



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**OBTENCIÓN DE CUMARINAS MEDIANTE EL PROTOCOLO DE LA
QUÍMICA VERDE: MICROONDAS COMO FUENTE DE ACTIVACIÓN**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

ELEAZAR VÁZQUEZ ÁNGELES

**ASESORES: DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA
DRA. LEONOR REYES DOMÍNGUEZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉX. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la **Tesis**:

Obtención de cumarinas mediante el protocolo de la química verde: Microondas como fuente de activación

Que presenta el pasante: Eleazar Vázquez Ángeles
Con número de cuenta: 091117548 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
Cuautitlán Izcallí, Méx. a 22 de junio de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|---------------------|----------------------------------|--------------|
| PRESIDENTE | Dr. René Miranda Ruvalcaba | |
| VOCAL | Dr. Juan Manuel Aceves Hernández | |
| SECRETARIO | Dr. José Luis Arias Téllez | |
| 1er SUPLENTE | Q. Graciela Martínez Cruz | |
| 2do SUPLENTE | M.C. Judith García Arellanes | |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

AGRADECIMIENTOS

A mi querida mamá Virginia Ángeles Hernández por darme el regalo más importante: que es la vida, por cuidarme, amarme y sobre todo por creer en mí, aunque eres el ángel que me cuida desde el cielo, me haces tanta falta en la tierra, si solo Dios te hubiera dado un poco más de tiempo. . . .

A IQ Sandra Vázquez Ángeles, Por ser mi hermana, mi amiga, por creer en mí, apoyarme y protegerme por ser mi ejemplo, por enseñarme que debes perseguir tus sueños., Agradezco a Dios haberme dado una hermana como tú.

A mi asesora Dra. Lecner Reyes por su apoyo total para el presente trabajo por su paciencia y comprensión.

Al Dr. René Miranda Ruvalcaba por su apoyo y sus conocimientos compartidos.

A la FE SC. Cuautitlán por darme una profesión por hacer nacer en mí este amor a la química, por ser mi hogar, por darme una familia que son mis amigos, por darme los momentos más felices de mi vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por formarme como profesionista y ser humano, por darme una educación y una identidad. Por hacer realidad mi sueño de ser parte de nuestra máxima casa de estudios UNAM

De corazón azul y piel dorada por siempre. . . .

Goya Goya. Universidad.

ÍNDICE

| | Página |
|--|--------|
| GLOSARIO Y ACRÓNIMOS | 6 |
| 1.0.0 INTRODUCCIÓN | 7 |
| 2.0.0 ANTECEDENTES | 9 |
| 2.1.0 Ácido de Meldrum | 9 |
| 2.2.0 Grupo carbonilo | 10 |
| 2.2.1 Adición nucleofílica | 11 |
| 2.2.2 Condensación aldólica | 12 |
| 2.2.3 Condensación de Knoevenagel | 13 |
| 2.3.0 Reacciones cascada, o tándem | 14 |
| 2.4.0 Métodos para la obtención de cumarinas | 15 |
| 2.4.1 Síntesis de cumarinas condensación Pechmann | 15 |
| 2.4.2 Síntesis de cumarinas por reacción de Wittig | 16 |
| 2.4.3 Síntesis de cumarinas por reacción de fenoles con ácido de Meldrum | 16 |
| 2.4.4 Síntesis de cumarinas por reacción de fenoles con acetilenos catalizada por paladio. | 16 |
| 2.5.0 Química Verde | 17 |
| 2.5.1 La microescala | 19 |
| 2.5.2 Eficiencia atómica | 19 |
| 2.6.0 Espectro electromagnético | 19 |
| 2.7.0 Microondas | 20 |
| 2.7.1 Síntesis asistida por microondas | 22 |
| 2.7.2 Historia del uso de microondas en reacciones químicas | 22 |
| 2.7.3 Aspectos de seguridad | 23 |
| 2.7.4 Aplicaciones | 23 |
| 2.8.0 Reacciones sin disolvente | 24 |
| 2.9.0 Resonancia magnética nuclear (RMN) | 25 |
| 3.0.0 OBJETIVOS | 29 |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| 3.1.0 | Generales | 29 |
| 3.2.0 | Particulares | 29 |
| 4.0.0 | HIPÓTESIS | 29 |
| 5.0.0 | PARTE EXPERIMENTAL | 30 |
| 5.1.0 | Reactivos y equipo | 30 |
| 5.2.0 | Metodología | 31 |
| 6.0.0 | RESULTADOS | 34 |
| 6.1.0 | Datos espectroscópicos | 36 |
| 7.0.0 | DISCUSION DE RESULTADOS | 40 |
| 8.0.0 | CONCLUSIONES | 47 |
| 9.0.0 | APÉNDICE | 48 |
| 10.0.0 | REFERENCIAS | 55 |

GLOSARIO Y ACRÓNIMOS

| | |
|--------------------------|--|
| °C | Grados Celsius |
| CCF | Cromatografía de capa fina |
| DCI₃ | Cloroformo deuterado |
| COSY | Correlation spectroscopy |
| d | Señal doble (doblete) |
| DMSO_{d6} | Dimetilsulfóxido deuterado |
| HMBC | Heteronuclear Múltiple Bond Coherence |
| HMQC | Heteronuclear Múltiple Quantum Coherence |
| Hz | Hertzio |
| J | Constante de acoplamiento en Hz |
| Km | Kilómetros |
| m | Metros |
| M | Señal múltiple |
| MHz | Mega hertzios |
| nm | Nanómetros |
| Pf | Punto de fusión |
| pKa | -Log de la constante de acidez |
| ppm | Partes por millón |
| rf | Radio frecuencia |
| δ | Desplazamiento químico |
| mmol | Milimol |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| t | Señal triple (tripleto) |
| TMS | Tetrametilsilano |
| s | Señal sencilla (sínqulete) |
| UV | Ultravioleta |

1.0.0 INTRODUCCIÓN

Con el nombre de cumarinas se conoce a un grupo muy amplio de principios activos fenólicos que se encuentran en algunas plantas y tienen en común la estructura química de *2H-1-benzopirán-2-ona*⁽¹⁾ (Figura 1).

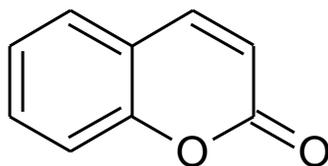


Figura 1. *2H-1-benzopirán-2-ona*

Los estudios de aislamiento, síntesis y análisis biológico de este tipo de estructuras se incrementó en los últimos años, debido a la variedad de propiedades farmacológicas, las cuales dependen del patrón de sustitución, que tengan estos compuestos.⁽²⁾ Entre sus principales propiedades ya confirmadas se encuentran:

- a) Aromatizante
- b) Tienen propiedades vitamínicas, disminuyen la permeabilidad capilar y aumentan la resistencia de las paredes de capilares (protegen la fragilidad capilar y actúan como tónico venoso).
- c) Las furanocumarinas son foto sensibilizadoras de la piel.
- d) Las piranocumarinas tienen acción antiespasmódica y vasodilatadora de coronarias
- e) Algunas tienen propiedades sedantes, como la angelicina.
- f) Pueden tener propiedades hipnóticas
- g) Propiedades estrogénicas
- h) Acción antiinflamatoria
- i) Acción antibacteriana
- j) Acción hipotérmica
- k) Acción analgésica

l) Acción anticoagulante

m) Reconocimiento de algunas drogas (mana, solanaceas, castaño de indias)

(3)

En plantas, se localizan en las semillas, frutos, flores, raíces, hojas, y tallos, aunque la mayor concentración se encuentra en general en frutos y flores

Las cumarinas se clasifican en:

a) Hidroxicumarinas

b) Cumarinas preniladas: que contienen cadenas isoprénicas

c) Furanocumarinas: que contienen un anillo de furano condensado

d) Piranocumarinas: que contienen un anillo pirano condensado

e) Dicumarinas

f) Cumarinas sustituidas (4)

Algunos ejemplos son la cumarinas 1 y 2 (5) que forman parte de la estructura molecular de múltiples productos naturales, como por ejemplo, los alcaloides chimaninas y el alcaloide cuspareina, (Figura 2), aislados de la corteza de los árboles del género galipes.

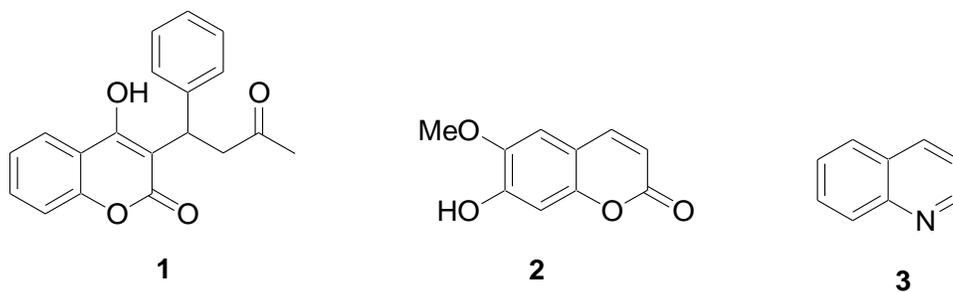


Figura 2. Chimaninas y cuspareina.

Existen diversos procesos sintéticos para obtener derivados cumarínicos. (7) Sin embargo, en la actualidad una metodología que pone a la síntesis a la vanguardia en la investigación química, es la síntesis orgánica asistida por microondas. La energía de microondas puede ofrecer numerosos beneficios para el ejercicio de

síntesis de compuestos orgánicos como la reducción de la contaminación, el aumento de las tasas de reacción, mejoras de rendimiento y menos utilización de solventes.

En el presente trabajo se propone un método alternativo, al térmico clásico de síntesis de cumarinas, utilizando microondas como fuente de activación, en ausencia total de catalizadores y una cantidad mínima (5 ml) de etanol como disolvente, bajo estas condiciones se obtuvieron diferentes cumarinas (Tabla 1). Con rendimientos superiores al 70 % y hasta un 85 % (Tabla 2). Los rendimientos fueron comparables con los métodos clásicos de síntesis de cumarinas con la ventaja de que solo se necesita 5 min de irradiación lo que difiere enormemente con el tiempo requerido por métodos clásicos de síntesis de cumarinas mayores a 2 horas y el ahorro de energía que esto representa.

Obteniéndose un método eficiente, con buen rendimiento de producto y ecoamigable, cumpliendo el protocolo de la química verde.

2.0.0 ANTECEDENTES

2.1.0 ÁCIDO DE MELDRUM

El ácido de Meldrum es la 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, el compuesto fue descubierto en 1908 por A. N. Meldrum (Figura 3) y es preparado por reacción de ácido malónico con acetona en anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico. Entre sus propiedades físicas están: su masa molar de 144.1253 g/mol, tiene un punto de fusión de 94-96 °C, presenta un valor de $pK_a = 5.1$. El ácido de Meldrum es un compuesto que por sus propiedades químicas ha sido utilizado como reactivo para la síntesis de numerosos productos con actividad biológica.

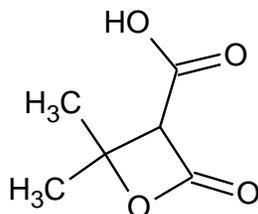
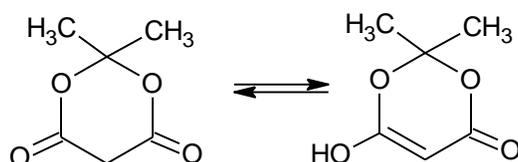


Figura 3. Estructura propuesta por Meldrum 1908

Davidson y Bernhard en 1948, proponen que la estructura correcta para el compuesto obtenido por Meldrum es 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, el cual se encuentra en equilibrio tautomérico, (Esquema 1), explicando el fuerte carácter ácido que presentan los hidrógenos alfa del metileno situado entre los dos grupos carbonilo.

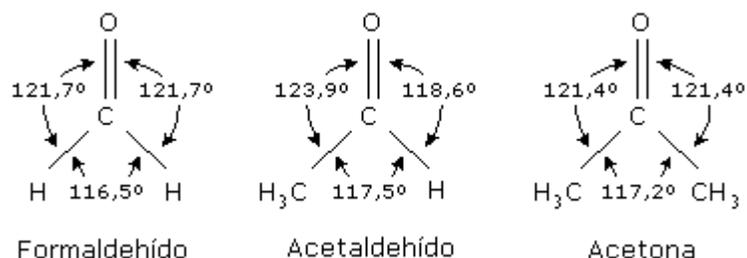


Esquema 1. Equilibrio tautomérico propuesto por David y Bernhard

2.2.0 GRUPO CARBONILO

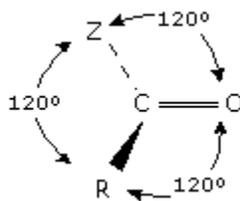
El grupo carbonilo caracterizado por un doble enlace carbono-oxígeno se encuentra presente en una variedad de grupos funcionales entre los cuales se cuentan: aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y ésteres.

El átomo de carbono del grupo carbonilo posee hibridación sp^2 , de esta forma, éste y los tres átomos unidos a él, se encuentran en el mismo plano. Los ángulos de enlace entre los tres átomos enlazados son de 120° y forman una estructura trigonal plana. (Esquema 2).



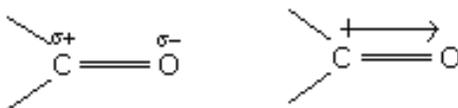
Esquema 2. Ángulos y estructura del grupo carbonilo

Dos aspectos notables del grupo carbonilo son su geometría y su polaridad. El grupo carbonilo y los átomos unidos a él se disponen en el mismo plano. ⁽⁸⁾ (Esquema 3).



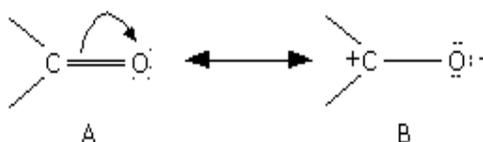
Esquema 3. Geometría y polaridad del grupo carbonilo

Debido a la alta electronegatividad del oxígeno, la densidad electrónica en ambos componentes del doble enlace C=O está desplazada hacia el oxígeno. El grupo carbonilo está polarizado de manera que el carbono es parcialmente positivo y el oxígeno es parcialmente negativo. (Esquema 4).



