

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE XANTENO EN UN LÍQUIDO IÓNICO

SYNTHESIS OF XANTHENE DERIVATIVES IN AN IONIC LIQUID

María E. Choque-Zárate¹, Sandra Rodríguez-Álvarez¹, José M. Palazón¹, Rosa L. Dorta^{1*}

(1) Universidad de La Laguna, Departamento de Química Orgánica, 38206 La Laguna, Tenerife - España

*(e-mail: rdorta@ull.edu.es)

Recibido: 25/06/2019 - Evaluado: 10/08/2019 - Aceptado: 26/09/2019

RESUMEN

En este trabajo se describe un procedimiento simple y eficiente para la obtención de un líquido iónico, metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio, y su aplicación en la síntesis de varios derivados de xanteno, mediante reacciones de acoplamiento de benzaldehído o benzaldehídos sustituidos con 1,3-dicetonas cíclicas y 2-naftol. Estas se realizan con el objetivo de disponer de una alternativa a los métodos clásicos de síntesis, acorde a los principios de la química verde, evitando el uso de disolventes orgánicos y catalizadores costosos. Se logra la preparación de diversos derivados de xanteno con buenos rendimientos. Los derivados fueron caracterizados mediante RMN-¹H y RMN-¹³C. El método de preparación es adecuado para su potencial introducción en el currículo de prácticas de laboratorio de estudiantes universitarios que cuenten con disciplinas relacionadas con la química.

ABSTRACT

This paper describes a simple and efficient procedure for obtaining an ionic liquid, 1,3-dimethylimidazolium methylsulfate, and its application in the synthesis of various xanthene derivatives, by coupling reactions of benzaldehyde or substituted benzaldehydes with cyclic 1,3-diketones and 2-naphthol. These are done with the objective of having an alternative to the classic synthetic methods, according to the principles of green chemistry, avoiding the use of organic solvents and expensive catalysts. The preparation of various xanthene derivatives is achieved with good yields. The derivatives were characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR. The method of preparation is suitable for its potential introduction into the laboratory practice curriculum of university students who have disciplines related to chemistry.

Palabras clave: derivados de xanteno, líquido iónico, química verde, heterociclos

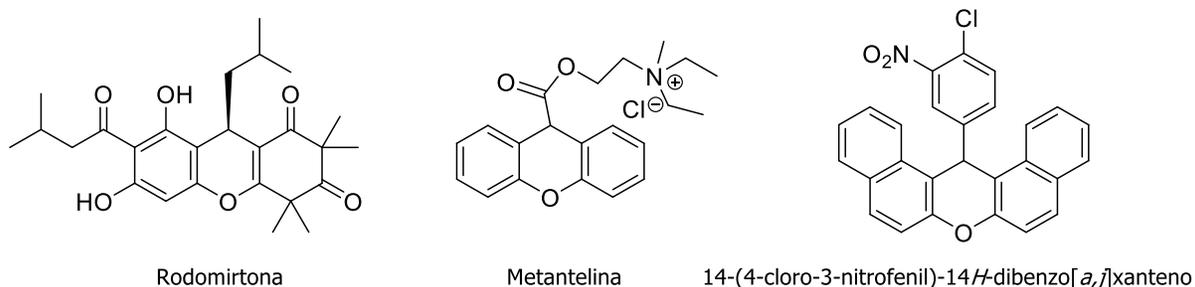
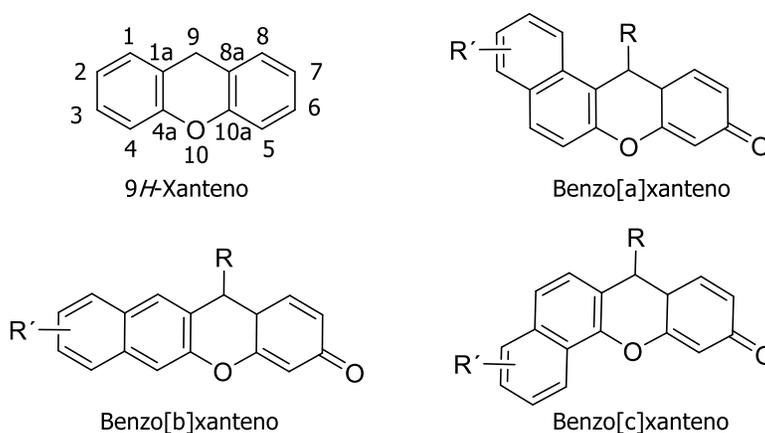
Keywords: xanthene derivatives, ionic liquid, green chemistry, heterocycles

INTRODUCCIÓN

Los procesos químicos requieren de un medio de reacción o disolvente que a menudo presenta inconvenientes, como la volatilidad y la toxicidad. La preocupación social y científica por la degradación del medio ambiente obliga a realizar esfuerzos para llevar a cabo las reacciones en condiciones respetuosas con el medio ambiente mediante la eliminación del uso de productos químicos peligrosos, especialmente los disolventes. En este sentido, los líquidos iónicos (LI) han surgido como posibles sustitutos de los disolventes orgánicos volátiles y se han convertido en nuevos medios de reacción para la síntesis orgánica verde (Martins *et al.*, 2008), transformaciones bioquímicas (Jain *et al.*, 2005) y, también, se han aplicado en técnicas analíticas y de separación (Koel, 2005).

La introducción de LI en la preparación de laboratorio y su aplicación en la síntesis orgánica en los planes de estudio es fundamental para una formación actualizada de los futuros graduados en disciplinas relacionadas con la química. Hasta la fecha, solo se han publicado algunos artículos en los que se utilizan LI para su aplicación en experimentos a realizar en clases prácticas (Dzyuba *et al.*, 2009; Stark *et al.*, 2010; Verdía *et al.*, 2017).

