



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**“OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO DE
MELDRUM MEDIANTE EL PROTOCOLO DE LA
QUÍMICA VERDE”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERA QUÍMICA
P R E S E N T A
REBECA REDONDA NAJERA

Asesores: Dr. RENÉ MIRANDA RUVALCABA.

Dra. LEONOR REYES DOMINGUEZ.



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**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



**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 Derivados de Ácido de Meldrum Mediante el Protocolo de la Química Verde

Que presenta la pasante: Rebeca Redonda Najera

Con número de cuenta: 405091063 para obtener el Título de: Ingeniera Química

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 04 de septiembre de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dra. Laura Bertha Reyes Sánchez	
SECRETARIO	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
1er SUPLENTE	M. en C. Bernardo Francisco Torres	
2do SUPLENTE	M. en C. María Olivia Noguez Córdoba	

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

HHA/pm

AGRADECIMIENTOS:

Se agradece al Técnico académico Draucín Jiménez Celí, del taller de soplado de vidrio, matraces especiales para un reactor de microondas focalizado, empleando en el desarrollo de las reacciones durante la experimentación.

Se agradece al Dr. René Miranda Ruvalcaba y la Dra. Leonor Reyes por su dedicación, su tiempo paciencia y brindarme la oportunidad para llevar a cabo este trabajo de tesis ya que sin su ayuda no hubiera podido ser posible.

A todo mi honorable jurado: Dr. René Miranda, Dra. Laura Bertha Reyes Sánchez, Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo, M. en Bernardo Francisco Torres, M. en C. María Olívía Noguez Córdova. Por su tiempo de haberme realizado la revisión de este trabajo y sus comentarios para favorecerlo.

Gracias a la UNAM pero sobre todo la Fesc Cuautitlan, por haberme dado la oportunidad de formar parte de su equipo y darme todas las herramientas para ser una profesional, al Dr Ricardo Paramont, al profesor Miguel Ángel y al profesor Carlos Alberto Morales por todo su amistad y su apoyo.

JAQUELINE BRISEYDA SILVA REDONDA:

Gracias por haber bajado del cielo a mi vida y hacerme la persona más feliz del mundo golita de mi corazón, eres mi sol de cada día y desde que tú llegaste a mi vida mi mundo dio un giro de 360°. Me haces ser mejor como persona cada día y nunca muñequita mía se me va olvidar el día que naciste cuando tus ojitos voltearon a verme por primera vez., para tí son todos mis logros y mis triunfos este es uno de tantos que te dedico; porque tú eres mi más gran inspiración.

TE AMO MUCHISISISMO PRINCESITA.

CELESTINO SILVA HERNANDEZ:

Gracias por apoyarme, creer en mí, ser mi amigo, por estar conmigo en los momentos de tristeza, de felicidad, por conocer mis defectos y virtudes, porque desde que te conocí supe que eres el hombre de mi sueños, la persona con la quiero estar toda mi vida y le doy gracias a dios por conocerte.

TE AMO MUCHISISISMO CHELITOS DE MI CORAZÓN.

EVA NAJERA TELLEZ.

Gracias por ser una excelente madre, amiga por enseñarme que más vale tarde que nunca y los sueños son posibles con esfuerzo, por enseñarme valores, porque sin tu apoyo no hubiera podido lograr este sueño y por ser una de las personas más importantes en mi vida. Te amo mucho gordita.

LEONARDO REDONDA HERNÁNDEZ.

Gracias por ser el pilar de la familia, por darme seguridad, por ser exigente conmigo, con el propósito de que cumpla mis sueños y por apoyo no hubiera podido llegar hasta donde estos. Te amo papí.

GONZALO REDONDA NAJERA.

Gracias a dios por ser mi hermano, por apoyarme y quererme muchísimo por ser mi amigo, mi cómplice y por quererme mucho. Te amo pacoquito.

ALICIA NAJERA TELLEZ.

Por ser una amiga, por ponerme el ejemplo en diferentes situaciones, por cuidarme a la luz de mi ojos y estar conmigo en buenas y malas; alentándome en todo momentos para salir adelante gracias tía te amo mucho.

MARIA DE LOS ANGELES HERNÁNDEZ CASTRO.

Por aceptarme como su nuera, brindarme su apoyo en todo momento, por ser una amiga, por darme consejos. Porque personas sinceras, honestas y por que personas como usted pocas gracias la quiero muchísimísimo.

CELESTINO SILVA ESCALONA.

Gracias por enseñarme, transmitirme sus conocimientos, ser mi amigo y ser mi Cupido con su hijo, por los valores que tiene, por su sentido del humor por que jamás lo he visto enojado y apoyarme en todo lo quiero y aprecio muchísimo.

CDR. JOEL OMAR MARTÍNEZ.

Por ser mi mejor amigo, trasmitirme todos sus conocimientos, por todo el apoyo, la confianza, la paciencia (que es demasiada), por que el nunca te deja morir, porque siempre está contigo cuando más se necesita Muchas gracias no tengo como agradecer todo lo que me has ayudado.

CRISTINA MARQUINA QUINTERO.

Gracias por ser una de mis mejores amigas, por el relaxo en las fiestas, por los momentos cuando nos tocaba hacer reportes (te acuerdas y se va la pendiente jajajajajaja) por haberme ensañado el valor de la amistad y por estar conmigo en todo los momentos buenos y malos TE QUIERO AMIGA.

JUDITH DIAZ MUÑOZ.

Gracias por lo momentos felices, por tus consejos de abuela jajajaja, tus ruquezas de canciones, por ser una de mis mejores amigas en todo momento y tus regaños TE QUIERO MUCHO AMIGA.

ERIKA J.HERNANDEZ LOPEZ.

Gracias por dejarme ser tú amiga, por todo el apoyo que recibí de tu parte, porque nunca me dejabas morir sola, por tu paciencia y por ser parte de mi vida TE QUIERO MUCHO.

CECILIA LUNA.

Gracias osito del mal, por dejarme pertenecer a tu vida, por ser una de mis tantas mejores amigas, por estar en momentos difíciles y momentos de felicidad, porque no me dejaste caer y por ser mi couch que siempre me maltrato (pero recuerda que tienes un karma por ahí que pronto va molestar lo que yo no pude jajajaj) TE QUIERO MUCHO.

DANIEL AGUILAR.

Gracias por todas tus estupideces de la clases, porque nunca dejaste que me volviera autista, porque contigo nunca hubo momentos triste y cuando los había tu siempre salías con algo para hacernos más ameno el día TE APRECIO MUCHO AMIGO.

Y a todos las personas de mi generación que me dejaron huella en mi vida Hugo Olivares, Heberth Montesino, Jorge Luis Cabrera, Samuel Alonso etc.

Gracias a dios por permitirme vivir estos momentos, buenos malos y convivir con todas estas personas que me ayudaron hacer la persona que soy.

1. INTRODUCCIÓN.....	(1).
2. ANTECEDENTES.....	(3).
2.1. Condensación.....	(3).
2.2. Condensación de Knoevenagel.....	(10).
2.3. Acido de Meldrum.....	(12).
2.4. Química Verde.....	(13).
2.5. Fuentes alternas de activación.....	(15).
2.6. Microondas.....	(16).
2.7. Infrarrojo.....	(18).
2.8 Fuentes y aplicaciones del infrarrojo.....	(24).
2.9. Algunas Reacciones Promovidas Por Microondas.....	(27).
3.0. Algunas Reacciones Promovidas Por Infrarrojo.....	(28).
3.1. Síntesis de derivados del ácido de Meldrum.....	(32).
4.0. HIPÓTESIS.....	(35).
5.0. OBJETIVOS.....	(36)
5.1. Objetivo general.....	(36).
5.2. Objetivos particulares.....	(36).
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	(37).
6.1. Materiales y métodos.....	(37).

6.2. Optimización de condiciones de reacción para derivados de ácido de Meldrum usando microondas como medio de activación.....	(39).
7.0. DATOS FÍSICOS Y ESPECTROSCÓPICOS.....	(41).
8.0. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	(48).
8.1. Resultados y discusión.....	(48).
8.2. Química Verde.....	(64).
8.3. Evaluación del Acercamiento del Proceso a la Química Verde.....	(70).
9.0. CONCLUSIONES.....	(73).
10. ANEXOS.....	(75).
11. GLOSARIO.....	(95).
12. REFERENCIAS.....	(97).

1. INTRODUCCIÓN.

Los recursos naturales son factores indispensables en la vida de los seres humanos los cuales hemos utilizado para tener una mejor calidad de vida. Pero al tratar de tener una vida cómoda los estamos sobreexplotando, incrementando la contaminación de nuestro planeta, afectando principalmente al aire, agua y suelo; preocupados por esta situación los seres humanos han tomado la iniciativa de buscar soluciones para la conservación del ambiente, así en los últimos años ha surgido un enfoque nuevo en el campo de la química, particularmente en la química orgánica, cuyo objetivo principal consiste en prevenir o en su defecto minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o de carácter docente, conformándose así el contexto de la llamada Química Verde¹, la cual se enfoca en el diseño, desarrollo e implementación de productos y procesos menos agresivos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias peligrosas para la salud humana o el ambiente²; disminuyendo en consumo, en costo de materiales y energía en los procesos. Tomando en consideración todo lo antes mencionado este trabajo de tesis se plantea una opción sostenible (verde) para la obtención de una serie de derivados del ácido de Meldrum. Para la obtención de éstos se utilizó la Condensación de Knoevenagel, entre un aldehído y el ácido de Meldrum, obteniéndose como producto un compuesto dicarbonílico α,β insaturado.

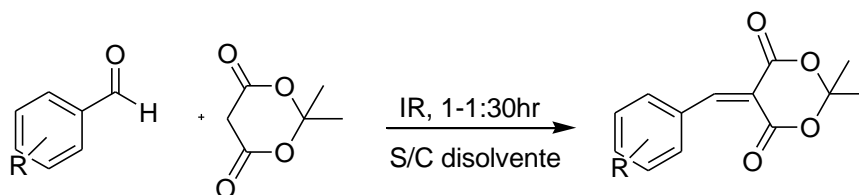
Al respecto es importante resaltar que las reacciones se llevaron a cabo utilizando como medio de activación la irradiación de microondas por un tiempo de 5 min con y sin disolvente procurando tener un acercamiento verde.



R=o-metoxilo, *p*-metoxilo, *p*-nitro, *p*-dimetilamino, *m*-hidroxilo, *o*-metoxibencilo, *o*-nitro.

Posteriormente se llevaron a cabo las mismas reacciones utilizando irradiación infrarroja, para realizar la activación, por tiempos de 1-1.5 HS con el uso de los

disolventes agua y/o etanol y sin el uso de ellos nuevamente para procurar mejores acercamientos verdes.



R=*o*-metoxilo, *p*-metoxilo, *p*-nitro, *p*-dimetilaminolo, *m*-hidroxilo, *o*-metoxibencilo, *o*-nitro.

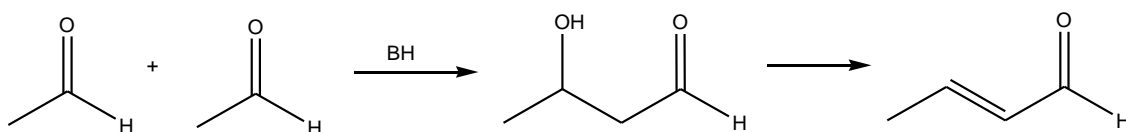
Las reacciones, en cuanto a su desarrollo se observaron mediante cromatografía de capa fina verificando la desaparición de la materia prima y aparición de los productos. En términos generales se establece una propuesta de condensación de Knoevangel con el ácido de Meldrum dentro del protocolo de la Química Verde.

2. ANTECEDENTES.

2.1. Condensación.

Una condensación suele definirse como la reacción entre un compuesto que contenga metilenos ó metinos activos (para generar los respectivos carbaniones), con otra molécula que presenta un grupo carbonilo.

El término condensación aldólica fue introducido por primera vez por Wurtz en 1872, quien sintetizó el β -hidroxibutiraldehído a partir de la auto condensación del acetaldehído **Esquema 1**.



Esquema 1.

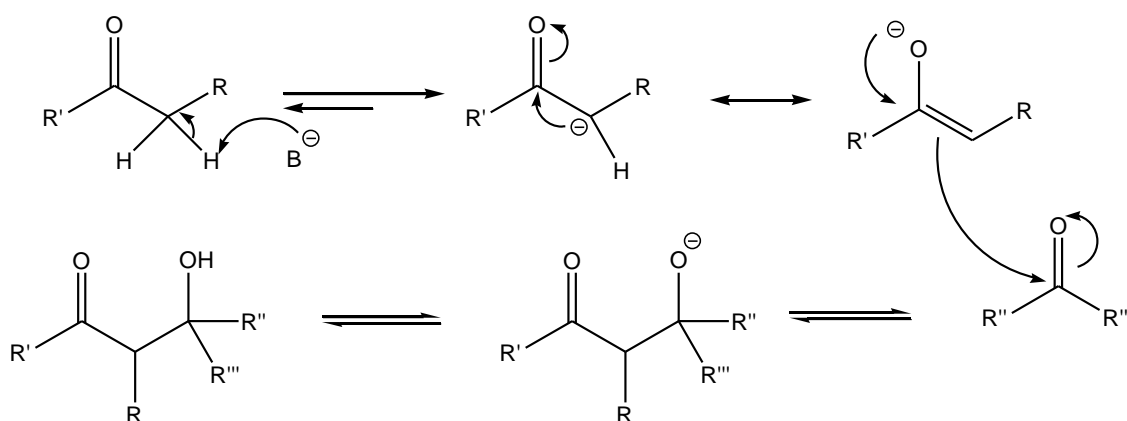
Esta reacción es una de las más antiguas, debido a que representa una de las formas más típicas y sencillas para generar uniones carbono-carbono.

La condensación aldólica³ fue descubierta en el siglo XIX, esta reacción se lleva a cabo entre dos aldehídos diferentes, es una reacción limitada, porque son de mayor utilidad para los derivados de dicha síntesis. Cabe mencionar, que para la obtención de los productos que se desean, es importante el poder controlar o inducir a uno de los aldehídos de modo que uno funcione como agente nucleofílico y el otro como electrofílico, para un entendimiento más claro podemos tomar como ejemplo a los aldehídos alifáticos cuando se hacen reaccionar se originan cuatro diferentes productos de condensación posibles, pero la mayoría de las veces es uno el que predomina, con base a un trabajo experimental bien definido.