Esquema 4. Cargas parciales del grupo carbonilo

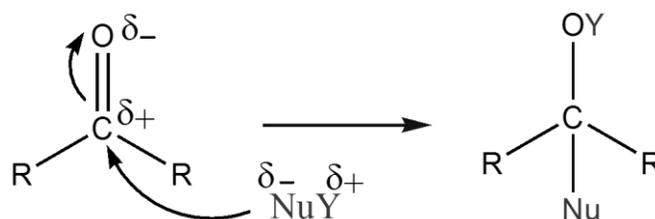
En términos de resonancia, la deslocalización electrónica del grupo carbonilo se representa por las contribuciones de dos formas principales de resonancia. (Esquema 5)



Esquema 5. Estructuras de resonancia del grupo carbonilo

2.2.1 ADICIÓN NUCLEOFÍLICA:

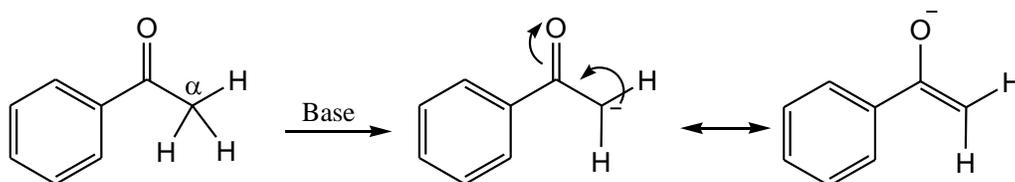
La reactividad de los aldehídos y cetonas se origina esencialmente en la estructura del grupo carbonilo que al estar constituido por un enlace polar se comporta como electrófilo el núcleo de carbono con carga parcial positiva. La insaturación del enlace carbono-oxígeno, el cual está polarizado y permite la adición de un nucleófilo, (Esquema 6).



Esquema 6. Adición Nucleofílica

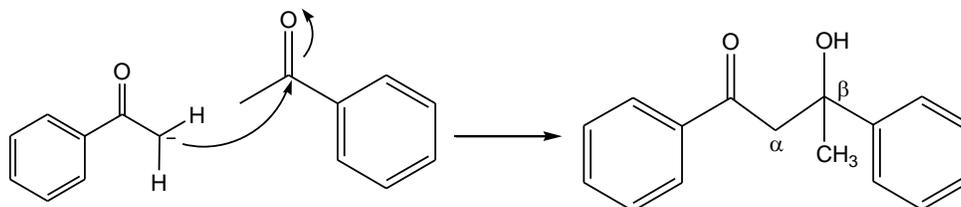
2.2.2 CONDENSACIÓN ALDÓLICA:

Entre los compuestos carbonílicos, los aldehídos y cetonas se comportan químicamente de manera similar y por ello se estudian de manera paralela. Una de las reacciones clásicas de aldehídos y cetonas aplicada industrialmente es la reacción de condensación aldólica ⁽⁸⁾ que se fundamenta no sólo en la electrofilicidad del grupo carbonilo, sino en la presencia de hidrógenos alfa, en el carbono alfa debido al efecto de resonancia del enolato generado. El ejemplo muestra la formación del enolato para la acetofenona (1-feniletanona.), (Esquema 7)



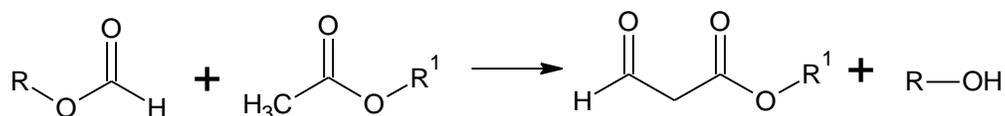
Esquema 7. Formación del enolato

La nucleofilicidad del carbanión generado junto a la ya mencionada electrofilicidad del carbono carbonílico, permite que ocurra la unión entre dos núcleos de carbono y se de la reacción de condensación de dos moléculas de aldehído o cetona para generar un producto β -hidroxicarbonilo conocido como aldol. (Esquema 8).



Esquema 8. Adición nucleofílica

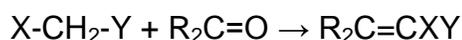
Este tipo de condensación no es exclusiva de aldehídos y cetonas presentándose también en los ésteres la función carbonilo, es un electrófilo aún más eficiente por el efecto inductivo electro atrayente de los núcleos de oxígeno. En el caso de los ésteres el producto no es un aldol sino un compuesto β -cetoéster, debido a que en el proceso de condensación ocurre la eliminación de un grupo alcoxi (RO-). A este tipo de condensación se le conoce como condensación de Claisen.⁽⁸⁾ (Esquema 9).



Esquema 9. Condensación de Claisen

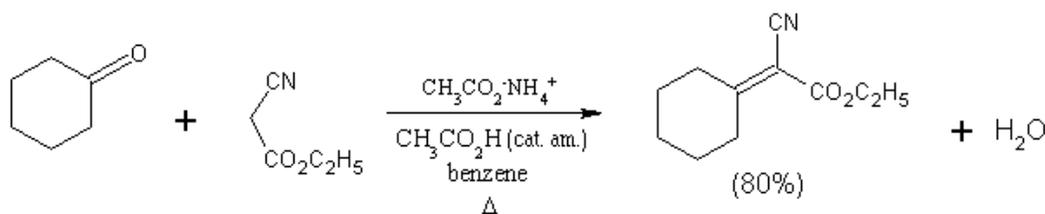
2.2.3 CONDENSACIÓN O REACCIÓN DE KNOEVENAGEL

La condensación o reacción de Knoevenagel:⁽⁹⁾ es una reacción química en la que se produce la adición nucleófila sobre el carbonilo, de un aldehído o cetona, de un carbono activado (ácido) situado entre dos grupos aceptores de electrones por resonancia, por ejemplo un compuesto β -dicarbonílico, seguida por una deshidratación (pérdida de una molécula de agua), en lo que sería globalmente una reacción de tipo condensación aldólica, obteniéndose un producto α , β -insaturado. (Esquema 10).



Donde los grupos electroaceptores X e Y pueden ser CN, COOR, COOH.

La reacción es catalizada por una amina, en la forma de hidrocloreuro o acetato de la misma (Esquema 10).



Esquema 10. Condensación de Knoevenagel

En general, el papel como catalizador de la amina, a pesar de su relativa debilidad como base, es el de desprotonar el metileno activo (ácido) para generar el enolato.

2.3.0 REACCIONES EN CASCADA O TÁNDEM

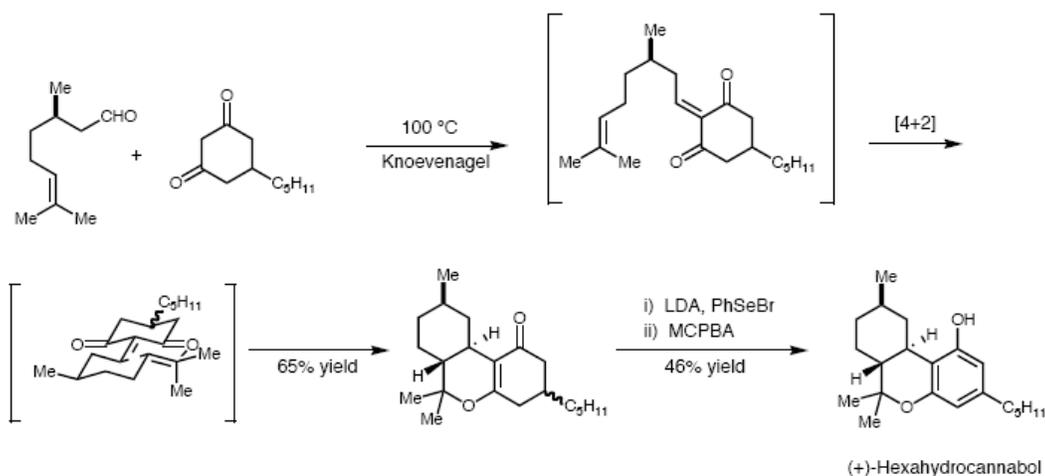
Una reacción en cascada o reacción en tándem es una serie consecutiva intramolecular, en la que varios enlaces se forman en secuencia sin aislar las sustancias intermedias, permiten síntesis orgánicas de moléculas complejas cíclicas a partir de un precursor acíclico.⁽⁹⁾

Las ventajas principales de una reacción en cascada son: la reacción es a menudo rápida debido a su naturaleza intramolecular, son reacciones regularmente limpias y cumplen con el principio de economía atómica de la química verde.

Hay muchas secuencias de reacciones tándem, que agrupan a casi cualquier tipo de reacciones las cuales se llevan a cabo bajo las mismas condiciones. Las reacciones tándem son típicamente clasificadas por el mecanismo de cada paso.

Ejemplos de estas son:

a) Reacción tándem Knoevenagel / Diels-Alder. (Esquema 11).



Esquema 11. Reacción de Knoevenagel.

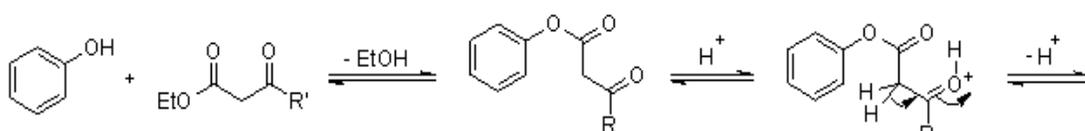
2.4.0 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE CUMARINAS

Las cumarinas se pueden sintetizar mediante métodos de ciclación, entre un compuesto 1,3-dicarbonílico y un compuesto fenólico sustituido, esta ciclación se lleva a cabo en presencia de un ácido de Bronsted y Lewis lo que permite obtener cumarinas funcionalizadas, los métodos de síntesis más comunes son:

2.4.1 SÍNTESIS DE CUMARINAS POR CONDENSACIÓN DE VON PECHMANN

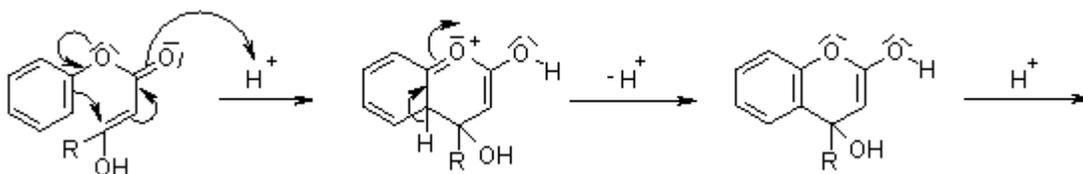
La condensación de Von Pechmann: permite la síntesis de cumarinas por reacción de fenoles con β -cetoésteres.

La reacción se lleva a cabo con un ácido fuerte de Bronsted como ácido metano sulfónico o un ácido de Lewis como el $AlCl_3$. El ácido cataliza la transesterificación, así como la tautomerización ceto-enol: (Esquema 12).



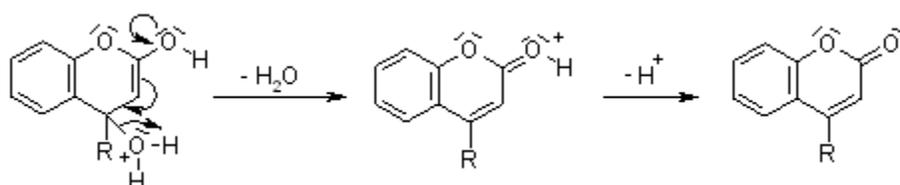
Esquema 12

Una adición de Michael conduce a la formación del esqueleto cumarinas. Esta adición es seguida por rearomatización (Esquema 13).



Esquema 13

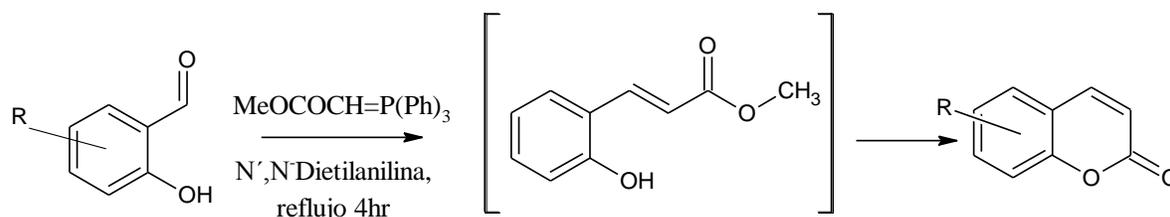
La posterior eliminación del agua da el producto ⁽¹⁰⁾ (Esquema 14).



Esquema 14.

2.4.2 SÍNTESIS DE CUMARINAS POR REACCIÓN DE WITTIG

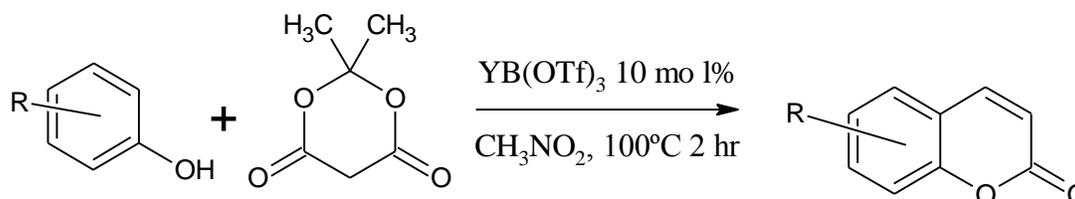
Distintos *o*-hidroxibenzaldehydos con trifenilfosfa(metoxicarbonil)metiliden en presencia de *N,N*-dietilamina a una temperatura de 210 a 215 °C, da como resultado un éster cinámico, el cual se cicla hacia las correspondientes cumarinas no sustituidas. ⁽¹⁰⁾ (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis vía Wittig

2.4.3 SÍNTESIS DE CUMARINAS POR REACCIÓN DE FENOLES CON ÁCIDO DE MELDRUM

A través de una reacción de ciclación de Friedel-Crafts catalizada por iterbio, dando como resultado un rendimiento de 70 a 80%. ⁽¹¹⁾ (Esquema 16).