Por otra parte, los xantenos y benzoxantenos (Figura 1) son heterociclos conteniendo oxígeno que han atraído una atención considerable debido a sus numerosas aplicaciones en la investigación farmacéutica y biológica, como antivirales (Naidu *et al.*, 2012), antiespasmódicos, antituberculosos, antimicrobianos y anticancerígenos (Gumjegaonkar *et al.*, 2018). Además, estos compuestos pueden usarse como material fluorescente para la visualización de biomoléculas (Knight & Stephens, 1989) y en tecnología láser (Ahmad *et al.*, 2002). Algunos ejemplos de xantenos biológicamente activos o usados como colorantes se representan en las Figuras 2 y 3.



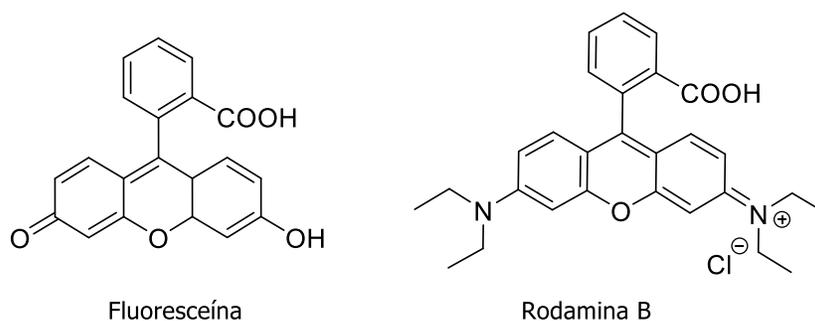


Fig. 3: Ejemplos de derivados de xanteno utilizados como colorantes.

Dada la gran versatilidad de aplicaciones, se han publicado numerosos métodos de síntesis (Forezi *et al.*, 2017; Chaudhary & Khurana, 2018) que incluyen tanto procedimientos que emplean catalizadores y reactivos potencialmente tóxicos y que producen grandes cantidades de subproductos, como otros más respetuosos con el medio ambiente.

El objetivo de este trabajo es lograr una preparación eco-eficiente de derivados de xanteno utilizando un líquido iónico como catalizador verde, reutilizable y sin necesidad de emplear disolventes adicionales. El proyecto podría incorporarse como una práctica de laboratorio para estudiantes de química y farmacia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se llevaron a cabo en un BRUKER AVANCE 500 MHz utilizando como disolvente CDCl₃. Este instrumento fue empleado para la realización de experimentos de RMN-¹H, RMN-¹³C y HSQC. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los puntos de fusión se midieron en un aparato BÜCHI MELTING POINT B-540, que puede alcanzar una temperatura máxima de 350 °C, y están sin corregir.

Las cromatografías en capa fina fueron realizadas sobre cromatofolios de gel de sílice, de 200 μ m de espesor y 25 μ m de tamaño de partícula, con indicador de fluorescencia a 254 nm, de la casa Fluka. La detección sobre las placas de los productos con buenos cromóforos se realizó con luz ultravioleta a 254 nm. El etanol utilizado para las cristalizaciones fue previamente secado y almacenado sobre tamiz molecular 3 Å y el tolueno y los reactivos comerciales, sulfato de dimetilo, *N*-metilimidazol, benzaldehído, *m*-nitrobenzaldehído, *p*-cianobenzaldehído, ciclohexano-1,3-diona, dimedona y 2-naftol, fueron usados directamente sin purificar.

A continuación, se comentan detalladamente la preparación de un líquido iónico, metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio y el procedimiento general para la síntesis de derivados de xanteno.

Síntesis del metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio (1)

La primera parte de este trabajo consistió en la preparación del líquido iónico, metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio, mediante la adición de sulfato de dimetilo sobre una disolución de *N*-metilimidazol en tolueno. Esta reacción resultó ser muy exotérmica, por lo que la adición de sulfato de dimetilo se realizó gota a gota y manteniendo el matraz de reacción en un baño de agua-hielo con el fin de que la temperatura de reacción estuviese por debajo de 40 °C (Figura 4). Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente y el curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) hasta desaparición del material de partida. Tras completarse la reacción se observan dos fases en la mezcla de reacción. La fase superior (tolueno) se separa por decantación y la fase inferior se extrae tres veces con acetato de etilo. El acetato de etilo se elimina a presión reducida en el rotavapor con lo que se obtiene un líquido de color amarillo pálido, $R_f = 0,74$

(CH₂Cl₂/MeOH 20 %), con un 91% de rendimiento, cuyos datos coinciden con los publicados (Holbrey *et al.*, 2002).

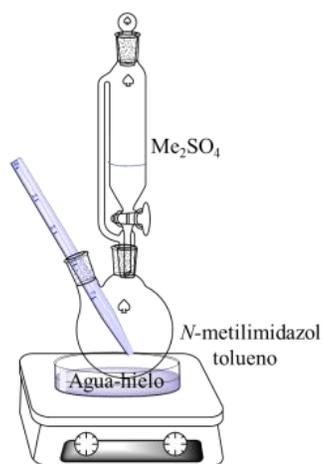


Fig. 4: Esquema del montaje para la preparación del líquido iónico.

Síntesis de derivados de xanteno: procedimiento general

Se hace reaccionar en un tubo reactor benzaldehído o benzaldehído sustituido (10 mmol) con la 1,3- dicetona o 2-naftol (20 mmol) empleando LI como disolvente (3 mL), a temperaturas comprendidas entre 60 °C a 100 °C, (Figura 5) durante 24 h. El curso de la reacción se siguió por CCF y, tras la desaparición de la 1,3-dicetona o 2-naftol de partida, se añadió agua fría a la mezcla de reacción. El sólido resultante se recogió por filtración y se cristalizó de etanol caliente dando lugar al derivado de xanteno.