Se han desarrollado una gran variedad de reacciones basadas en este principio, surgiendo de esta manera muchos y muy variados tipos de condensaciones entre aldehídos, cetonas, ésteres y, en general, compuestos que contienen hidrógenos activos, recibiendo diferentes nombres dependiendo del tipo de moléculas empleadas; tal es el caso de las siguientes condensaciones: Claisen, Claisen-Schmith, Dieckmann, Knoevenagel, Stobbe, Perkin y la Anillación de Robinson, entre otras.

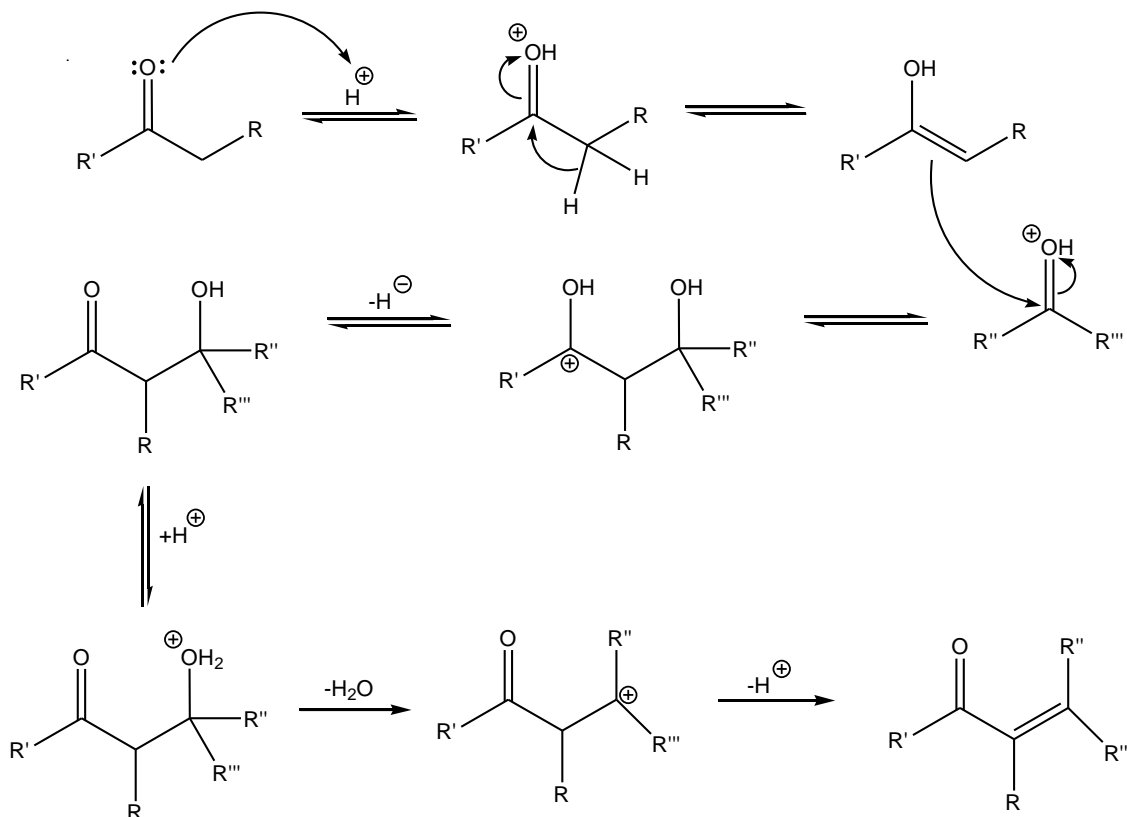
Todas estas están basadas en el mismo principio, sin embargo, puesto que los productos obtenidos no son aldoles o cetoes, es necesario enfatizar que el término Condensación Aldólica no es genérico sino particular.

En general, las condensaciones pueden ser catalizadas por ácidos o por bases, siendo estas últimas las más frecuentemente empleadas de acuerdo al **Esquema 2**.



Esquema 2.

Por otro lado, las condensaciones catalizadas en medio ácido, que son menos comunes, suelen representarse mecanisticamente de acuerdo al **Esquema 3**.

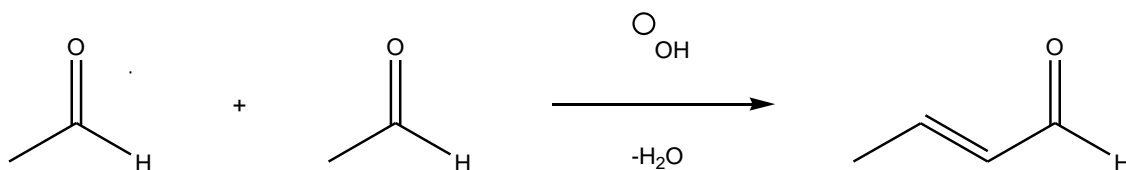


Esquema 3.

Es importante mencionar que en los diferentes tipos de condensación se llevan a cabo la formación de compuestos β -hidroxicarbonílicos ó α,β -insaturados, los cuales son de gran interés por su potencialidad para la conversión a otros grupos funcionales. A continuación presentamos varios tipos de condensación de los más conocidos de una manera resumida:

Condensación aldólica sencilla⁴

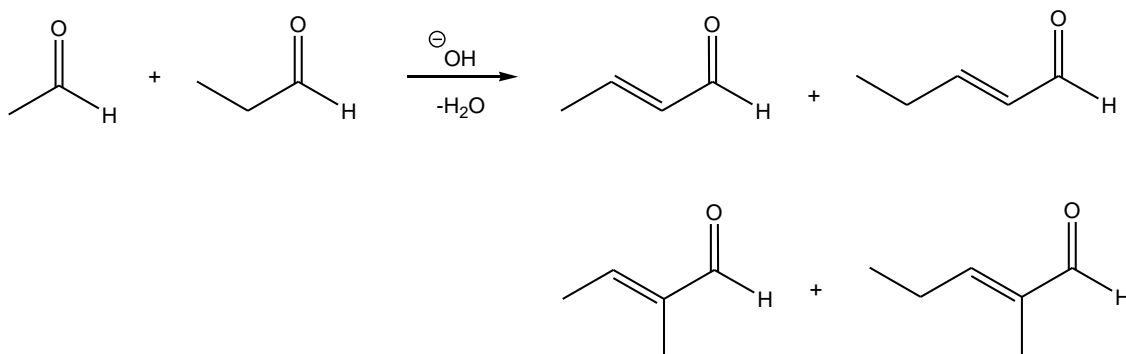
Esta reacción se lleva a cabo mediante la unión de dos moles del mismo aldehído en presencia de una base, **Esquema 4.**



Esquema 4.

Condensación aldólica cruzada⁵

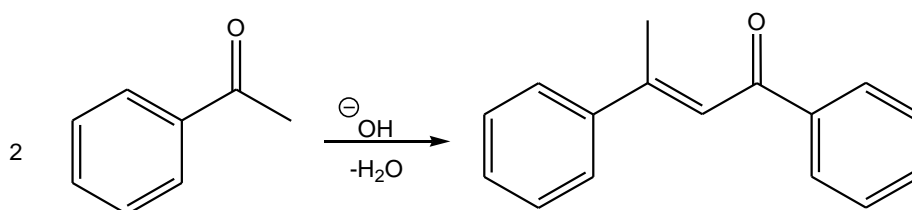
Esta reacción se efectúa mediante la unión de dos aldehídos diferentes, **Esquema 5.**



Esquema 5.

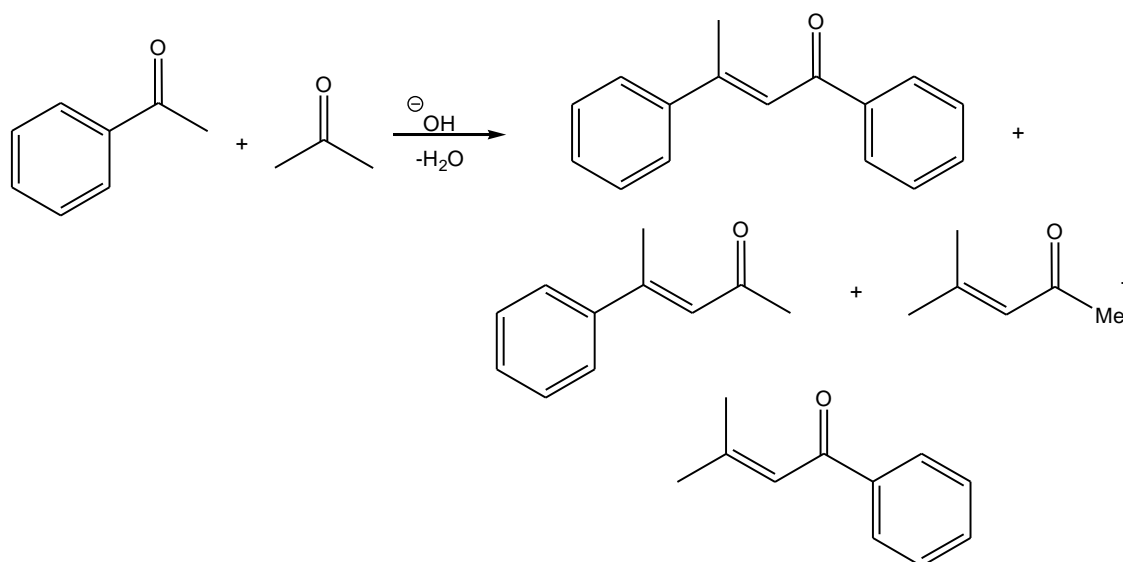
Condensación cetólica sencilla⁶

Es la unión de dos moles de una misma cetona, **Esquema 6.**

**Esquema 6.****Condensación cetólica cruzada⁷**

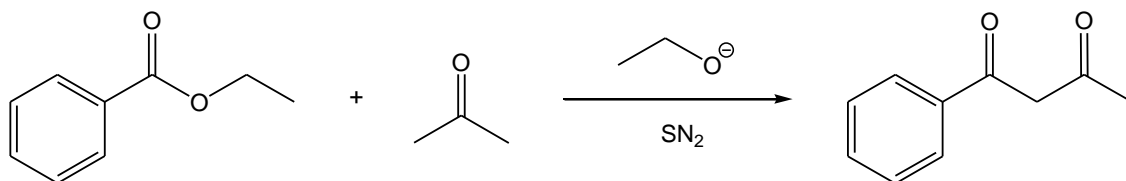
Esta reacción se lleva a cabo mediante la unión de dos cetonas diferentes,

Esquema 7.

**Esquema 7.**

■ Condensación de Claisen⁸

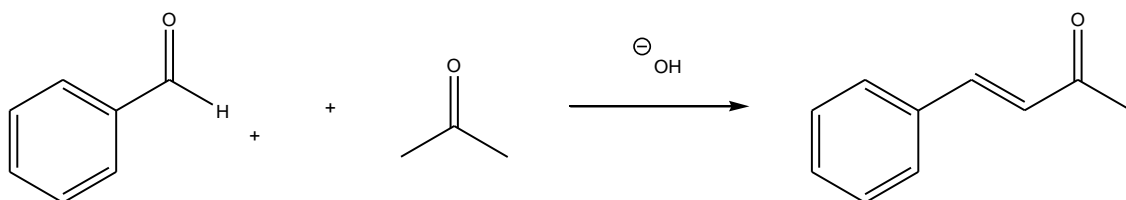
Es la reacción de una cetona, que contiene cuando menos un hidrógeno en posición α , con un éster (muchas veces acetato de etilo), esta reacción se efectúa comúnmente en medio básico, se recomienda que la base sea de las mismas características que el éster, **Esquema 8**.



Esquema 8

■ Condensación de Claisen-Schmith⁹

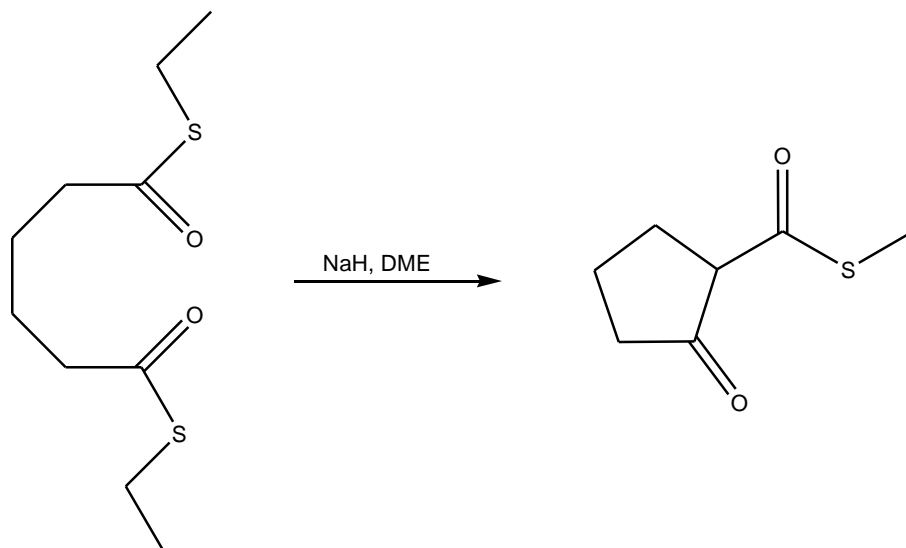
Se realiza con un aldehído que no contenga hidrógenos en posición α el cual se condensa con una cetona, **Esquema 9**.



Esquema 9.

Condensación de Dieckmann¹⁰

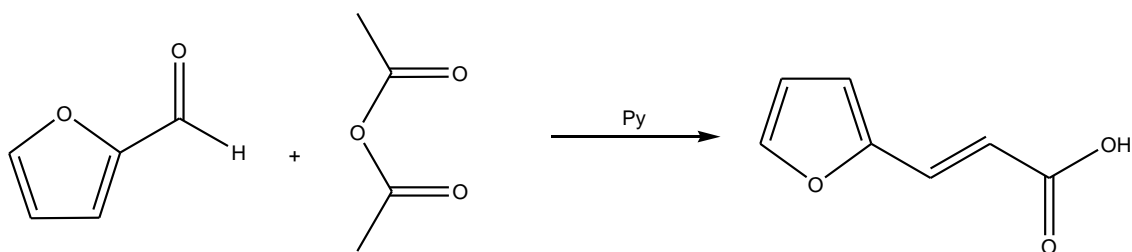
Es una condensación intramolecular tipo Claisen, **Esquema 10.**



Esquema 10.