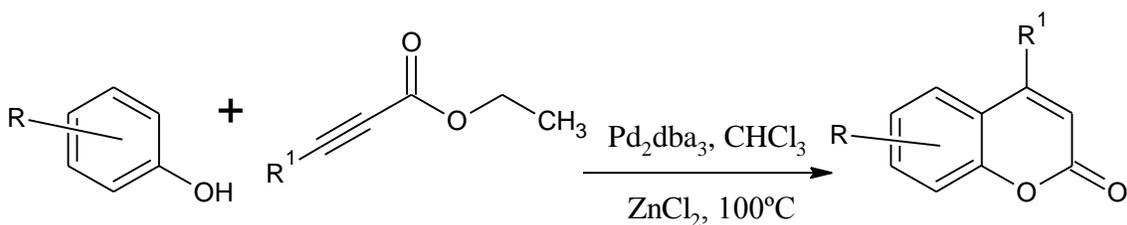


Esquema 16. Síntesis de cumarinas por reacción de fenoles con ácido de Meldrum

2.4.4 SÍNTESIS DE CUMARINAS POR REACCIÓN DE FENOLES CON ACETILENOS CATALIZADA POR PALADIO.

A partir de un fenol sustituido reaccionando con propionato de etilo en presencia de 2.5 al 10 % en mol de $(\text{dba})_3\text{Pd}_2\text{CHCl}_3$ como catalizador y una base a 25 °C, dando como resultado rendimientos del 40 al 88 % de cumarinas. ⁽¹²⁾ (Esquema

17).



Esquema 17. Síntesis de cumarinas por reacción de fenoles con acetilenesteres catalizada por paladio.

En todos los métodos de síntesis clásicos para la obtención de cumarinas podemos observar la gran cantidad de reactivos y disolventes utilizados, así como las condiciones de reacción severas, además de la utilización de catalizadores metálicos que resultan caros, difíciles de conseguir y manipular debido a su inestabilidad.

Además algunos de los disolventes usados resultan peligrosos a la salud como el CHCl₃ que es cancerígeno, mutagénico.

2.5.0 QUÍMICA VERDE

La **Química verde** (también llamada **Química sostenible**), se crea en Estados Unidos, en 1997, el Green Chemistry Institute (Instituto de Química Verde). Consiste en una filosofía química dirigida hacia el diseño de productos y procesos químicos que implica la reducción o eliminación de productos químicos peligrosos (para los materiales, las personas y el ambiente) ⁽¹⁰⁾

Además de proponer la innovación en la química con beneficios económicos y ambientales, fomenta la interdisciplina, ya que incorpora aspectos de ingeniería, biología, economía y ética. ⁽¹³⁾

Los doce principios de la química verde ⁽¹⁴⁾ fueron propuestos por Anastas y Warner en 1998 y sirven de guía para el desarrollo de más productos y procesos amigables con el ambiente. Concretamente, estos principios son:

- ❖ *Prevención*: es mejor prevenir la formación de residuos que "tratarlos" una vez creados.
- ❖ *Economía de átomos*: diseñar métodos que maximicen la utilización de todos los materiales desde el inicio hasta el final del proceso.
- ❖ *Síntesis químicas menos peligrosas*: los métodos deben diseñarse de tal manera que se utilicen y generen sustancias con poca o nula toxicidad para la salud y el ambiente.
- ❖ *Diseño de productos químicos seguros*: diseñar productos que funcionen y no sean tóxicos.
- ❖ *Uso de solventes*: debe discontinuarse su uso cuando sea posible y si no lo es, procurar que sean inocuos.
- ❖ *Diseño de procesos energéticos eficientes*: el uso de energía en los procesos químicos impacta en el ambiente y la economía. Deben buscarse métodos que se lleven a cabo a temperatura y presión normales.
- ❖ *Uso de materiales renovables*: fomentar su utilización cuando sea técnica y económicamente practicable.
- ❖ *Reducción de derivados*: realizar modificaciones en los procesos con el fin de disminuir el empleo de reactivos adicionales.
- ❖ *Catalizadores*: favorecer el empleo de catalizadores selectivos.
- ❖ *Diseño de degradación de productos*: que al término de su función, los productos se degraden y no contaminen.
- ❖ *Metodologías en tiempo real para prevenir la contaminación*: llevar a cabo el monitoreo del proceso y control de la formación de contaminantes.
- ❖ *Química segura para prevenir accidentes*: seleccionar sustancias que disminuyan el riesgo de accidentes, explosiones y fuego.

Estos principios pueden resumirse en aspectos tan importantes como: disminución o el no uso de solventes, separaciones, energía y disminución de residuos.

En resumen

La Química Verde es:

- Lógica desde el punto de vista científico
- Más segura que los procesos convencionales

- De menor costo
- Compatible con un desarrollo sostenible

2.5.1 LA MICRO ESCALA

La micro escala en química es una técnica que se basa en el respeto al ambiente, en la prevención de la contaminación acompañada por el uso de material de vidrio pequeño, la significativa reducción de reactivos y, por consiguiente, de desechos. Entre sus grandes ventajas podemos mencionar la disminución en el riesgo de accidentes en el laboratorio, debido a la reducción de cantidades de reactivos utilizados. Además, al reducirse los costos de operación en el laboratorio, permite ampliar las alternativas de reactivos utilizados. ⁽¹⁵⁾

2.5.2 EFICIENCIA ATÓMICA

Los procesos sintéticos deben ser **átomo eficientes**, esto es, que la mayor parte de la masa de los reactivos quede incorporada en la masa de los productos. Además, los reactivos deberán ser lo más simples como sea posible. Se han propuesto varias maneras de cuantificar qué tan verde es un proceso, como por ejemplo midiendo su eficiencia atómica. ⁽¹⁶⁾.

La economía atómica se define por la siguiente relación. (Ecuación 1)

$$\text{Porcentaje de economía atómica} = \frac{\text{Peso molecular del producto}}{\text{Peso molecular de los reactivos}} \times 100$$

Ecuación 1. Eficiencia atómica.

2.6.0 ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

La región de microondas del espectro electromagnético está asociada a longitudes de onda desde 1 cm hasta 1 m. Las longitudes de onda entre 1 y 25 cm se usan

en las transmisiones de radar y las restantes para telecomunicaciones. (Figura 4).

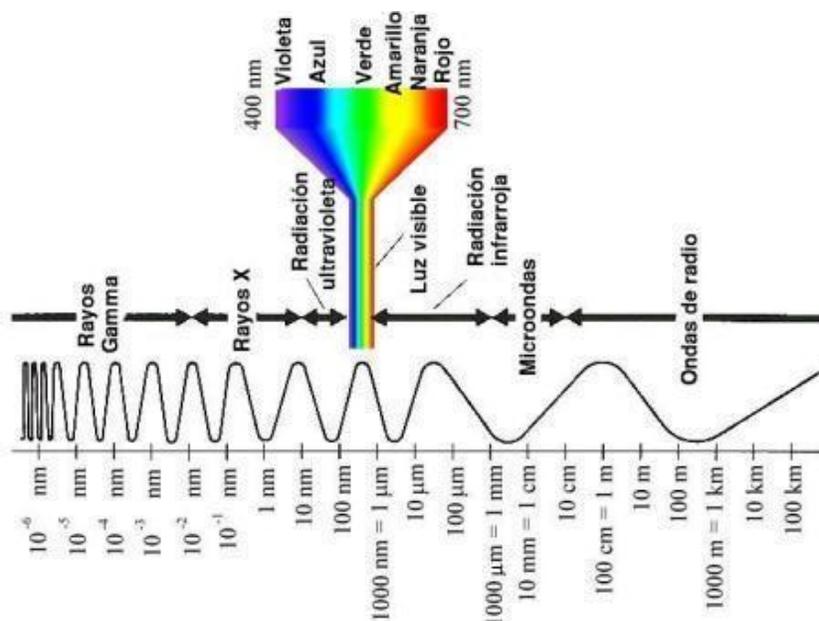


Figura 4. Radiaciones Electromagnéticas.

Para las aplicaciones comerciales y para la química la frecuencia está regulada en 2450 MHz. ⁽¹⁷⁾

2.7.0 MICROONDAS

La irradiación con microondas es un método alternativo para dar energía térmica a una reacción. La calefacción dieléctrica mediante microondas utiliza la posibilidad que tienen algunos sólidos o líquidos para transformar la energía electromagnética en calor ⁽¹⁷⁾. En el calentamiento convencional, la muestra es activada lentamente mediante una fuente de calor externa (manta calefactora, placa eléctrica, mechero) de tal forma que el calor llega a la muestra atravesando las paredes del recipiente calentándose primero la muestra que se encuentra en contacto con las paredes del recipiente y transfiriéndose después el calor por convección desde

esta parte de la muestra al resto de la misma. Sin embargo, bajo activación por microondas, la radiación incide directamente en todo el volumen de la misma consiguiendo un calentamiento interno al impactar directamente la energía de microondas con las moléculas presentes en el medio de reacción. Así el gradiente de temperatura originado en el volumen de la muestra sometido a la radiación de microondas es inverso al que se origina por calentamiento térmico convencional (Figura 5).

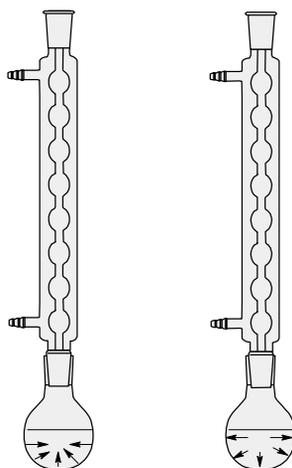


Figura 5. Calentamiento térmico clásico y por microondas

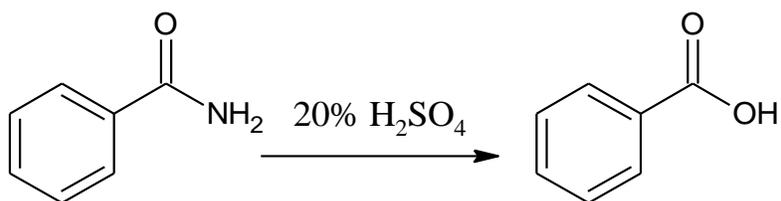
La radiación de microondas es selectiva ya que sólo es absorbida por los compuestos polares, por lo que en una mezcla podría absorberse y por ello activarse selectivamente uno de los componentes. Sin embargo cuando se aumenta la energía interna de un sistema, esta se distribuye en energías de tipo traslacional, rotacional o vibracional independientemente del modo de calefacción usado. Por ello no cabe esperar diferencias cinéticas entre reacciones calentadas mediante microondas o calentamiento clásico si la temperatura es conocida y la disolución es homogénea. Es evidente la utilidad de esta técnica para mejorar numerosos procesos o para modificar la quimio-, regio- o estereoselectividad. Estos cambios parecen estar basados en muchos casos en la velocidad de calefacción bajo microondas, no accesible por calefacción clásica. ⁽⁶⁾

2.7.1 SÍNTESIS ASISTIDA POR MICROONDAS

La energía de microondas ofrece numerosos beneficios para el ejercicio de síntesis de compuestos orgánicos, como la reducción de la contaminación, el aumento de las tasas de reacción, mejoras de rendimiento, y menos o nula utilización de solventes. ⁽¹⁸⁾

2.7.2 HISTORIA DEL USO DE MICROONDAS EN REACCIONES QUÍMICAS:

La aplicación de irradiación de microondas en síntesis orgánica ha sido un éxito en los últimos años, desde la utilización de simples hornos domésticos para acelerar las reacciones químicas, la primera reacción empleando microondas fue presentada por primera vez a mediados de los años 80s. Consistió en la hidrólisis de benzamida en medio ácido ⁽¹⁹⁾ comparando los resultados entre la irradiación con microondas y el calentamiento clásico se observó que los resultados fueron óptimos ya que con el calentamiento clásico se requería una hora y la utilización de ácido sulfúrico, para generar un rendimiento de 90 %, mientras que con microondas solo se requerían 10 minutos obteniendo un rendimiento del 99 %. ⁽¹⁹⁾ (Esquema 18).



Esquema 18. Primera reacción hecha con microondas.

Una de las mayores desventajas de la utilización de hornos domésticos para tareas científicas es la pérdida de control de las reacciones, junto con la dificultad de obtener buenos resultados ya que no brinda información particular alguna, no hay agitación no se tiene un control de la temperatura y la presión, siendo esos

los parámetros principales a controlar en un reactor ⁽¹⁹⁾

En el caso de un microondas químico: una de las limitantes es el tamaño de la cavidad de reacción, los instrumentos de “**simple mode**” (modo simple) han sido utilizados principalmente para la optimización de reacciones y el desarrollo de métodos en microescala. Los tiempos de reacción más cortos hacen que sean aplicables en muchos procesos de síntesis de compuestos sensibles a la temperatura. ⁽¹⁹⁾

2.7.3 ASPECTOS DE SEGURIDAD

Una de las mayores preocupaciones de la química asistida con microondas es la seguridad del usuario en caso de reacciones espontáneas e imprevistas.

El manejo de sustancias químicas en el campo de las microondas, es siempre un riesgo, se tiene que estar al tanto de que las consecuencias, en caso de proceder de forma impredecible, son tremendamente intensificadas en grandes escalas.

Para minimizar la incidencia de reacciones inesperadas, es muy importante que se lleve a cabo una prudente planificación del experimento, más aún si la reacción no ha sido realizada en micro escala previamente.

Reactivos particularmente críticos que requieran precauciones incluso en condiciones convencionales, tales como azidas o nitro-compuestos o solventes como éter, que ocasionalmente forman intermedios explosivos, deben ser evitados en reacciones con microondas. ⁽²⁰⁾

2.7.4 APLICACIONES

Las principales aplicaciones de las microondas en la química pueden resumirse en:

- a) Digestión con microondas para el análisis elemental.
- b) Extracción asistida por microondas.
- c) Desorción de sólidos.
- d) Descontaminación y recuperación de suelos.
- e) Recuperación de petróleo.