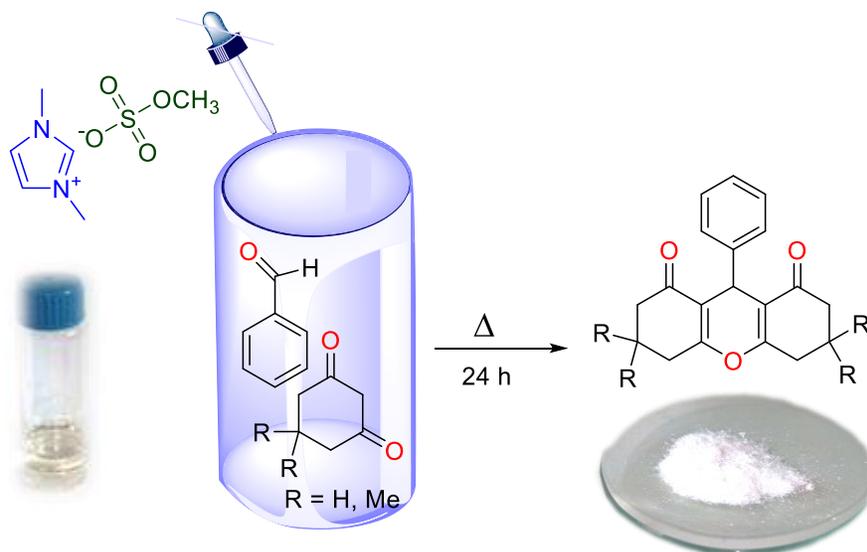


Fig. 5: Esquema del montaje para la preparación de los derivados de xanteno.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis del líquido iónico: Metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio (1)

La reacción de formación del líquido iónico (Figura 6) ocurre a través de una alquilación de nitrógeno, mediante un mecanismo de reacción tipo S_N2 , que implica el ataque del par de electrones libres situado en un orbital sp^2 del nitrógeno no metilado del heterociclo a uno de los metilos del sulfato de dimetilo, lo que da lugar a una sal formada por un carbocatión imidazolio y un anión metilsulfato (Figura 7).

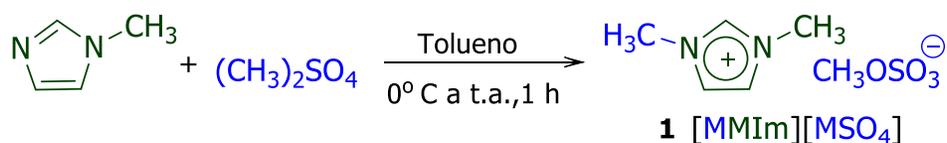


Fig. 6: Procedimiento de preparación del líquido iónico.

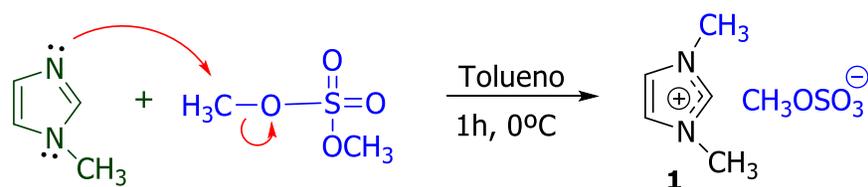


Fig. 7: Mecanismo tipo S_N2 de formación del líquido iónico.

La estructura de la molécula se confirmó mediante RMN-¹H y RMN-¹³C. En la figura 8, se muestran las asignaciones de los desplazamientos registrados para cada uno de los protones, así como de los átomos de carbono presentes en el LI.

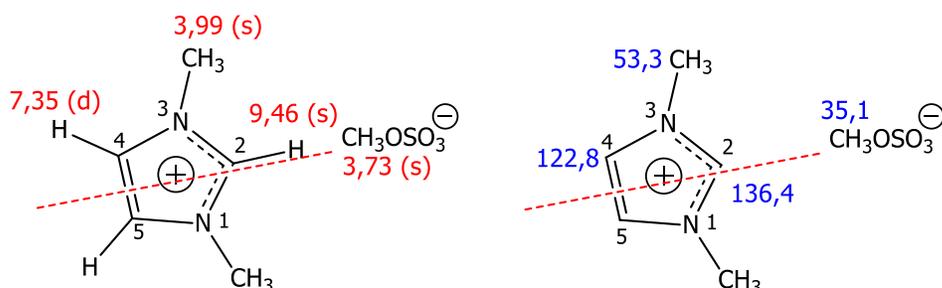


Fig. 8: Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) en ppm.

Dada la simetría de la molécula se observan tan solo cuatro señales, que corresponden a un hidrógeno en el carbono-2 (9,46 ppm); dos hidrógenos sobre los carbonos 4 y 5 (7,35 ppm); seis hidrógenos de los metilos sobre nitrógeno (3,99 ppm); y tres hidrógenos correspondientes al grupo metilo del anión metilsulfato (3,73 ppm). Es de destacar la posición a campo bajo del protón en C-2, característica de protones ácidos, lo que explica la facilidad con la que puede formar enlaces de hidrógeno. Asimismo, respecto a las señales correspondientes a los carbonos de la molécula se detectan las cuatro siguientes: 136,4 ppm (C-2); 122,8 ppm (C-4 y C-5); 53,3 ppm (CH₃-N); y 35,1 ppm (CH₃OSO₃⁻).

Síntesis de derivados de xanteno (**2**, **3**, **4**, **5** y **6**)

Una vez preparado el LI, se comenzó por determinar la efectividad del mismo en la síntesis de derivados de xanteno. Para ello, se decidió abordar en primer lugar la reacción entre el benzaldehído y la ciclohexano-1,3-diona en el LI, con la idea que este actuase como disolvente y catalizador de la reacción.

