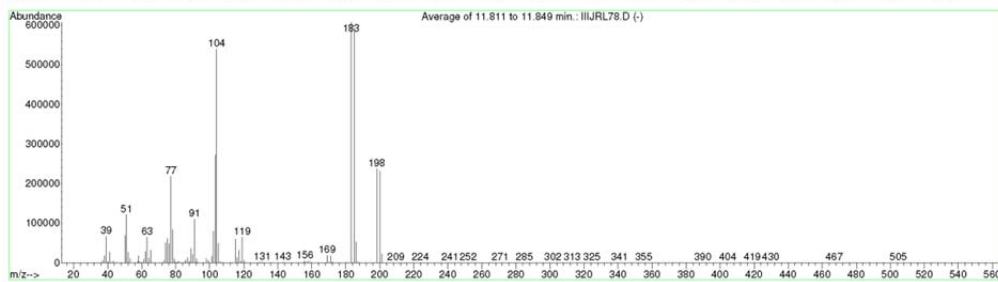
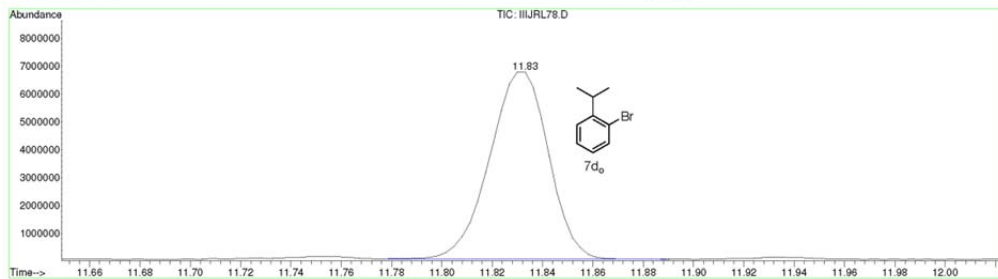
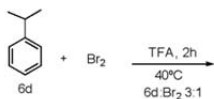
Unknown: Average of 6.394 to 6.450 min.: ILLJRL78.D
Compound in Library Factor = -103



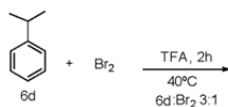
Hit 1: Benzene, (1-methylethyl)-
C9H12; MF: 933; RMF: 933; Prob 43.1%; CAS: 98-82-8; Lib: mainlib; ID: 61536.



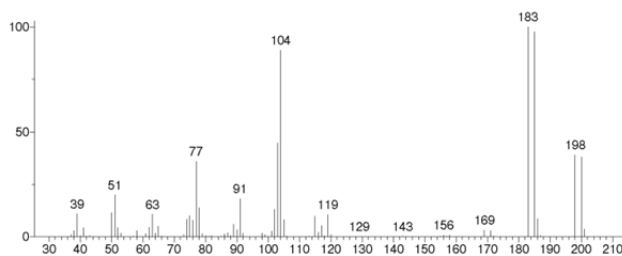
File : D:\ASENSIO\MATBO\ILLJRL78.D
Operator :
Acquired : 16 Jun 2014 20:05 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name: SIN TRATAR NaHCO3
Misc Info :
Vial Number: 17



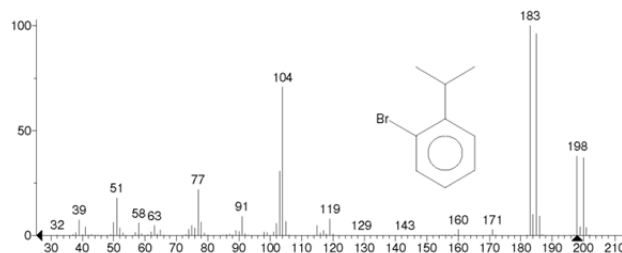
Material Suplementario



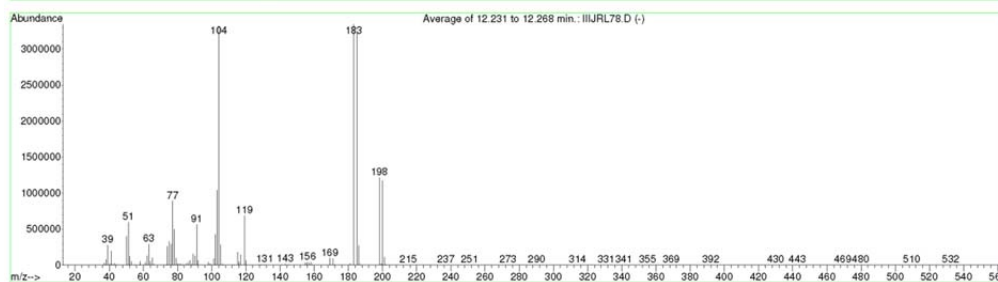
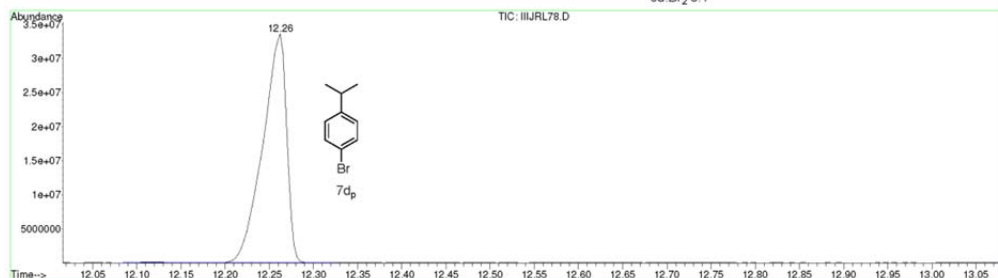
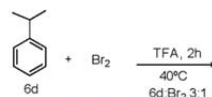
Unknown: Average of 11.811 to 11.849 min.: IIIJRL78.D
Compound in Library Factor = -119



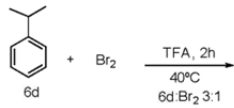
Hit 2 : Benzene, 1-bromo-2-(1-methylethyl)-
C₉H₁₁Br; MF: 871; RMF: 874; Prob 40.6%; CAS: 7073-94-1; Lib: mainlib; ID: 116050.



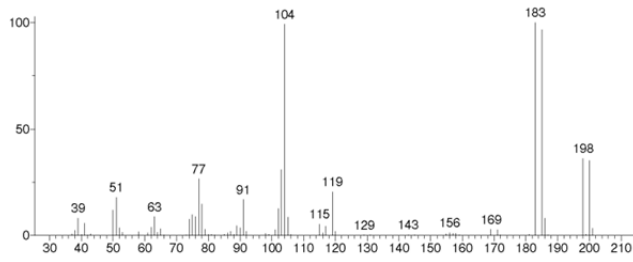
File : D:\ASENSIO\MATEO\IIIJRL78.D
 Operator :
 Acquired : 16 Jun 2014 20:05 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : SIN TRATAR NaHCO3
 Misc Info :
 Vial Number : 17



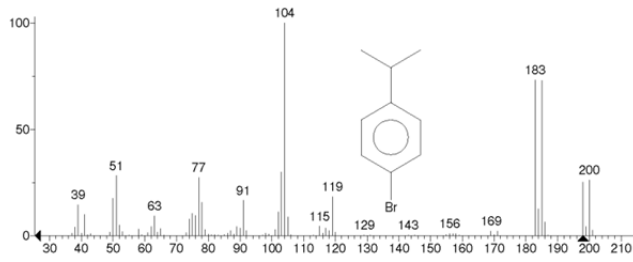
Material Suplementario



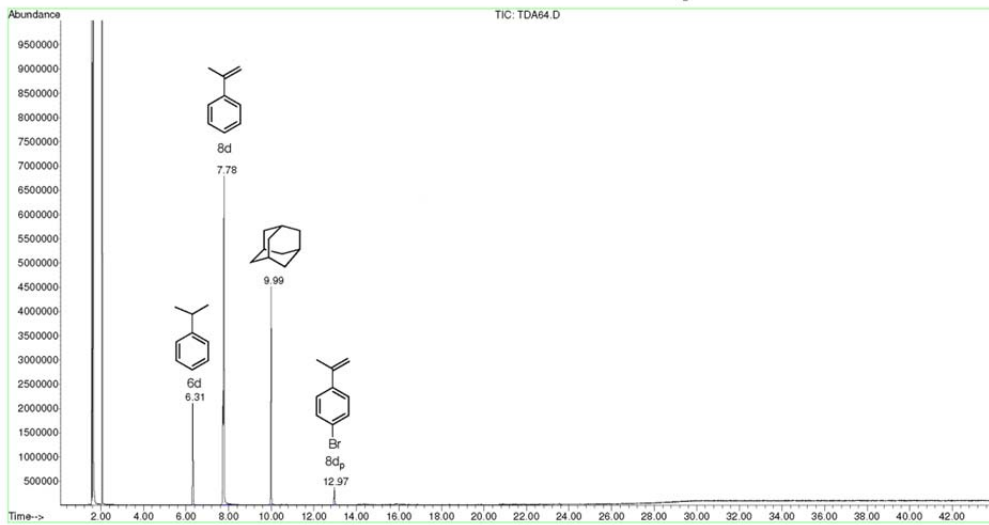
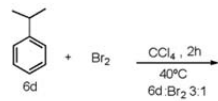
Unknown: Average of 12.231 to 12.268 min.: IIIJRL78.D
Compound in Library Factor = 224



Hit 1 : Benzene, 1-bromo-4-(1-methylethyl)-
C₉H₁₁Br; MF: 910; RMF: 911; Prob 62.7%; CAS: 586-61-8; Lib: mainlib; ID: 59111.

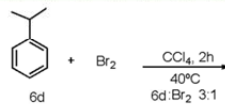
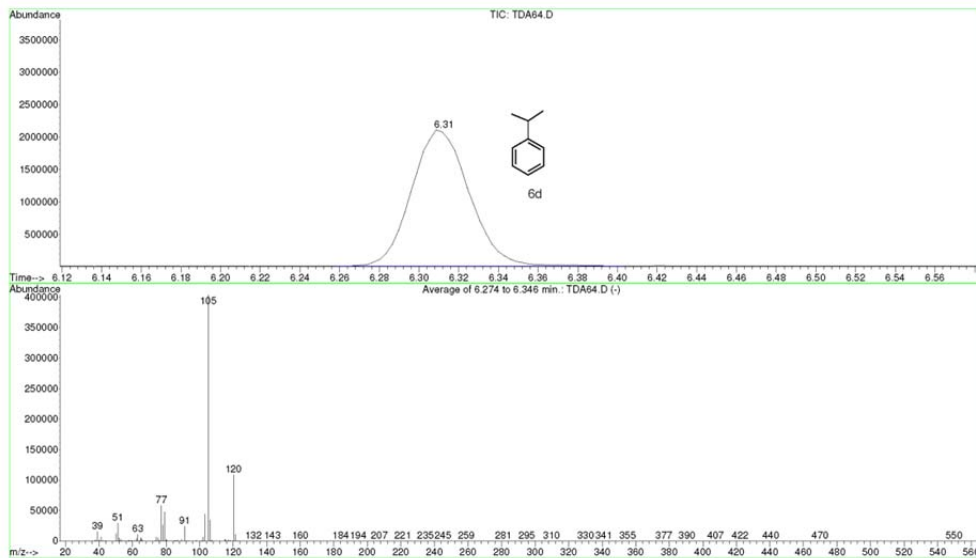
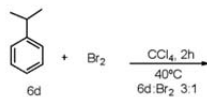


File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA64.D
Operator :
Acquired : 23 Jan 2014 16:26 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name: CUMENO
Misc Info :
Vial Number: 9

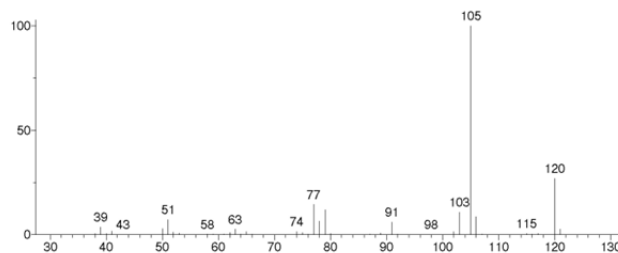


Material Suplementario

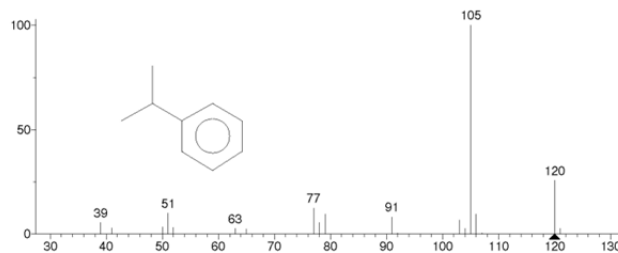
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA64.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 16:26 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : CUMENO
 Misc Info :
 Vial Number : 9



Unknown: Average of 6.274 to 6.346 min.: TDA64.D
 Compound in Library Factor = 103

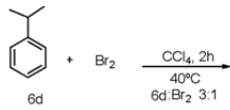
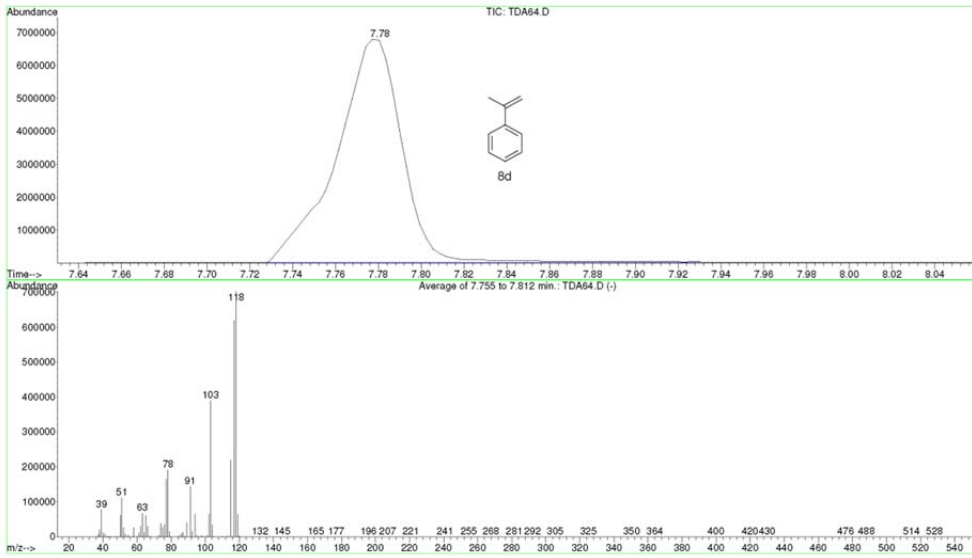
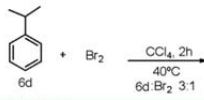


Hit 1 : Benzene, (1-methylethyl)- (CAS)
 C9H12; MF: 916; RMF: 941; Prob 54.6%; CAS: 98-82-8; Lib: wiley7n; ID: 18916.

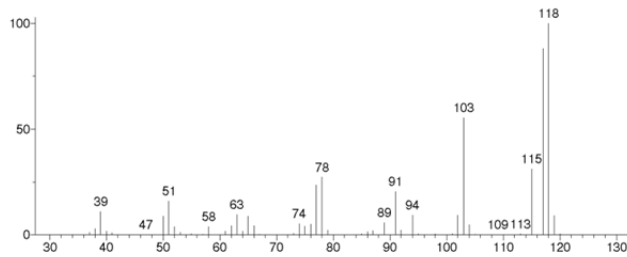


Material Suplementario

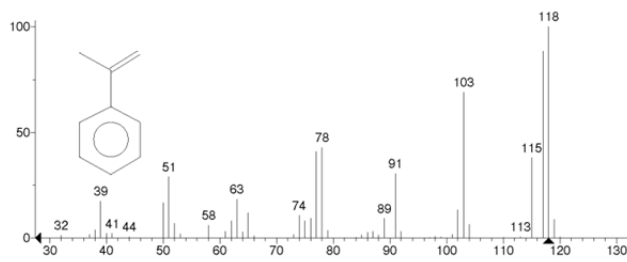
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA64.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 16:26 using AcqMethod JMP60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : CUMENO
 Misc Info :
 Vial Number: 9



Unknown: Average of 7.755 to 7.812 min.: TDA64.D
 Compound in Library Factor = 103

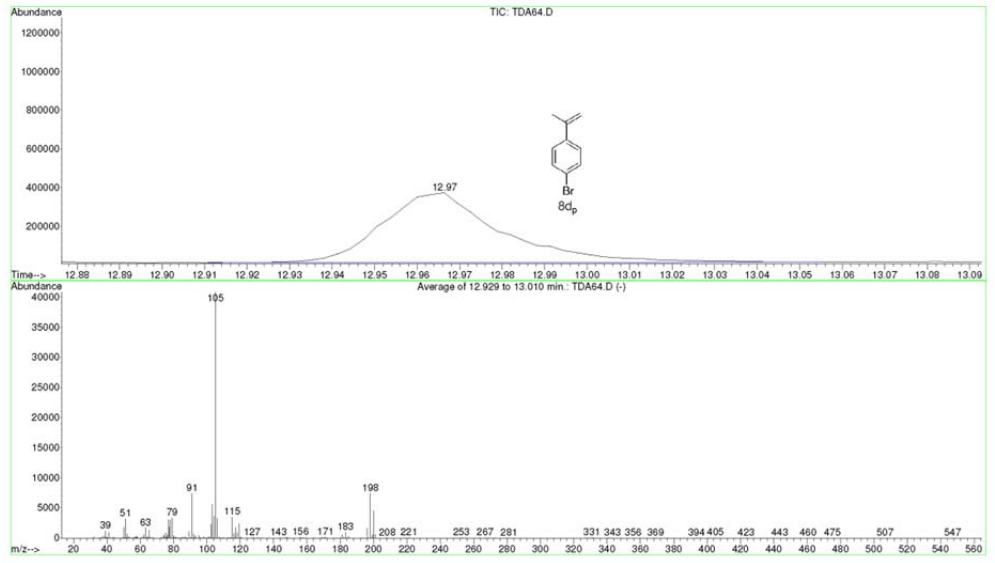
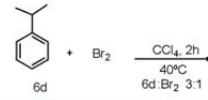


Hit 1 : alpha-Methylstyrene
 C₉H₁₀; MF: 916; RMF: 927; Prob 37.0%; CAS: 98-83-9; Lib: wiley7n; ID: 18064.