Reacción de Perkin¹¹

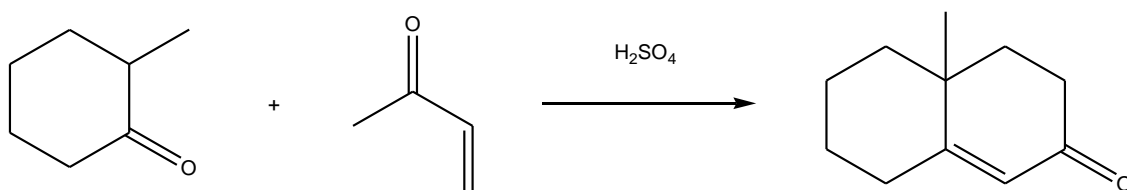
Se lleva a cabo mediante un aldehído que no contenga hidrógenos en posición α , con un anhídrido de ácido carboxílico, comúnmente anhídrido acético. Se debe usar una base que no altere al anhídrido, como la piridina o la piperidina, **Esquema 11.**



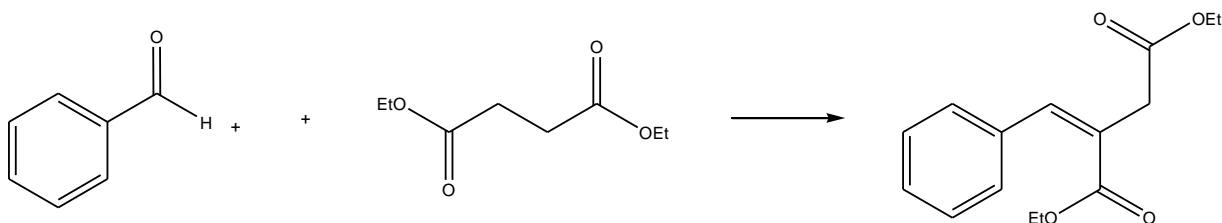
Esquema 11.

Anillación de Robinson¹²

Es un ejemplo genérico de la fusión de anillos de seis miembros donde reaccionan una ciclohexanona con cetonas vinílicas, **Esquema 12**.

**Esquema 12****Condensación de Sttobe¹³**

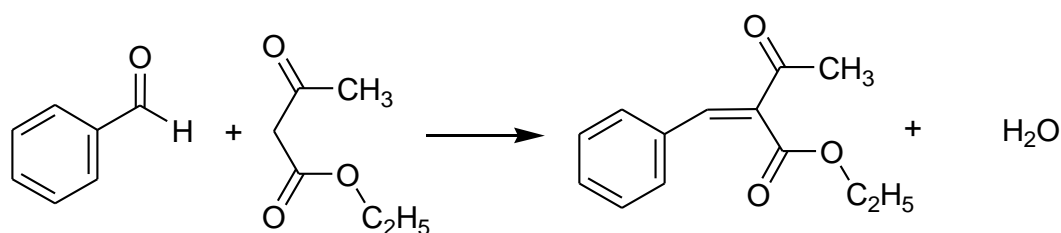
Se lleva a cabo la reacción con un aldehído que no tenga hidrógenos en posición α y succinato de dietilo, **Esquema 13**.

**Esquema 13.**

2.2 Condensación de Knoevenagel.

Dentro de las reacciones que tienen gran importancia en síntesis orgánica, son aquellas en las cuales se da lugar a la formación de dobles enlaces carbono-carbono, como la condensación aldólica y la de Knoevenagel.

En 1896 Knoevenagel reportó que, el benzaldehído y el acetoato de etilo se condensaban a temperatura ambiente en presencia de piperidina para dar un bicompuesto¹⁴ pero cuando la reacción se realizó disminuyendo la temperatura, se obtuvo como producto etilbenzilidenacetoatoacetoato **Esquema 14**.



Esquema 14.

Siendo este el primer reporte de una condensación con un producto que se deshidrato para dar paso a la formación de la doble ligadura.

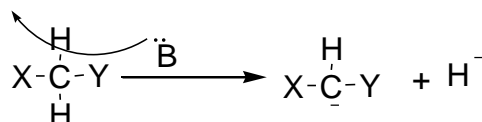
Como un concepto más generalizado para definir la reacción de condensación de Knoevenagel, podemos decir que: es la reacción entre un aldehído o cetona y un compuesto que tenga un metileno activo generando, como producto principal α,β -insaturado.

Esta reacción es una de las más antiguas, pero es de gran importancia para la química orgánica, tal como lo demuestra el trabajo realizado por Enders en 1987, quien llevo acabó las reacciones de adición asimétrica de metilcetonas sobre aceptores de Knoevenagel¹⁵.

La reacción de Knoevenagel es una reacción típicamente catalizada por bases siendo posible llevarla a cabo en medios ácidos. Esta condensación es promovida por bases débiles bajo condiciones homogéneas ejemplo de esto es la piridina y piperidina¹⁶ y también por condiciones heterogéneas como ejemplos tenemos xonotile/butóxido¹⁷, montmorillonita/ siliporpiendiamina¹⁸, tetracloruro de titanio/piridina¹⁹, etc, en cualquiera de las condiciones que se utilice la reacción de Knoevenagel es necesario la presencia de un catalizador ácido o base, empleando tradicionalmente como catalizadores amoniaco o una amina terciaria²⁰.

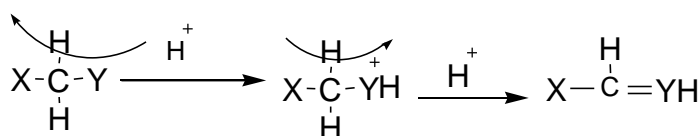
El mecanismo propuesto de la reacción Knoevenagel principalmente en tres etapas^{21, 22}:

1. Activación del compuesto metilénico, con la formación del nucleófilo (**Esquema 15 y 16**).



X, Y= CN, Co₂Et, CONH₂

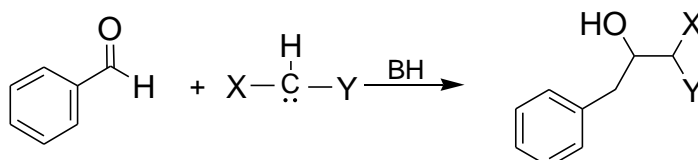
Esquema 15. Formación del nucleófilo en medio básico.



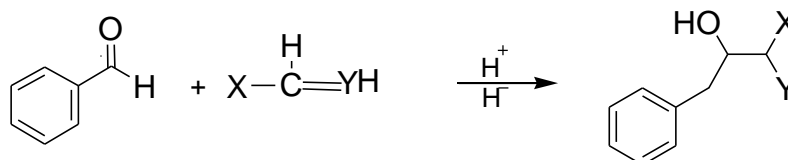
X, Y= CN, Co₂Et, CONH₂

Esquema 16. Formación del nucleófilo en medio ácido.

2. Ataque del nucleófilo al carbono deficiente en electrones del grupo carbonilo del aldehído aromático, formando el compuesto β-hidroxicarbonilo **Esquema 17 y 18**.

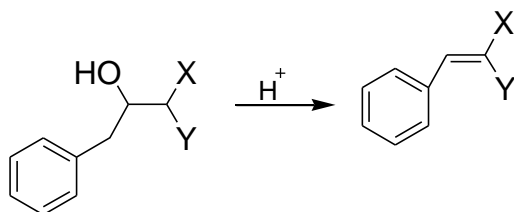


Esquema 17. Formación del compuesto β-hidroxicarbonilo en medio básico.



Esquema 18. Formación del compuesto β-hidroxicarbonilo en medio ácido.

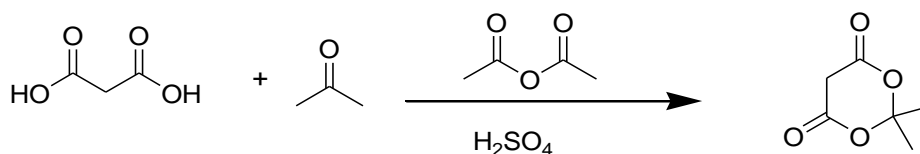
3. Formación del doble enlace por eliminación de agua, generando el producto carbonílico α,β -insaturado. **Esquema 19**



Esquema 19. Formación del compuesto α,β -insaturado en medio ácido.

2.3. Acido de Meldrum.

El ácido de Meldrum fue realizado por primera vez en 1908 por Andrew Meldrum Norman por una reacción de condensación del ácido malónico con acetona en anhídrido acético y ácido sulfúrico **Esquema 20.**



Esquema 20.

Meldrum lo identificó erróneamente como la estructura de una β -lactona con un grupo carboxilo libre. Más tarde en 1948 D. Davison y S. A. Berbhard corrigieron la estructura equivocada de Meldrum dándole el nombre de 2,2-dimetil-1,3-dioxona-4,6-diona Figura 1 (II) (isopropilidenmalonato).²³

Por el efecto de resonancia del ácido de Meldrum en conjunto con los grupos carbonilos producen un enolato estable, por lo que es considerado un metileno activo en condensaciones de Knoevenagel.²⁴

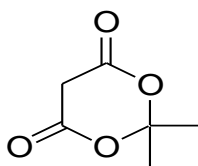


Figura 1

2.4. Química Verde.

La industria química que desde hace mucho tiempo está considerada como proveedora de confort y de innovaciones, ha recorrido un complejo camino que la llevó a ser vista actualmente como una de los principales responsables de destruir el planeta. No es menos cierto que también algunos químicos participan activamente en la búsqueda de soluciones para los problemas ambientales; dentro de este último protocolo, a principios de la década de los años 90 surgieron en el mundo y casi simultáneamente distintas estrategias preventivas.

Una de estas estrategias fue la promulgación en 1990 en los Estados Unidos la conocida “Acta de Prevención de la Contaminación”, la cual fue la primera ley ambiental de ese país que se centró en la reducción de la contaminación en la fuente, en lugar de en la remediación o captura de contaminantes, la American Chemical Society dio origen el concepto de Química Verde (su origen como vocablo proviene del idioma inglés “Green Chemistry”) conocida también como Química Sostenible.²⁵

La Química Verde es el uso de la química para prevenir la contaminación a través del diseño e implementación de procesos y productos que minimice o elimine el uso y generación de químicos y solventes peligrosos u otras sustancias las cuales podrían tener un efecto adverso en el medio ambiente y sobre la salud humana.

Es una alternativa eco – amigable a las prácticas convencionales. El movimiento de la Química Verde es parte de un movimiento grande últimamente dirigido al desarrollo, negocios y prácticas de vida sostenibles.²⁶

La meta central de este trabajo es la reducción de contaminación de la producción química y uso final y reducción de energía usada en la producción.

Lo anterior al igual que toda la Química Verde, se rige por doce principios ya establecidos:¹

1. Es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo formado

2. Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que se incorporen al máximo, el producto final, todos los materiales usados durante el proceso.

3. Los métodos de síntesis deberán realizarse para utilizar y generar sustancias que presentan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

4. Los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.

5. Evitar, el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de ser empleadas que sea lo más inocuo posible.

6. Los requerimientos energéticos se catalogan por su impacto al medio ambiente y económico reduciéndose todo lo posible. Se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.

7. La materia prima debe ser preferentemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

8. Evitar la formación de derivados como grupos de bloqueo, de protección–desprotección, modificación temporal de procesos fisicoquímicos.

9. Considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivos posible y de preferencia de origen natural.

10. Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente y ser preferentemente productos de degradación.

11. Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

12. Es importante elegir las sustancias adecuadas para los procesos químicos y reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

Es importante señalar que el objetivo primordial de la Química Verde, se basa en “el establecimiento de los principios para la síntesis y aplicación de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen completamente el uso y producción de materiales que sean dañinos al medio ambiente”,²⁷ por ejemplo la sustitución de disolventes por agua, su mínimo empleo o su completa eliminación de las reacciones químicas.

A pesar de ser un concepto relativamente reciente, la Química Verde ha tenido un desarrollo notable, sobre todo en los años recientes. Así, se han desarrollado tecnologías para optimizar el uso de energía en los procesos químicos, como la utilización de ultrasonido y microondas en la aceleración de reacciones químicas. Además, su desarrollo ha permitido la reducción en el consumo de disolventes, como la tecnología de extracción con fluidos supercríticos.²⁸

2.5. Fuentes alternas de activación.

Durante miles de años, los seres humanos y sus antecesores han modificado su entorno de vida. En los siglos XIX y XX, la actividad humana ha transformado rápidamente la composición química del agua, del suelo y del aire en la tierra. Sin lugar a dudas uno de los factores principales ha sido el empleo de combustibles fósiles, que han suministrado energía a una población mucho mayor que en cualquier otra época. Los combustibles fósiles, también llamados fuente de energías no renovables, se incluyen el carbón, gas natural y petróleo (también denominado crudo). En el año de 1990 se utilizaron 80 veces la energía renovable que en 1800, cuando se quemaban estas energías se convertían en calórica y esta a su vez se transformaba en energía mecánica o eléctrica, mediante máquinas como motores o turbinas²¹.

Actualmente se han desarrollado métodos que cumplen con el principio de disminuir el consumo energético, llevando a cabo la aplicación de metodologías que permiten el calentamiento de un medio de reacción a través del uso de microondas, infrarrojo y ultrasonido.

2.6. Microondas.

Las microondas (MW) son un tipo de radiación electromagnética (**Figura 1**) no ionizante que causa movimiento molecular por migración de iones y rotación de dipolos, su intervalo de frecuencia es del orden de 300 MHz a 30 GHz. Todos los hornos de microondas domésticos y todos los hornos reactores de microondas dedicados para síntesis química operan a una frecuencia de 2.45 GHz (lo cual corresponde a una longitud de onda de 12.24 cm) para evitar interferencias; siendo la potencia del orden de 600–900 W.