- f) Reducción de emisiones de SO₂ y óxidos de nitrógeno.
- g) Vitrificación de basura radiactiva. Aplicaciones en catálisis, síntesis de compuestos organometálicos y de coordinación, síntesis de materiales cerámicos, síntesis inorgánica, orgánica y de polímeros. ⁽²⁰⁾

2.8.0 REACCIONES SIN DISOLVENTE

Dentro de las técnicas no convencionales se encuentran las reacciones sin disolvente, estas no hacen uso de los disolventes orgánicos volátiles, lo cual es una novedosa técnica cuya investigación ha crecido notablemente durante los últimos 10 años. Sus principales ventajas son la simplicidad de la síntesis, el ahorro de energía, de disolventes y una reducción en la peligrosidad y toxicidad.

Uno de los principios de la Química Verde implica eliminar o bien reemplazar los disolventes orgánicos por el agua o por fluidos supercríticos, en particular el dióxido de carbono (CO₂). Este no sólo se ha utilizado como disolvente en la industria de la limpieza en seco (tintorerías) sino que en general el CO₂ puede sustituir a los disolventes clorados. Sin embargo, el agua es el principal disolvente de elección en la síntesis no covalente y su uso se ha incrementado en la síntesis covalente ⁽²¹⁾

En cuanto a la posibilidad de llevar a cabo las reacciones químicas sin utilizar disolventes, considerando una reacción de segundo orden, en la que los reactivos A y B interaccionan entre sí para formar el producto D. (Ecuación 2).



Ecuación 2. Reacción de segundo orden

La expresión de rapidez de esta reacción de segundo orden es: (Ecuación 3).

$$\text{Rapidez} = - \frac{d [A]}{dt} k [A] [B]$$

Ecuación 3. Ecuación de rapidez.

Representa cómo influye en la rapidez de la reacción, la concentración de los reactivos en el paso lento determinante de la rapidez de dicha reacción. Si la concentración se incrementa, la rapidez de la reacción también se incrementa. Si

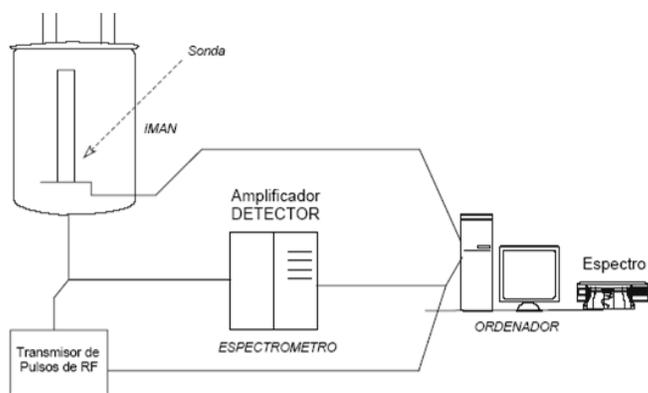
se elimina el uso del disolvente, la concentración será la más alta posible y por lo tanto la rapidez de la transformación de los reactivos en el producto también será la máxima posible eliminando el uso del disolvente (como una sustancia auxiliar) en muchas reacciones de segundo orden, con lo que se ha conseguido llevar a cabo las reacciones a temperatura ambiente y en tiempos de reacción cortos ⁽²¹⁾.

Las reacciones sólido-sólido o sólido-gas normalmente requieren de una activación, bien sea por radiación de microondas o fotolítica o térmicamente alcanzando los puntos de fusión de los reactivos y productos. Esta nueva estrategia no sólo implica la reducción de disolventes orgánicos, sino que también conlleva un ahorro de pasos, como las cromatografías, extracciones, recristalizaciones o destilaciones, así como un ahorro energético.

2.9.0 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica no destructiva que permite el análisis de compuestos orgánicos y algunos inorgánicos. Por medio de ella se puede deducir la identidad de la gran mayoría de compuestos orgánicos conocidos y desconocidos. Tan sólo se necesitan unos cuantos miligramos de sustancia para realizar un análisis. Por su versatilidad y la riqueza de la información que produce, es la técnica más usada en la identificación de nuevos compuestos orgánicos.

Los espectrómetros de resonancia magnética nuclear (RMN) permiten medir la absorción de energía de los núcleos ^1H , ^{13}C y de otros elementos. Estos instrumentos generan campos magnéticos muy fuertes e irradian a la muestra con radiación electromagnética. (Esquema 19).



Esquema 19. Espectrómetro RMN.

En ausencia de campo magnético los momentos magnéticos de los protones de una muestra se orientan al azar, al aplicar un campo magnético los protones pueden asumir dos orientaciones a favor o en contra del campo magnético, estando a favor su energía es menor que estando en contra del campo magnético. (Figura 6).

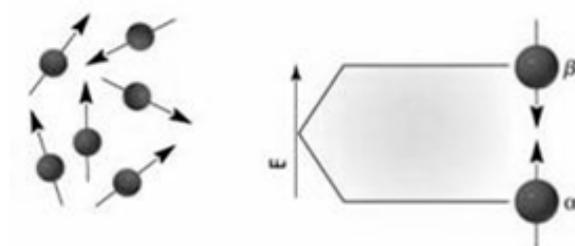


Figura 6. Orientación aplicando un campo magnético.

Espectros de protón

El espectro que se genera a partir de los núcleos de hidrógeno es conocido como espectro de resonancia magnética de protones (RMN ^1H). La fuerza del campo magnético se mide en la parte inferior del espectro sobre una escala de desplazamiento (δ) en unidades de partes por millón (ppm). Se dice que una señal que se encuentra a la izquierda ocurre a un campo bajo y a la derecha a un campo alto. ⁽²²⁾ (Figura 7).

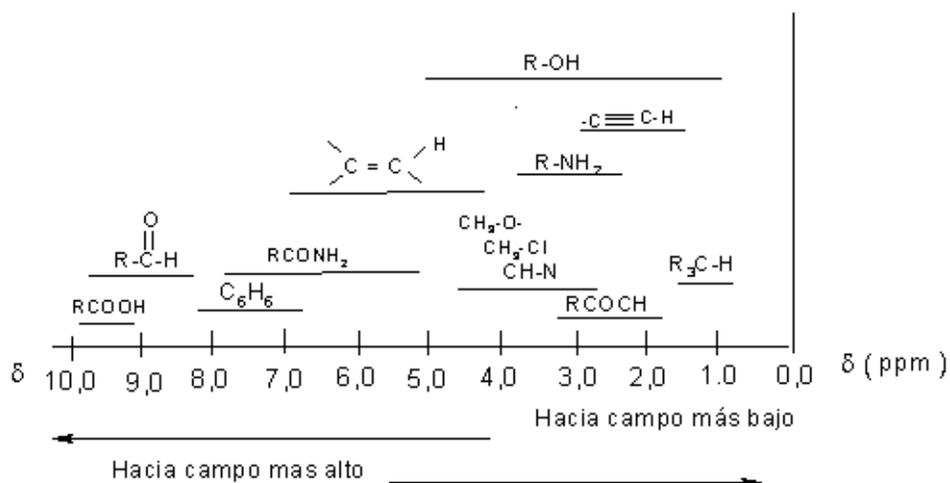


Figura 7. Fuerza de campo magnético.

La primera característica que se nota, es el número de señales en el espectro y el número de átomos de hidrogeno debido a los diferentes ambientes químicos y magnéticos que tienen cada uno. A continuación se debe examinar la magnitud de los picos o señales, en donde lo importante no es la altura, si no el área bajo la curva (ABC), dichas áreas se relacionan directamente con el número de átomos de hidrógeno que producen la señal, es decir que son química y magnéticamente equivalentes. ⁽²²⁾ (Figura 8).

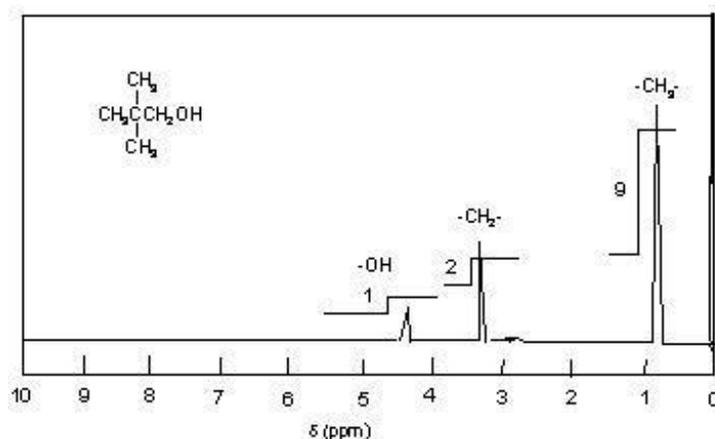


Figura 8. Protones química y magnéticamente equivalentes.

La separación de la señal correspondiente a un protón es producto de los campos magnéticos de protones cercanos a este por el fenómeno conocido como acoplamiento espín-espín. El efecto se trasfiere a través de electrones de enlace, por lo general no se observa si los protones están separados por más de tres enlaces, la separación de la señal no se observa en protones que son químicamente equivalentes. Esta división de la señal sigue la regla de $2In+1$ donde n = numero de protones adyacente, I = spin del átomo. Cuando se trata de ^1H y ^{13}C como su espín es $\frac{1}{2}$ al sustituirlo la fórmula se reduce a $n+1$. Dando lugar a dobletes cuando se tiene un protón adyacente, triplete cuando se tienen dos, cuarteto cuando se tienen tres etc. (Figura 9).

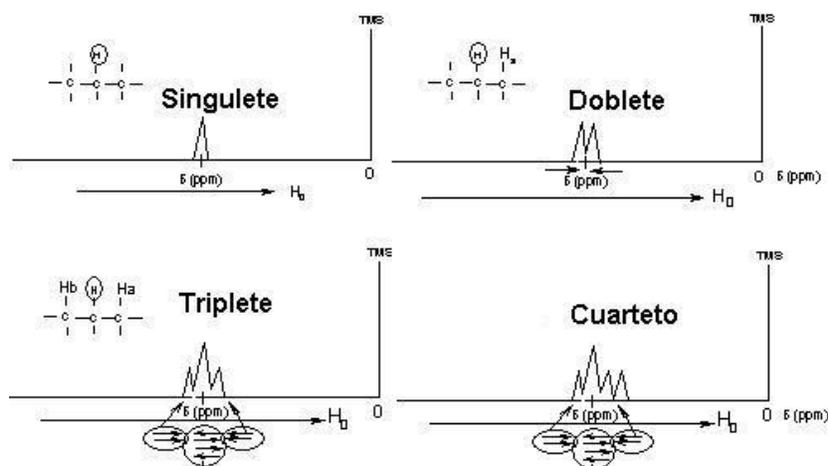


Figura 9. Separación de señal.

La distancia entre los centros de los picos del doblete se denomina constante de acoplamiento, J_{ab} , y tiene unidades de Hertz. ⁽²²⁾

3.0.0 OBJETIVOS.

3.1.0 GENERAL:

Sintetizar diferentes cumarinas, mediante la utilización de microondas como fuente de energía, con el propósito de proponer un método más rápido y amigable con el ambiente.

3.2.0 PARTICULARES:

Identificar las moléculas sintetizadas, mediante el método de RMN, con el fin de conocer y aplicar este método, como herramienta para la identificación de compuestos orgánicos.

Comprender la importancia del protocolo de la química verde, mediante la comparación de métodos de síntesis clásicos, con métodos nuevos alternativos, con el fin de aplicarlos en la vida laboral.

4.0.0 HIPÓTESIS:

Los métodos térmicos clásicos de síntesis de cumarinas, requieren condiciones de reacción, con un consumo de energía alto, así como tiempos largos de reacción, el empleo de catalizadores y la utilización de disolventes poco amigables con el ambiente. Sin embargo, será posible mediante la utilización de microondas como fuente de activación, disminuir los tiempos de reacción, la reducción en el uso de disolventes y la no utilización de catalizadores.

5.0.0 PARTE EXPERIMENTAL

5.1.0 REACTIVOS Y EQUIPO

5.1.1 Reactivos: Se utilizaron diferentes benzaldehídos disponibles comercialmente, el ácido de Meldrum se preparó a partir de ácido malónico, anhídrido acético, acetona y ácido acético.

5.1.2 Equipo: Como fuente de energía se utilizó el microondas focalizado modelo Discover system Marca CEM. (Figura 10).



Figura 10. Equipo de microondas químico

Las reacciones se siguieron por el método de cromatografía de capa fina (CCF) utilizando para ello: placas de gel de sílice 60. F₂₅₄ marca MERCK de 0.5 mm, usando como sistema de elusión una mezcla 7:3 y 6:4 de *n*-hexano-AcOEt, las placas cromatográficas fueron reveladas con sulfato cérico y sometiénolas a luz UV a 254 y 365 nm.

Para la identificación de los productos, inicialmente se determinó el punto de fusión de estos con un aparato de Fisher Jonhs, para su posterior identificación con RMN, de ¹H (200 MHz) y ¹³C (50 MHz) en un espectrómetro Variant Gemi 200. Los δ están dados en ppm, tomando como referencia interna al TMS y como disolvente DMSO-*d*₆ y CDCl₃. (Figura 11).