Se procedió a mezclar un equivalente de benzaldehído con dos de ciclohexano-1,3-diona en el LI, en una proporción de 3 mL de LI por mmol de benzaldehído. Tras realizar ensayos a varias temperaturas y diversos tiempos de reacción, se determinó que la reacción producía mejores rendimientos al calentar la mezcla de reacción a 80 °C durante 24 horas. El producto final se separa de la mezcla de reacción añadiendo agua fría, lo que provoca su precipitación. Tras su aislamiento por filtración y purificación (cristalización de etanol), se obtuvo 9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona (**2**) con un 96 % de rendimiento y punto de fusión 204-206 °C, coincidente con el publicado previamente en la literatura (Shirini *et al.*, 2014).

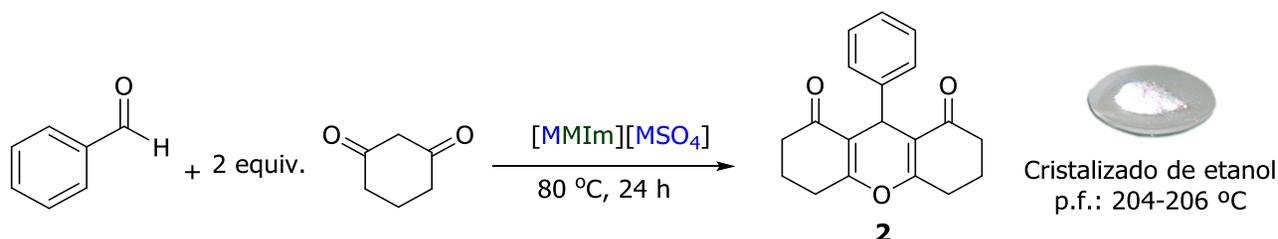


Fig. 9: Procedimiento para la síntesis del compuesto **2**.

El compuesto obtenido fue caracterizado mediante espectroscopía de RMN. En su espectro de RMN-¹H se observan las señales correspondientes a los cinco protones aromáticos (7,33-7,23 ppm); el protón en posición bencílica (4,84 ppm) y los doce protones de los grupos metileno (2,66-2,04 ppm). En su espectro de RMN-¹³C se observan únicamente 11 señales, en lugar de las 19 esperadas, debido a la simetría de la molécula: C=O (196,5 ppm); tres C-H aromáticos (128,4, 128,1 y 126,4 ppm); el C aromático unido al C-9 (144,4 ppm); dos C=C (163,9 y 116,9 ppm); el carbono bencílico (31,6 ppm); y tres CH₂ (37,0, 27,2 y 20,3 ppm).

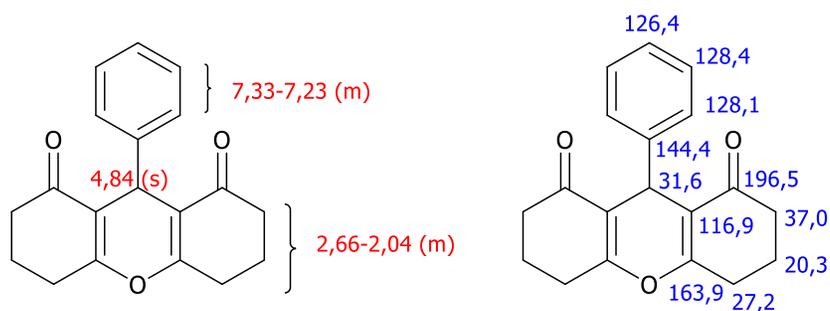
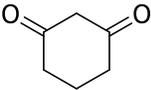
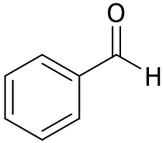
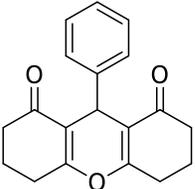
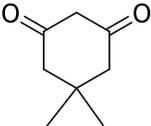
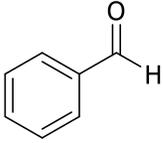
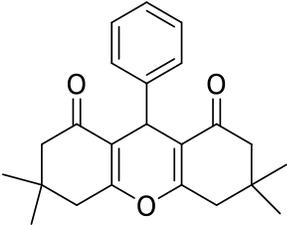
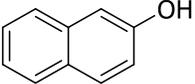
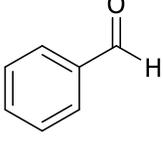
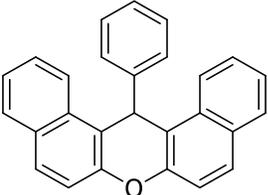
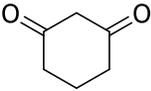
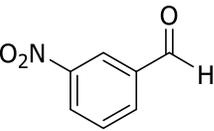
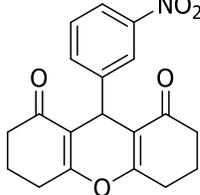
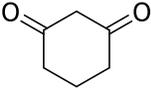
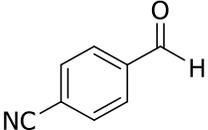
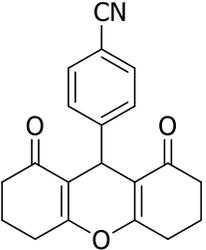


Fig. 10: Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto **2** en ppm.

Para comprobar la aplicabilidad del método experimental comentado, se decidió preparar una batería de compuestos derivados de xanteno, utilizando diversos benzaldehídos sustituidos y variando el componente nucleofílico.

Se procedió a realizar diversos ensayos utilizando como componentes nucleofílicos la ciclohexano-1,3-diona, la dimedona (5,5-tetrametilciclohexano-1,3-diona) y el 2-naftol. Los componentes electrofílicos empleados fueron el benzaldehído, el 3-nitrobenzaldehído y el 4-cianobenzaldehído. El procedimiento seguido fue el indicado en la preparación del compuesto **2**. En la Tabla 1 se muestran las estructuras de los productos obtenidos y las condiciones de reacción empleadas en las que se obtuvieron los mejores rendimientos.

Tabla 1: Derivados de xanteno sintetizados.