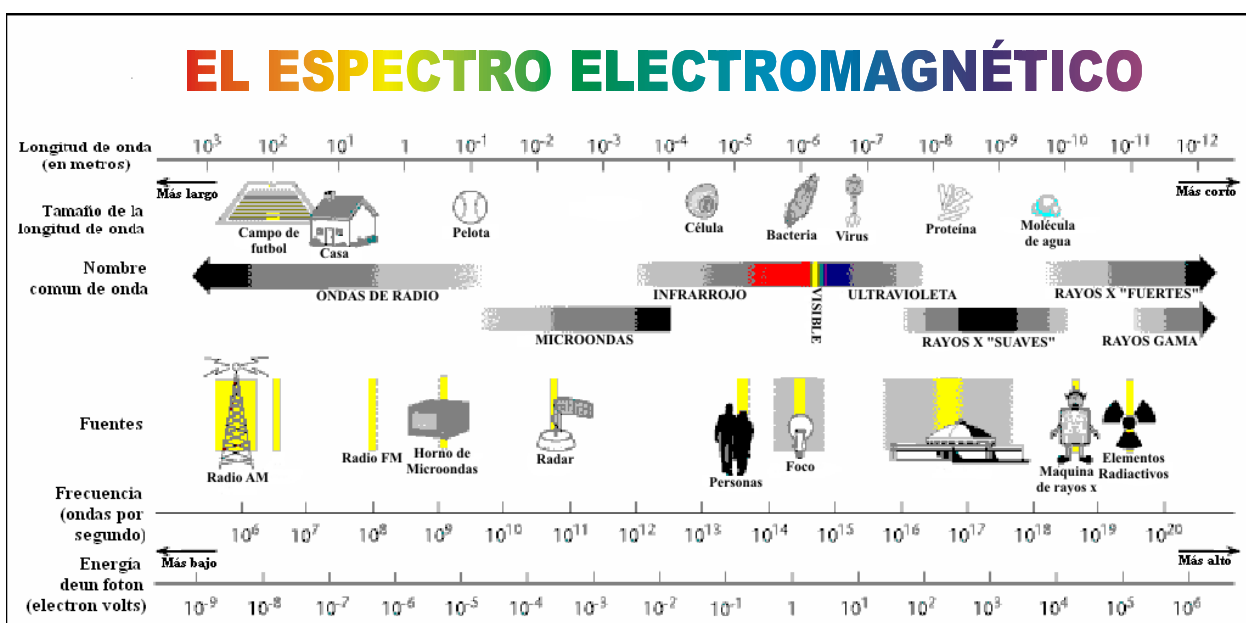


Figura 2.

La mayoría de las personas piensa en un microondas como una manera conveniente de hacer unas palomitas de maíz o recalentar la pizza, pero relegar esta tecnología a la cocina priva a un químico de una de las más útiles herramientas de laboratorio de los últimos 20 años. La energía de microondas es un método eficiente de conducir las reacciones químicas. Así como en un microondas de cocina el agua hierve más rápido que poniéndola en una olla en la estufa; las reacciones químicas proceden significativamente más rápido en un microondas industrial que en una parrilla o en un baño de vapor, la velocidad a la cual estas reacciones ocurren puede conducir al incremento del rendimiento y productos más limpios, permiten a los químicos realizar en minutos reacciones que antes tomarían horas, o incluso días, completar.²⁹

Asimismo reacciones que no ocurren por calentamiento convencional puede ser efectuados usando microondas.

Los dos mecanismos fundamentales por la transferencia de energía de microondas a las sustancias son:

- Polarización térmica bipolar: Las moléculas que poseen momento bipolar intentan alinearse en el campo eléctrico del microondas. Las moléculas tienen tiempo para alinearse, pero no para seguir la oscilación de dicho campo. Esta reorientación incesante produce la fricción y así el calor.
- Conducción iónica: Si una molécula es cambiada, entonces el componente del campo eléctrico del microondas mueve los iones de un lado a otro a través de la muestra. Este movimiento genera el calor.²⁹

La irradiación de microondas activará directamente la mayoría de las moléculas que posean un dipolo bien definido o sean iónicas.

Muchas de las primeras síntesis activadas por microondas se realizaban en hornos domésticos simples, encontrando algunos problemas serios usándolos. Siendo que dichos hornos no se diseñan para contención de disolventes y reactivos orgánicos; tampoco es posible medir la temperatura ni presión de una reacción; además que al usar disolventes, éstos pueden generar temperaturas elevadas y, en consecuencia, altas presiones dentro del sistema, lo cual puede conducir a explosiones violentas; lo anterior ha derivado en el uso de la microescala para llevar a cabo diversos experimentos aunque es preferente no emplear disolvente alguno. Así, en 1989, Villemin³⁰ y col., aplicaron la técnica de microondas por primera vez para realizar reacciones orgánicas en ausencia de disolvente, evitando así los problemas antes descritos.

De forma paralela, se han desarrollado hornos reactores de microondas especializados en síntesis química comercialmente disponible. Algunos de estos hornos posee una cavidad diseñada para una sola onda (monomodo), al colocar la muestra en medio de la cavidad puede irradiarse constantemente con la energía de microondas.

Usando un reactor mono modo es posible calentar las muestras tan pequeñas como 0.2 mL de manera muy eficazmente³¹ **Figura 3.**



Figura 3.

2.7. Infrarrojo.

Los rayos infrarrojos fueron descubiertos en 1800 por William Herschel, astrónomo inglés de origen alemán. Herschel colocó un termómetro de mercurio en el espectro obtenido por un prisma de cristal con el fin de medir el calor emitido por cada color. Descubrió que el calor era más fuerte al lado del rojo del espectro y observó que allí no había luz. Esta es la primera experiencia que muestra que el calor puede transmitirse por una forma invisible de luz. El nombre de infrarrojo, que significa por debajo del rojo, proviene precisamente de que su frecuencia está justo por debajo de la luz roja.³¹

La radiación infrarroja se localiza en el espectro electromagnético entre la de radiación visible y de la región de microondas; sus ondas presentan longitudes más largas que las de la luz visible, pero más cortas que las microondas y, por tanto, sus frecuencias son menores que las de la luz visible y mayores que las de las microondas.

La fuente primaria de la radiación infrarroja es el calor o radiación térmica. Cualquier objeto que tenga una temperatura superior al cero absoluto (-273.15 °C, o 0 °K), irradia ondas infrarrojas.³²

El sol es la principal fuente natural de radiación IR; constituye el 59% del espectro de emisión solar. Las fuentes artificiales de producción de IR son los emisores no luminosos (que emiten infrarrojos distales) y las lámparas o emisores luminosos (infrarrojos proximales).³³

Tradicionalmente el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas:

Infrarrojo	Tipo de onda	Longitud de onda (l)
IR cercano	Onda corta	760 – 2000 nm
IR medio	Onda media	2000 – 4000 nm
IR lejano	Onda larga	4000 – 10000 nm

De estas la más utilizada es el IR medio, que va de 4000 a 400 cm^{-1} , la razón por la cual se ha escogido esta parte, es debido a que en ella, aparecen las vibraciones de casi todos los grupos funcionales. Indudablemente el efecto de IR, no es provocar vibraciones sino incrementar la vibración existente. La absorción de radiación infrarroja se limita en gran parte a las moléculas en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotatorios.³⁴

Así, una molécula que absorbe este tipo de radiación experimenta un cambio importante como consecuencia de sus movimientos vibratorios y rotacionales.³³ Es conveniente saber que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo, puede producir la ruptura de enlaces químicos; y complementariamente saber que moléculas homonucleares como: O_2 , N_2 y Cl_2 , entre otras, no absorben efectivamente radiación infrarroja.³⁵

Además, es obligatorio tener conocimiento de que los núcleos de los átomos enlazados por uniones covalentes, experimentan vibraciones u oscilaciones de modo similar a dos pelotas unidas por un resorte (**Figura 4**), y que cuando las moléculas absorben radiación infrarroja, la energía adquirida causa una modificación de las vibraciones entre los átomos unidos: la molécula se sitúa en estado vibracional excitado.

Esta energía absorbida, posteriormente se disipa en forma de calor, al regresar la molécula al estado fundamental. La longitud de onda a la que cierto tipo de enlace presenta absorción depende de la energía requerida para realizar esa vibración.

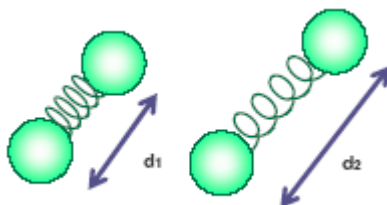


Figura 4.

Por lo tanto, diferentes tipos de enlace (C–H, C–C, C–O, O–H, etc.) absorben radiación infrarroja a diferentes longitudes de onda. Dicho de otra manera, un enlace en una molécula puede experimentar tipos diferentes de oscilación y, por consiguiente, éste presentará absorciones a diferentes longitudes de onda.

La absorción de radiación IR corresponde a cambios de energía en el rango de 2 a 10 Kcal/mol. La radiación en este rango de energía corresponde al rango de frecuencias vibracionales: extensión y flexión de los enlaces en muchas moléculas covalentes. La luz IR es absorbida cuando el momento dipolar oscilante (debido a la vibración molecular) interactúa con el vector eléctrico oscilante del haz del IR. Estas vibraciones absorben luz IR a ciertas frecuencias cuantizadas y cuando estas inciden en la molécula, la energía es absorbida y la amplitud de esas vibraciones es incrementada.

Vibraciones Moleculares.

Pueden distinguirse dos categorías básicas de vibraciones: Estiramiento (tensión) y Flexión (deformación). En las siguientes figuras se representan los diferentes tipos de vibraciones moleculares.

- Estiramiento (Tensión). Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro (cambios en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos) y estos movimientos pueden ser simétricos o asimétricos (**Figura 5**).

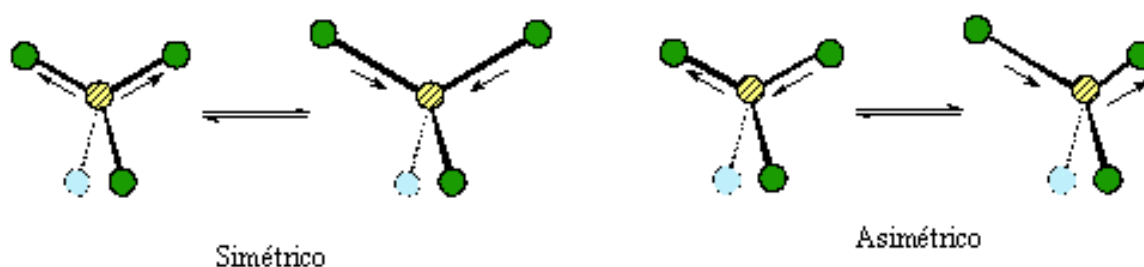


Figura 5.

Las vibraciones de flexión están originadas por cambios en el ángulo que forman dos enlaces, estas pueden presentarse en el plano ó fuera del plano.

- Flexiones sobre el plano (Deformación en el plano). La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro en el plano de simetría de la molécula. Estos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo (**Figura 6**).

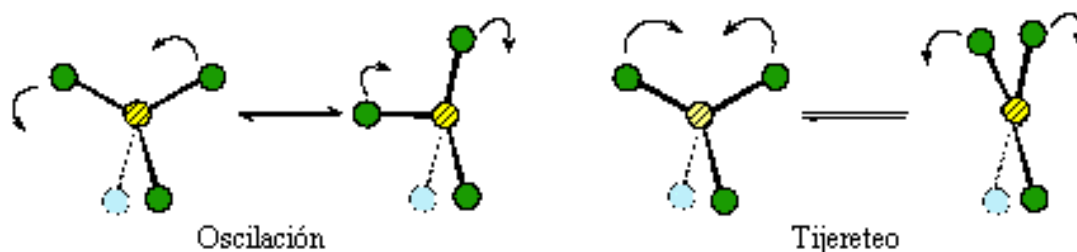


Figura 6.

Flexiones fuera del plano (Deformación fuera del plano).

La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro en forma perpendicular al plano de simetría de la molécula. A éste tipo de movimientos se les denomina sacudida y torsión (Figura 7).³⁶

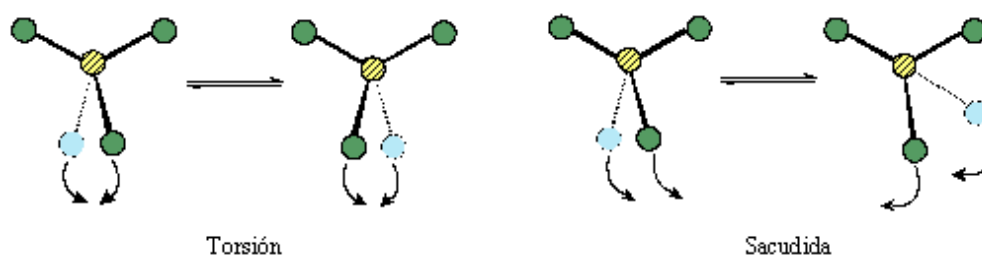
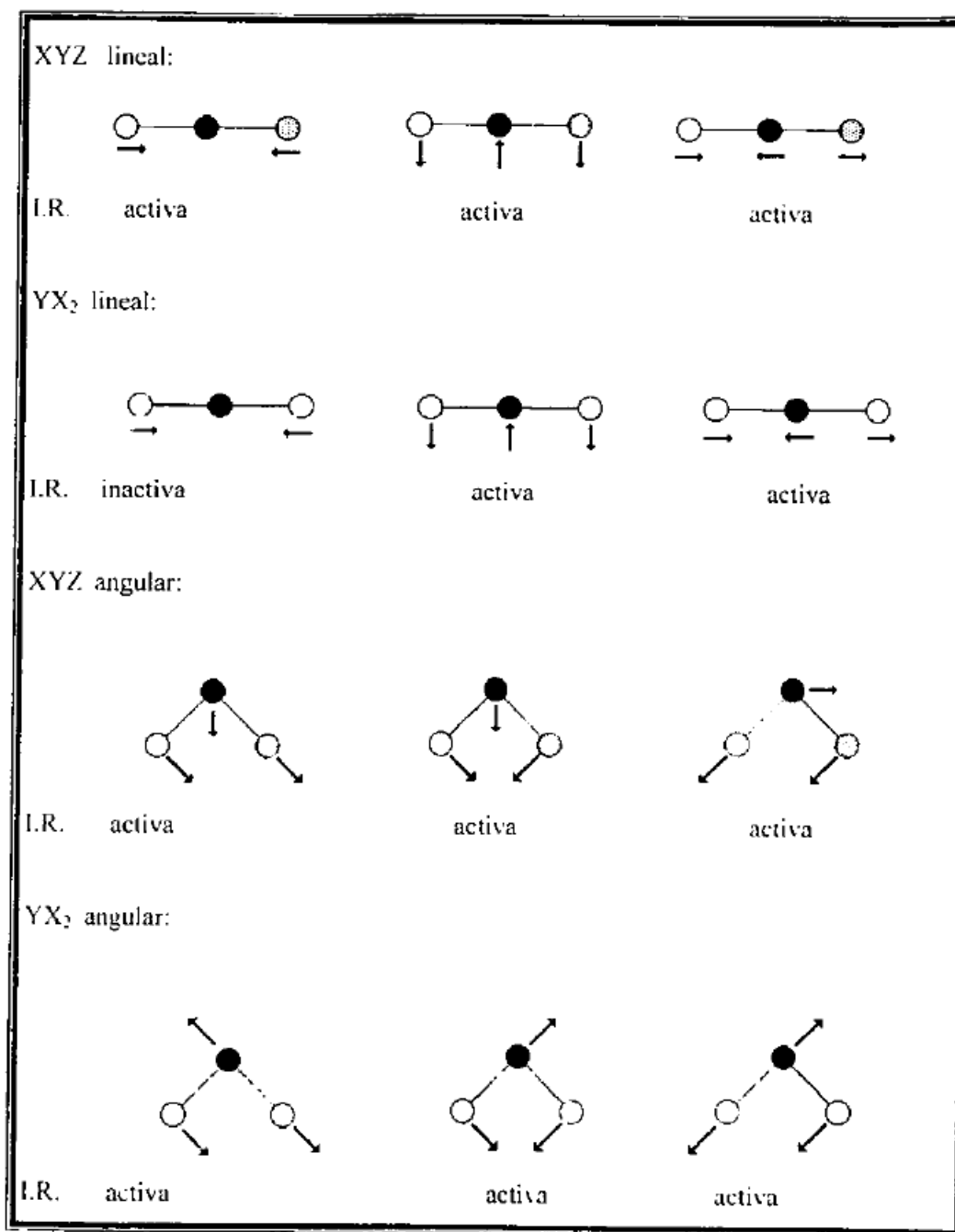


Figura 7.