Figura 11. Equipo de Resonancia magnética nuclear

5.2.0 METODOLOGÍA

Se obtuvo el ácido de Meldrum para ser utilizado posteriormente como reactivo en la síntesis de cumarinas, se hizo una suspensión de 5.2 g de ácido malónico en 6 ml de anhídrido acético, se agitó por medio de un agitador magnético se adicionó a la suspensión 0.15 ml de ácido sulfúrico concentrado manteniéndose a una temperatura de 20 °C se adicionaron a la solución 4 ml de acetona anhidra, posteriormente se mantuvo en refrigeración con el fin de cristalizar durante 12 horas, una vez cristalizado se filtro al vacío y se lavo con agua fría, posteriormente se recrystalizo el producto en acetona, se filtro y se lavo con 4 ml de gua helada, finalmente se seco en una cámara de vacío a temperatura ambiente .⁽²³⁾

Se pesó en una balanza analítica el equivalente a 5 mmol (273.74 mg) de ácido de Meldrum y un equivalente a 5 mmol (200 mg) de *o*-Aminobenzaldehido, se colocaron en un matraz balón, posteriormente se adicionaron 2 ml de alcohol etílico y se agito, enseguida se armo el siguiente dispositivo introduciéndose el matraz a la cámara de reacción del microondas y colocándose un tubo refrigerante para condensar los vapores desprendidos. (Figura 12).

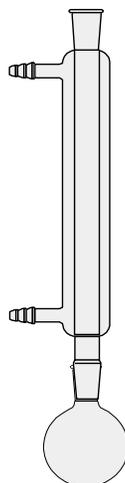


Figura 12.

Se irradió con microondas, fijándose las siguientes condiciones de reacción: Agitación alta, Temperatura 60 °C, potencia 100 Watts, Tiempo de irradiación 1 min. Se irradió por un periodo de cinco minutos para seguir el avance de la reacción, se muestreo cada minuto y se hizo de cada muestra una placa de cromatografía de capa fina (CCF), a la cual se le puso sulfato cérico y se calentó sobre una placa térmica hasta la evaporación. (Figura 13).

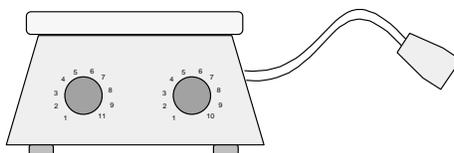


Figura 13.

Posteriormente se sometió cada placa cromatográfica a luz UV, para ser revelada. Una vez agotados los reactivos se sacó el matraz de la cámara de irradiación, se enfrió en baño de hielo durante 15 minutos, se filtró al vacío, armando el siguiente dispositivo con: matraz kítazato, tapón de hule y matraz Büchner. (Figura 14).

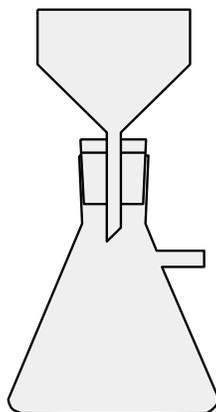


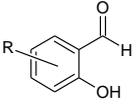
Figura 14.

Se protegió el producto de la luz y se puso a secar en una cámara de vacío durante 24 Hrs, una vez seco se determinó el punto de fusión en el equipo de Fisher Jones, posteriormente se identificó el compuesto por RMN de ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50 MHz), tomando como referencia interna al TMS y como disolvente DMSO- d_6 y CDCl_3 . Se procedió de la misma forma utilizando otros benzaldehídos con diferente sustitución de acuerdo a la tabla 1.

6.0.0 RESULTADOS

Se efectuaron las reacciones sin disolvente y con disolvente obteniéndose los siguientes resultados (Tabla 1).

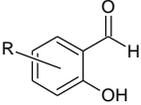
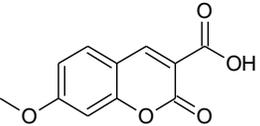
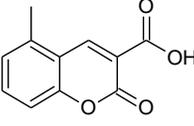
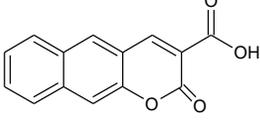
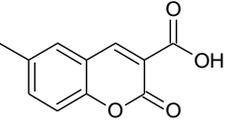
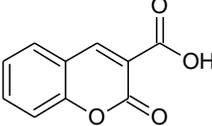
Tabla 1. Comparación de resultados obtenidos con etanol y sin etanol como disolvente.

| Reacción | Benzaldehído  | Sin disolvente | Con etanol como disolvente |
|----------|---|-----------------------|----------------------------|
| 1 | R= 4-metoxilo | No se obtuvo producto | 62% |
| 2 | R= 6-metilo | No se obtuvo producto | 58% |
| 3 | R=benzo[g] | No se obtuvo producto | 64% |
| 4 | R= 5-metilo | No se obtuvo producto | 53% |
| 5 | R=H | No se obtuvo producto | 85% |

Como se observa en la tabla 1, no se obtuvo el producto cuando la reacción se llevo a cabo en ausencia de disolvente debido a que el ácido de Meldrum es termolábil, tiende a descomponerse cuando es sometido a temperaturas altas, superiores a 50 °C. Sin embargo, cuando la reacción se realizó en presencia de disolvente etanol se obtuvo el producto esperado.

Una vez obtenido el producto empleando etanol como disolvente, se procedió a optimizar los resultados, se efectuaron cada una de las reacciones a temperaturas de 50 °C y 60 °C, obteniéndose los resultados (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de resultados obtenidos a 50 °C y 60 °C.

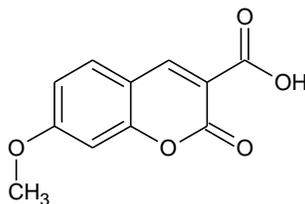
| Reacción | Benzaldehido  | Producto | Rendimiento a 50 °C | Rendimiento a 60 °C |
|----------|---|---|---------------------|---------------------|
| 1 | R= 4-metoxilo |  | 62 % | 70 % |
| 2 | R= 6-metilo |  | 58 % | 75 % |
| 3 | R= benzo[g] |  | 64 % | 85 % |
| 4 | R= 5-metilo |  | 53 % | 75 % |
| 5 | R=H |  | 65 % | 85 % |

Los resultados obtenidos (Tabla 2) en cuanto a rendimiento son comparables con los reportados en otros métodos de síntesis clásicos de cumarinas. Con las ventajas de reducción de tiempo y la no utilización de catalizadores.

Se obtuvieron los siguientes productos los cuales fueron identificados con RMN.

6.1.0 DATOS ESPECTROSCÓPICOS

PRODUCTO 1



Ácido 7-Metoxi-2-oxo-2H-cumarina-3- carboxílico

Ácido 7-Metoxi-2-oxo-2H-cromeno-3- carboxílico

Rendimiento: 70 %

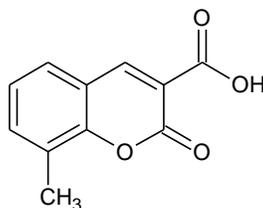
Sólido color crema

p.f: 178-180 °C

RMN ¹H (500 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm: 6.96 (d, J=7.3 Hz, 1H, H5), 8.70 (s, 1H, H-4), 7.78 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-5), 6.97 (s, J=7.5 Hz, 1H, H-8), 3.91 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm: 164.5 (C-7), 163.7 (C-8a), 157.4 (C=O), 156.7 (C=O), 149.0 (C-4), 131.1 (C-5), 113.3 (C-3), 113.0 (C-6), 111.3 (C-4a), 99.9 (C-8), 55.8 (OCH₃).

PRODUCTO 2



Ácido 8-Metil-2-oxo-2H-cumarina-3- carboxílico

Ácido 8-Metil-2-oxo-2H-cromeno-3- carboxílico

Rendimiento: 75 %

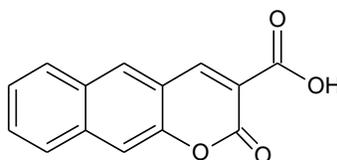
Sólido color blanco

p.f: 136-138 °C

RMN ¹H (200 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm: 8.73 (s, 1H, H-4), 7.61 (d, *J*=5.6 Hz, 1H, H-5), 7.54 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H-7), 7.34 (t, 1H, *J*=7.4 Hz, H-6).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm: 162.8 (C=O), 158.9 (CO₂H), 152.3 (C8a), 149.4 (C-4), 135.2 (C-5), 126.9 (C-7), 125.3 (C-8), 124.1 (C-6), 117.1 (C-3), 115.6 (C-4a), 14.4 (C-3).

PRODUCTO 3



Ácido 2-Oxo-2*H*-benzo[*g*]cumarina-3- carboxílico

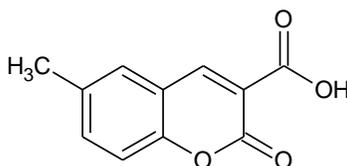
Ácido 2-Oxo-2*H*-benzo[*g*]cromeno-3- carboxílico

Rendimiento: 85 %
Sólido color amarillo
p.f: 239-241°C

RMN ¹H (200 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm: 9.34 (s, 1H, H-4), 8.59 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, H-6), 8.31 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, H-9), 8.08 (s, 1H, H-5). 7.76 (t, *J*=8.2 Hz, 1H, H-7), 7.62 (t, *J*=8.6 Hz, 1H, H-8), 7.60 (s, 1H, H-10).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm: 164.3 (CO₂H), 155.0 (C=O), 143.6 (C-4), 135.8 (C-6), 129.7 (C-10), 129.0 (C-5), 126.4 (C-9), 122.3 (C-7), 117.2 (C-3), 114.4 (C-8), 112.0 (C4a)

PRODUCTO 4



Ácido 6-Metil-2-oxo-2H-cumarina-3- carboxílico

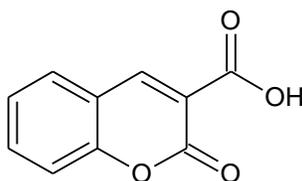
Ácido 6-Metil-2-oxo-2H-cromeno-3- carboxílico

Rendimiento: 75%
Sólido color blanco
p.f: 165-167 °C

RMN ¹H (200 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm: 8.35 (s, 1H, H-4), 7.19 (d, *J*=6.6 Hz, 1H, H-7), 7.16 (s, 1H, H-5), 6.97 (d, *J*=9.4, 1H, H-8). 2.10 (s, 1H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm 162.9 (C=O), 158.8 (CO₂H), 152.1 (C8a), 148.8 (C-4), 135.0 (C-7), 134.2 (C-6), 128.7 (C-5), 117.0 (C3), 115.9 (C-4a), 115.4 (C-8), 19.7 (-CH₃).

PRODUCTO 5



Ácido 2-Oxo-2H-cumarina-3- carboxílico

Ácido 2-Oxo-2H-cromeno-3- carboxílico

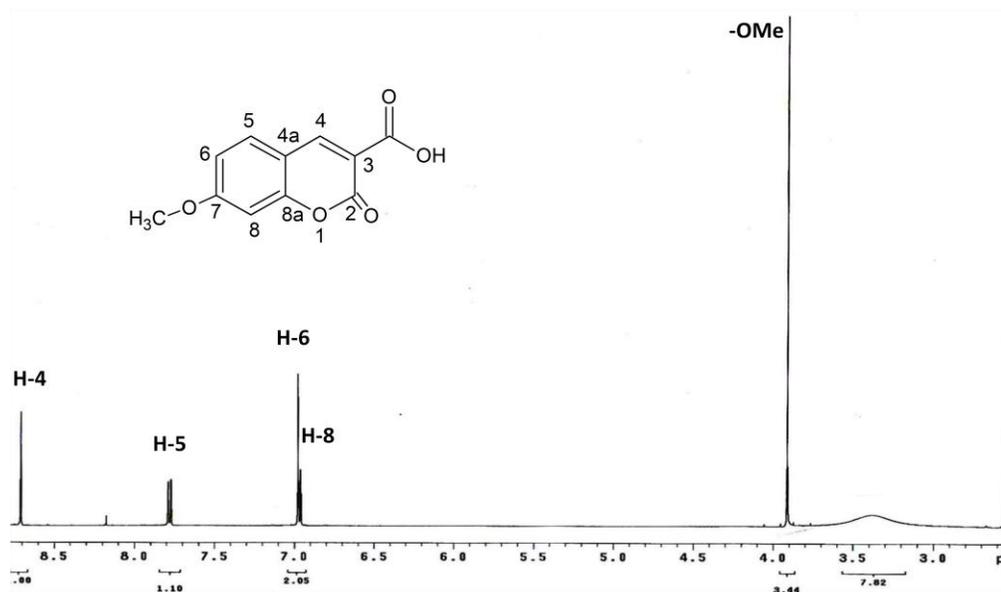
Rendimiento: 85 %
Sólido color blanco
p.f: 182-184°C

RMN ^1H (200 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm: 7.94 (d, $J=7.8$ 1H, H-5), 7.79 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, H-7), 7.46 (s, 1H, H-8), 7.42 (t, $J=8.8$, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO_{d-6}). δ ppm 163.9 (C=O), 156.9 (CO_2H), 154.2 (C-4), 147.8 (C8a), 134.3 (C-7), 129.2 (C-5), 123.8 (C-8), 117.8 (C-3), 117.3 (C-6), 115.6 (C4a).

7.0.0 DISCUSION DE RESULTADOS

Analizando el Espectro 1 de RMN¹H obtenido para el producto 1. Se observan 6 señales que corresponde a seis átomos de hidrógeno con distinto ambiente químico, de los cuales descartamos la señal en 2.45 ppm correspondiente al disolvente, quedándonos con cinco señales las cuales asignamos de la siguiente forma: a campo bajo encontramos los Hidrógenos unidos a carbonos sp² es decir están desprotegidos: en 8.70 ppm a menor energía se encuentra un singulete correspondiente al protón H-4, en 7.78 ppm se encuentra un doblete correspondiente a H-5, la división de la señal es debida al acoplamiento espín-espín con el protón H-6, el protón H-6 se observa como doblete en 6.96 ppm por el acoplamiento del hidrógeno H-5. En 6.97 ppm H-8 tiene un corrimiento químico muy cercano a H-6, debido a que se encuentran adyacentes al carbono unido a un grupo metoxilo (OMe) A campo alto observamos una señal para hidrógenos unidos a carbonos sp³, en 3.91 ppm la cual corresponde a los hidrógenos del grupo funcional OMe debido a que son protones química y magnéticamente equivalentes, el corrimiento químico es el mismo para los tres, por lo que se suman las señales de cada protón y se obtiene una señal con mayor intensidad.