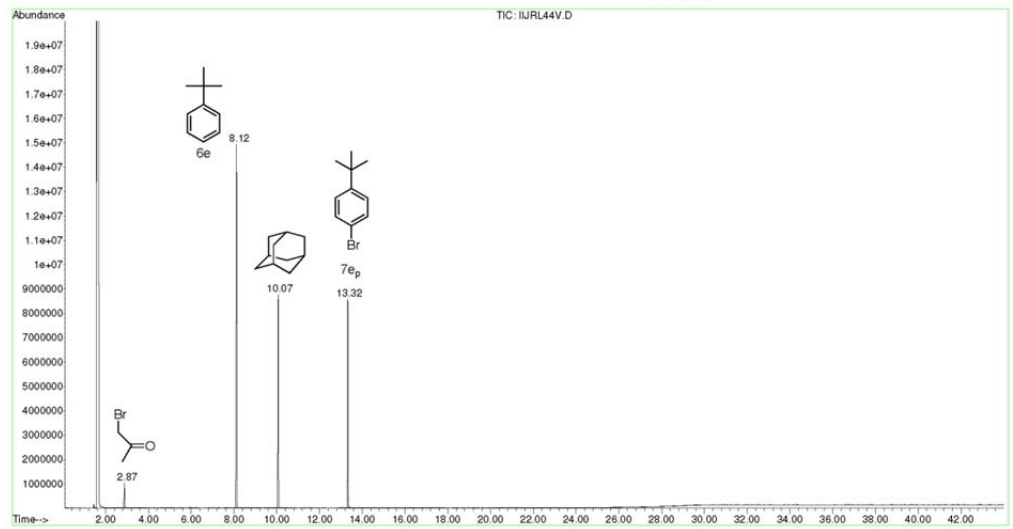
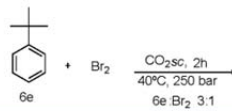


Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA64.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 16:26 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: CUMENO
 Misc Info :
 Vial Number: 9

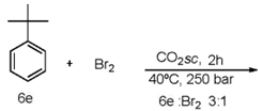
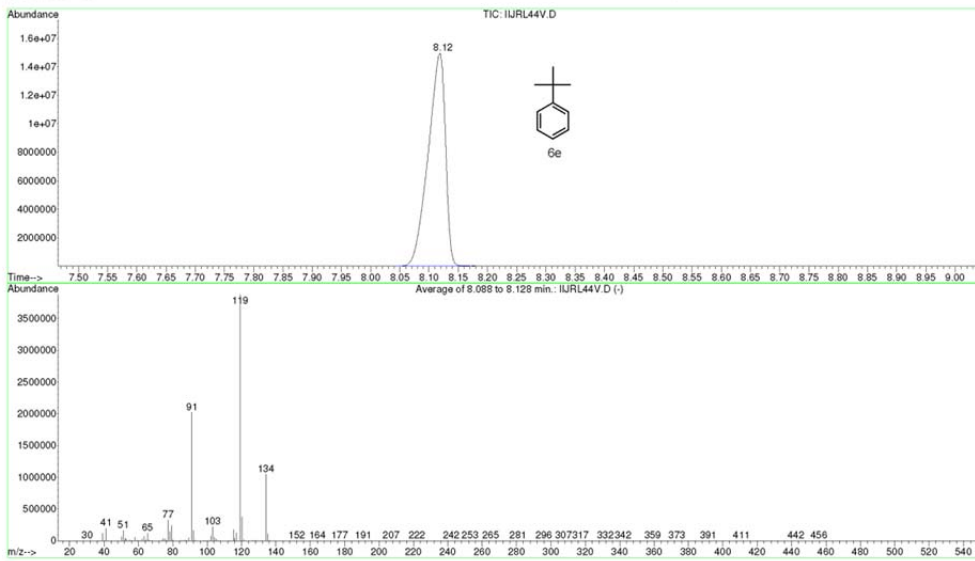
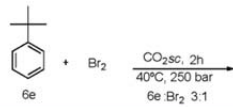


File : D:\ASENSIO\THAIS\IIJRL44V.D
 Operator :
 Acquired : 4 Dec 2013 23:09 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: vidrio
 Misc Info :
 Vial Number: 15

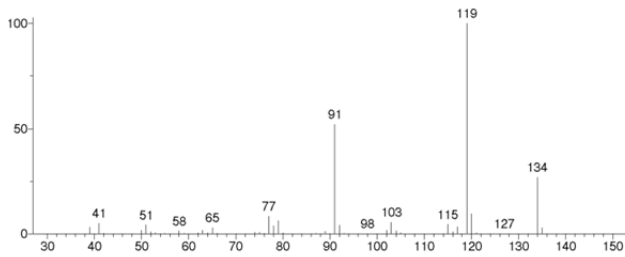


Material Suplementario

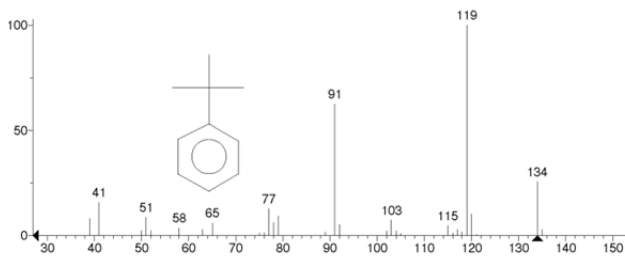
File : D:\ASENSIO\THAIS\IJRL44V.D
 Operator :
 Acquired : 4 Dec 2013 23:09 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: vidrio
 Disc Info :
 Vial Number: 15



Unknown: Average of 8.088 to 8.128 min.: IJRL44V.D
 Compound in Library Factor = 109

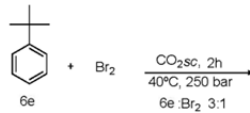
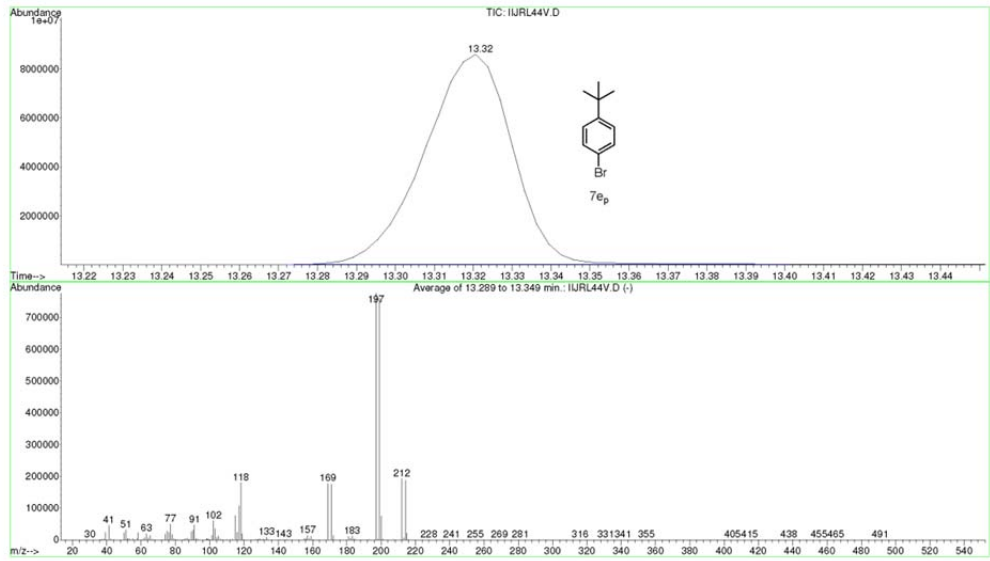
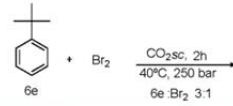


Hit 1 : Benzene, (1,1-dimethylethyl)- (CAS)
 C10H14; MF: 930; RMF: 936; Prob 37.3%; CAS: 98-06-6; Lib: wiley7n; ID: 29747.

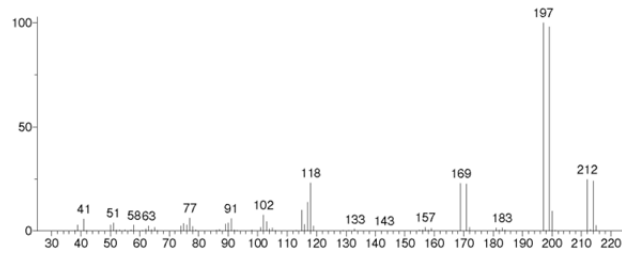


Material Suplementario

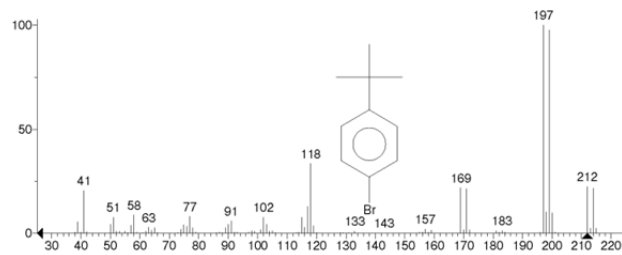
File : D:\ASENSIO\THAIS\IIJRL44V.D
 Operator :
 Acquired : 4 Dec 2013 23:09 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : vidrio
 Misc Info :
 Vial Number: 15



Unknown: Average of 13.289 to 13.349 min.: IIJRL44V.D
 Compound in Library Factor = 137

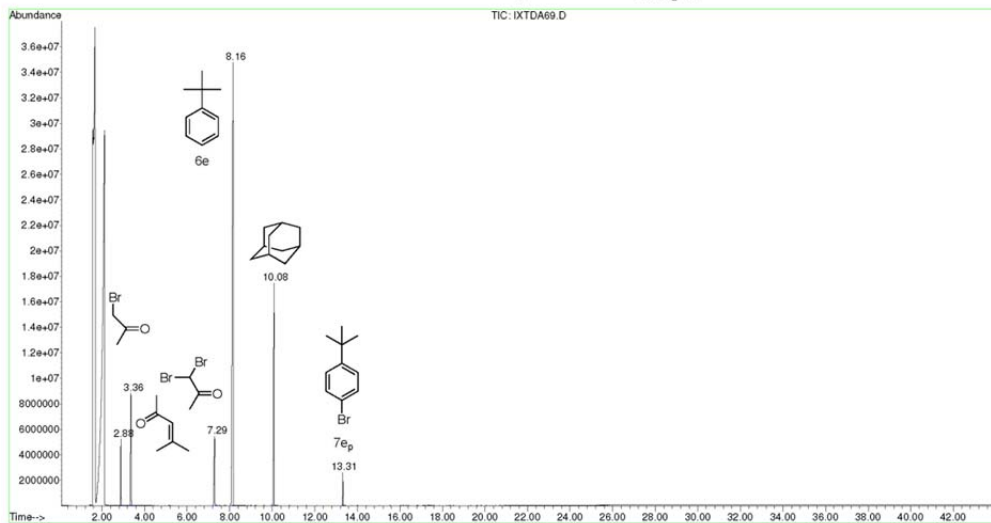
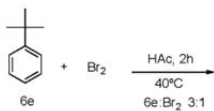


Hit 1 : Benzene, 1-bromo-4-(1,1-dimethylethyl)-
 C10H13Br, MF: 898; RMF: 898; Prob 51.0%; CAS: 3972-65-4; Lb: mainlib; ID: 122816.

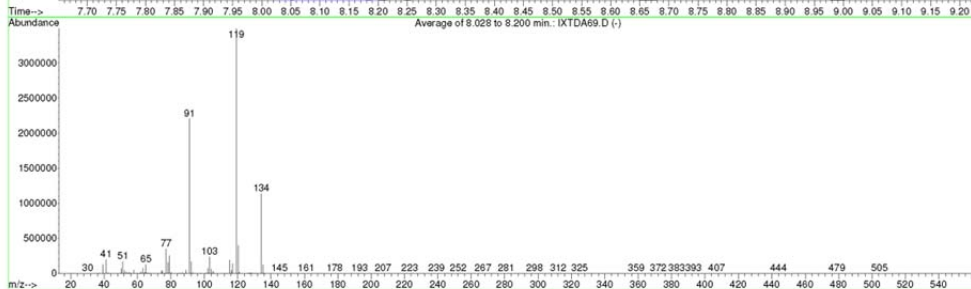
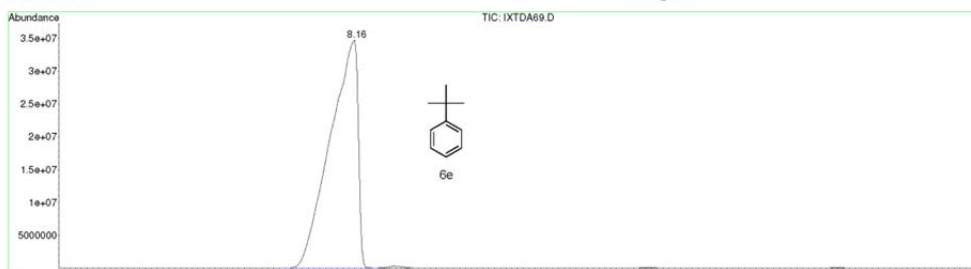
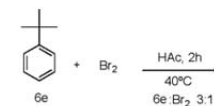


Material Suplementario

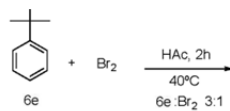
File : D:\ASENSIO\THAIS\IXTDA69.D
 Operator :
 Acquired : 4 Dec 2013 15:34 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : t-but
 Misc Info :
 Vial Number : 6



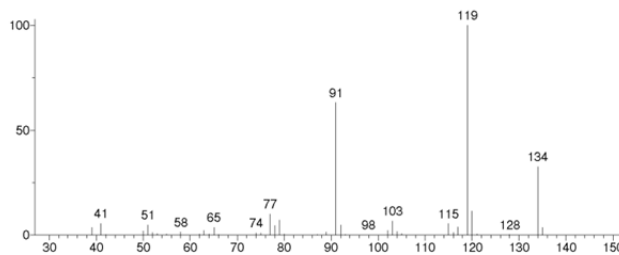
File : D:\ASENSIO\THAIS\IXTDA69.D
 Operator :
 Acquired : 4 Dec 2013 15:34 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : t-but
 Misc Info :
 Vial Number : 6



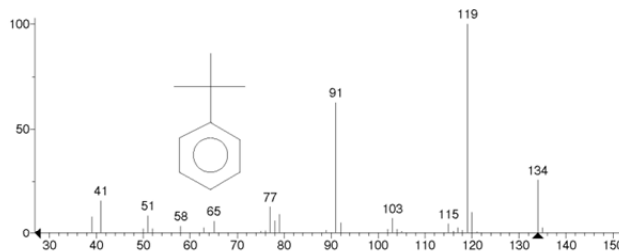
Material Suplementario



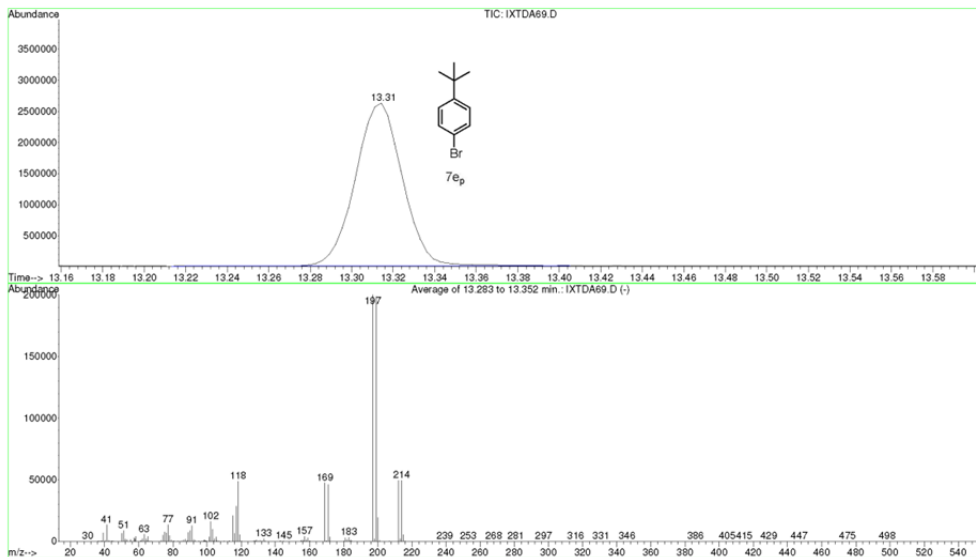
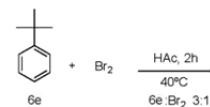
Unknown: Average of 8.028 to 8.200 min.: IXTDA69.D
Compound in Library Factor = 109



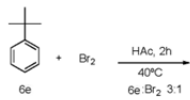
Hit 1 : Benzene, (1,1-dimethylethyl)- (CAS)
C10H14; MF: 924; RMF: 930; Prob 40.1%; CAS: 98-06-6; Lib: wiley7n; ID: 29747.