Las moléculas poliatómicas pueden tener diferentes niveles de energía vibracionales y por consiguiente los modos de vibración son activos desde un punto de vista espectroscópico.

Las frecuencias de las bandas de vibración fundamentales **Esquema 21** en forma general son iguales a $3n-6$ frecuencias clásicas de vibraciones normales de moléculas donde 3 es el número de coordenadas y n es el número de átomos se dice que la molécula tiene $3n$ grados de libertad. No todos describen grados de vibración, tres de ellos describen la traslación de la molécula como una unidad rígida.³⁷



Esquema 21.

2.8 Fuentes y aplicaciones del infrarrojo.

Para generar las radiaciones infrarrojas se han empleado sustancias refractarias; como el filamento de Nicrom; el de Nernst, constituido por un tubo de óxido de zirconio o itrio, el cual se calienta eléctricamente a unos 1750°C; y el Globar, que es una barra de carburo de silicio que opera a temperaturas entre 750–1.200°C que se calienta mediante resistencia, hasta la incandescencia. La radiación de estos materiales se emite con una distribución de longitudes de onda características.

Son diversos los usos que dan al infrarrojo; por ejemplo, es uno de los principales métodos para la elucidación estructural, aunque también se emplea con fines cuantitativos. Esta técnica se basa en las distintas absorciones de radiación infrarroja que presentan los distintos grupos funcionales que puede presentar una molécula: con el espectro de infrarrojo se puede saber fácilmente el tipo de compuesto (alcohol, amina, ácido, etc.), y con un análisis detallado de éste y su comparación con otros espectros catalogados, es como puede en muchos casos elucidarse completamente la estructura molecular.³⁸

El infrarrojo es también utilizado en fotografía para tomar distintos objetos en la oscuridad de una atmósfera con bruma, lo anterior debido a que la luz visible es reflejada por la bruma y la radiación infrarroja no. Los astrónomos la utilizan para observar estrellas y nebulosas que no son visibles a la luz ordinaria. Los espectrómetros a bordo de misiones espaciales como el KAO, y el ISO, así como los espectros en el cercano infrarrojo tomados desde observatorios terrestres, han conducido al descubrimiento en el espacio interestelar de cientos de átomos y moléculas; por ejemplo, un espectro mostrado por ISO (**Figura 8**) permitió el descubrimiento de una nueva molécula en el espacio interestelar, el CH₄.

En el año de 1880, se desarrollaron importantes aplicaciones de la radiación infrarroja tanto en Medicina como en Agricultura. En Medicina, se logró con técnicas infrarrojas el diagnóstico de condiciones patógenas y hoy en día, se utiliza en terapias que requieren la aplicación de calor a algunas zonas del cuerpo, teniendo cuidado de no broncear o quemar demasiado; por otro lado, en el campo de la Agricultura se monitorearon condiciones de cultivo, insectos y hasta deterioros en largas áreas mediante sensibilidad remota por medio de aire y fotografía infrarroja.³⁹ Además, durante la segunda guerra mundial, con el

empleo del infrarrojo, se logró alcanzar objetivos de tiros certeros en la oscuridad y actualmente se utiliza para monitorear las trazas de gases y compuestos orgánicos volátiles que el aire contiene.³²

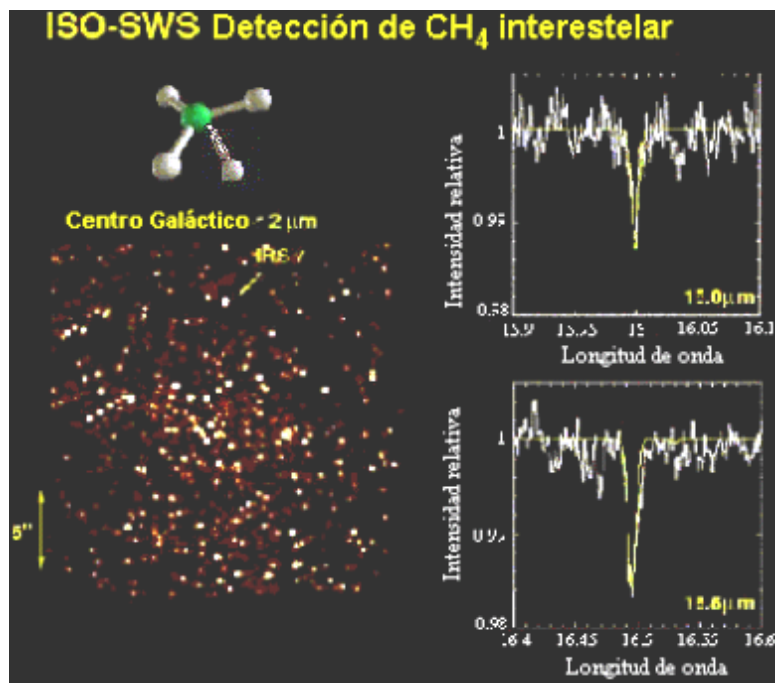
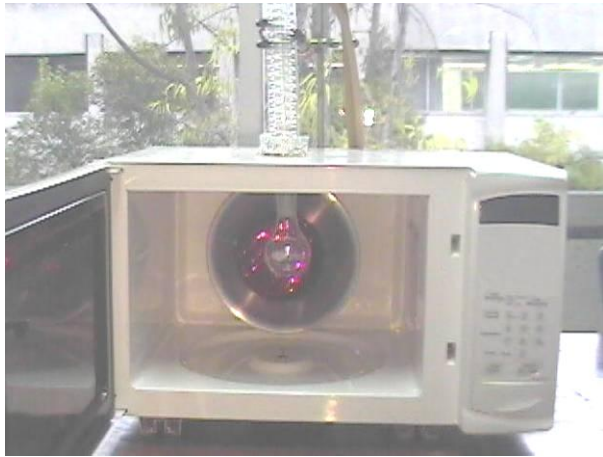


Figura 8

La importancia de esta molécula reside en que es uno de los principales indicadores de la formación de moléculas orgánicas complejas. Sus líneas infrarrojas de absorción fueron detectadas en nubes moleculares muy frías y difusas.

Por último es conveniente precisar que al no existir de manera comercial, equipos especializados en infrarrojo para llevar a cabo transformaciones orgánicas, y dadas las necesidades de este trabajo, se empleó un reactor de irradiación infrarroja (**Figura 9**) diseñado y construido por un grupo de investigación perteneciente a la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México⁴⁰, teniendo como base un horno casero de microondas (con el magnetrón dañado); en el cual, se sustituyó la fuente de microondas por una lámpara de irradiación infrarroja, aprovechando los demás componentes (agitador, ventilador, gabinete, sistemas de control de tiempo y potencia) y

complementariamente se instaló un voltímetro a efecto de tener control sobre la corriente eléctrica (**Figura 10 esquema de la parte interna de un reactor IR**).



Apagado.



Encendido.

Figura 9.

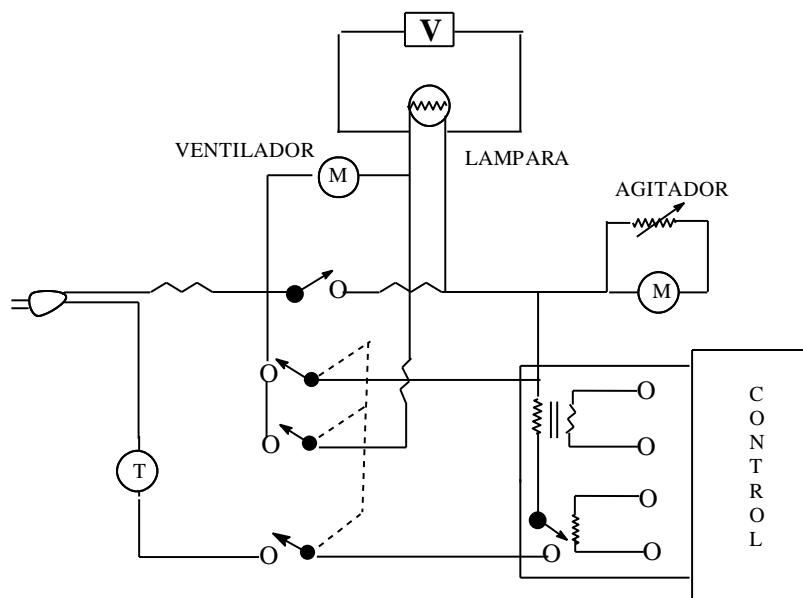
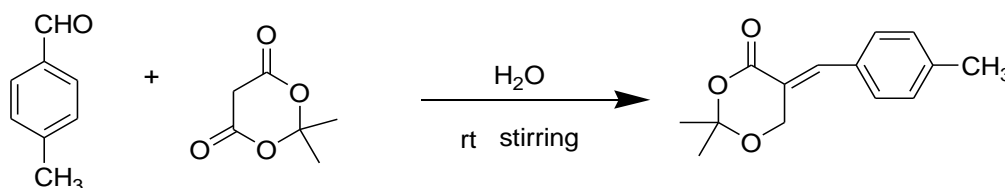


Figura 10.

2.9. Algunas Reacciones Promovidas Por Microondas.

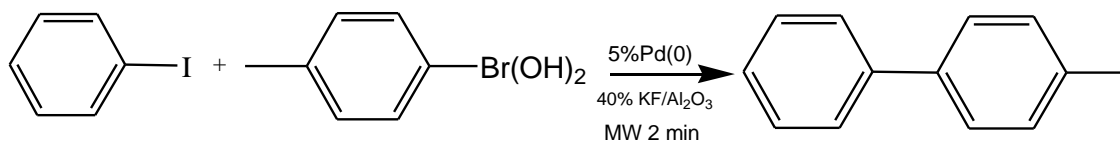
En 1989, Villemin⁴¹ y su grupo de trabajo aplicaron por primera vez la técnica de microondas para realizar reacciones orgánicas en ausencia de disolvente. La mayoría de las reacciones se realizan en material de vidrio (tubos de ensayo, vaso de precipitados, matraces Erlenmeyer y frasco de vidrio pirex), usando reactivos limpios bajo condiciones libres de disolventes, en un horno de microondas casero, sin modificar, o en un reactor de microondas de haz focalizado.²⁸

En los últimos años, las investigaciones sobre reacciones químicas que emplean microondas como fuente de suministro de energía⁴² han sobresalido en cuanto a sus rendimientos y calidad, consiguiendo que se modifique la manera tradicional de realizar las reacciones químicas como por ejemplo la condensación de Knoevenagel, en el **Esquema 22** se muestra una técnica del empleo de esta condensación.⁴³



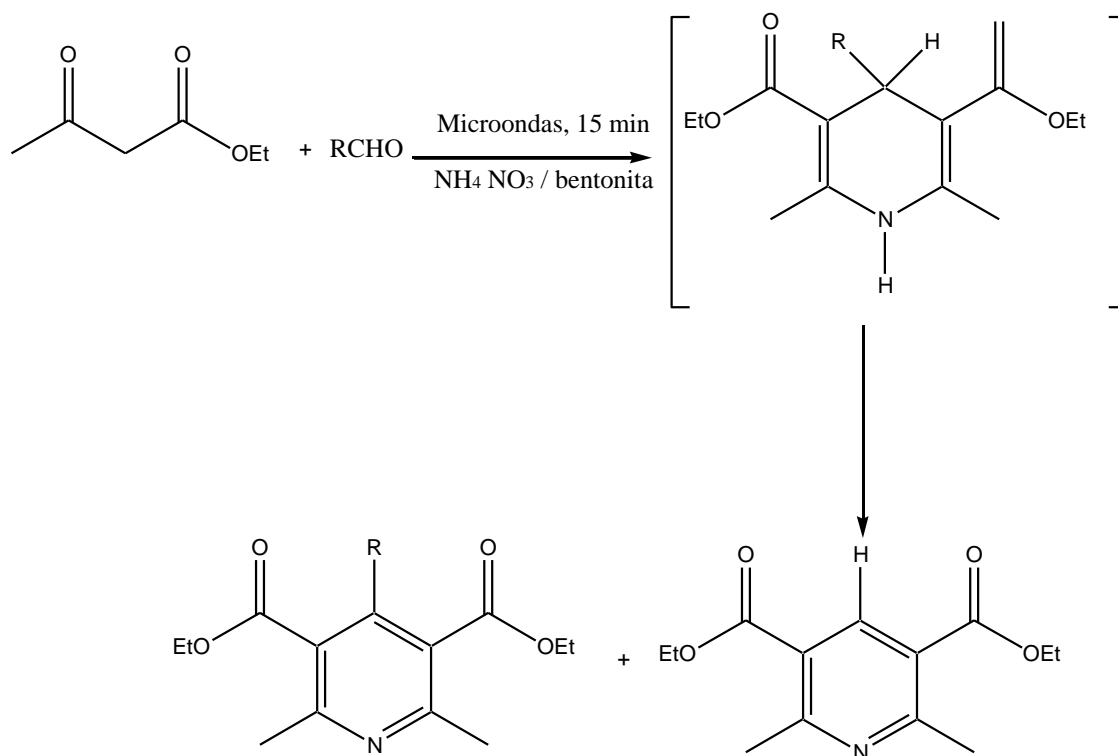
Esquema 22.