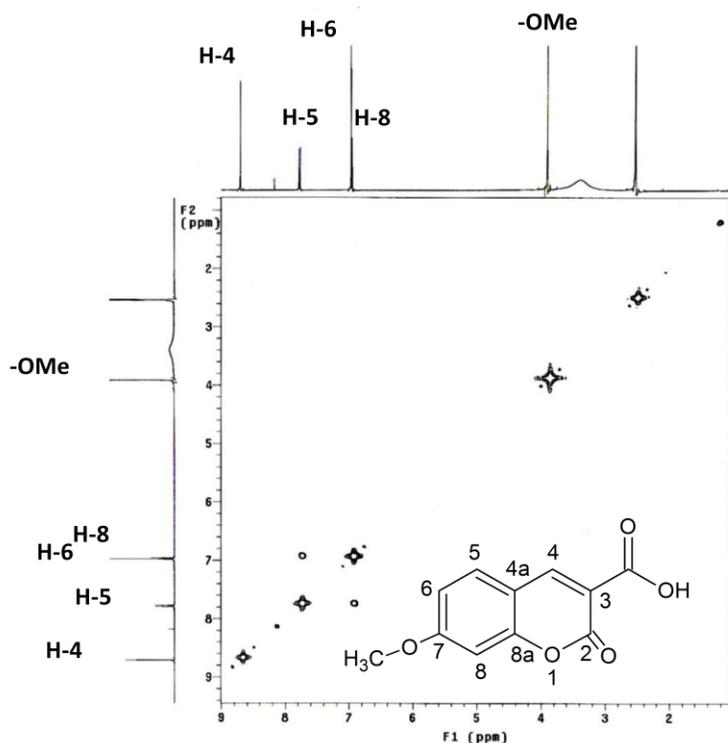


Espectro 1.- RMN ¹H del compuesto 1.

Espectro de Correlación Homonuclear COSY

Es un experimento en donde se correlacionan los núcleos de la misma especie protón-protón, en él se observan los protones que están relacionados entre sí mediante acoplamiento espín-espín.

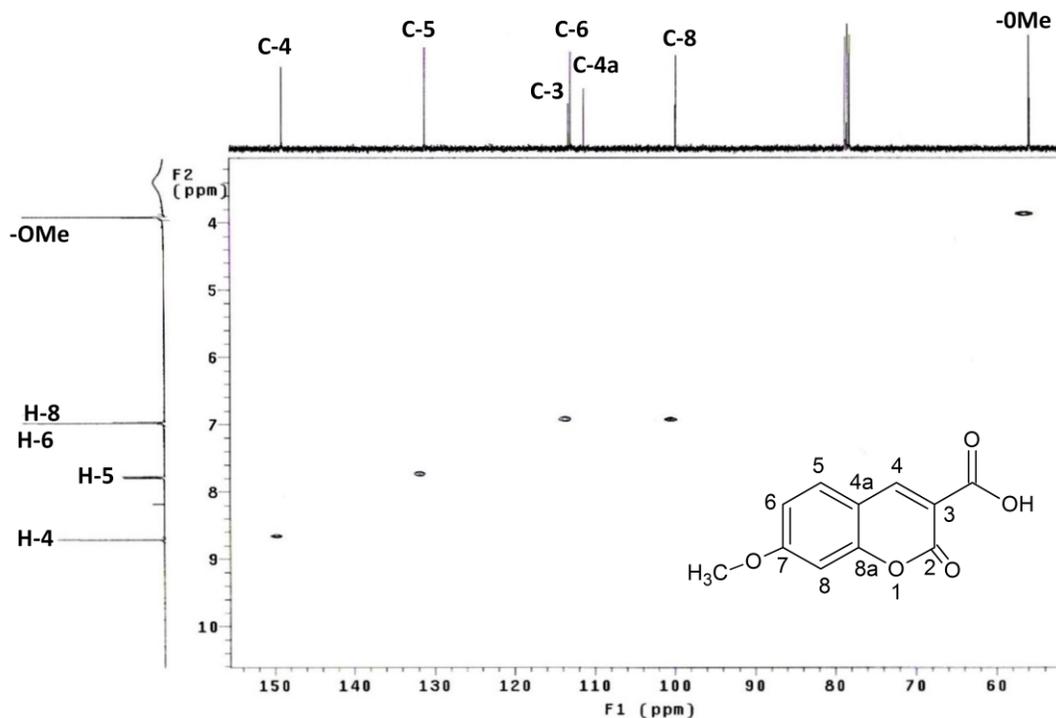
Analizando el Espectro 2 que es el experimento COSY del compuesto 1. Únicamente se observa que tienen correlación H-5 y H-6 dado a que son los únicos que se encuentran adyacentes por lo que se da el acoplamiento spin – spin.



Espectro 2.- RMN COSY del compuesto 1.

Heteronuclear Múltiple Quantum Coherence (HMQC)

Es un experimento que correlaciona átomos diferentes Protón–Carbono como su nombre lo indica, es heteronuclear y observamos el acoplamiento a un enlace. Analizando el Espectro 3 del producto 1. H-4 presenta una correlación con la señal en 149.0 ppm por lo que se asignó a este como C-4. H-5 se correlaciona con la señal en 131.1 ppm por lo que se asignó a este como C-5. H-6 se correlaciona con la señal en 113.0 ppm por lo que se asignó como C-6. H-8 se correlaciona con la señal en 99.9 ppm que se asignó como C-8. Por último la señal de alta intensidad correspondiente a los tres hidrógenos del grupo metoxilo, los cuales se correlaciona con la señal en 55.8 ppm por lo que se considera que este es el carbono del grupo metoxilo.



Espectro 3.- RMN HMBQ del compuesto 1.

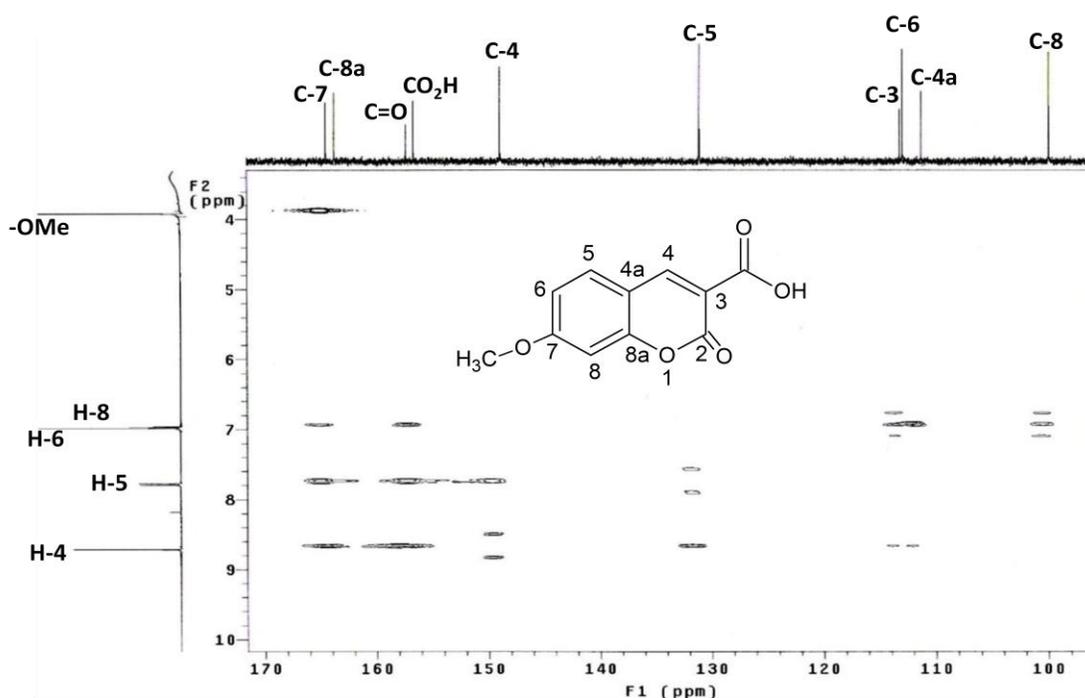
Heteronuclear Múltiple Bond Coherence (HMBC)

Es un experimento que correlaciona átomos diferentes Protón–Carbono como su nombre lo indica, es heteronuclear y observamos el acoplamiento a dos y tres enlaces de distancia. Como se observa en el Espectro 4 del producto 1. H-4 presenta correlación con las señales: en 163.7 correspondiente a C-8a a tres enlaces, con la señal en 131.1 ppm C-5 a tres enlaces de distancia. Las señales en 113.3 ppm y la señal en 111.3 ppm se asignaron a C-3 y C-4a respectivamente al estar a 2 enlaces de H-4.

La señal en 164.5 ppm tiene correlación con los hidrógenos del grupo metoxilo a tres enlaces de distancia asignándolo a C-7. Confirmando con la correlación de las

señales en 164.5 ppm y 163.7 ppm asignadas como C-7 y C-8a que se encuentran a tres enlaces de distancia con H-5.

Por ultimo confirmamos C-4a en 111.3 ppm que presenta correlación con H-8 a tres enlaces de distancia.



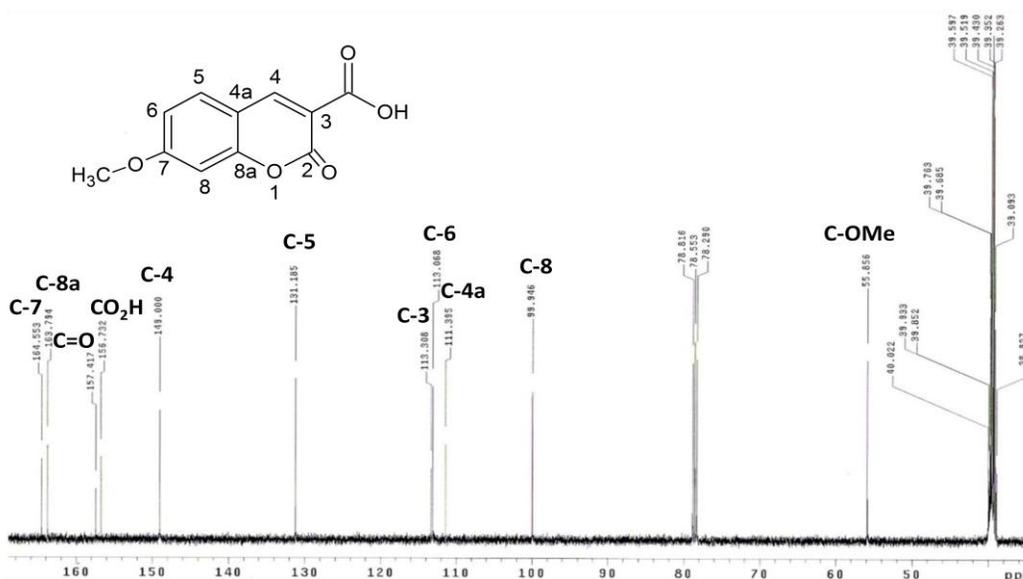
Espectro 4.- RMN HMBC del compuesto 1.

Espectroscopia de RMN del ^{13}C

El núcleo de ^{13}C también tiene spin de $\frac{1}{2}$ como el núcleo de hidrogeno ^1H . Por lo que seguiría la regla de n+1 pero el espectro 4 esta desacoplado observándose únicamente singuletes.

El aumento de la densidad electrónica en el carbono incrementa su protección y corre su señal hacia campo alto, la disminución en la densidad electrónica corre su señal hacia campo bajo.

De acuerdo a lo anterior se asignó el Espectro 5 del compuesto 1. Apoyándonos en los experimentos mencionados quedando de la siguiente manera: estando en la zona de menor energía los que tiene un grupo electroattractor cercano, en 164.5 ppm C-7 ya que se encuentra desprotegido por estar unido a un elemento de mayor electronegatividad como el oxígeno, en 163.7 C-8a por ser cabeza de puente y se encuentra unido a un oxígeno, en 157.4 se encuentra el carbono unido a doble enlace con oxígeno por lo que se encuentra desprotegido, posteriormente en 156.7 se observa la señal dada para el carbono del grupo carbonilo. Todos estos carbonos se encuentran en la área de menor energía del espectro, en 149.0 ppm se observa la señal del C-4, 138.1 ppm el C-5, 113.3 ppm el C-3, 113.0 ppm el C-6 que son carbonos con hibridación sp^2 , aromáticos y al estar unidos a hidrógeno, observamos señales más intensas. En 111.3 ppm la cabeza de puente 4a, posteriormente el C-8, en la zona de mayor energía se obtuvo la señal del carbono sp^3 del grupo OMe.



Espectro 5.-RMN (¹³C) compuesto 1.

De la misma manera se asignaron los espectros de los productos obtenidos, del producto 2 al producto 5 de la tabla1, los espectros correspondientes se presentan en el anexo 1.

8.0.0 CONCLUSIONES.

Los objetivos propuestos fueron cubiertos de manera satisfactoria al igual que la hipótesis establecida fue cumplida.