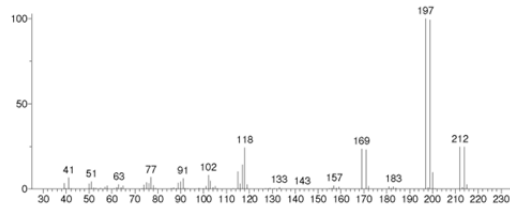
File : D:\ASENSIO\THAIS\IXTDA69.D
 Operator :
 Acquired : 4 Dec 2013 15:34 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : t-but
 Misc Info :
 Vial Number : 6



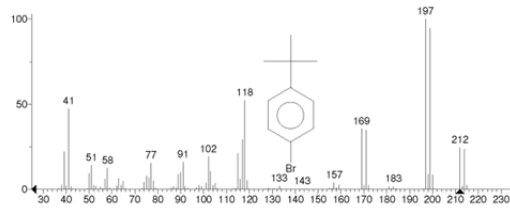
Material Suplementario



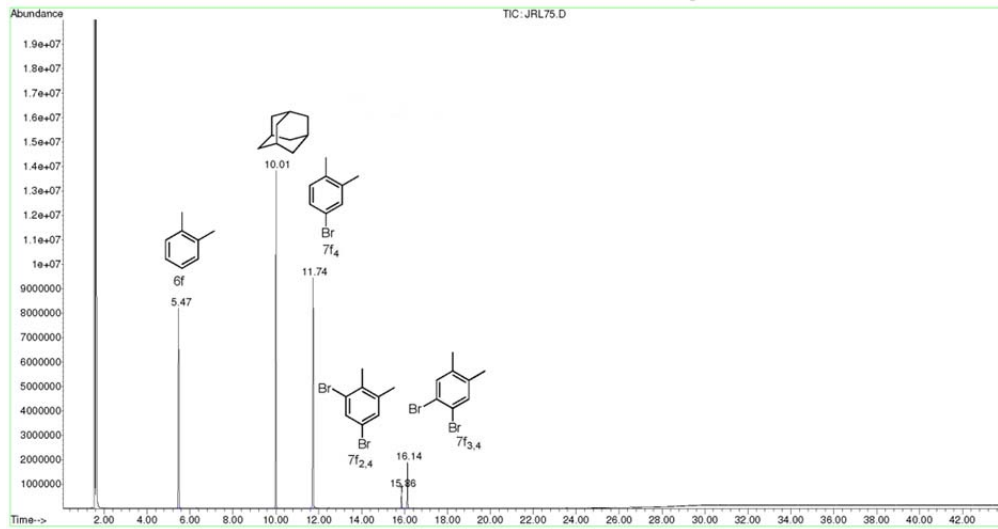
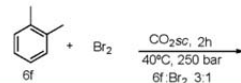
Unknown: Average of 13.283 to 13.352 min.: IXTDA69.D
Compound in Library Factor = 137



Hit 1: Benzene, 1-bromo-4-(1,1-dimethylethyl)-
C10H13Br; MF: 899; RMF: 899; Prob 47.9%; CAS: 3972-65-4; Lib: wiley7n; ID: 132463

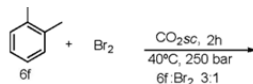
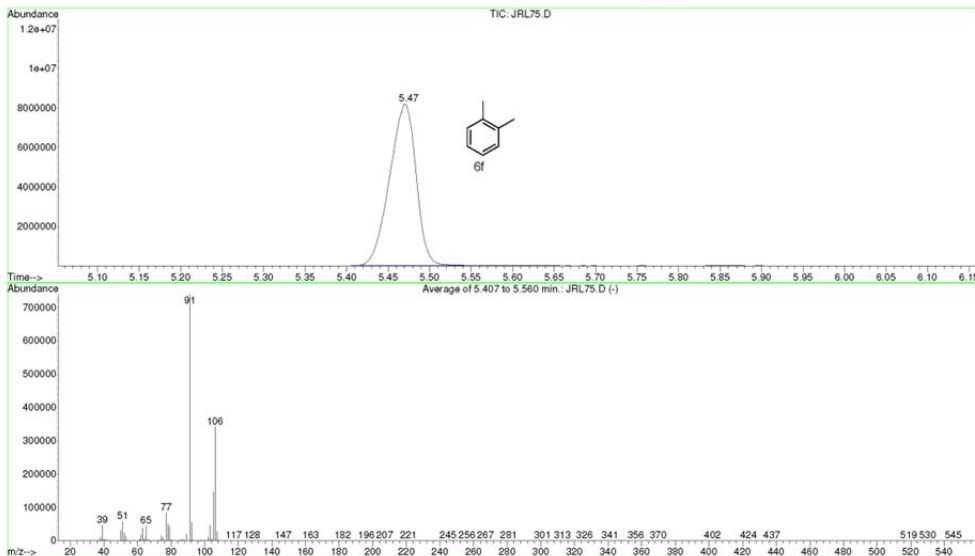
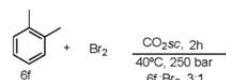


File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ISABEL\JRL75.D
Operator :
Acquired : 21 Jan 2014 21:47 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name : VIDRIO
Misc Info :
Vial Number: 18



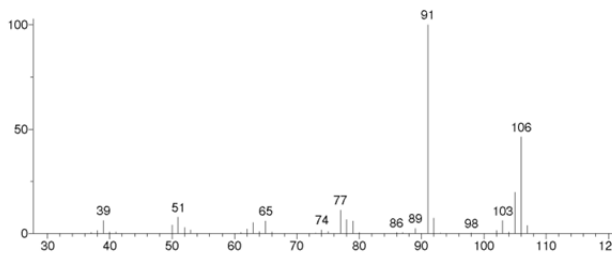
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ISABEL\JRL75.D
 Operator :
 Acquired : 21 Jan 2014 21:47 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 18

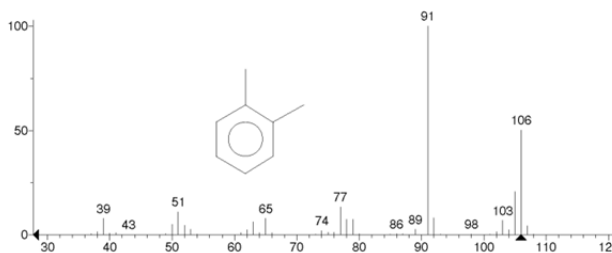


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 5.407 to 5.560 min.: JRL75.D
 Compound in Library Factor = 165

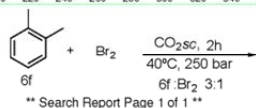
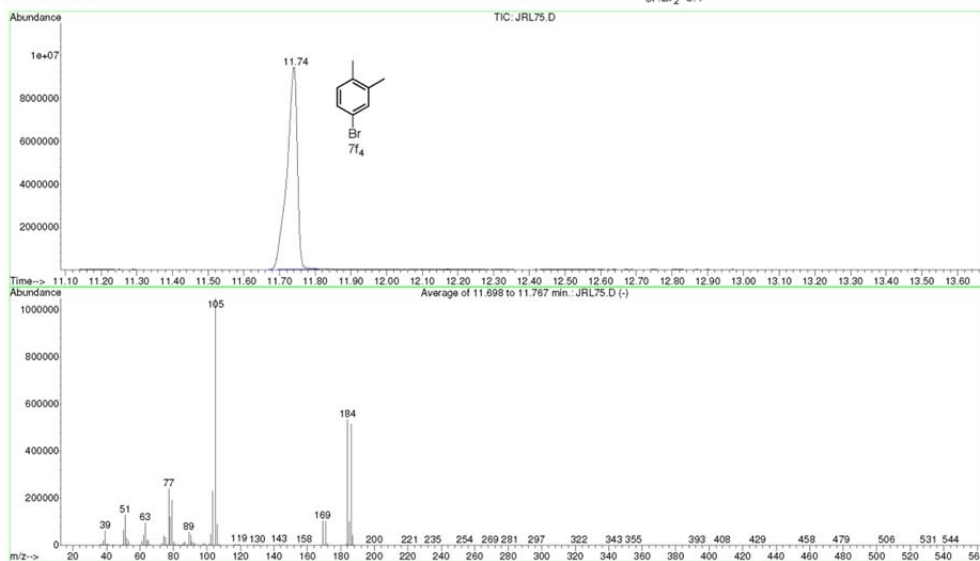
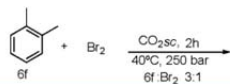


Hit 1 : o-Xylene
 C₈H₁₀; MF: 944; RMF: 944; Prob 24.3%; CAS: 95-47-6; Lib: replib; ID: 11414.



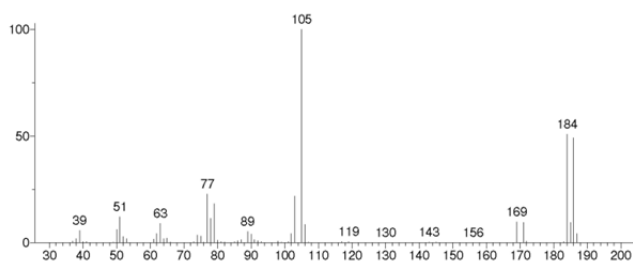
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ISABEL\JRL75.D
 Operator :
 Acquired : 21 Jan 2014 21:47 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 18

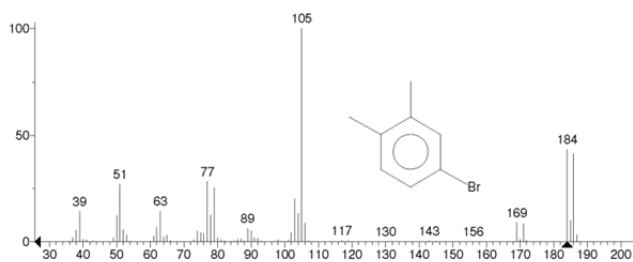


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 11.698 to 11.767 min.: JRL75.D
 Compound in Library Factor = 167

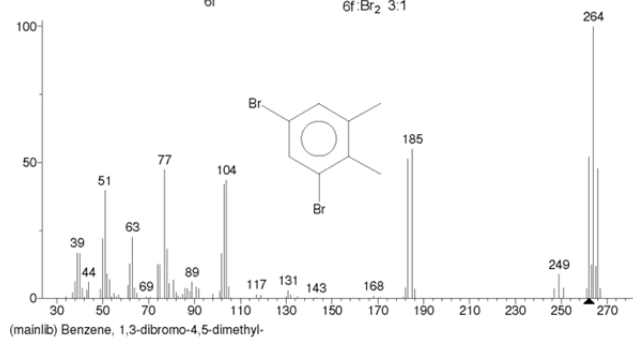
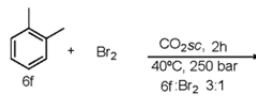
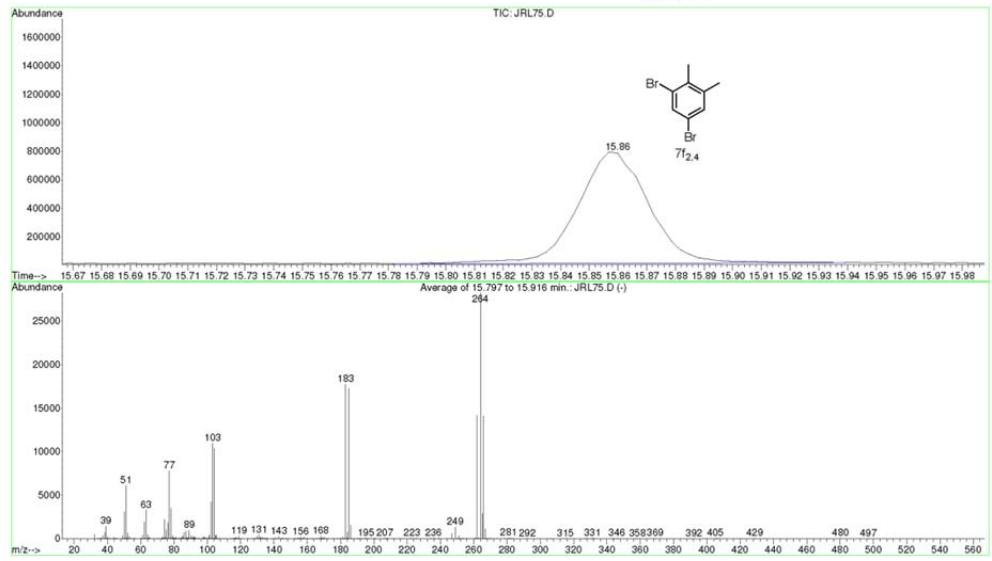
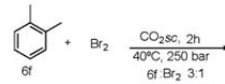


Hit 1 : Benzene, 4-bromo-1,2-dimethyl-
 C8H9Br; MF: 913; RMF: 914; Prob 30.9%; CAS: 583-71-1; Lib: mainlib; ID: 62076.



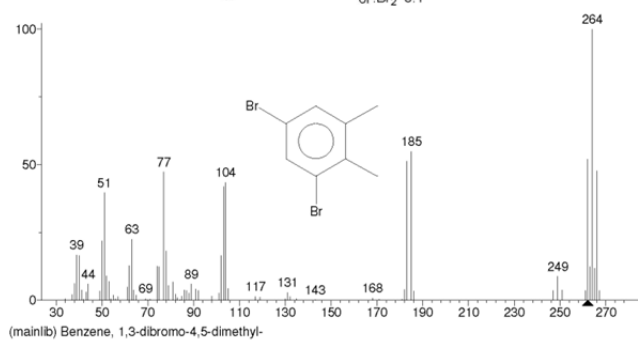
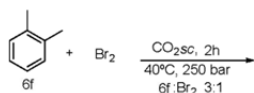
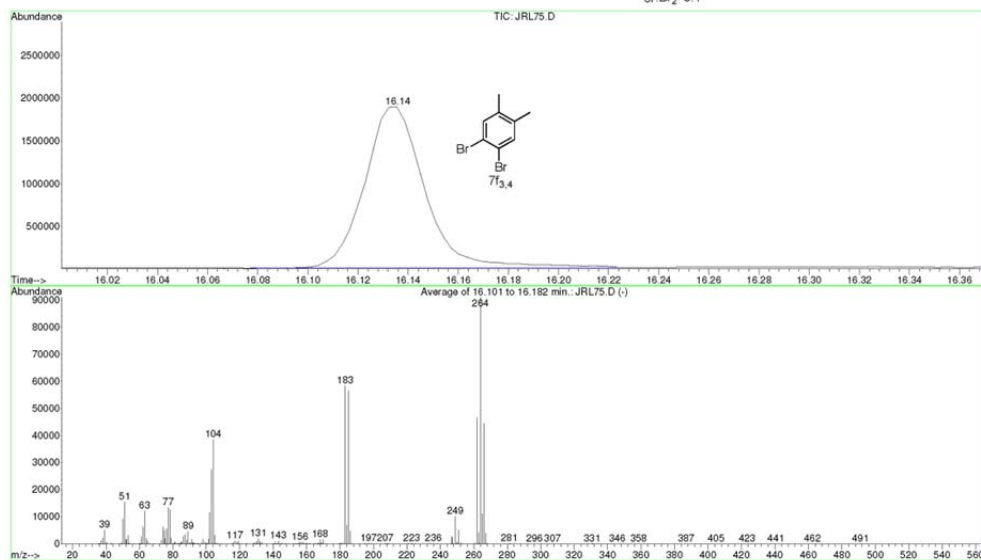
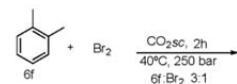
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ISABEL\JRL75.D
 Operator :
 Acquired : 21 Jan 2014 21:47 using AcqMethod JME60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 18



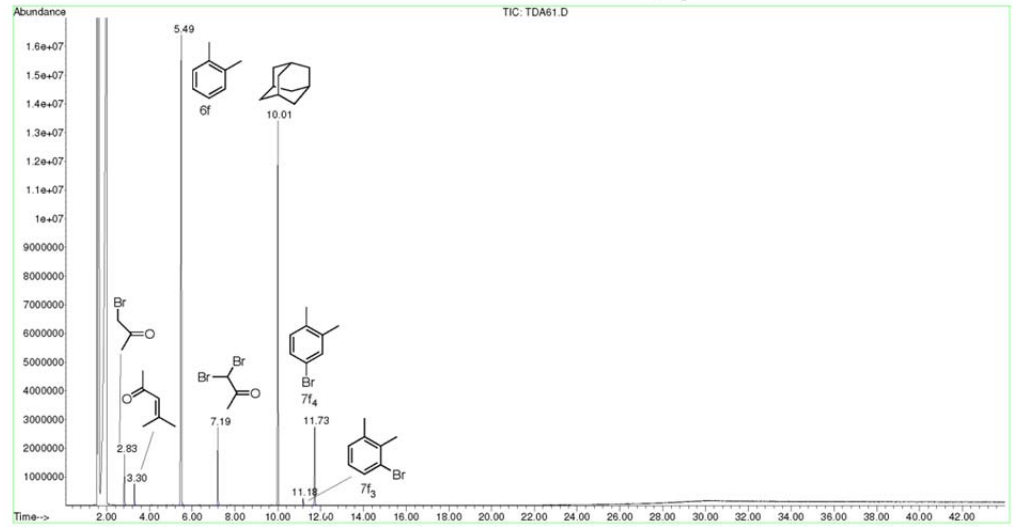
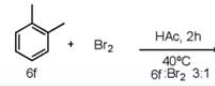
Material Suplementario

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ISABEL\JRL75.D
 Operator :
 Acquired : 21 Jan 2014 21:47 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 18

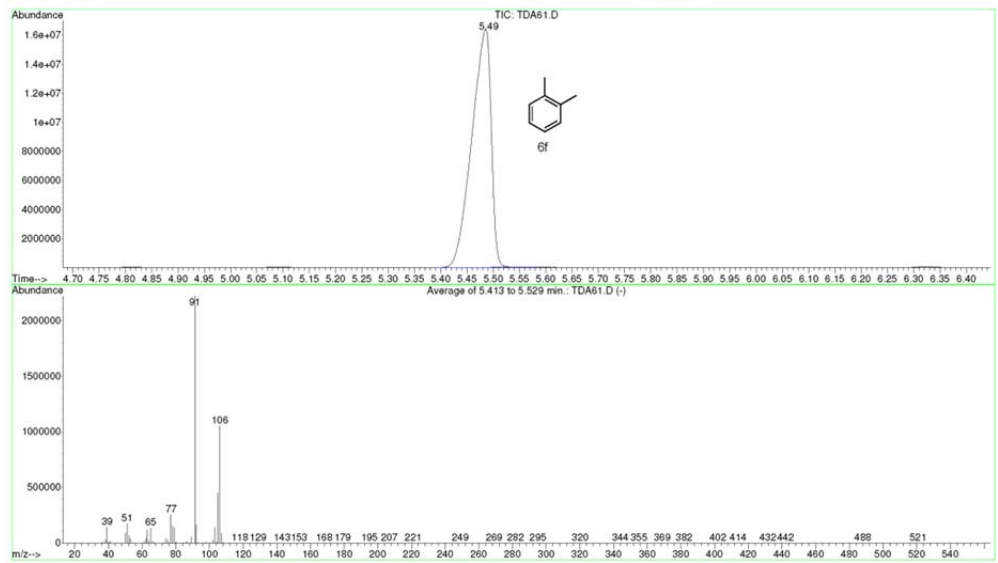
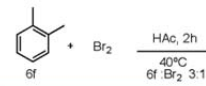