Otro ejemplo la reacción de Suzuki⁴⁴ requiere sólo dos minutos con radiación microondas y es también una reacción sin solvente **Esquema 23**.



Esquema 23

La obtención de piridina⁴⁵ en un solo paso, mediante la modificación a la síntesis de Hantzsch, empleando nitrato de amonio en presencia de una arcilla bentonita y con irradiación de microondas, en tiempos cortos y en ausencia de disolvente **Esquema 24**.



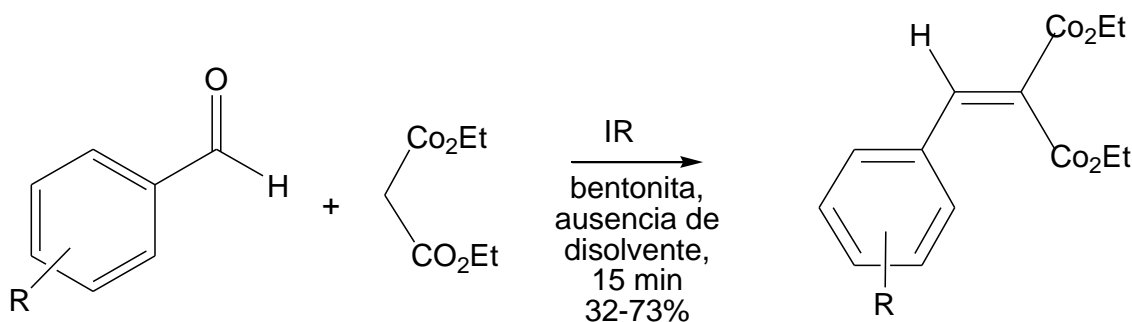
Esquema 24.

3.0. Algunas Reacciones Promovidas Por Infrarrojo.

Desde el surgimiento de la Química Verde ha contribuido mucho para tratar de preservar el medio ambiente; un ejemplo es la implementación de nuevas fuentes de activación de las reacciones químicas, resaltando las irradiaciones: infrarrojas, microondas y las de ultrasonido, procurándose de esta manera que los requerimientos energéticos signifiquen un mínimo impacto ambiental. Así, se han realizado contribuciones desde hace una década, siendo los resultados los que se presentan de manera resumida a continuación.

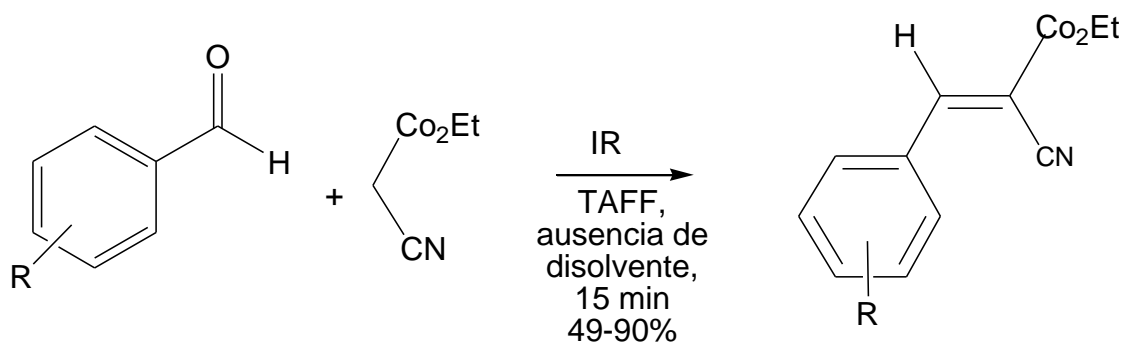
En los últimos años existe un creciente interés por los productos de Knoevenagel ya que muchos de estos presentan actividades biológicas⁴⁶. Así la α -cianotioamida ha mostrado poseer efectos antiproliferativos sobre los queratinocitos humanos. Por otro lado, algunos derivados del ácido caféico han actuado como inhibidores de la 12-lipogénasa, responsable del desarrollo de la arterioesclerosis⁴⁷. En la actualidad existe una demanda por nuevas metodologías para la obtención de estos productos, bajo condiciones tolerables a grupos funcionales sensibles y que involucren manipulaciones sencillas y eficientes.

Existen pocos trabajos para llevar a cabo la formación de enlaces C-C sin previa activación aniónica, en este sentido un grupo de investigadores ha trabajado en la condensación entre metilenos activos (malatos de dietilo, malonitrilos, cianoacetamida, ácidos cianoacéticos, ácidos barbitúricos y 2,2-dimetil -1,3-dioxa-4,6-diona o ácido de Meldrum) con aldehídos aromáticos empleando como catalizador una arcilla bentonítica mexicana conocida comercialmente como Tonsil Actisil FF(TAFF), irradiación infrarroja como fuente de activación y en ausencia de disolvente⁴⁸ (**Esquemas 25 a 27**).



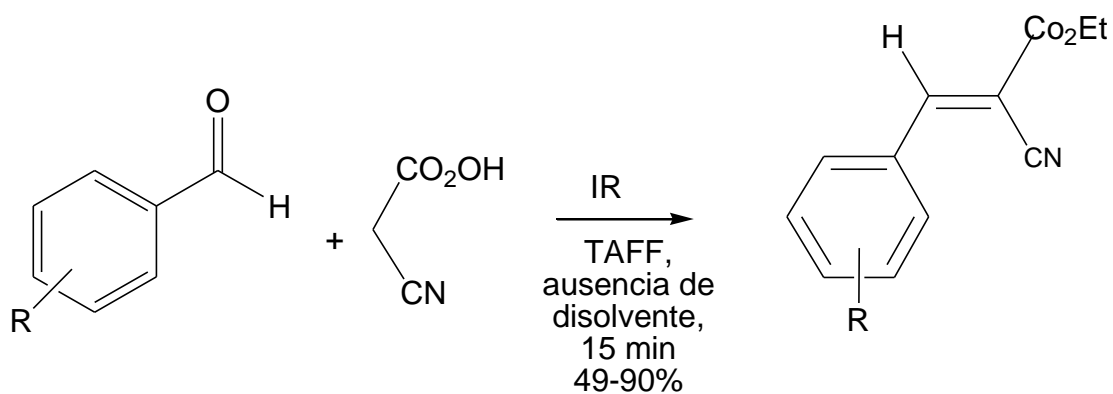
R=H, *p*-NO₃, *m*-NO₂, *o*-NO₂, *p*-N(Me)₂, *p*-OH, *o*-OMe, *p*-F, *p*-Cl, *o*-Cl, *p*-Br.

Esquema 25.



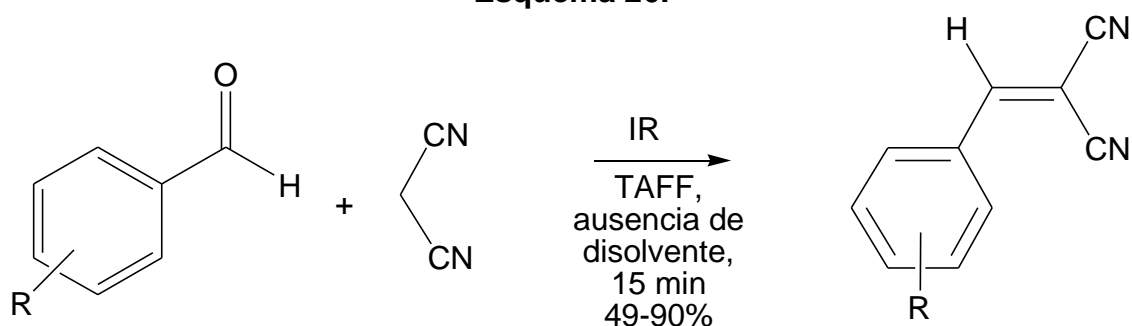
R=H, *p*-NO₃, *m*-NO₂, *o*-NO₂, *p*-N(Me)₂, *p*-OH, *o*-Ome, *p*-F, *p*-Cl, *o*-Cl, *p*-Br.

Esquema 26



R=H, *p*-NO₃, *m*-NO₂, *o*-NO₂, *p*-N(Me)₂, *p*-OH, *o*-Ome, *p*-F, *p*-Cl, *o*-Cl, *p*-Br.

Esquema 26.

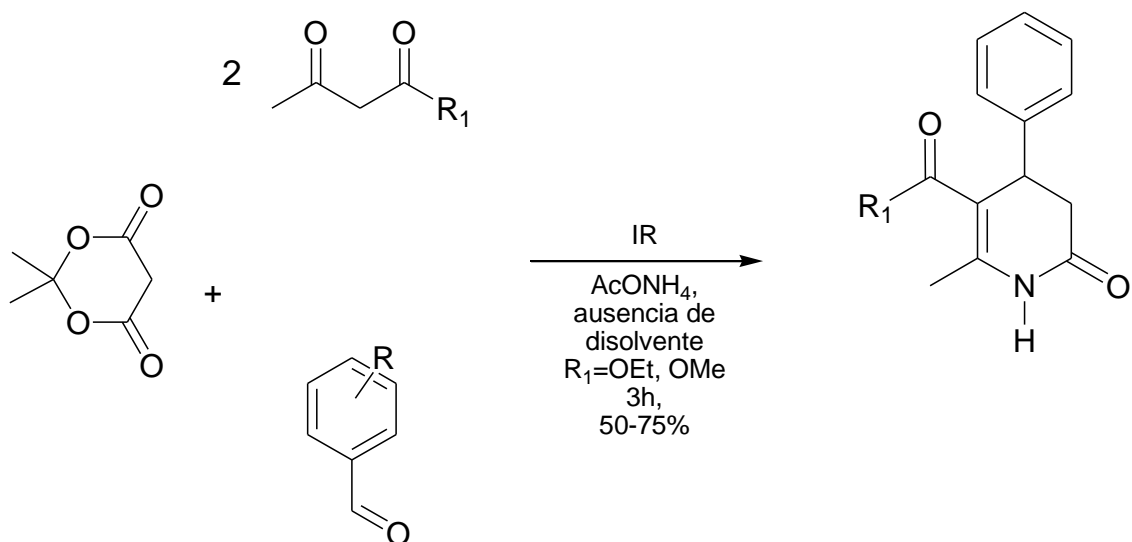


R=H, *p*-NO₃, *m*-NO₂, *o*-NO₂, *p*-N(Me)₂, *p*-OH, *o*-Ome, *p*-F, *p*-Cl, *o*-Cl, *p*-Br.

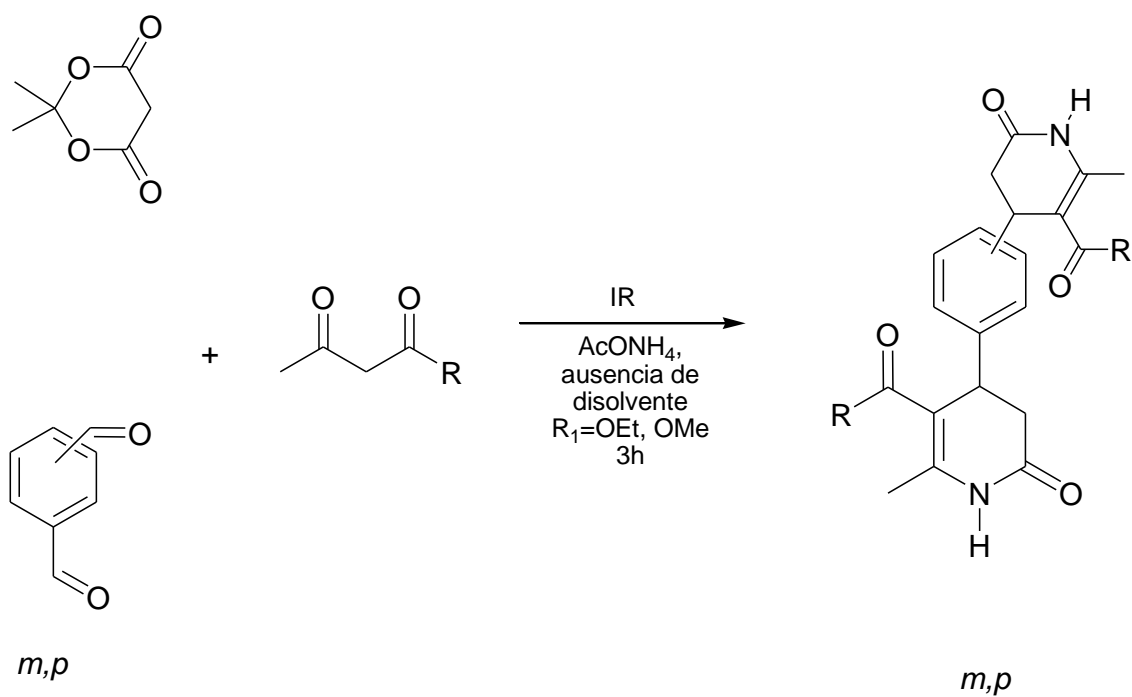
Esquema 27.

Otro ejemplo es la obtención de 3,4-dihidropirimidonas, empleando ácido de Meldrum, utilizando irradiación infrarroja en ausencia de disolvente⁴⁹. Los rendimientos fueron moderados (50-75%) y en tiempos cortos de reacción

Esquema 28.



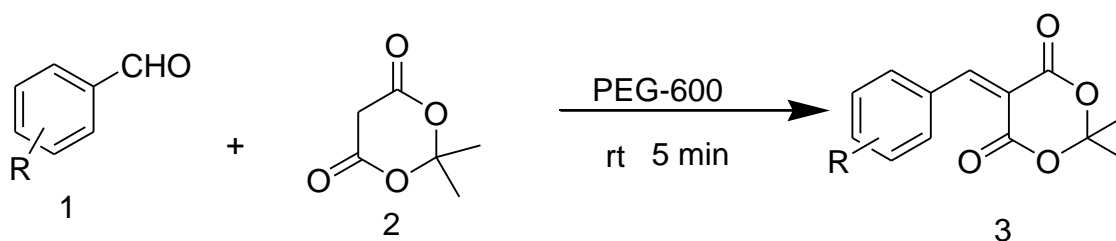
R=H, *p*-F, *p*-NO₂, *o*-Me, *p*-OMe.



Esquema 28.

3.1. Síntesis de derivados del ácido de Meldrum.

Los productos de reacción de Knoevenagel entre aldehídos aromáticos, heteroaromáticos, y alifáticos, con metilenos activos dando los correspondientes derivados arilideno y alquilideno, que son sustratos versátiles para diferentes tipos de reacciones. Estos son intermedios útiles para las reacciones de cicloadiciones para síntesis de los compuestos heterocíclicos que se utilizan en farmacología. En este artículo se relata la reacción de Knoevenagel de aldehídos aromáticos con ácido de Meldrum y PEG-600 (polietilenglicol) a temperatura ambiente **Esquema 29**, realizado por Babasaheb P. Bandgar y colaboradores.⁵⁰



Esquema 29.