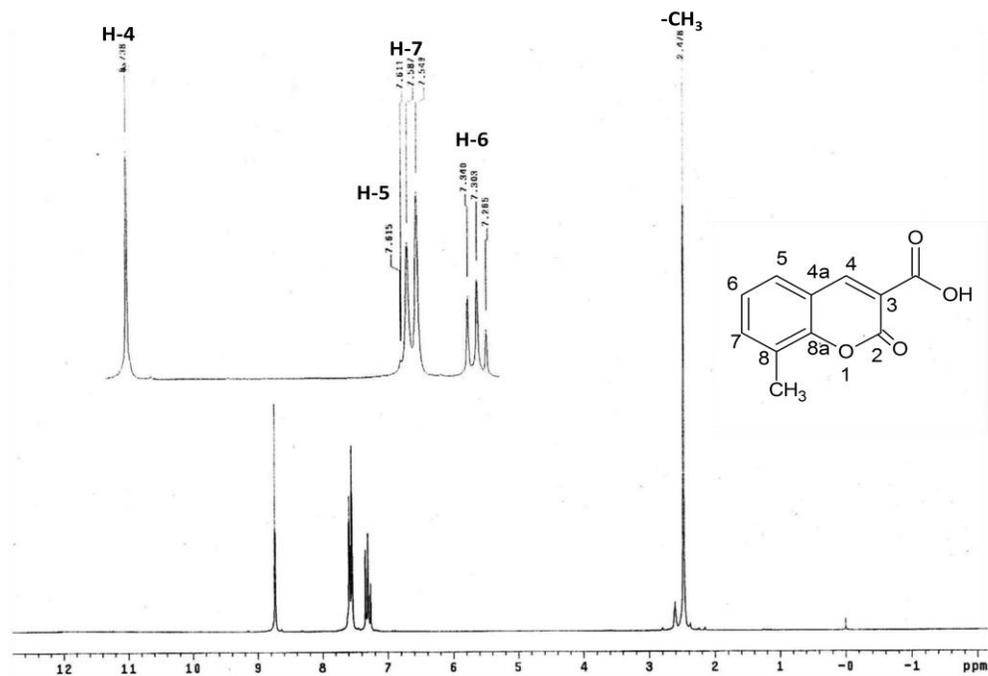
Fueron obtenidas diferentes cumarinas mediante un método nuevo, el cual es simple y eficiente: El método aquí propuesto para la síntesis de cumarinas ocurre mediante la activación con irradiación de microondas de la reacción tándem (condensación de Knoevenagel/heterociclización), bajo condiciones de temperatura de 60 °C, 100 watts, durante cinco minutos y usando etanol como disolvente, Se considera una alternativa que podría reemplazar otros métodos que usan varios disolventes orgánicos, catalizadores y que requieren de alto consumo de energía. Esta metodología eco-amigable cumple con un número considerable de principios de la Química Verde.

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica a través de la cual se pueden identificar productos a partir de la señal emitida de los núcleos de ^{13}C y ^1H . Los productos obtenidos fueron plenamente identificados mediante esta técnica, confirmando que el método propuesto para la obtención de cumarinas mediante la irradiación con microondas es un método eficiente para la síntesis de estos compuestos.

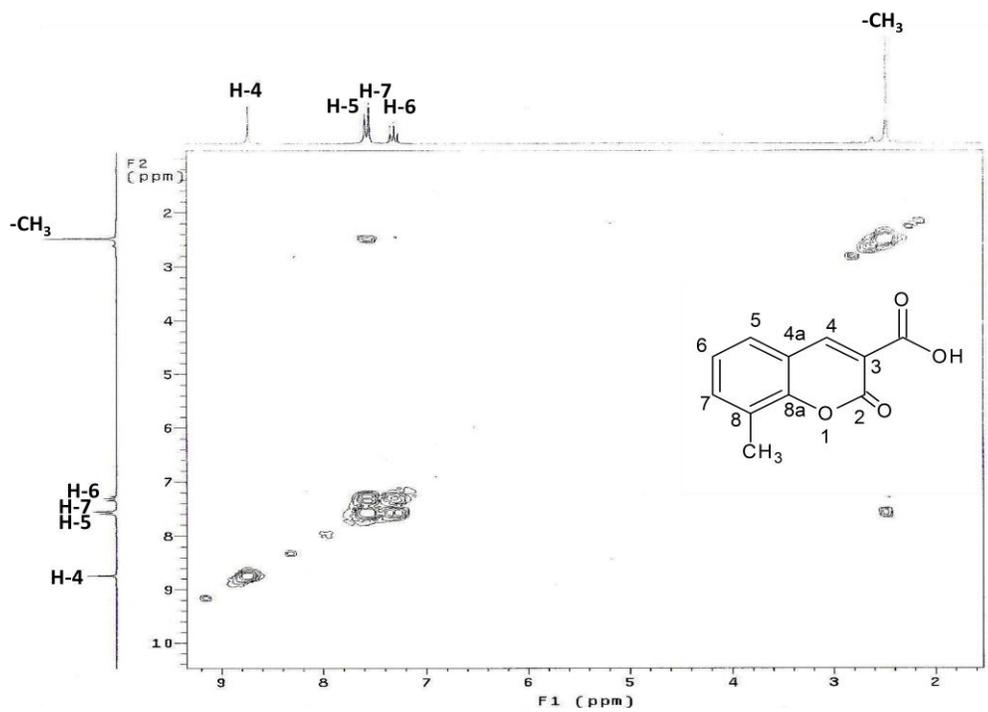
La química verde es una filosofía enfocada a la protección del ambiente siendo sus principios fundamentales la reducción de residuos o la no generación de los mismos.

ANEXO 1. ESPECTROS RMN

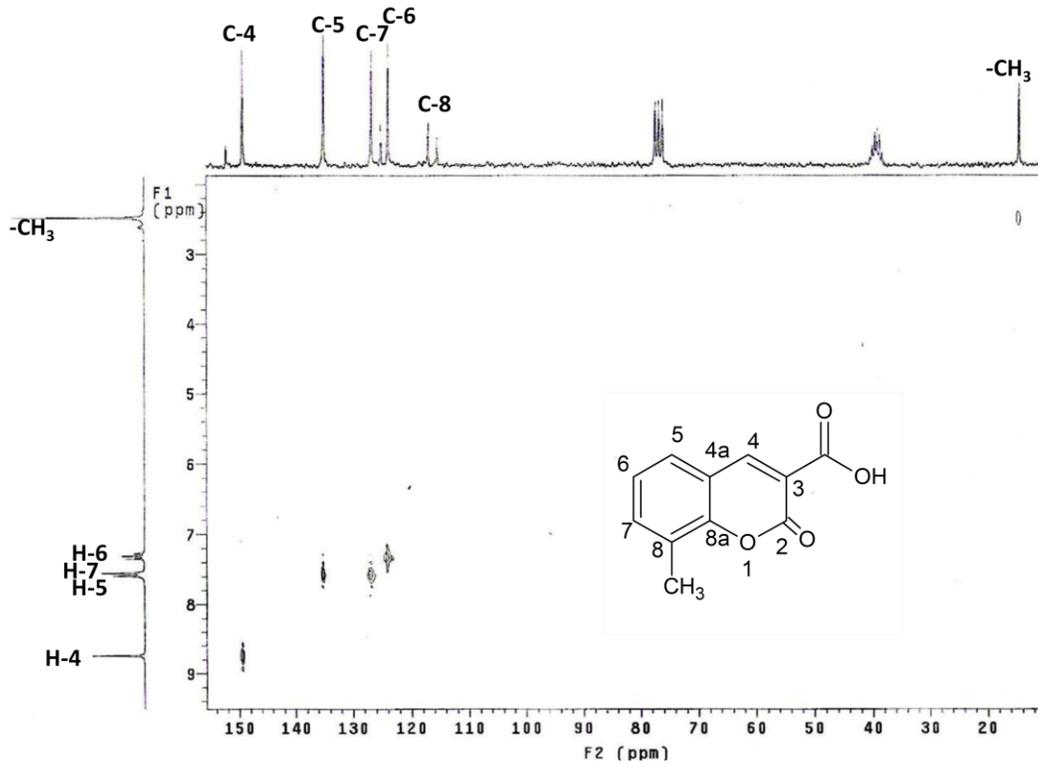
Producto 2



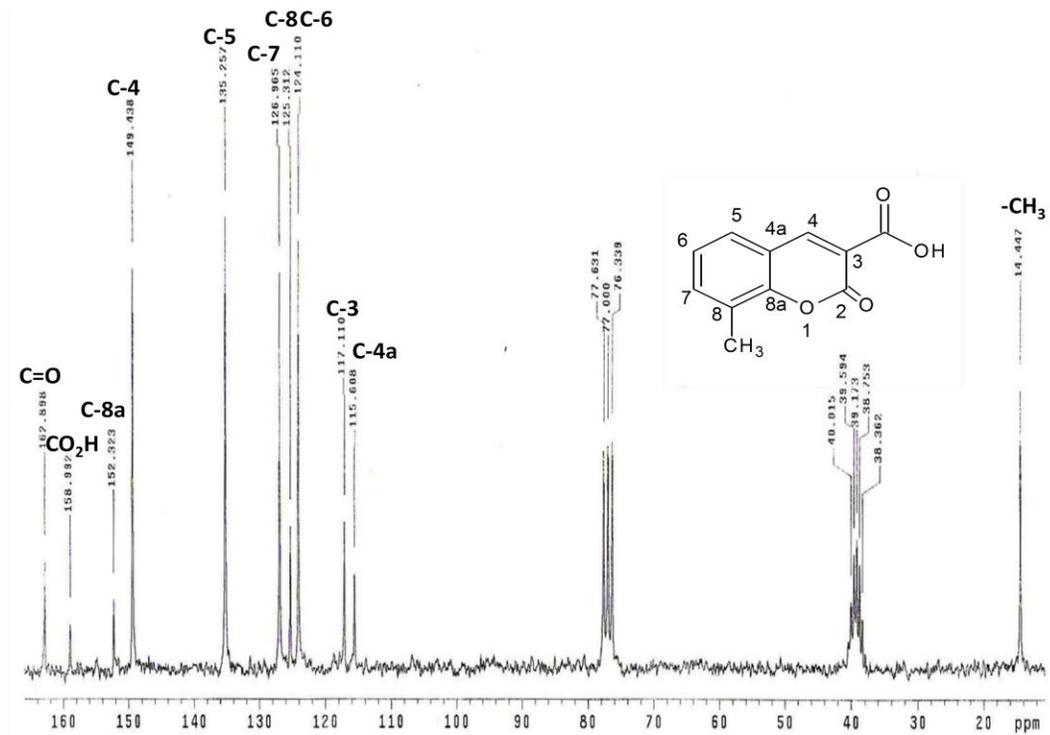
Espectro 1.RMN ^1H del compuesto 2.



Espectro 2.- RMN COSY del compuesto 2.

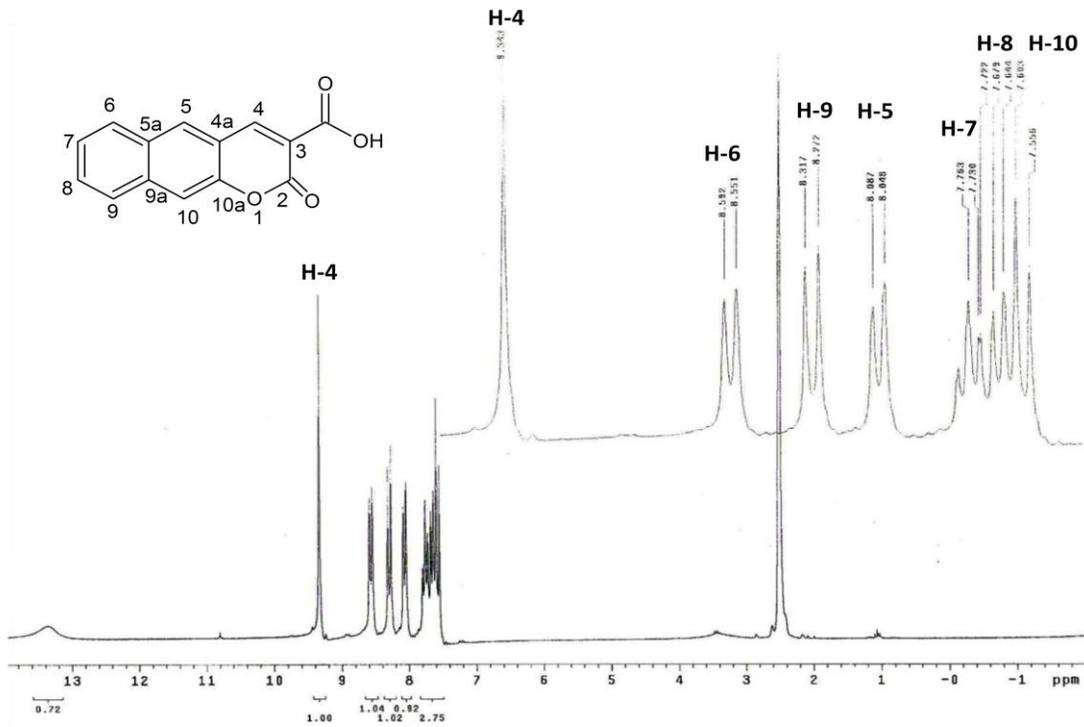


Espectro 3.- RMN HMBQ del compuesto 2.

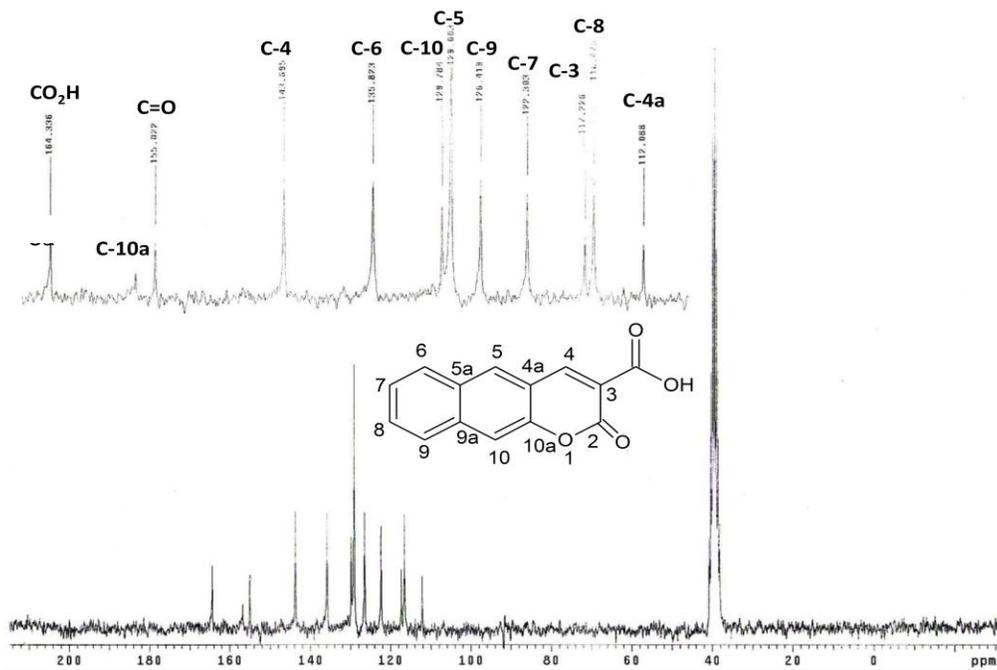


Espectro 4.-RMN (¹³C) compuesto 2.