Componente nucleofílico	Aldehído	Condiciones de reacción	Producto final (rendimiento %, punto de fusión, nomenclatura)
		LI, 80 °C, 24 h	 2 (92 %) p.f. = 204-206 °C <i>9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona</i>
		LI, 80 °C, 24 h	 3 (86 %) p.f. = 198-201 °C <i>3,3,6,6-tetrametil-9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona</i>
		LI, 100 °C, 1 h	 4 (71 %) p.f. = 187-188 °C <i>14-fenil-14H-dibenzo[a, j]xanteno</i>
		LI, 80 °C, 24 h	 5 (100%) p.f. = 278-280 °C <i>9-(3-nitrofenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8 (2H)-diona</i>
		LI, 60 °C, 24 h	 6 (100%) p.f. = 269-271 °C <i>4-(1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)benzonitrilo</i>

Las estructuras de los compuestos **3** a **6** fueron establecidas a partir de los datos de espectroscopía de RMN, que se presentan a continuación:

Compuesto 3.- 3,3,6,6-tetrametil-9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona:

En su espectro de RMN-¹H se observan las señales correspondientes a los cinco protones aromáticos (7,29-7,10 ppm); el protón de la posición bencílica (4,75 ppm) los ocho protones de los metilenos (2,46 y 2,20 ppm); doce protones de los metilos (1,10 y 0,99 ppm, desplazamientos correspondientes a los que están por la cara α y β , respectivamente). En su espectro de RMN-¹³C se observan, debido a la simetría de la molécula, solamente 13 señales: una correspondiente a los dos grupos C=O (196,3 ppm); dos de C=C (162,2 y 115,7 ppm); tres de C-H aromáticos (128,4, 128,0 y 126,3 ppm); una de C aromático (144,1 ppm); una de C(CH₃)₂ (31,8 ppm); una de C bencílico (32,2 ppm); dos de CH₂ (40,9 y 50,7 ppm) y dos de CH₃ (29,2 y 27,3 ppm).

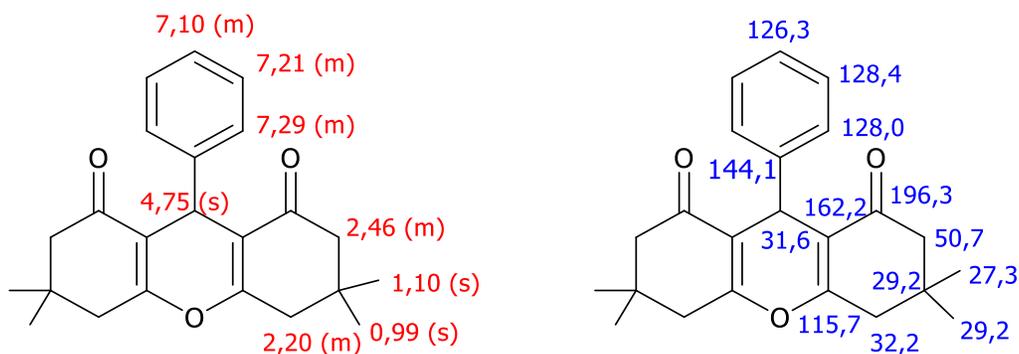


Fig. 11: Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto **3** en ppm.

Compuesto 4.- 14-fenil-14H-dibenzo[*a, j*]xanteno:

En su espectro de RMN-¹H se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos (8,40-6,99 ppm) y al protón bencílico (6,49 ppm). En su espectro de RMN-¹³C se observan un total de 14 señales correspondientes a los carbonos aromáticos de la molécula (148,7-117,3 ppm), apareciendo el carbono bencílico a 38 ppm.

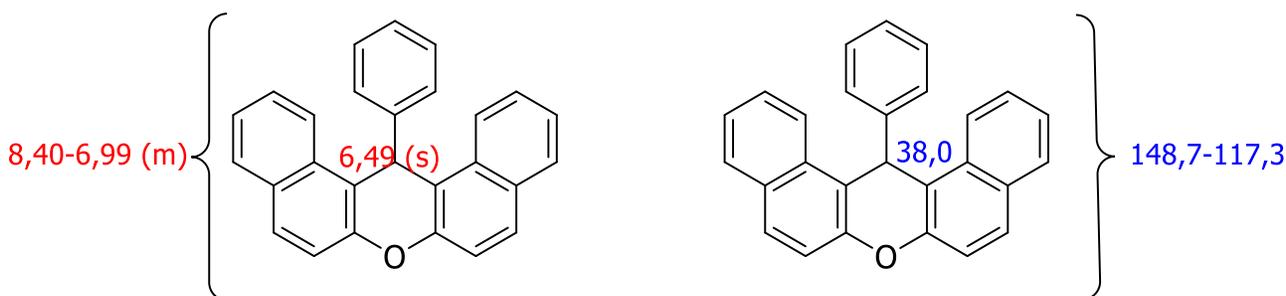


Fig. 12: Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto **4** en ppm.

Compuesto 5.- 9-(3-nitrofenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona:

En su espectro de RMN-¹H se observan señales correspondientes a los protones aromáticos (7,99-7,38 ppm), el protón de la posición bencílica (4,88 ppm), los doce protones de los metilenos (2,72-1,98 ppm). En su espectro de RMN-¹³C se observan únicamente 13 señales, debido a la simetría de la molécula: una correspondiente a los dos grupos C=O (196,5 ppm); cuatro a los C-H aromáticos (135,9, 128,7, 122,6 y 121,8 ppm); dos a los C aromáticos (148,4 y 146,5 ppm); dos a los cuatro C=C (164,6 y 115,7 ppm); una al CH bencílico (33,0 ppm); y tres a los CH₂ (36,8, 27,1 y 20,2 ppm).