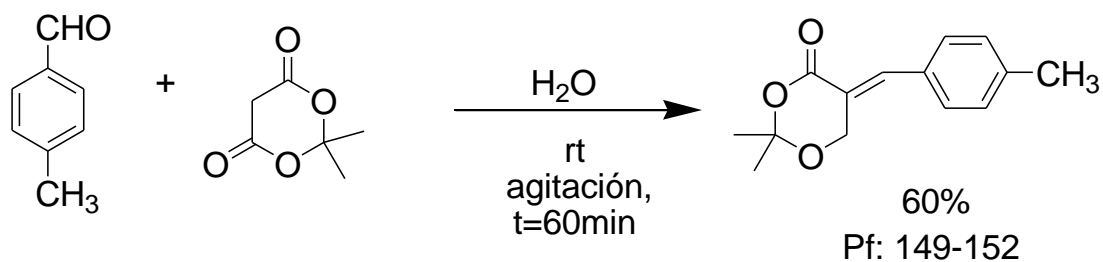
Para llevar a cabo las reacciones de los derivados de ácido de Meldrum (1, 2, 3, 4, 5,6 y 7), se realizó una mezcla estequiometrica de aldehído aromático 1(1mmol) y 2(1 mmol) de ácido de Meldrum en PEG-600 (2 ml) se molieron vigorosamente usando un mortero a temperatura ambiente, hasta que TLC (cromatografía de capa fina) hasta el tiempo de su desaparición de la materia prima **Tabla 1**; añadiéndose 5 ml de agua a la mezcla de reacción y después se filtra para obtener los productos.

Producto	Grupo R	Metileno Activo	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento %
3a	<i>m</i> -NO ₂	Ac. De Meldrum	5	95
3b	<i>p</i> -NO ₂	Ac. De Meldrum	7	93
3c	1,3-Cl	Ac. De Meldrum	10	91
3d	<i>o</i> -Cl	Ac. De Meldrum	12	85
3e	<i>p</i> -Cl	Ac. De Meldrum	15	87
3f	<i>p</i> -Me	Ac. De Meldrum	20	85
3g	<i>p</i> -OMe	Ac. De Meldrum	22	80

Tabla 1.

En otro método presentado en el cual hacen uso de la condensación de Knoevenagel utilizando diversos aldehídos aromáticos como metilenos activos como malononitrilos, cianoacetamida de etilo, cianoacetato de etilo, ácido barbitúrico, dimedona, malononitrilos pirazolona y siendo de interés para esta investigación el ácido de Meldrum.

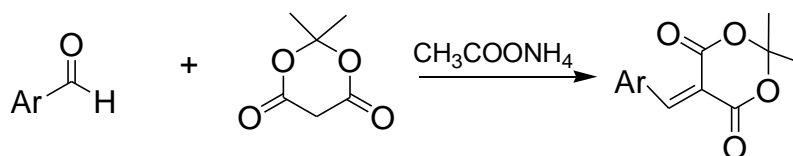
En el cual utilizan el *p*-metilbenzaldehído⁵¹ con ácido de Meldrum a temperatura ambiente en agitación por 60 min, **Esquema 30**.



Esquema 30.

En otro método recientemente publicado en el cual hacen de la condensación del Knoevenagel, usando los aldehídos, el ácido de Meldrum y haciendo uso del acetato de amonio realizado por Romero N. y colaboradores⁵²

Esquema 31.



Esquema 31.

Para llevar a cabo la Síntesis de arilidenos derivados del ácido de Meldrum (3 y 4), se realizó utilizando cantidades equimolares de ácido de Meldrum y del aldehído correspondiente se colocaron en un mortero de porcelana, posteriormente se añadieron 0.05 equivalentes de acetato de amonio, se trituraron la mezcla de sólidos con ayuda del pistilo del mortero hasta que formaron una mezcla homogénea de consistencia pastosa. La mezcla se pasó en un frasco ámbar y se conservó tapada en refrigeración a 4°C durante 24 hrs, después que transcurrió el tiempo la masa sólida formada se pasó nuevamente al mortero para ser reducida a polvo la cual fue lavada con porciones pequeñas de agua destilada helada para eliminar el acetato de amonio, el avance de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina (ccp) empleando como eluyente mezcla AcOEt:hexanos, 70:30, este seguimiento se realizó hasta no detectar la presencia de materia prima en la mezcla de reacción. Los productos de condensación obtenidos, fueron secados al vacío **Tabla 2.**

Producto	Grupo R	Metileno Activo	Tiempo de reacción (hrs)	Rendimiento %
3	<i>o</i> -NO ₂	Ac. De Meldrum	24	79
4	<i>p</i> -NO ₂	Ac. De Meldrum	24	80

Tabla 2.

4.0. HIPÓTESIS

La condensación de Knoevenagel es una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica, la cual se utiliza para la formación de enlaces carbono-carbono, entre aldehídos sin hidrógenos α y moléculas que contengan y metilenos activos, en presencia regularmente de un catalizador básico.

Por otro lado conociendo que el ácido de Meldrum presenta un metileno activo, es de esperar que al activarlo por medio de irradiación de microondas o infrarrojo, se lleve a cabo la reacción de Knoevenagel, en presencia de diferentes aldehídos, sin necesidad de utilizar catalizadores, contribuyendo de esta manera al acervo tanto de la Química Verde como de la Condensación de Knoevenagel.

5.0. OBJETIVOS.

5.1. Objetivo general.

- Generar una metodología nueva en la preparación de derivados del ácido de Meldrum mediante una modificación a la reacción de condensación de Knoevenagel, utilizando irradiación de infrarrojo y microondas como fuentes de activación y en ausencia de catalizador, incidiendo con lo anterior en el protocolo de la Química Verde.

5.2. Objetivos particulares.

- Llevar a cabo una metodología nueva y diferente a la aplicada tradicionalmente para realizar la Condensación de Knoevenagel.
- Determinar experimentalmente las condiciones óptimas, tales como: temperatura, tiempo, potencia y disolvente, que permitan efectuar la reacción de condensación entre aldehídos aromáticos y el ácido de Meldrum, tanto en un reactor de microondas como en uno de infrarrojo.
- Aislar y purificar la serie de 5-benciliden-2,2-dimetil-4,6-dioxa-1,3-dionas, productos de la condensación de Knoevenagel. Identificar las moléculas obtenidas mediante:
- Resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Materiales y métodos.

■ Reactivos.

Los aldehídos utilizados para la realización de esta tesis se adquirieron en su forma comercial (Aldrich) y fueron empleados sin una purificación previa.

El ácido de Meldrum no se utilizó de su forma comercial, para su obtención se utilizó la metodología siguiente:

En un matraz de bola se pesaron 10.5g de ácido malónico, agregándose después 10.8 ml de anhídrido acético. Posteriormente se adicionaron 0.3 a 0.4 ml de H₂SO₄ gota a gota, para después incorporar 9 ml de acetona seca; la mezcla se agitó vigorosamente hasta la aparición de una disolución acuosa incolora. Finalmente la mezcla se dejó enfriar a 0° durante 12 hrs hasta la aparición de cristales blancos, los cuales se filtran, lavan con agua fría y se secan por 1hr.

■ Aparatos equipos y materiales.

Para la determinación del avance de los derivados de ácido de Meldrum se hizo uso de la cromatografía de capa fina (ccf) con sistemas de elución de 7:3 y 6:4 de *n*-hexano empleando láminas de aluminio revestidas de sílica de gel sílice 60-F₂₅₄ Merck (0.25 mm), como revelador se utilizó la luz UV a 254 y 365 nm. Los puntos de fusión, se determinaron con un aparato Fisher-Johns y no están corregidos

Para la activación de reacciones se utilizó un microondas modelo Discover system, marca CEM. El cual consta de:

- Gran flexibilidad
- Panel de control de temperatura con sensores de infrarrojo directo.
- Panel de control de presión hasta 35 bar, directamente en las muestras.
- Fácil acceso a la muestra
- Reflujo
- Sistema de agitación de muestras.
- Refrigeración con gas.
- Agitación magnética o mecánica
- Medición de temperatura (sondas de fibra óptica o sensores de IR)

- Medición de presión
- Regulación continua de potencia
- Enfriamiento eficiente tras la reacción
- Programación asistida por ordenador

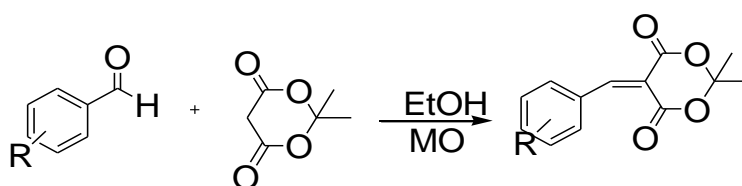
- Cavidades a salvo de explosiones.

Debido a que nuestras reacciones se llevaron a cabo como punto de comparación con el equipo de irradiación infrarroja diseñado por La Sección de Química Orgánica que consta de lo siguiente:

- A) Un panel de control el cual se encarga de controlar el tiempo de reacción.
- B) Una lámpara de infrarrojo comercial, de uso industrial marca Osram, 250 Wats, 127 Volts, que fue adecuada por la parte interna de un cilindro de lámina.
- C) Un potencióstato encargado de regular la intensidad de la corriente que segrega hacia la lámpara.
- D) Un sistema de enfriamiento en la parte externa, que contiene un refrigerante con flujo de agua fría, así como una trampa de cloruro de calcio para evitar la humedad.

6.2. Optimización de condiciones de reacción para derivados de ácido de Meldrum usando microondas como medio de activación.

Las reacciones se reprodujeron con diferentes aldehídos y ácido de Meldrum en una relación 1:1 utilizando como disolventes agua y/o etanol haciendo uso del microondas (**Esquema 32**).



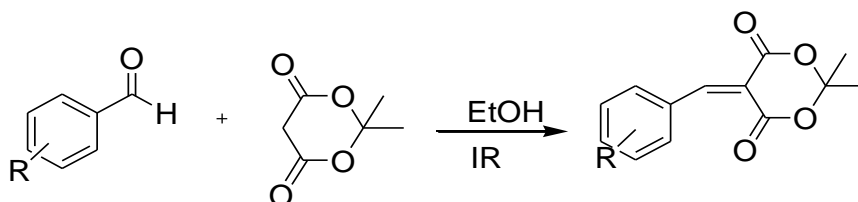
Esquema 32.

Las reacciones se reprodujeron con diferentes aldehídos y ácido de Meldrum en una relación 1:1 utilizando como disolventes agua y/o etanol haciendo uso del microondas; empleando condiciones de reacción (Tabla2).

Temperatura (°C)	Potencia (W)	Tiempo (min.)
200	250	10
200	200	10
200	60	5
80	50	5
80	50	10
80	50	5

Tabla 3. Variación de las condiciones experimentales con microondas.

Complementariamente se planteó el uso de la irradiación infrarroja variando las condiciones de operación y reproduciéndolas en diferentes ensayos (**Esquema 33**).



Esquema 33.

Las reacciones se reprodujeron con diferentes aldehídos y ácido de Meldrum en una relación 1:1 utilizando como disolventes agua y/o etanol haciendo uso del infrarrojo. En la **Tabla 4** se muestran de manera resumida las condiciones de reacción que se fueron variando.

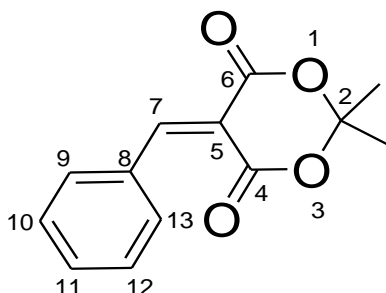
Disolvente (ml)	Tiempo (min)
Sin disolvente	60
Etanol	60
Agua	90

Tabla 4. Variación de las condiciones experimentales con infrarrojo.

Después de cada ensayo el resultado fue analizado mediante la técnica de *ccf*, observando la desaparición de la materia prima y la formación del producto correspondiente, complementando con el análisis de RMN ^1H del crudo de reacción.

7.0. DATOS FÍSICOS Y ESPECTROSCÓPICOS.

A continuación se enlistan los datos físicos y espectroscópicos de la serie de compuestos de ácido de Meldrum obtenidos:



3a

5-(benziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.

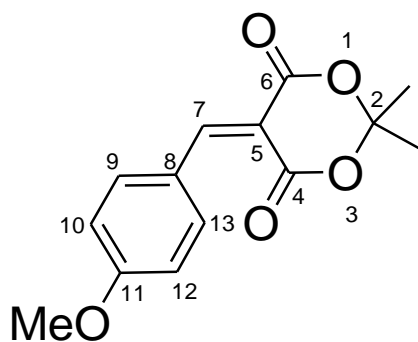
Rendimiento: 41%

Sólido

p.f:138-140 °C.

RMN ^1H (200 MHz, DMSO_{d-6}) δ ppm: 8.37 (s, 1H, H-7), 8.01 (dd, $J=8$ Hz, $J=1.2$ Hz, 2H, H-9, H-13), 7.60-7.46 (m, 3H, H-10, H-11, H12), 1.7 (s, 6H, 2 CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO_{d-6}) δ ppm: 164.1 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cis}}$), 163.7 ($\text{C}=\text{O}_{\text{trans}}$), 156.5 (C-7), 133.0 (C-11), 132.8 (C-9, C-13), 131.8 (C-8), 128.5 (C-10, C12), 115.7 (C-5), 105.8 (C-2), 27.0 (2 CH_3).

**3b****5-(*p*-metoxibenciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.**

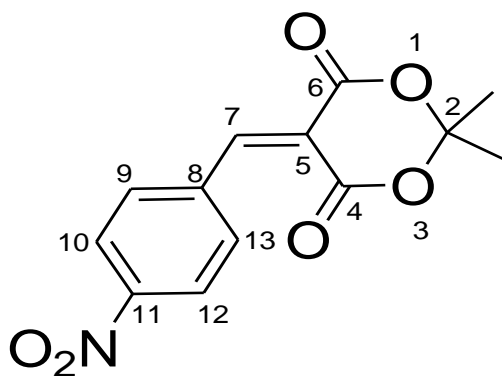
Rendimiento: 72%

Sólido

p.f:112-114°C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.38 (s, 1H, H-7), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H-9, H-13), 6.98 (d, *J*=8.8 Hz 2H, H-10, H12), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 1.79 (s, 6H, 2CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ ppm: 164.6 (C=O_{cis}), 164.0 (C=O_{trans}), 160.4 (C-11), 157.9 (C-7), 137.6 (C-10, C-12), 124.7 (C-8), 114.3 (C-9, C13), 110.8 (C-5), 104.1 (C-2), 55.6 (OCH₃), 27.4 (2CH₃).