Material Suplementario

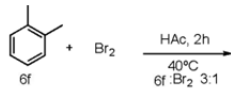
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA61.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 17:17 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : O-XYLENO
 Misc Info :
 Vial Number : 10



File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA61.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 17:17 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : O-XYLENO
 Misc Info :
 Vial Number : 10

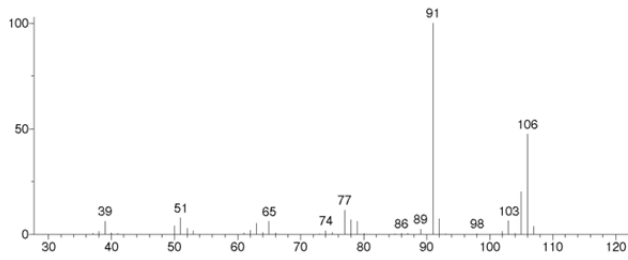


Material Suplementario

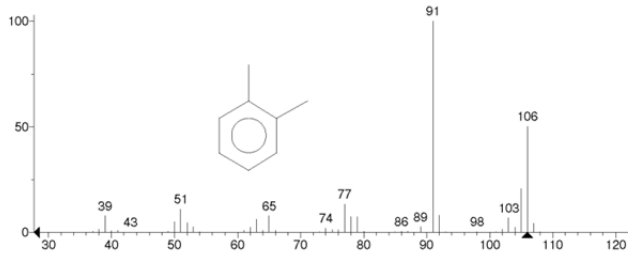


** Search Report Page 1 of 1 **

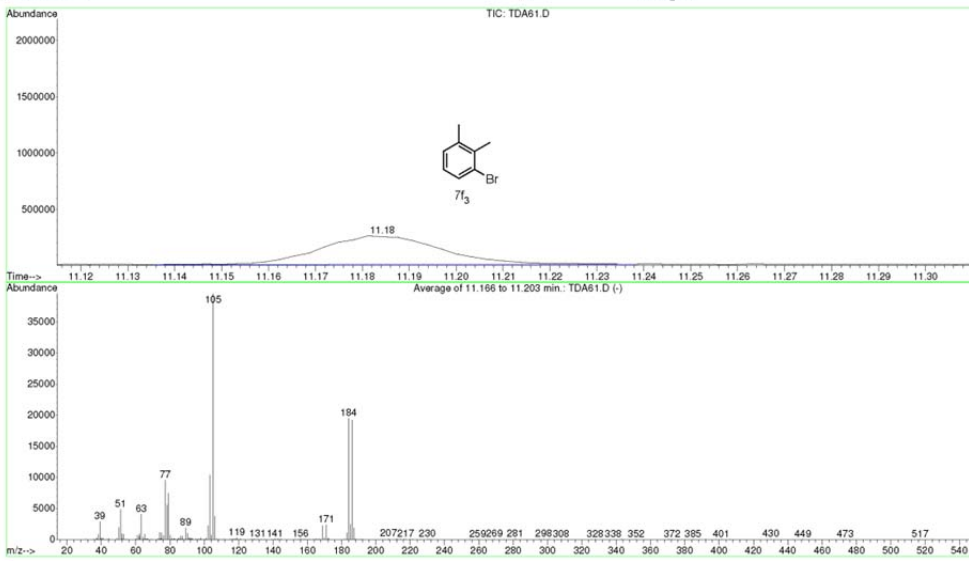
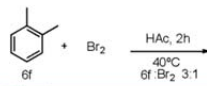
Unknown: Average of 5.413 to 5.529 min.: TDA61.D
Compound in Library Factor = 141



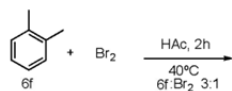
Hit 1 : o-Xylene
C₈H₁₀, MF: 944, RMF: 944, Prob 24.6%, CAS: 95-47-6, Lib: replib, ID: 11414.



File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA61.D
Operator :
Acquired : 23 Jan 2014 17:17 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name : O-XYLENO
Misc Info :
Vial Number : 10

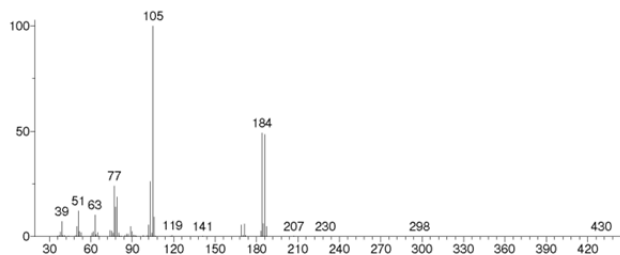


Material Suplementario

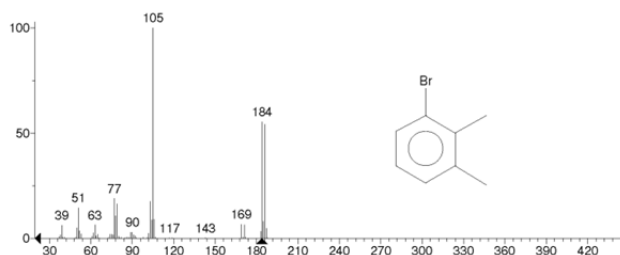


** Search Report Page 1 of 1 **

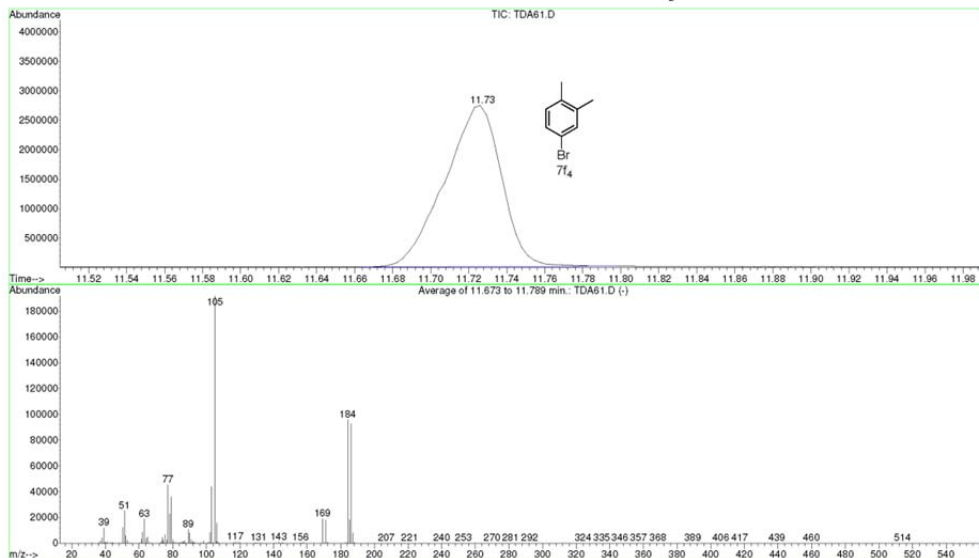
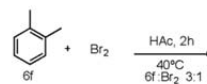
Unknown: Average of 11.166 to 11.203 min.: TDA61.D
Compound in Library Factor = 137



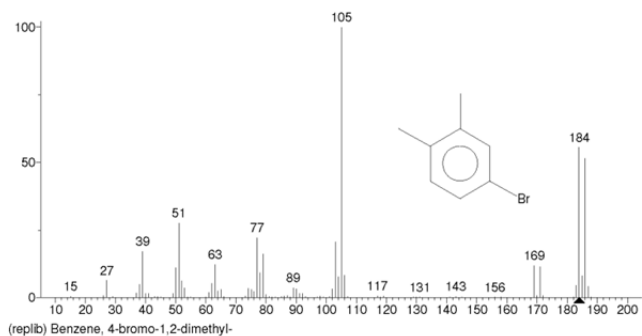
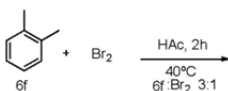
Hit 1 : Benzene, 1-bromo-2,3-dimethyl-
C8H9Br, MF: 892, RMF: 894, Prob 22.2%; CAS: 576-23-8, Lib: mainlib, ID: 62079.



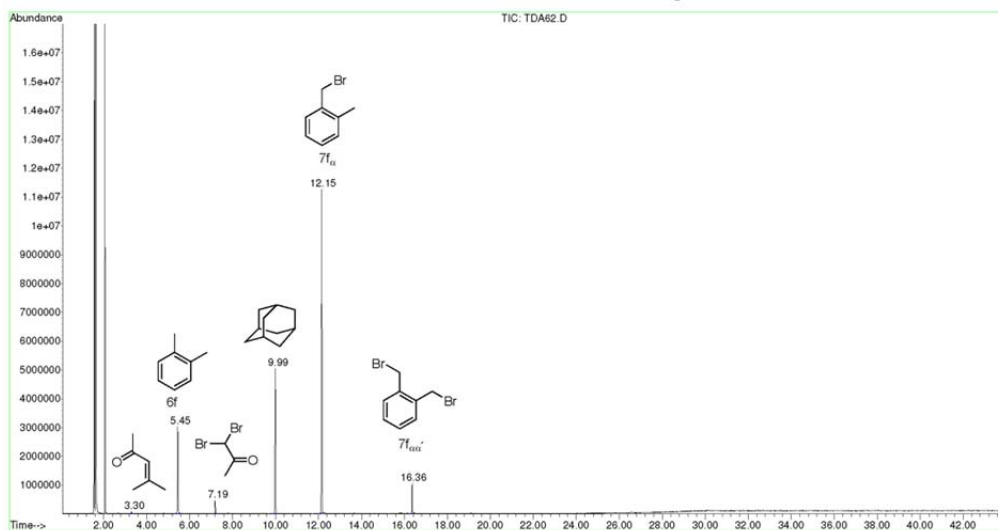
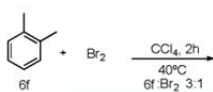
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA61.D
Operator :
Acquired : 23 Jan 2014 17:17 using AcqMethod JMF60
Instrument : Instrumen
Sample Name : O-XYLENO
Misc Info :
Vial Number : 10



Material Suplementario

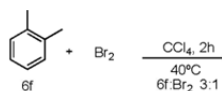
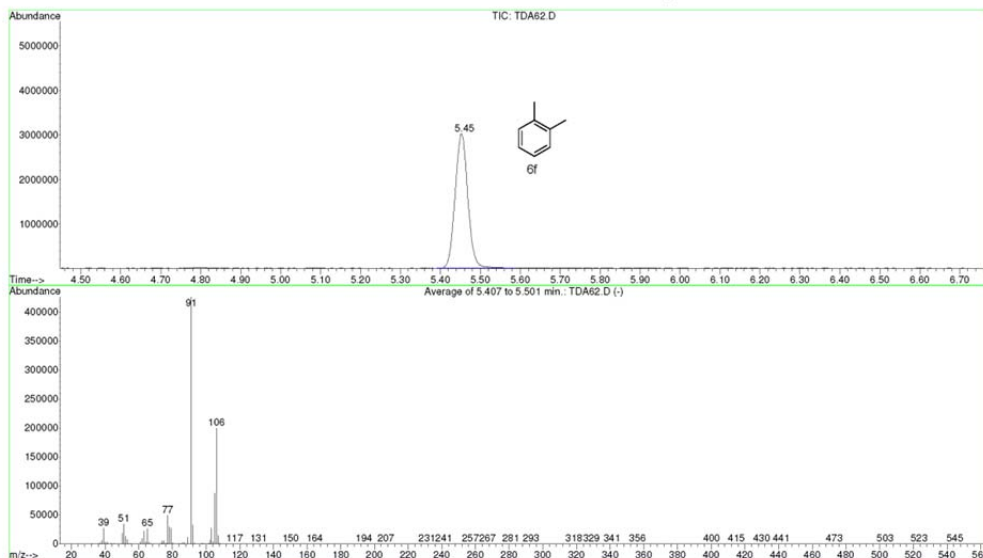
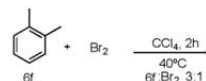


File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA62.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 14:46 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: O-XYLENO
 Misc Info :
 Vial Number: 7



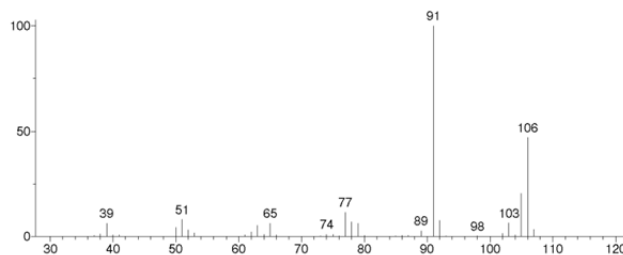
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA62.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 14:46 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : O-XYLENO
 Misc Info :
 Vial Number : 7

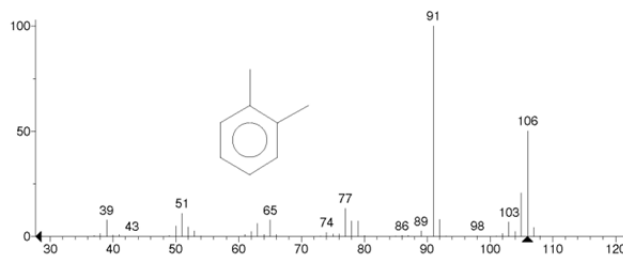


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 5.407 to 5.501 min.: TDA62.D
 Compound in Library Factor = 113

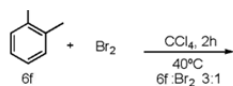
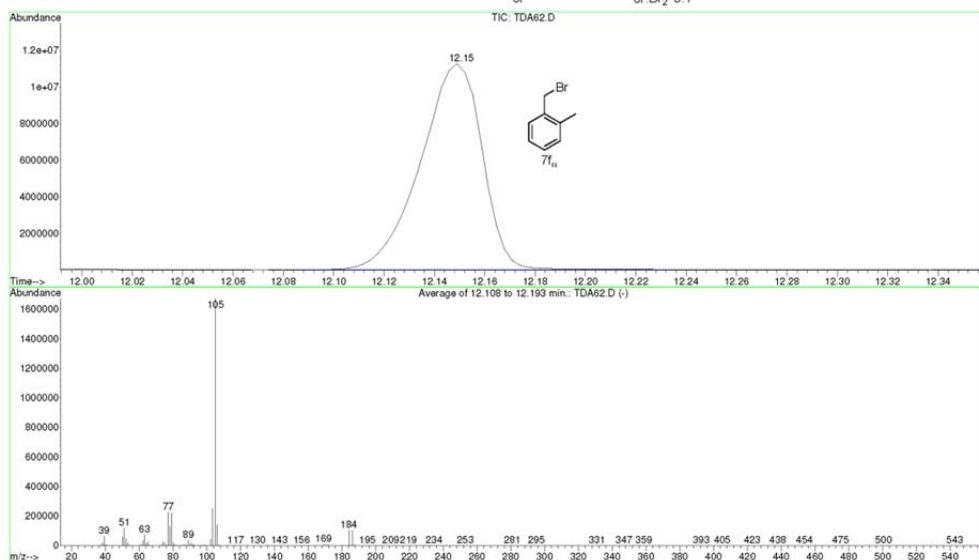
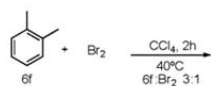


Hit 1 : o-Xylene
 C₈H₁₀, MF: 934, RMF: 934, Prob 20.7%, CAS: 95-47-6, Lib: replib, ID: 11414.



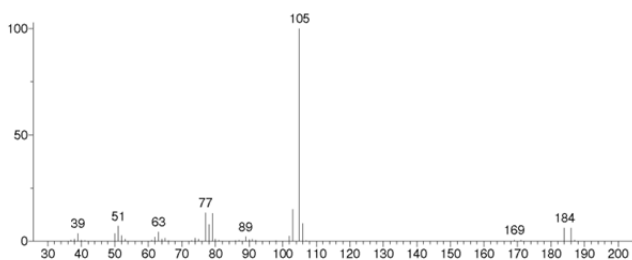
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA62.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 14:46 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : O-XYLENO
 Misc Info :
 Vial Number : 7

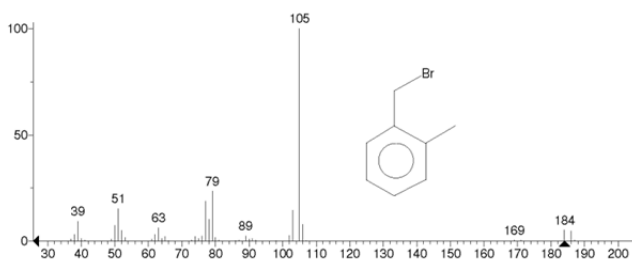


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 12.108 to 12.193 min.: TDA62.D
 Compound in Library Factor = 160

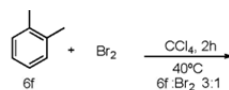
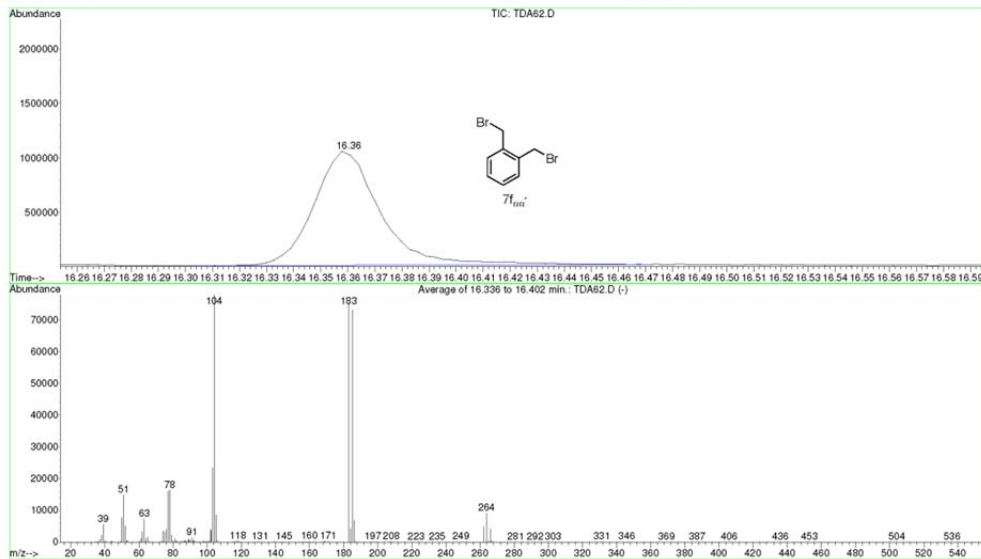
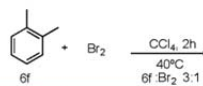


Hit 1 : Benzene, 1-(bromomethyl)-2-methyl-
 C₈H₉Br, MF: 937, RMF: 937, Prob 68.2%, CAS: 89-92-9, Lib: replib, ID: 13832.