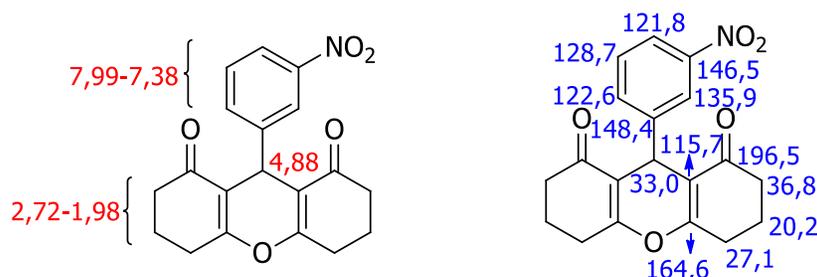


Fig. 13: Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto **5** en ppm.

Compuesto **6**. - 4-(1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-xanten-9-il)benzocitrilo:

En su espectro de RMN-¹H se observan señales correspondientes a los protones aromáticos (7,51-7,41 ppm), el protón de la posición bencílica (4,82 ppm), los doce protones de los metilenos (2,61-2,04 ppm). En su espectro de RMN-¹³C se observan únicamente 12 señales, debido a la simetría de la molécula: una que se asigna a los dos C=O (196,3 ppm); dos correspondientes a cuatro C-H aromáticos (132,0 y 129,3 ppm); dos de C aromáticos (149,6 y 110,2 ppm); una del CN (119,0 ppm); dos de los cuatro C=C (164,4 y 115,9 ppm); una del C-H bencílico (36,8 ppm); y tres de los CH₂ (32,3, 27,1 y 20,2 ppm).

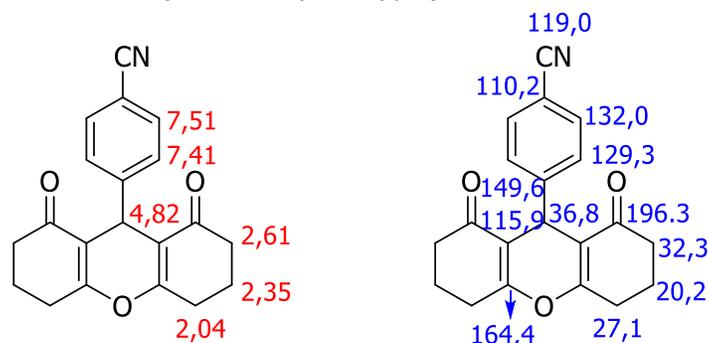


Fig. 14: Asignaciones de RMN-¹H (rojo) y RMN-¹³C (azul) del compuesto **6** en ppm.

El mecanismo que se propone contempla que el primer paso consista en la activación del carbonilo del aldehído, por formación de un enlace de hidrógeno a través del situado sobre el carbono 2 de la parte carbocatiónica del LI, seguido de ataque del enol del compuesto, cuya formación es asistida por el mismo fenómeno de enlace con el catión del LI, enol que actúa como nucleófilo para dar el correspondiente compuesto carbonílico α,β -insaturado intermedio, tras una reacción de deshidratación (condensación de Knoevenagel). La propuesta de formación del puente de hidrógeno entre el catión del LI y el compuesto carbonílico para la activación del mismo viene avalada por el hecho que se ha descrito que, en el caso de LI en los cuales el C-2 del anillo de imidazol se encuentra sustituido, no tienen lugar estas reacciones (Verdía, *et al.*, 2017). Asimismo, se ha puesto de manifiesto el importante papel que juega este tipo de interacción en las reacciones de Diels-Alder que emplean compuestos carbonílicos como dienófilos. Cuando se emplean LI en los que la parte catiónica es un sistema de 1,3-dialquilimidazolío se alteran sustancialmente los ratios de los aductos *endo* y *exo* (Aggarwal *et al.*, 2002).

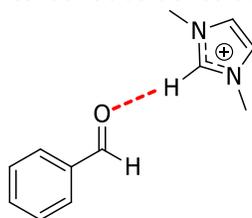


Fig. 15: Enlace de hidrógeno entre H-2 del catión 1,3-dimetilimidazolío y el oxígeno del grupo carbonilo del benzaldehído.

El segundo paso implica la adición conjugada de una segunda molécula de enol al compuesto carbonílico α,β -insaturado previamente formado (reacción tipo Michael) para, posteriormente, producirse una ciclación y a continuación una deshidratación para dar la unidad de 4H-pirano, generándose así los derivados xanténicos. Se muestra en la figura 16 la propuesta concreta para la preparación del compuesto **2**.