Producto 3

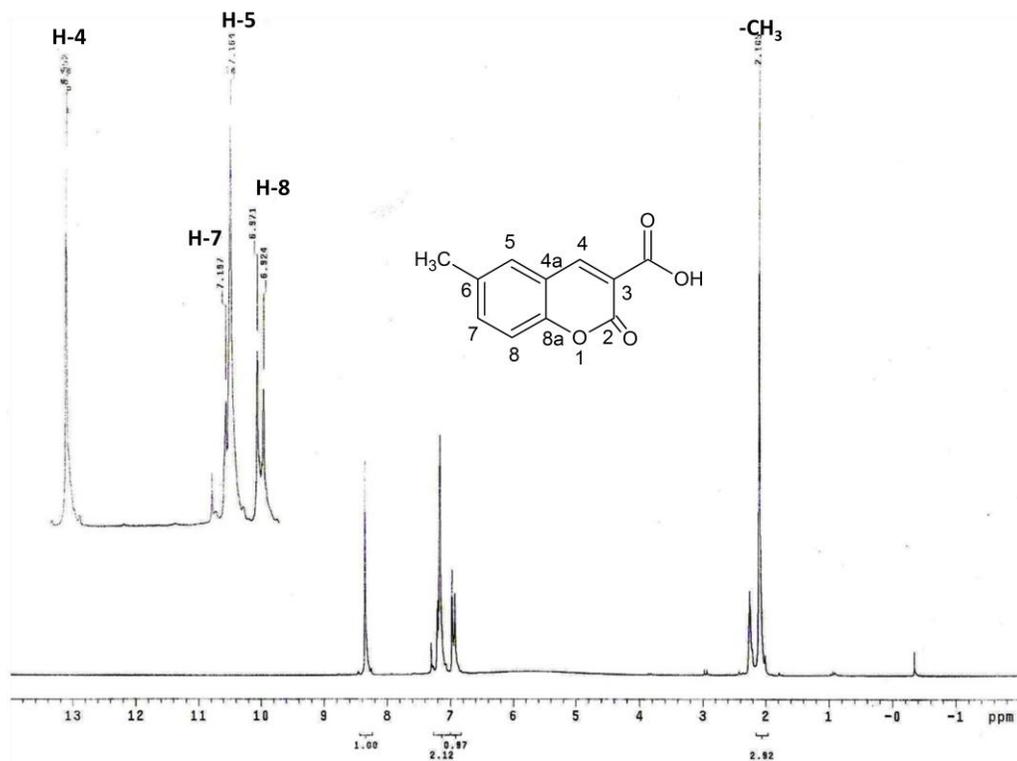


Espectro 1.- RMN ¹H producto 3.

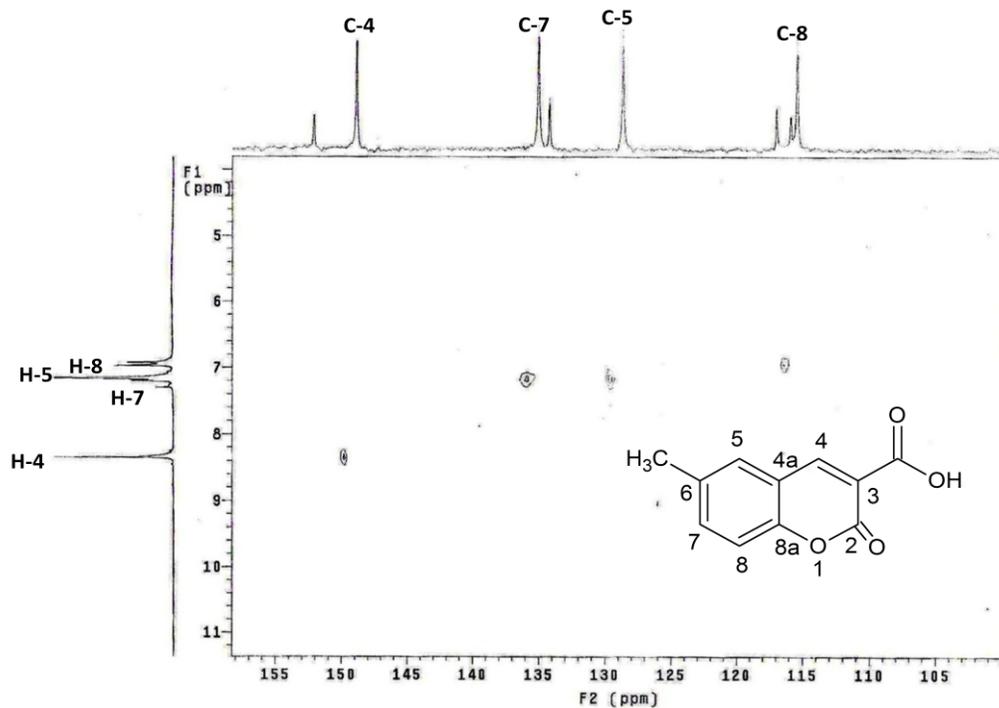


Espectro 2.- RMN ¹³C compuesto 3.

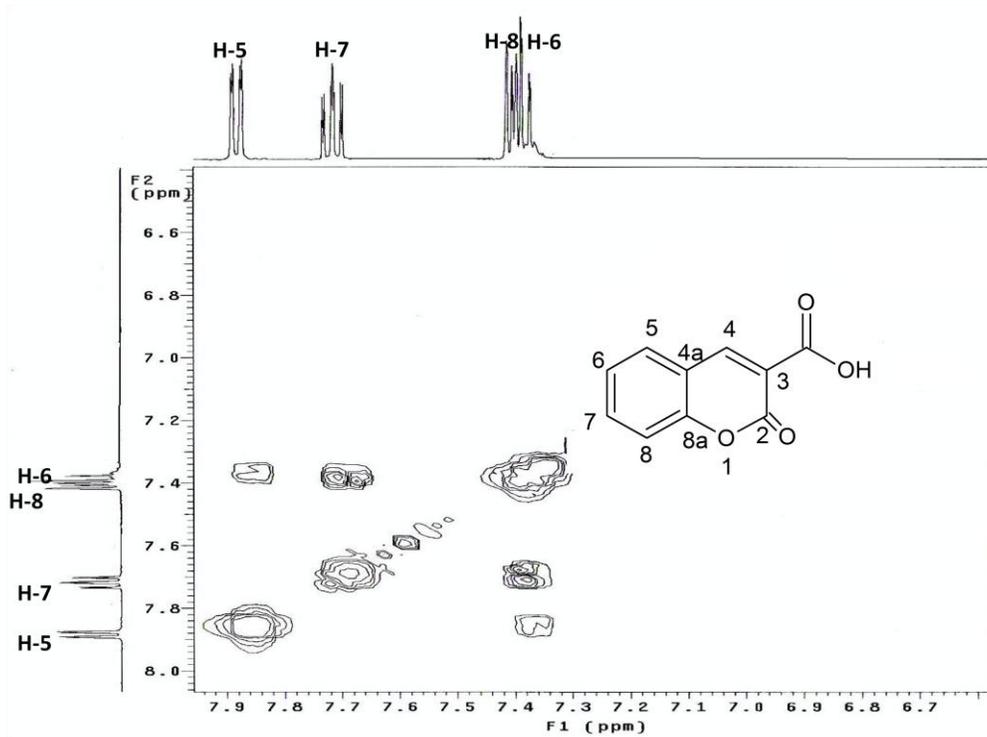
Producto 4



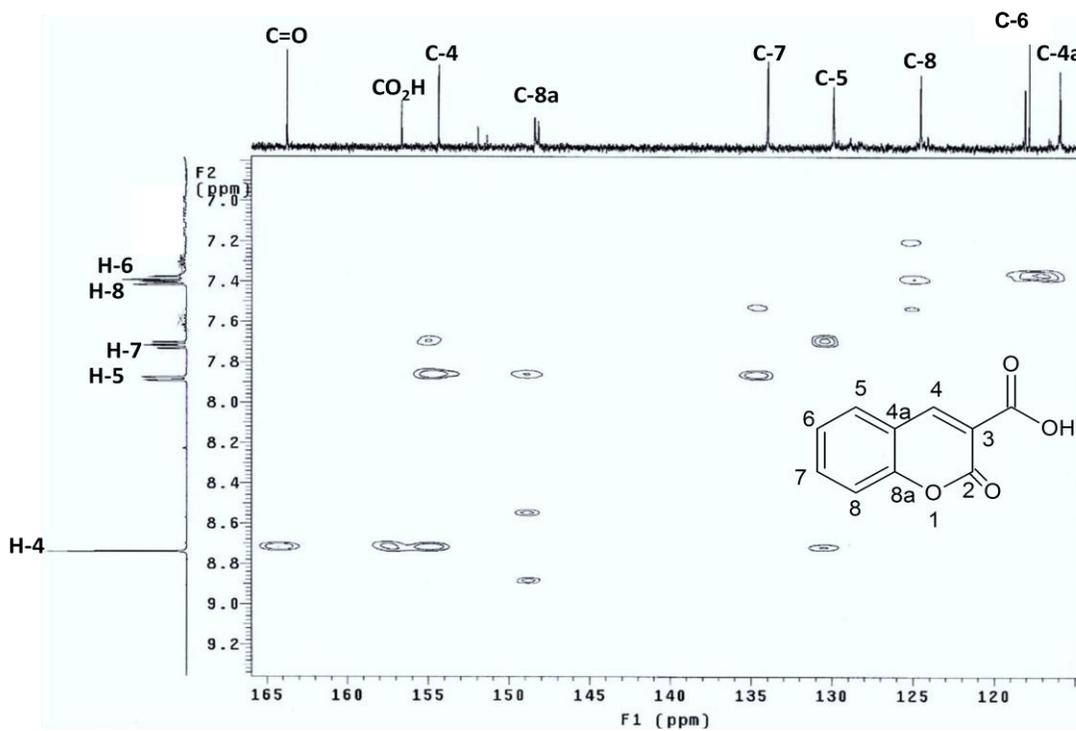
Espectro 1.- RMN ¹H del compuesto 4



Espectro 3.- RMN HMBQ del compuesto 4.



Espectro 2.- RMN COSY del compuesto 5.



Espectro 4.- RMN HMBC del compuesto 5.

10.0.0 REFERENCIAS.

1. Accame C.M. Compuestos fenólicos: Sikimatos (II): *Panorama Actual Med*, 24,233, (2000). 432-435.
2. Kostova, I. *Current Medicinal Chemistyr Anti-Cancer Agents*. Vol. 5, (2005). No. 1, 29-46 .
3. Tease G. *Tratado de farmacognosia*.(1987). Mexico: Nueva Editorial Interamericana S.A. de CV.
4. <http://www.fitoterapia/cumarinas.htm>.
5. Kumar S. LiBr-Mediated, solvent free von Pechmann reaction: facile and efficient method for the synthesis of 2H-chromen-2-ones. India: *Arkivoc* ,XV, (2007).18-23.
6. Sayed, H. E., Ashry E., Kassem A. Account of microwave irradiation for accelerating organic reactions: *ARKIVOC*, IX, (2006). 1-16.
7. Morcillo J. (1989). *Temas básicos de química*, (2ª edición): Alhambra Universidad. p. 572.
8. Knoevenagel E. Condensation von Malondiure mit Aromatiachen Aldehyden durch Ammoniak und Amine. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 31, (1898) 2596-2619.
9. Matlack A. S. (2001). *Introduction to Green Chemistry*. New York U.S.A: Marcel Dekker. 345-354.

10. Surya K y Gibbs, Richard A. An Efficient and Practical Procedure for the Synthesis of 4-Substituted Coumarins. USA: *Synthesis*, (2003). 1231-1233
11. Fillion E, Cumas A. M. Koropatwa B.A y Malhotra M, R, T.C. *J. Org. Chem* ,71, (2006). 409-412.
12. Trost B. M. *Atom Economy. A Challenge for Organic Synthesis*_.Engl: *Angew. Chem. Int. Ed.* 34 (1995).: 259–281.
13. Nieto E. y Sansón C. Química verde y microescala: por un futuro mejor. *Didáctica de las Ciencias Experimentales*, XII , 47 (2006), 86-96.
14. http://www.izt.uam.mx/cosmosecm/QUIMICA_VERDE.html.
15. Kirchoff, M., Ryan M.A. *Química Verde: Experimentos de Laboratorio para un Curso Universitario de Química* : American chemical Society. (2002). 221-234.
16. Trost, B. M. Toste, F.D. Greenman K. J. Cyclization of Indoles and Enol Ethers with Alkynes Catalyzed by Platinum and Gold: *Am. Chem. Soc.* (2003).4518-4526.
17. Wiley-VCH. 2002. Microwave-assisted Organic Synthesis. *Blackwell Scientific*, 36-42.
18. Gedye R. Smith F., Westaway, K. Optimized Methodologies in Asymmetric Organic Synthesis Applying Microwaves: *Tetrahedron Lett*, 27, (1986). 279–282.

19. <http://www.gallawa.com/microtech/historia-microonda.html>. Historia del horno de microondas.
20. Cedeño F. (2009). *Implementacion de algunas de las tecnicas de la Quimica Verde en la docencia*. Mex DF : Educacion Quimica.
21. Doxsee, K.M, Hutchinson, J. E.; 2004. *Green Organic Chemistry, Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*. United States of North America: Brooks/Cole a division of Thomson Learning. Inc. pp. 115-119.
- 22., Solomons TW. (2007). *QUIMICA ORGANICA 2ª Edicion*. Mex DF: Limusa
23. Bernhard D. Davison S. The structure of Meldrum's supposed Lactonic acid., Brooklin N.Y. : *Lander J. Chem soc.* , 743, (1948).Vol. 70.