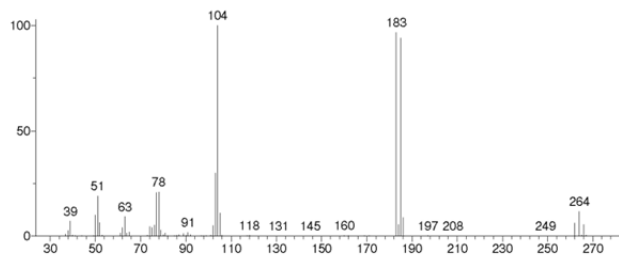
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA62.D
 Operator :
 Acquired : 23 Jan 2014 14:46 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : O-XYLENO
 Misc Info :
 Vial Number : 7

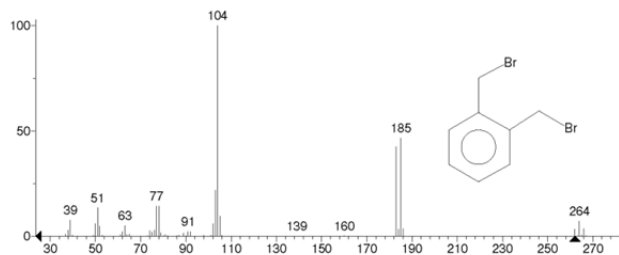


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 16.336 to 16.402 min.: TDA62.D
 Compound in Library Factor = 137

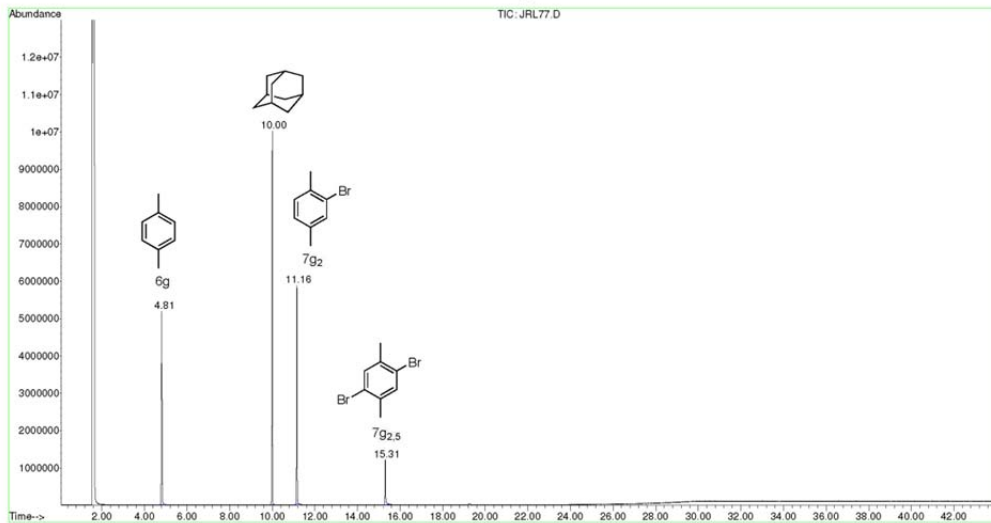
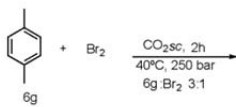


Hit 1 : Benzene, 1,2-bis(bromomethyl)-
 C8H8Br2; MF: 896; RMF: 896; Prob 38.4%; CAS: 91-13-4; Lib: replib; ID: 13508.

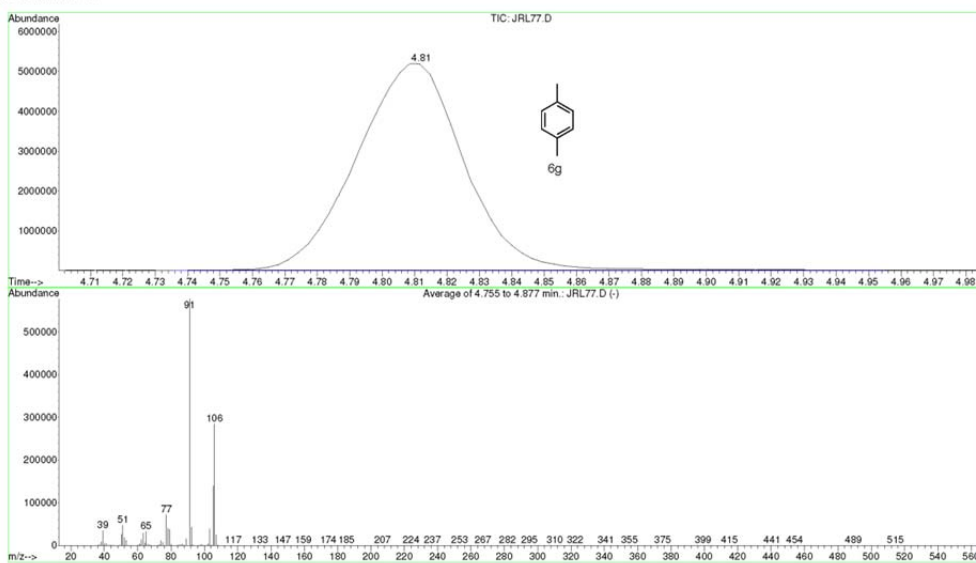
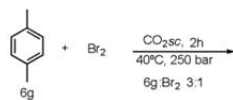


Material Suplementario

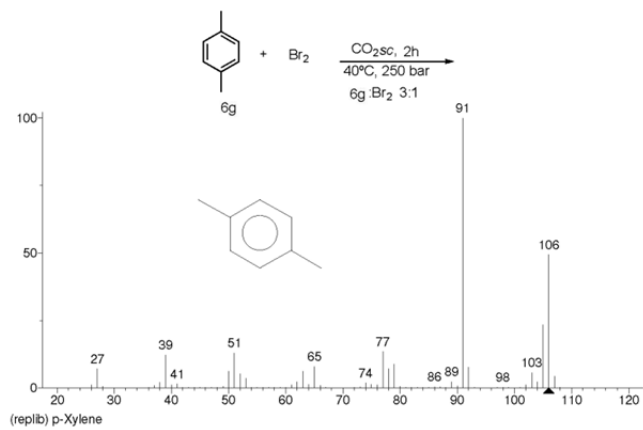
File : D:\ASENSIO\THAIS\JRL77.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 5:21 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO-REP
 Misc Info :
 Vial Number: 27



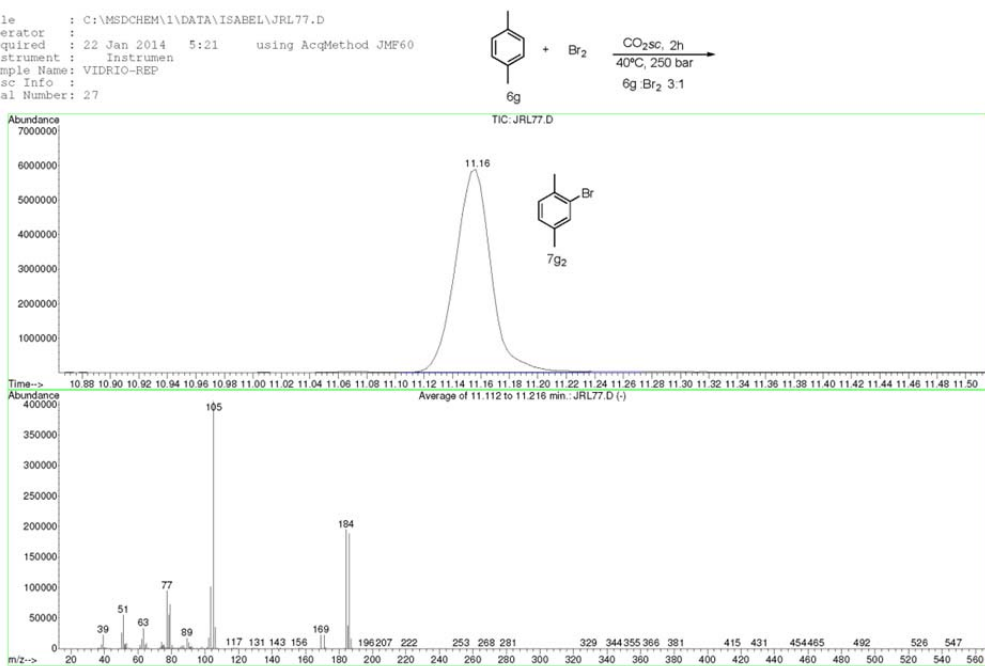
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ISABEL\JRL77.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 5:21 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO-REP
 Misc Info :
 Vial Number: 27



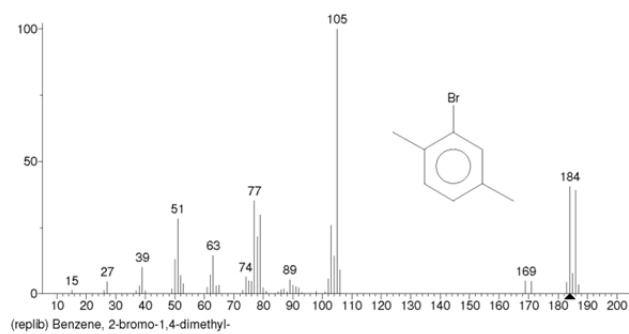
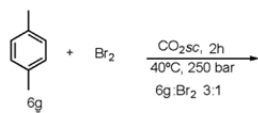
Material Suplementario



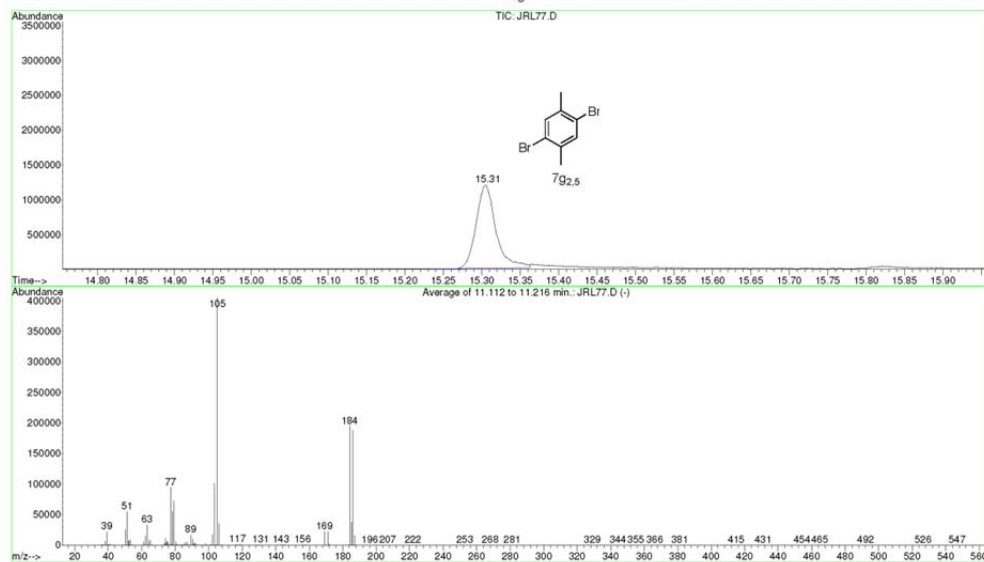
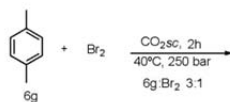
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ISABEL\JRL77.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 5:21 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : VIDRIO-REP
 Misc Info :
 Vial Number : 27



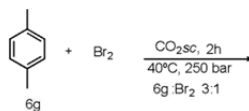
Material Suplementario



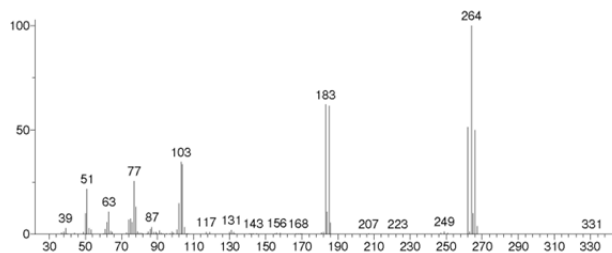
File : C:\MSDCHEM\1\DATA\ISABEL\JRL77.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 5:21 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : VIDRIO-REP
 Misc Info :
 Vial Number : 27



Material Suplementario



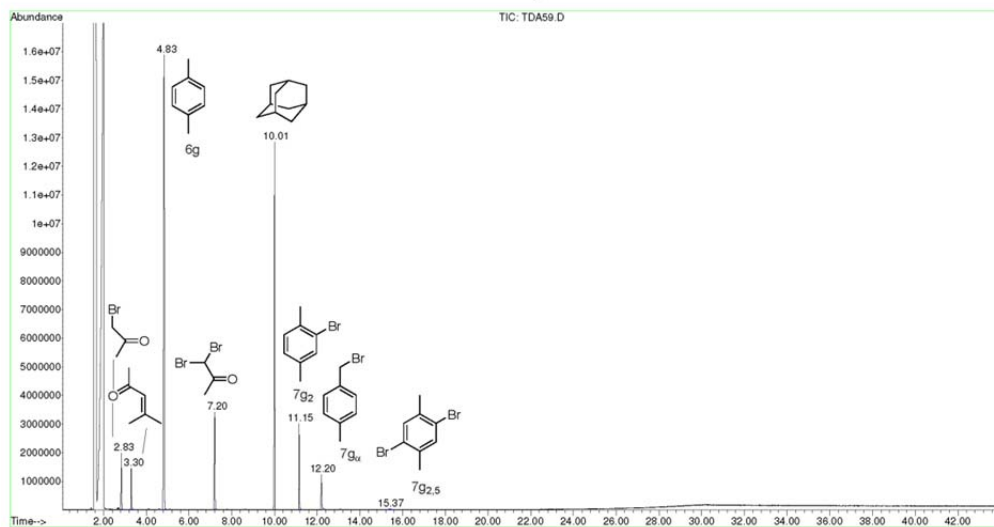
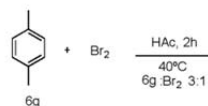
Unknown: Average of 15.268 to 15.362 min.: JRL77.D
Compound in Library Factor = 139



Hit 1 : 2,5-Dibromo-p-xylene
C₈H₈Br₂; MF: 876; RMF: 922; Prob 46.6%; CAS: 1074-24-4; Lib: wiley7n; ID: 201762.