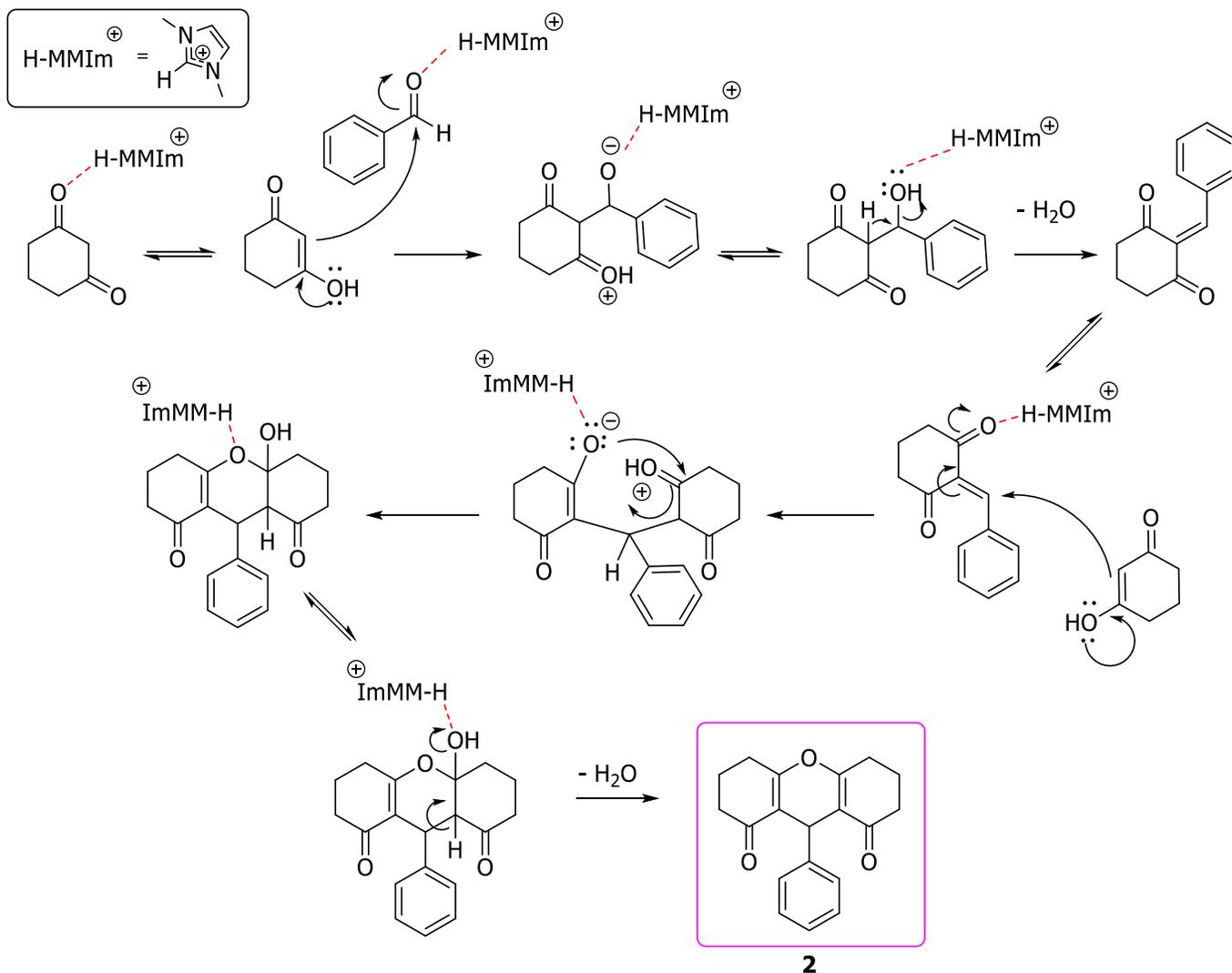


Fig. 16: Propuesta mecánica para la formación del derivado de xanteno **2** catalizada por el metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio.

En la figura 16 se resumen las síntesis de derivados de xanteno llevadas a cabo, atendiendo al mecanismo expuesto con detalle en la figura 17.

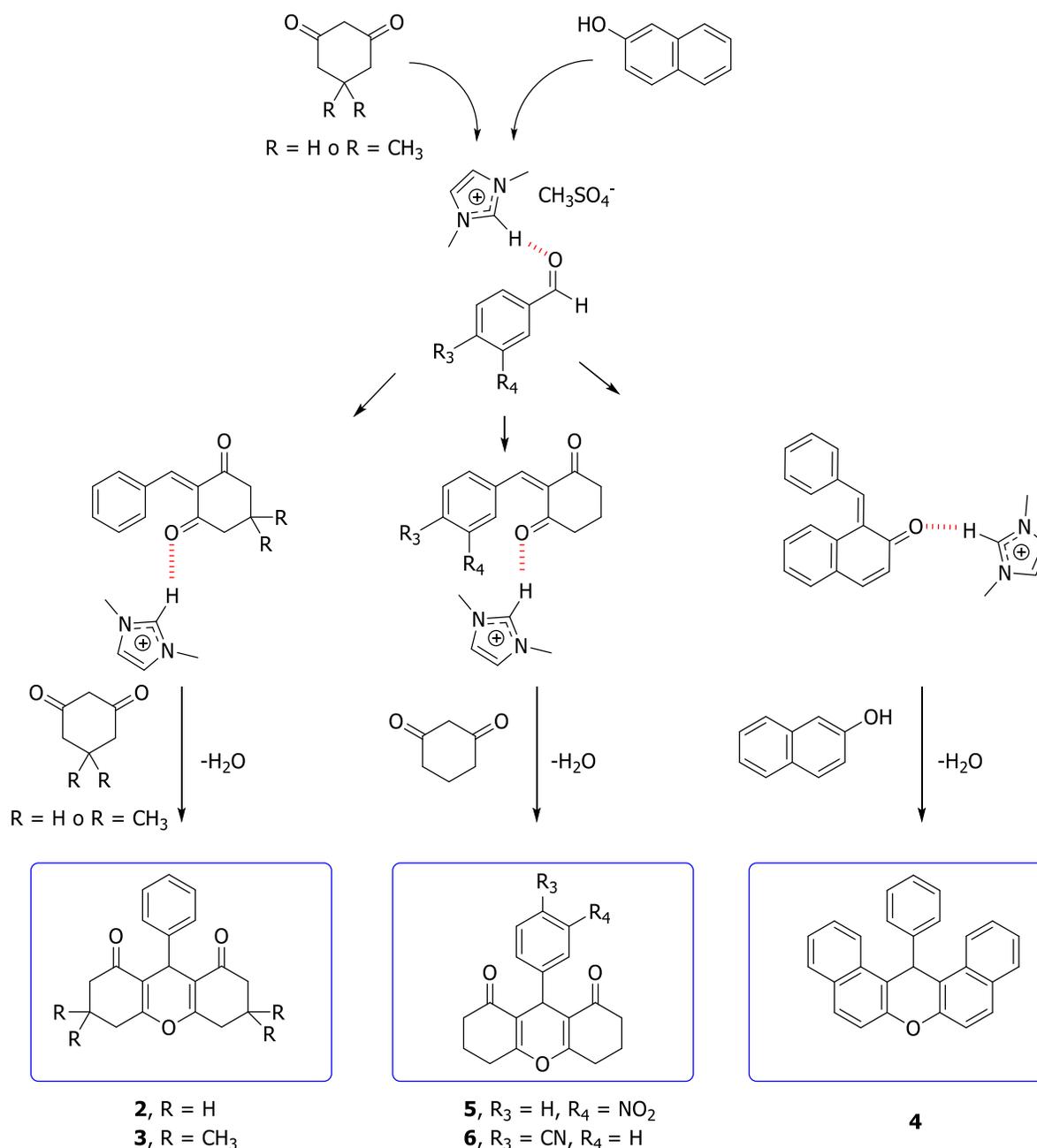


Fig. 17: Propuesta de ruta mecanística para la formación de los compuestos **2, 3, 4, 5 y 6**

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha comprobado la utilidad de un líquido iónico, metilsulfato de 1,3-dimetilimidazolio, como disolvente y catalizador verde, al lograrse con su concurso la síntesis de varios derivados de xanteno (**2, 3, 4, 5 y 6**). Los rendimientos fueron superiores al 90 % en la mayoría de los casos, con transformaciones realizadas con procedimientos sencillos y en condiciones respetuosas con el medio ambiente. Además, la purificación de los compuestos preparados fue posible, tras su aislamiento mediante una simple filtración a vacío

y posterior lavado de los compuestos sólidos obtenidos con agua fría mediante cristalización de etanol. Por tanto, las reacciones ocurren con gran economía atómica, se utiliza un líquido iónico como catalizador inocuo, se evita el uso de disolventes tóxicos y toda manipulación que no sea estrictamente necesaria; todo lo cual, redundando en una reducción de los costos de la preparación de los productos, así como en el impacto ambiental.

La sencillez del procedimiento descrito en el presente artículo lo hace idóneo para su inclusión en el currículo de estudiantes universitarios de diferentes titulaciones; concretamente, en la docencia práctica de asignaturas relacionadas con la química, lo que permitiría que se familiarizaran con los conceptos de la química verde y su trascendencia para el medio ambiente.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna por la ayuda prestada.

REFERENCIAS

- Aggarwal, A., Lancaster, N.L., Sethi, A.R. & Welton, T. (2002). The role of hydrogen bonding in controlling the selectivity of Diels–Alder reactions in room-temperature ionic liquids. *Green Chem.*, *4* (5), 517.
- Ahmad, M., King, T.A., Do-Kyeong, K., Cha, B.H. & Jongmin, L. (2002). Performance and photostability of xanthene and pyrromethene laser dyes in sol-gel phases. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, *35*, 1473-1476.
- Chaudhary, A. & Khurana, J. M., (2018). Advances in the Synthesis of Xanthenes: An Overview. *Current Organic Synthesis*, *15* (3), 341-369.
- Dzyuba, S.V., Kollar, K.D. & Sabnis, S.S. (2009). Synthesis of imidazolium Room-Temperature Ionic Liquids: exploring green chemistry paradigms in undergraduated organic chemistry laboratory. *J. Chem. Educ.*, *86* (7), 856-858.
- Forezi, L., Marra, R., de Carvalho da Silva, F. & Ferreira, V. (2017). Synthetic Strategies for Obtaining Xanthenes. *Current Organic Synthesis*. *14*, 929-951.
- Gumjegaonkar, M.B., Fegade, S.A. & Kolhe, R.C. (2018). Review on medicinal importance of xanthene derivatives. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, *8* (2), 319-328.
- Holbrey, J.D., Reichert, W.M., Swatloski, R.P., Broker, G.A., Pitner, W.R., Seddon, K.R., *et al.* (2002). Efficient, halide free synthesis of new, low cost ionic liquids: 1,3-dialkylimidazolium salts containing methyl- and ethyl-sulfate anions. *Green Chemistry* *4*, 407–413.
- Jain, N., Kumar, A., Chauhan, S. & Chauhan S.M.S. (2005). Chemical and biochemical transformations in ionic liquids. *Tetrahedron*, *61* (5), 1015-1060.
- Knight, C.G. & Stephens, T. (1989). Xanthene dye-labelled phosphatidylethanolamines as probes of interfacial pH. Studies in phospholipid vesicles. *Biochem. J.*, *258*, 683-687.
- Koel, M. (2005). Ionic liquids in chemical analysis. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, *35* (3), 177-192.
- Martins, M.A.P., Frizzo, C.P., Moreira, D.N., Zanatta, N. & Bonacorso, H.G. (2008). Ionic liquids in heterocyclic synthesis. *Chem. Rev.*, *108*, 2015-2050.
- Naidu, K.R.M., Krishna, B.S., Kumar, M.A., Arulselvan, P., Khalivulla, S.I. & Lasekan, O. (2012). Design, Synthesis and Antiviral Potential of 14-Aryl/Heteroaryl-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes Using an Efficient Polymer-Supported Catalyst. *Molecules*, *17*, 7543.

Shirini, F., Abedini, M., Seddighi, M., Jolodar, O.G., Safarpour, M., Langroodi N., *et al.* (2014). Introduction of a new bi-SO₃H ionic liquid based on 2,2'-bipyridine as a novel catalyst for the synthesis of various xanthene derivatives. *RSC Advances*, 4, 63526-63532.

Stark, A., Ott, D., Kralisch, D., Kreisel, G. & Ondruschka, B. (2010). Ionic Liquids and Green Chemistry: a Lab Experiment. *J. Chem. Educ.*, 87(2), 196-201.

Verdía, P., Santamarta, F. & Tojo, E. (2017). Synthesis of (3-mehoxycarbonyl)coumarin in an ionic liquid: an advanced undergraduate project for green chemistry. *J. Chem. Educ.* 94, 505-509.