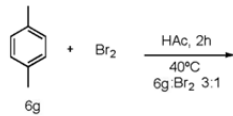
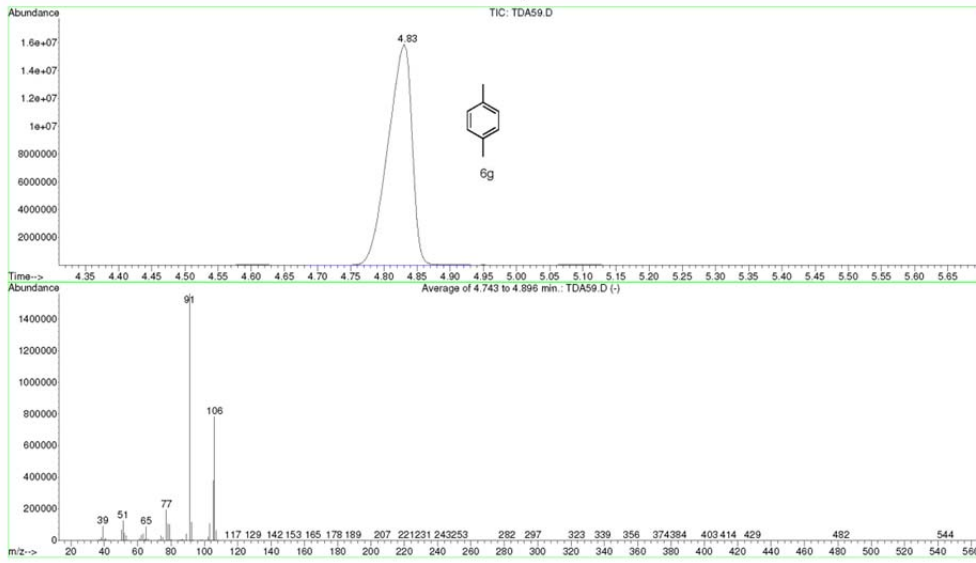
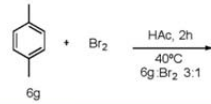


File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA59.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 8:43 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 31

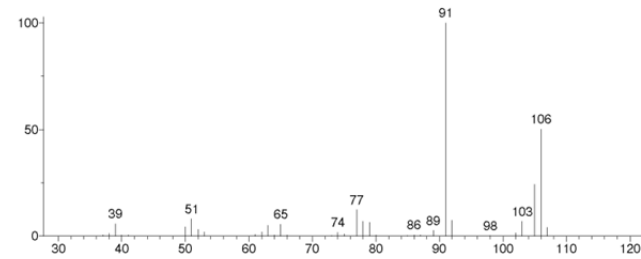


Material Suplementario

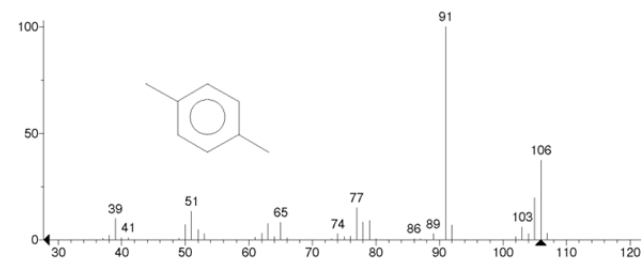
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA59.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 8:43 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 31



Unknown: Average of 4.759 to 4.871 min.: TDA59.D
 Compound in Library Factor = -107

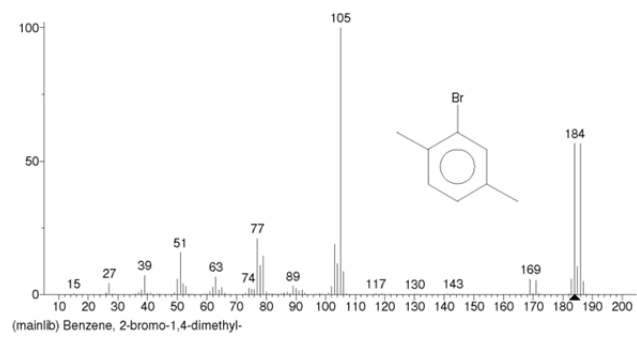
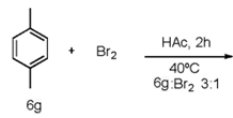
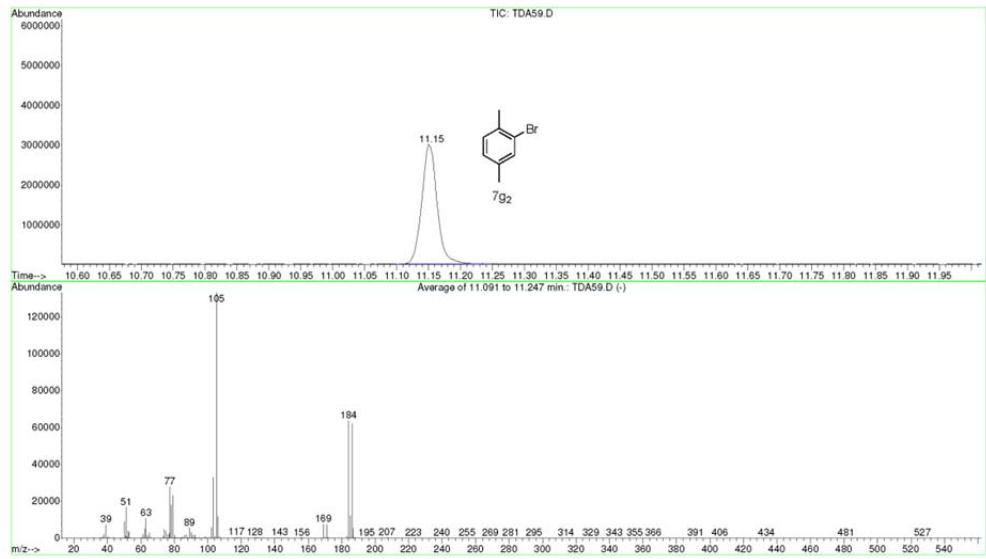
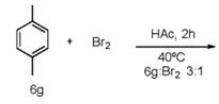


Hit 1 : p-Xylene
 C8H10; MF: 924; RMF: 925; Prob 25.7%; CAS: 106-42-3; Lib: replib; ID: 11407.



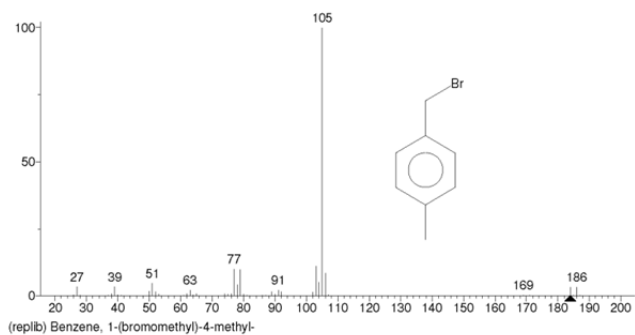
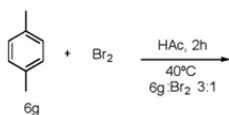
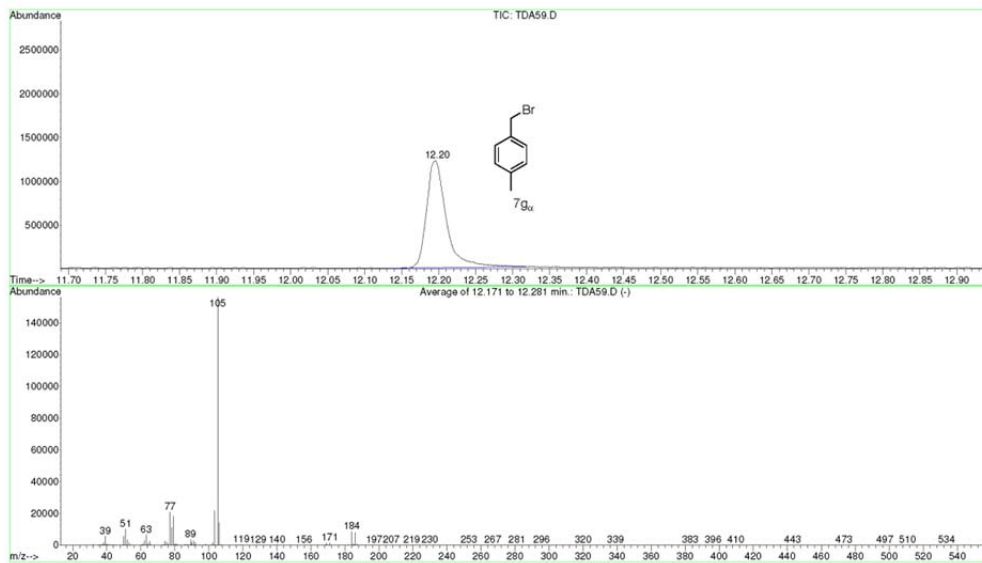
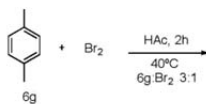
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA59.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 8:43 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 31



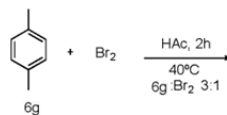
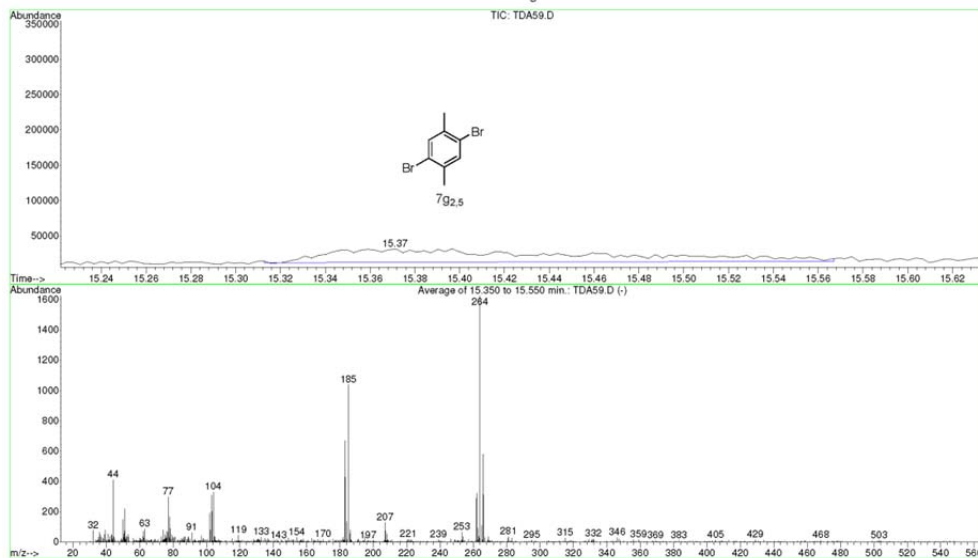
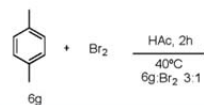
Material Suplementario

File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA59.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 8:43 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Vial Info :
 Vial Number: 31

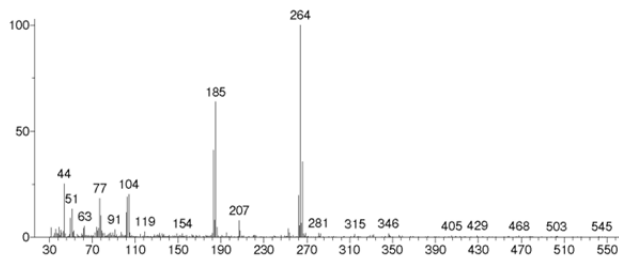


Material Suplementario

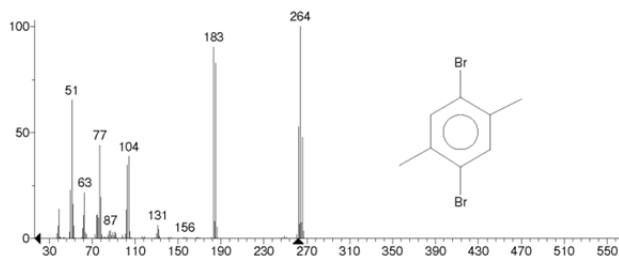
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA59.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 8:43 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 31



Unknown: Average of 15.350 to 15.550 min.: TDA59.D
 Compound in Library Factor = -628

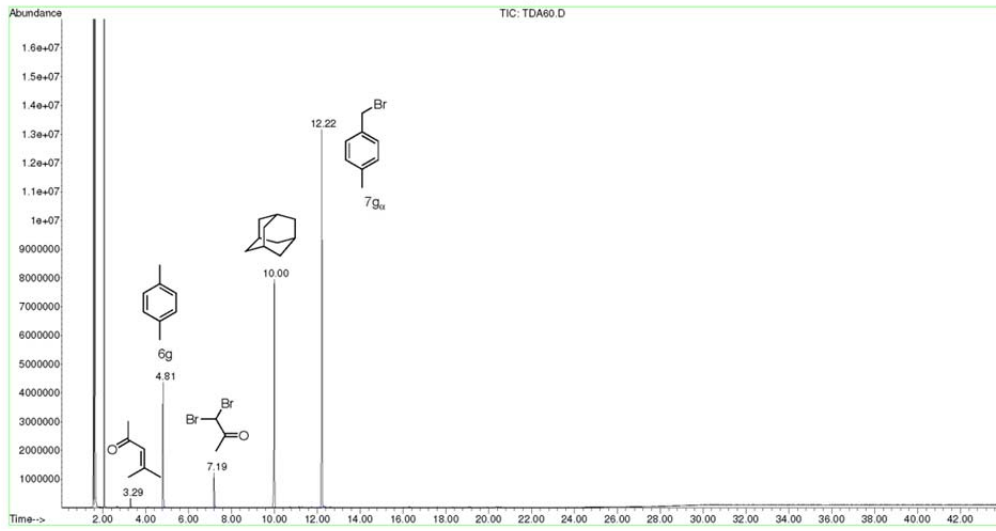
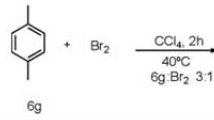


Hit 1 : Benzene, 1,4-dibromo-2,5-dimethyl-
 C₈H₈Br₂; MF: 705; RMF: 837; Prob 48.6%; CAS: 1074-24-4; Lib: wiley7n; ID: 201760.

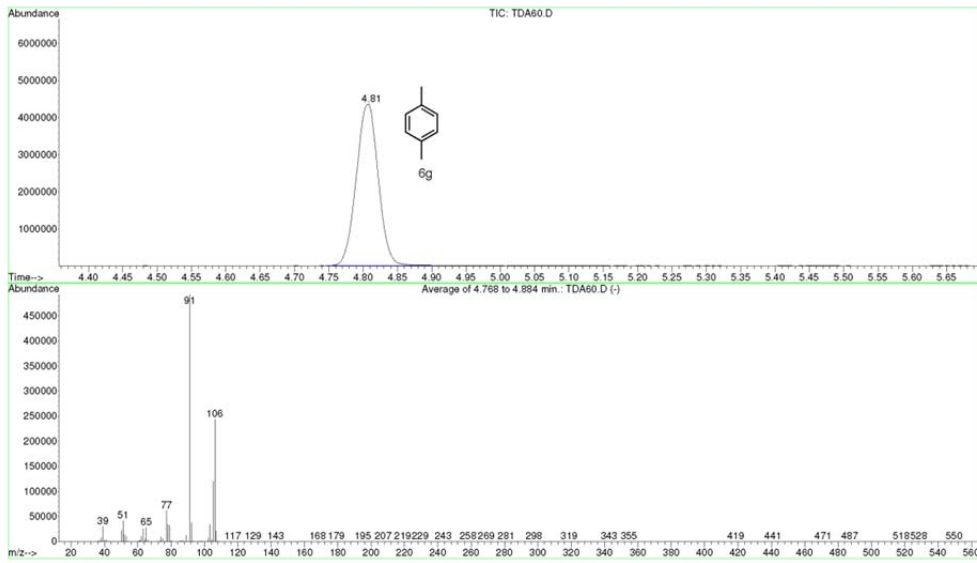
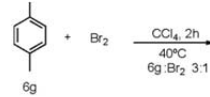


Material Suplementario

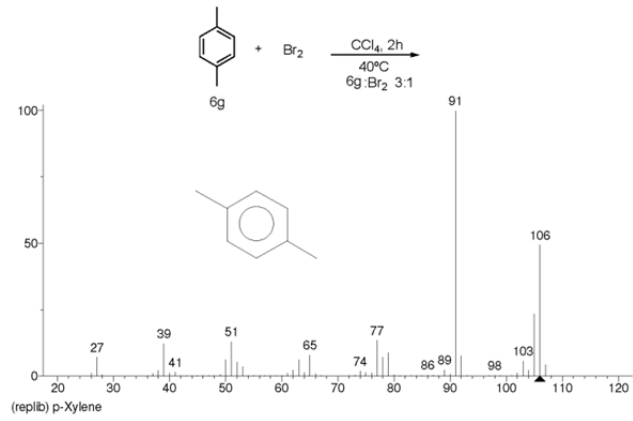
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA60.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 7:02 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 29



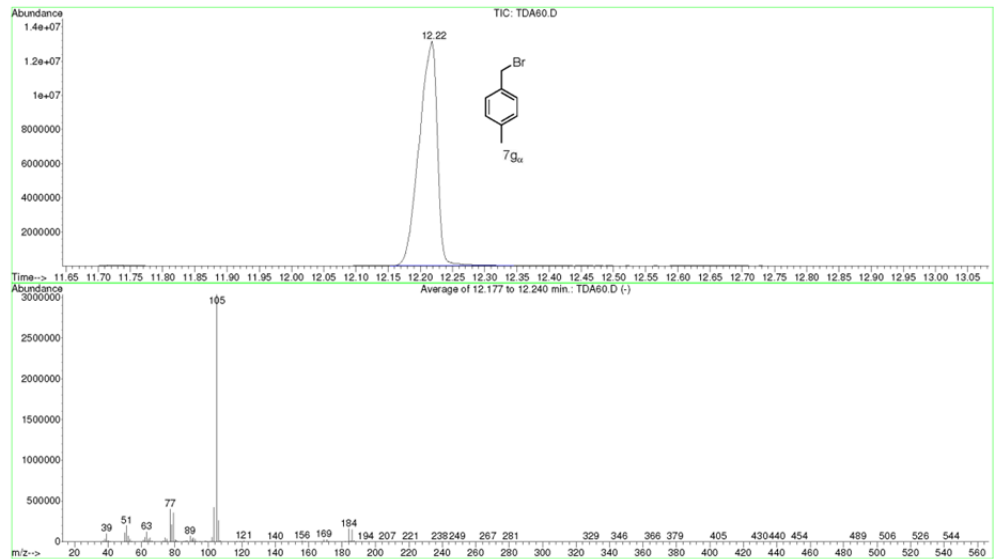
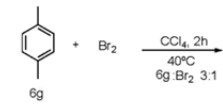
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA60.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 7:02 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 29



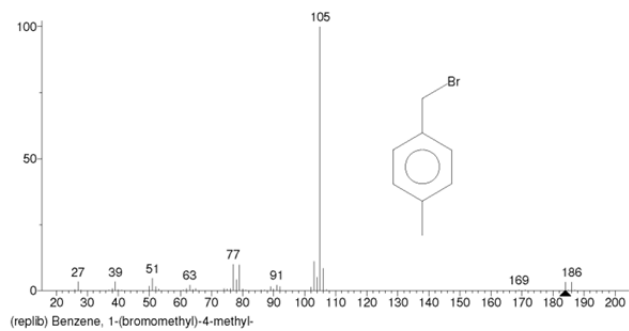
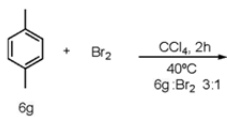
Material Suplementario



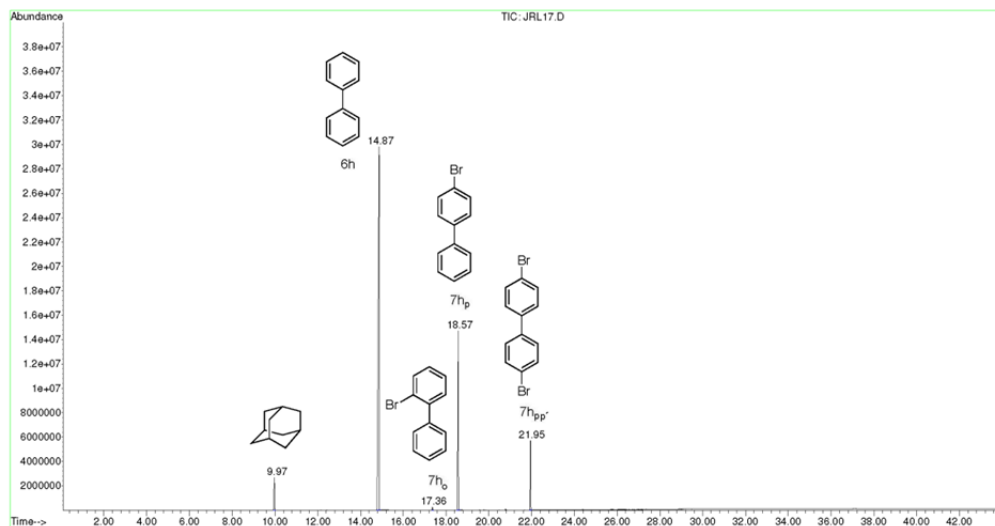
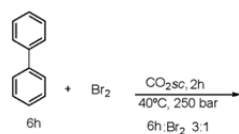
File : D:\ASENSIO\THAIS\TDA60.D
 Operator :
 Acquired : 22 Jan 2014 7:02 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number : 29



Material Suplementario

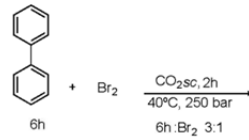
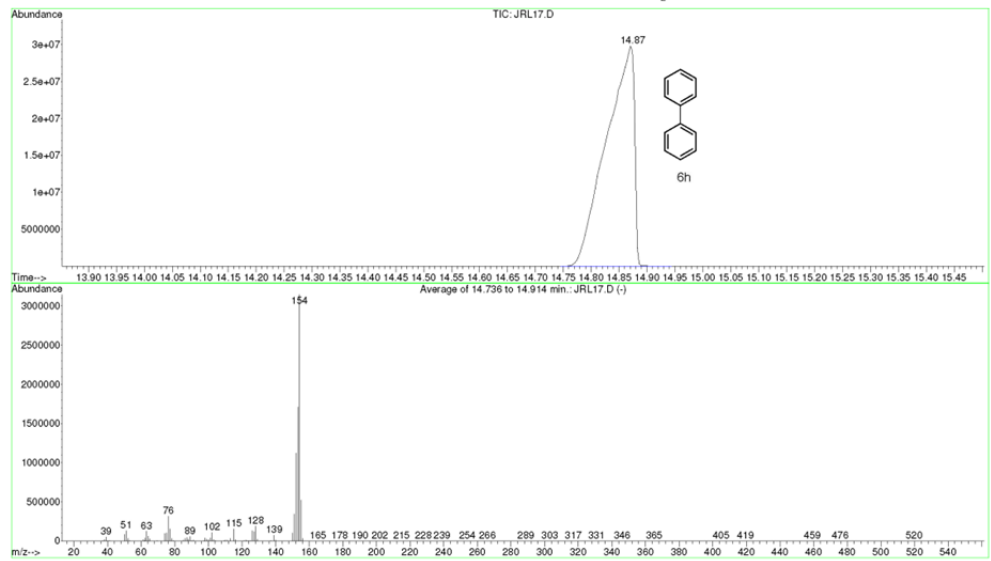
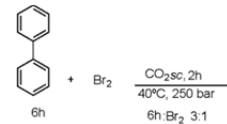


File : D:\ASENSIO\THAIS\JRL17.D
 Operator :
 Acquired : 1 Feb 2014 10:20 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 29

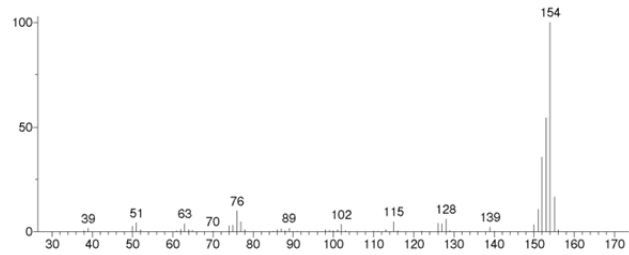


Material Suplementario

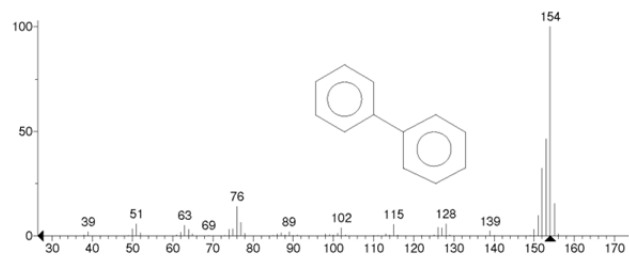
File : D:\ASENSIO\THAIS\JRL17.D
 Operator :
 Acquired : 1 Feb 2014 10:20 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 29



Unknown: Average of 14.758 to 14.917 min.: JRL17.D
 Compound in Library Factor = 146

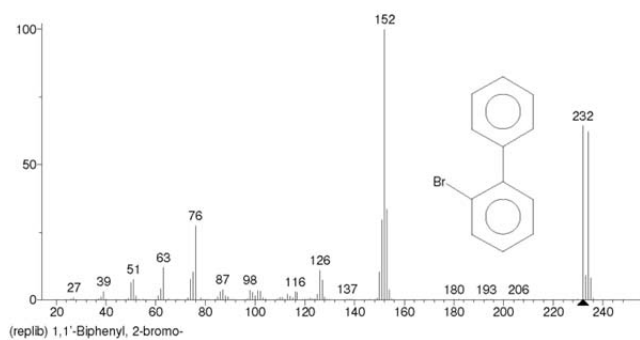
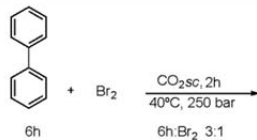
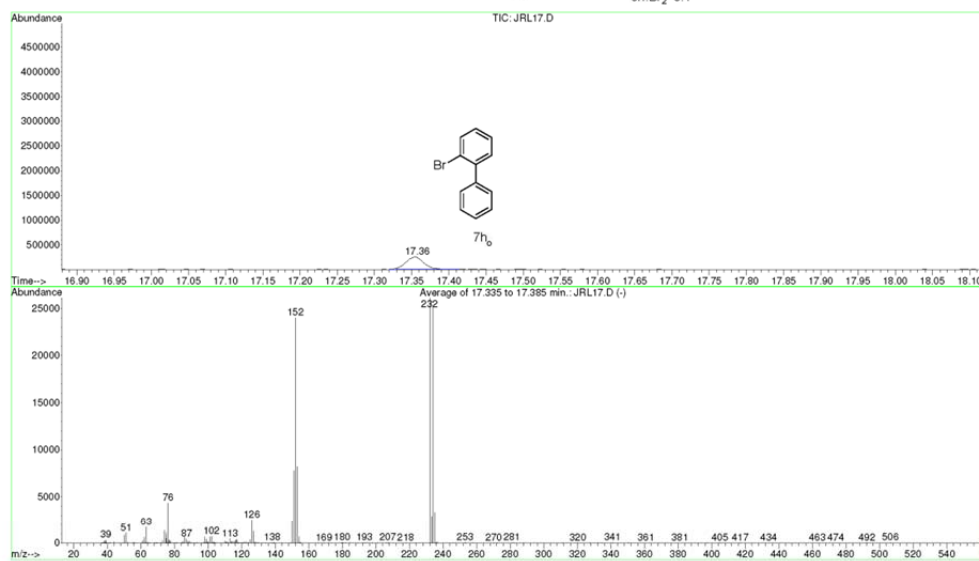
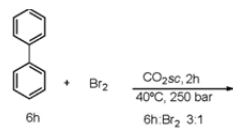


Hit 1 : Biphenyl
 C₁₂H₁₀, MF: 963, RMF: 964, Prob 52.0%; CAS: 92-52-4; Lib: replib; ID: 20367.



Material Suplementario

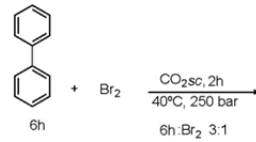
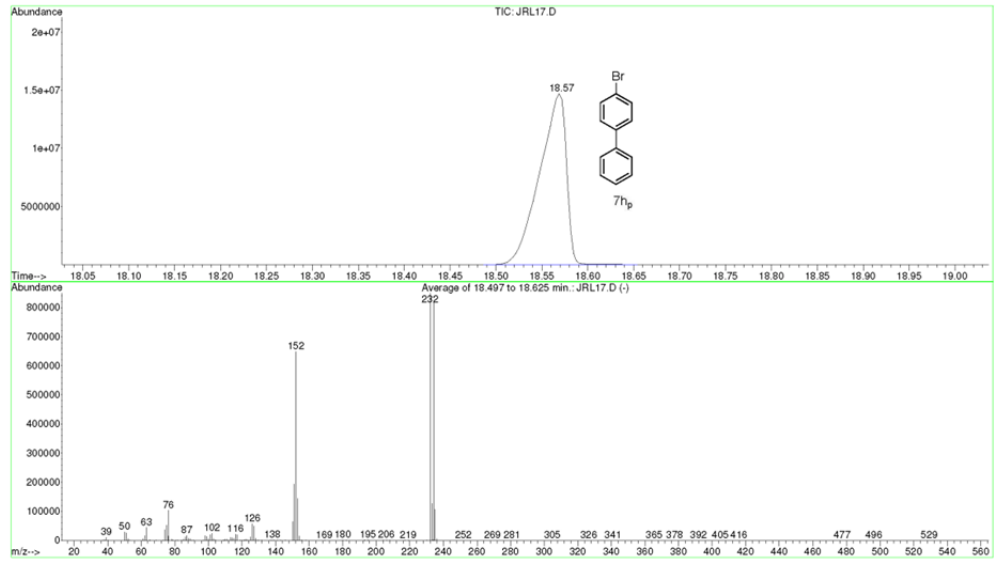
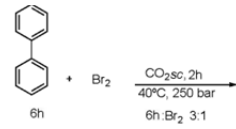
File : D:\ASENSIO\THAIS\JRL17.D
 Operator :
 Acquired : 1 Feb 2014 10:20 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 29



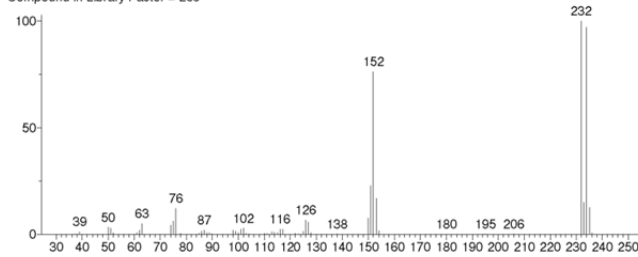
(replib) 1,1'-Biphenyl, 2-bromo-

Material Suplementario

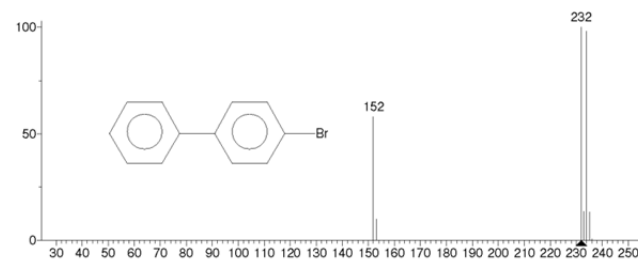
File : D:\ASENSIO\THAIS\JRL17.D
 Operator :
 Acquired : 1 Feb 2014 10:20 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 29



Unknown: Average of 18.497 to 18.625 min.: JRL17.D
 Compound in Library Factor = 255

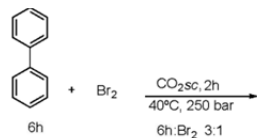
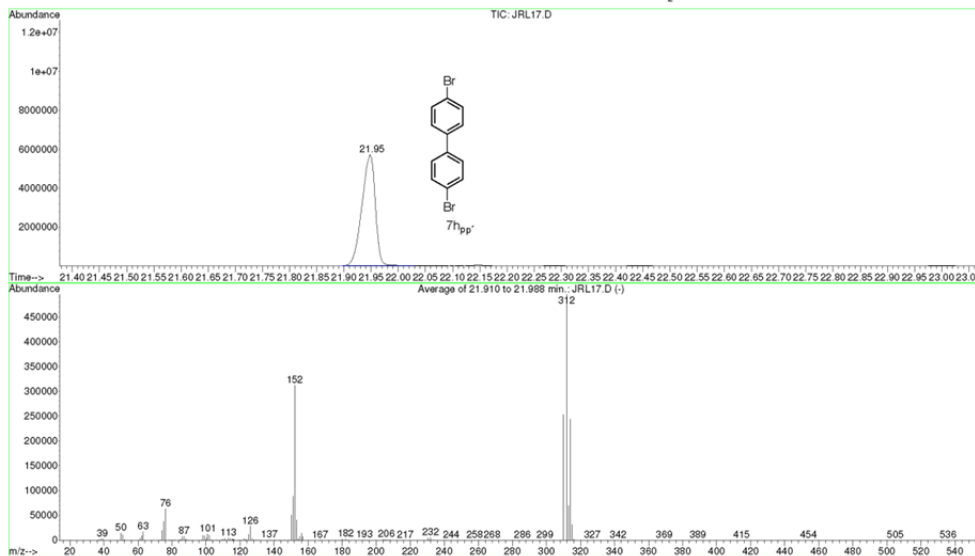
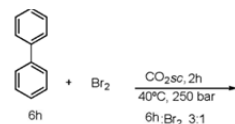


Hit 1 : 1,1'-Biphenyl, 4-bromo- (CAS)
 C12H9Br; MF: 973; RMF: 976; Prob 46.4%; CAS: 92-66-0; Lib: wiley7n; ID: 161792.

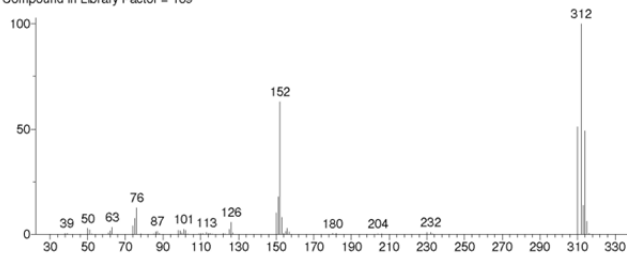


Material Suplementario

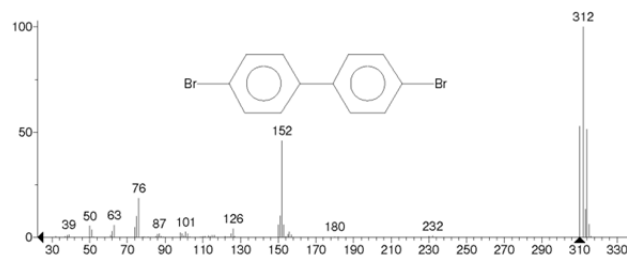
File : D:\ASENSIO\THAIS\JRL17.D
 Operator :
 Acquired : 1 Feb 2014 10:20 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 29



Unknown: Average of 21.910 to 21.988 min.: JRL17.D
 Compound in Library Factor = 189

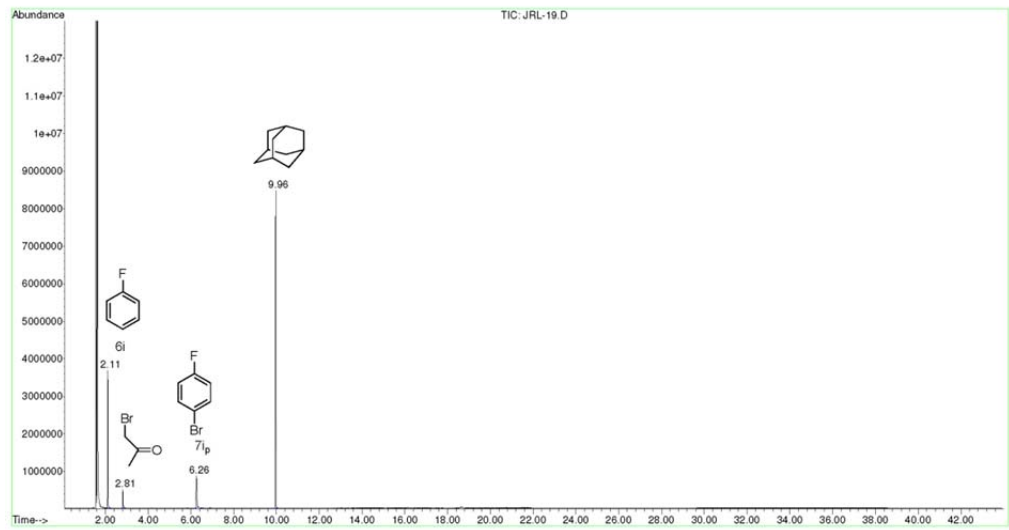
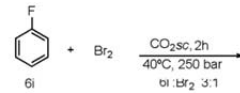


Hit 2 : 1,1'-Biphenyl, 4,4'-dibromo-
 C₁₂H₈Br₂; MF: 935; RMF: 935; Prob 29.7%; CAS: 92-86-4; Lib: wiley7n; ID: 259978.

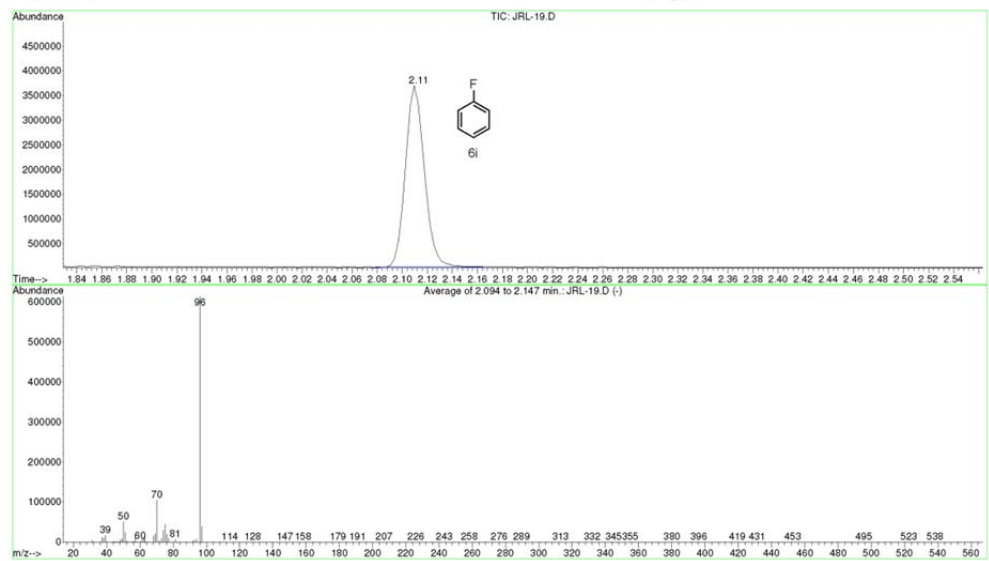
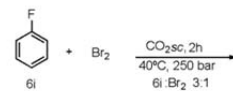


Material Suplementario

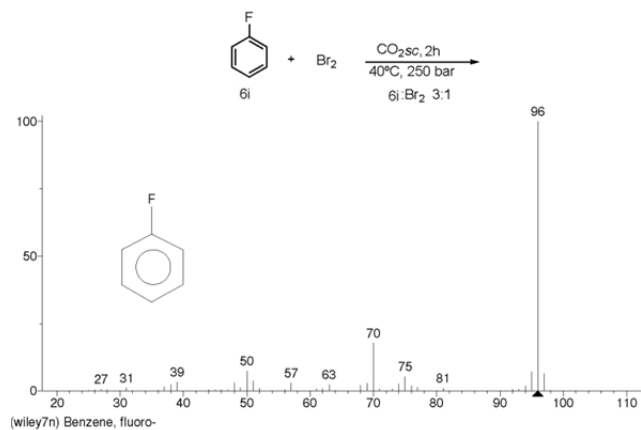
File : D:\ASENSIO\JAVI\JRL-19.D
 Operator :
 Acquired : 6 Feb 2014 14:14 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 8



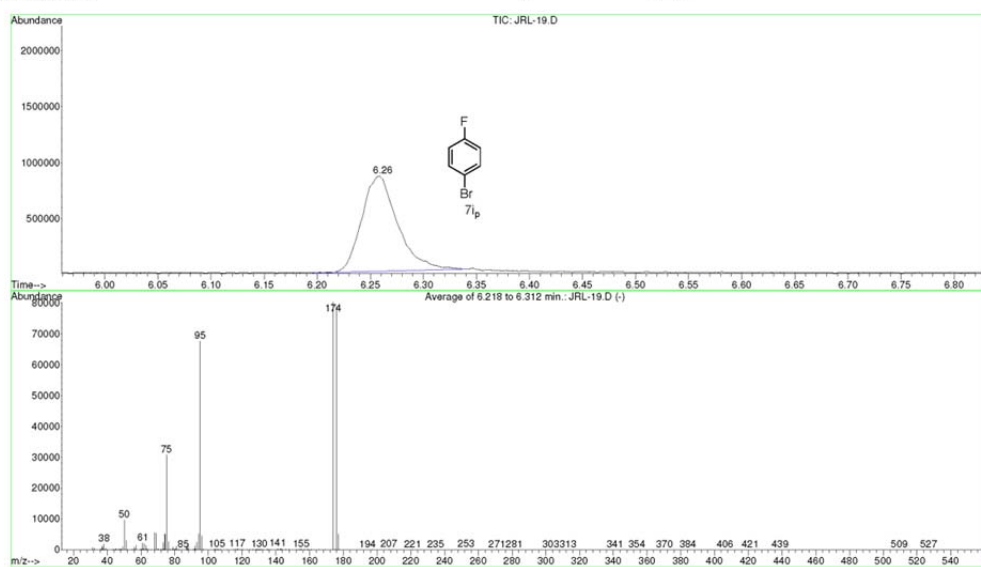
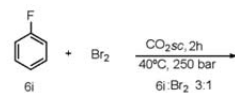
File : D:\ASENSIO\JAVI\JRL-19.D
 Operator :
 Acquired : 6 Feb 2014 14:14 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name: VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number: 8



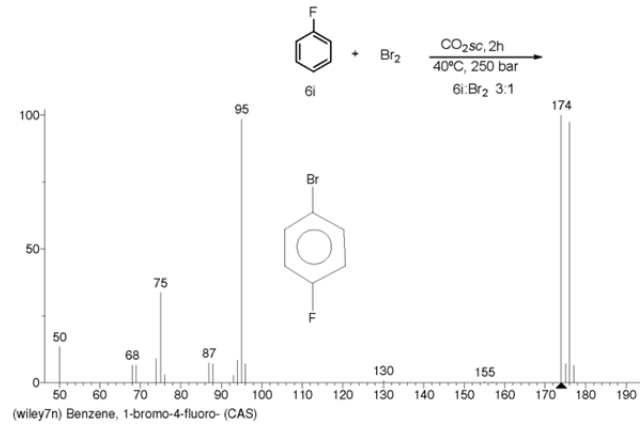
Material Suplementario



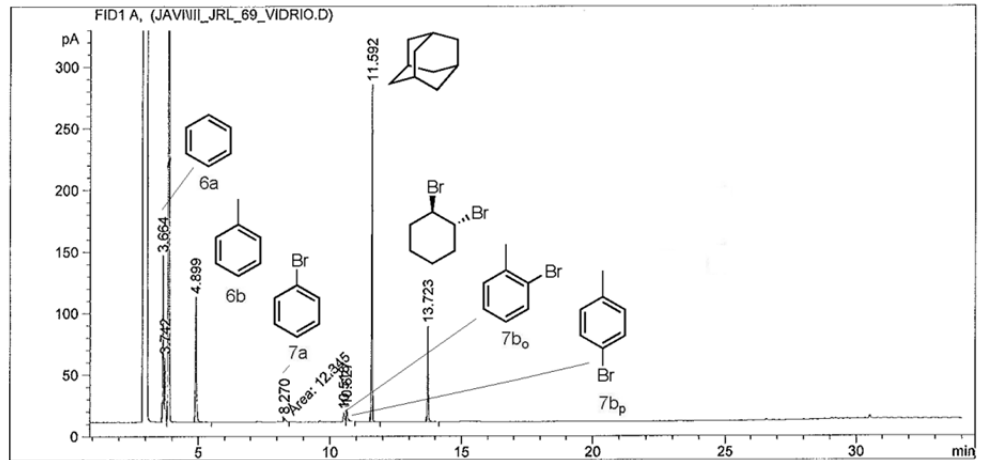
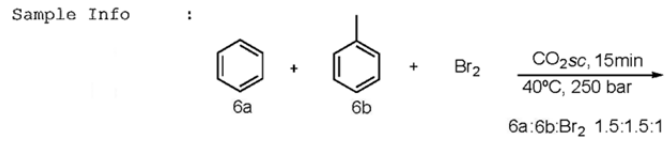
File : D:\ASENSIO\JAVI\JRL-19.D
 Operator :
 Acquired : 6 Feb 2014 14:14 using AcqMethod JMF60
 Instrument : Instrumen
 Sample Name : VIDRIO
 Misc Info :
 Vial Number : 8



Material Suplementario



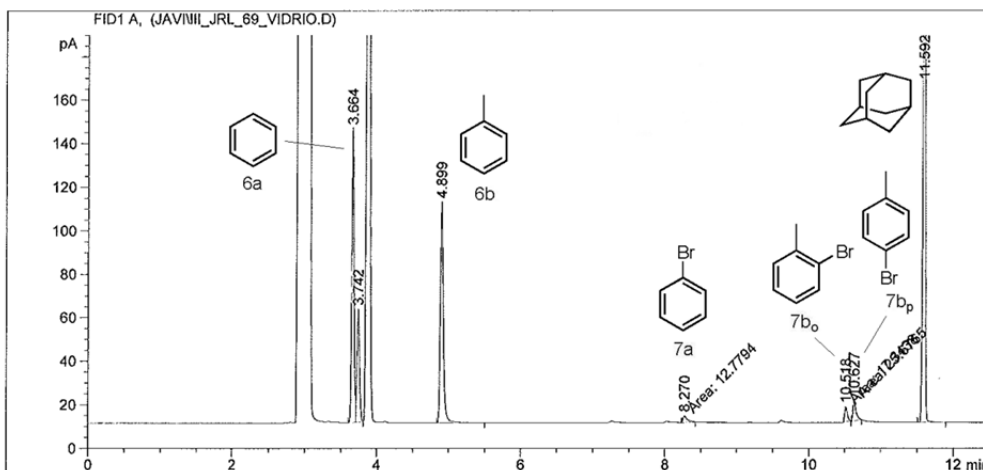
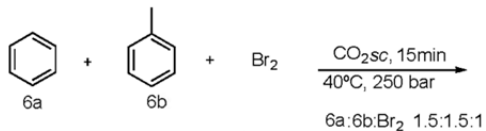
Acq. Operator : javi
 Acq. Instrument : Instrument 2 Location : -
 Injection Date : 09-May-14, 13:31:55 Inj : 1
 Inj Volume : Manually
 Acq. Method : C:\CHEM32\2\METHODS\JAIME.M
 Last changed : 5/7/2014 11:46:20 AM by javi
 Analysis Method : C:\CHEM32\2\METHODS\ROSSELLAM.M
 Last changed : 5/9/2014 2:16:45 PM by Rossella
 (modified after loading)
 Method Info : Columna apolar HP 1 J& W 30 mt, 0,32 mmID, 0,25 microm film thickness
 instalada 2-6-2011



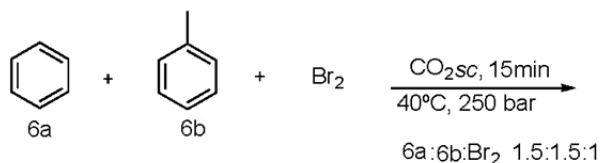
Material Suplementario

Acq. Operator : javi
 Acq. Instrument : Instrument 2
 Injection Date : 09-May-14, 13:31:55
 Location : -
 Inj : 1
 Inj Volume : Manually
 Acq. Method : C:\CHEM32\2\METHODS\JAIME.M
 Last changed : 5/7/2014 11:46:20 AM by javi
 Analysis Method : C:\CHEM32\2\METHODS\ROSSELLAM.M
 Last changed : 7/29/2014 4:53:58 PM by Rossella
 (modified after loading)
 Method Info : Columna apolar HP 1 J& W 30 mt, 0,32 mmID, 0,25 microm film thickness
 instalada 2-6-2011

Sample Info :



Material Suplementario



Data File C:\CHEM32\2\DATA\JAVI\III_JRL_69_VIDRIO.D
 Sample Name: III_JRL_69_vidrio

Signal 1: FID1 A,

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	3.664	BV	0.0337	297.69736	134.97183	18.98154
2	3.742	VB	0.0366	122.55346	51.78925	7.81416
3	4.899	BB	0.0454	298.97925	101.45646	19.06328
4	8.270	MM	0.0687	12.34504	2.99344	0.78713
5	10.518	BB	0.0388	17.74319	6.93965	1.13133
6	10.627	BB	0.0483	31.61974	9.37802	2.01611
7	11.592	BB	0.0352	611.90332	272.99268	39.01569
8	13.723	BB	0.0356	175.51039	76.94442	11.19075

Totals : 1568.35174 657.46573

=====
 *** End of Report ***

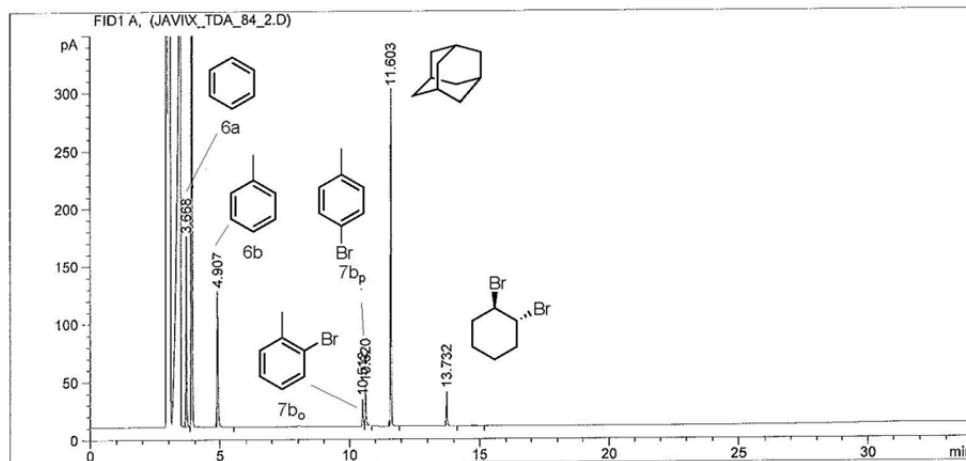
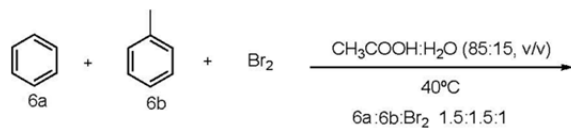
Material Suplementario

Acq. Operator : javi
 Acq. Instrument : Instrument 2 Location : -
 Injection Date : 08-Apr-14, 12:26:57 Inj : 1
 Inj Volume : Manually

Acq. Method : C:\CHEM32\2\METHODS\JAIME.M
 Last changed : 4/8/2014 10:18:54 AM by javi
 Analysis Method : C:\CHEM32\2\METHODS\JAIME.M
 Last changed : 4/8/2014 1:07:10 PM by Mateo
 (modified after loading)

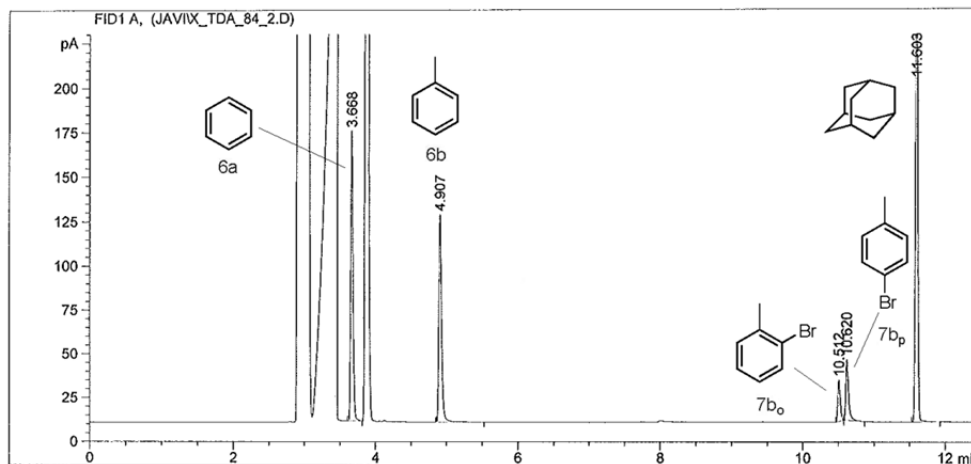
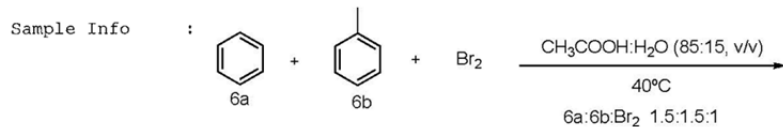
Method Info : Columnna apolar HP 1 J& W 30 mt, 0,32 mmID, 0,25 microm film thickness
 instalada 2--6-2011

Sample Info

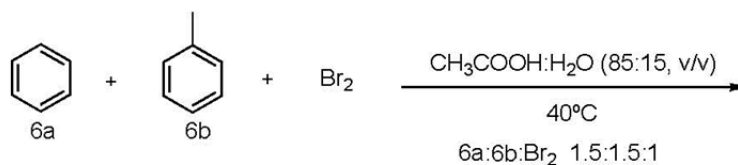


Material Suplementario

Acq. Operator : javi
 Acq. Instrument : Instrument 2
 Injection Date : 08-Apr-14, 12:26:57
 Location : -
 Inj : 1
 Inj Volume : Manually
 Acq. Method : C:\CHEM32\2\METHODS\JAIME.M
 Last changed : 4/8/2014 10:18:54 AM by javi
 Analysis Method : C:\CHEM32\2\METHODS\ROSSELLAM.M
 Last changed : 7/29/2014 4:53:02 PM by Rossella
 (modified after loading)
 Method Info : Column apolar HP 1 J& W 30 mt, 0,32 mmID, 0,25 microm film thickness
 instalada 2-6-2011



Material Suplementario



Data File C:\CHEM32\2\DATA\JAVI\X_TDA_84_2.D

Sample Name: X_TDA_84_2

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	3.668	BB	0.0338	363.10007	163.92003	23.11447
2	4.907	BB	0.0427	329.41364	117.38147	20.97004
3	10.512	BB	0.0359	53.09996	22.98953	3.38027
4	10.620	BB	0.0387	86.42743	33.94022	5.50186
5	11.603	BB	0.0350	649.14209	290.79687	41.32353
6	13.732	BB	0.0369	70.87194	29.61027	4.51161
7	14.599	BB	0.0504	18.82243	5.17991	1.19821

Totals : 1570.87754 663.81830