**3c****5-(p-nitrobenziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano**

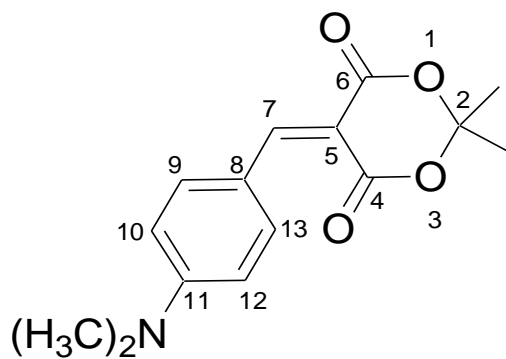
Rendimiento: 73%

Sólido

p.f.:214-216°C.

RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ ppm: 8.50 (s, 1H, H-7), 8.30 (d, *J*=7 Hz, 2H, H-12, H-10), 8.06 (d, *J*=7 Hz 2H, H-9, H13), 1.7 (s, 6H, 2 CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) δ ppm: 164.7 (C=O_{cis}), 161.6 (C=O_{trans}), 153.8 (C-7), 148.6 (C-11), 138.5 (C-8), 132.4 (C-9, C13), 123.1 (C-10, C-12), 119.1 (C-5), 105.1 (C-2), 27.2 (2CH₃).

**3d****5-(*p*-(dimetilamino)benziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano**

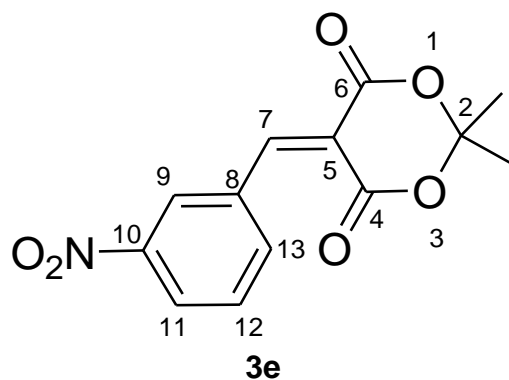
Rendimiento: 43%

Sólido

p.f:168-170°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.30 (s, 1H, H-7), 8.25 (d, $J=9$ Hz, 2H, H-9, H-13), 6.69 (d, $J=9$ Hz 2H, H-10, H12), 3.15 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.76 (s, 6H, 2CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.2 ($\text{C}=\text{O}_{cis}$), 161.4 ($\text{C}=\text{O}_{trans}$), 158.0 (C-11), 154.4 (C-7), 138.8 (C-9, C-13), 120.1 (C-8), 111.2 (C-10, C12), 104.9 (C-5), 103.3 (C-2), 40.0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 27.2 (2CH_3).



5-(*m*-nitrobenziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano

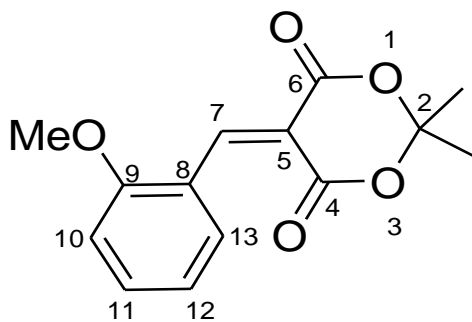
Rendimiento: 84%

Sólido.

p.f:168-170°C.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO_{d-6}) δ ppm: 8.25 (s, 1H, H-7), 7.48 (s, 1H, H-9), 7.47-7.27 (m, 2H, H-12, H-11), 6.99 (dd, *J*=7.6 Hz, 1H, H-13), 1.76 (s, 6H, 2CH₃).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO_{d-6}) δ ppm: 163.3 (C=O_{cis}), 160.2 (C=O_{trans}), 157.8 (C-10), 157.2 (C-7), 130.2 (C-9) 125.2 (C-11), 121.1 (C-13), 119.2 (C-12), 116.2 (C-5), 106.4 (C-8), 105.2 (C-9), 27.6 (2CH₃).

**3f****5-(o-metoxibenciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano**

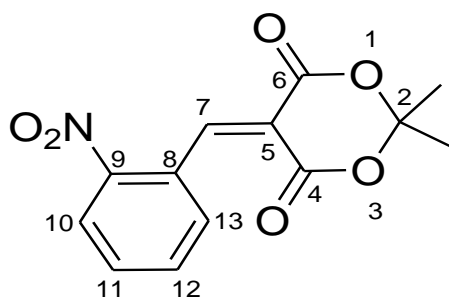
Rendimiento: 68%

Sólido.

p.f:100-103°C.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO_{d-6}) δ ppm: 8.39 (s, 1H, H-7), 7.68 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=1$ Hz 1H, H-13), 7.49 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H-10), 6.97 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H-12), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 1.79 (s, 6H, 2CH_3).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO_{d-6}) δ ppm: 162.9 ($\text{C}=\text{O}_{cis}$), 160.1 ($\text{C}=\text{O}_{trans}$), 159.0 (C-9), 151.6 (C-7), 135.1 (C-11) 132.1 (C-13), 121.3 (C-8), 120.5 (C-12), 116.4 (C-5), 111.9 (C-10), 105.1 (C-2), 56.1 (OCH_3), 27.2 (2CH_3).

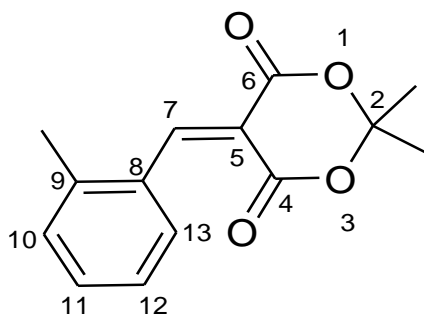
**3g****5-(o-nitrobenziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano**

Rendimiento: 58%

Sólido.

p.f:153-154°C.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO_{d-6}) δ ppm: 8.85 (s, 1H, H-7), 8.28 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H, H-10), 7.88-7.69 (m, 2H, H-11, H-12), 7.61 (d, *J*=7.4 Hz, 1H, H-13), 1.79 (s, 6H, 2 CH₃).

**3h****5-(m-metilbenziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano**

Rendimiento: 68%

Sólido .

p.f:100-103°C.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO_{d-6}) δ ppm: 8.56 (s, 1H, H-7), 7.54 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H-13), 7.39 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-11), 7.30 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H-10), 7.23 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-12), 2.34 (s, 3H, CH₃), 1.75 (s, 6H, 2CH₃).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO_{d-6}) δ ppm: 161.8 (C=O_{cis}), 158.9 (C=O_{trans}), 155.9 (C-7), 138.0 (C-9), 131.8 (C-12), 131.2 (C-13), 129.9 (C-10), 125.3 (C-11), 117.2 (C-5), 105.6 (C-8), 104.6 (C-2), 27.0 (2CH₃), 19.4 (CH₃).

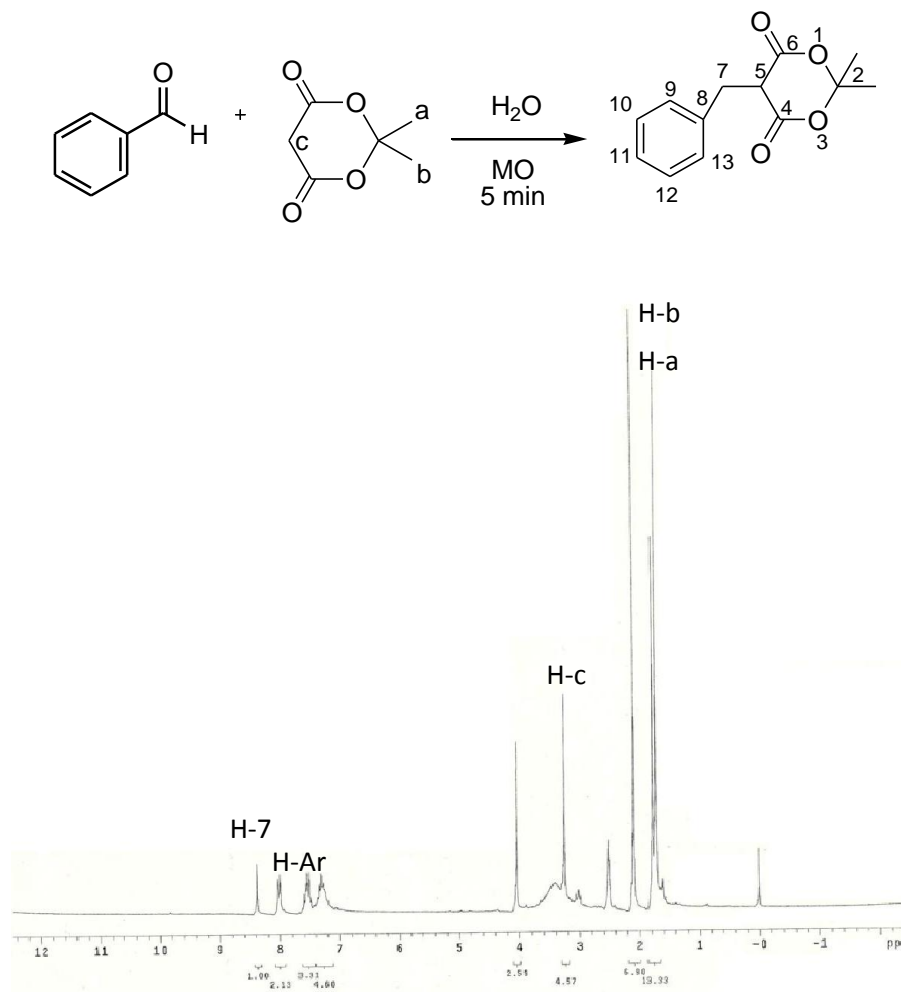
8.0. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

8.1. Resultados y discusión.

El propósito de esta investigación fue hacer una metodología diferente y lo más verde posible para la obtención de los derivados de Meldrum, utilizando como métodos de activación el microondas e infrarrojo, para ello se variaron las condiciones de operación reproduciéndolas en diferentes ensayos

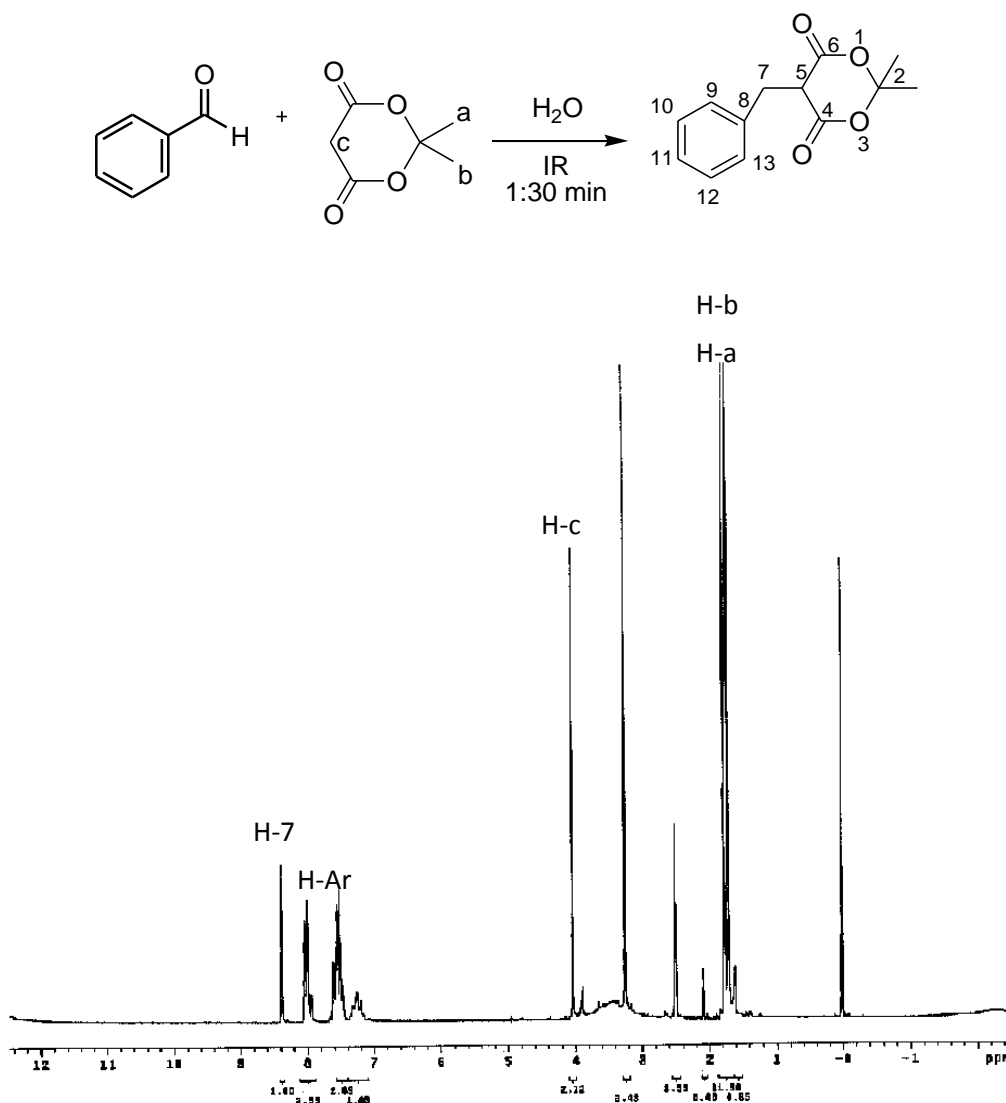
Para la obtención de los derivados del ácido de Meldrum, se llevaron a cabo diferentes pruebas con variando las condiciones de reacción principalmente y utilizando diferentes disolventes como agua, etanol y sin disolvente haciendo las pruebas con irradiación infrarroja obteniendo los siguientes resultados

Cuando se realizó la síntesis de los derivados de Meldrum reacción empleando benzaldehído y utilizando agua como disolvente a una temperatura 80°C, por 5 minutos y utilizando microondas como fuente de activación. Se observó la conversión de los reactivos a producto deseado pero no en su totalidad ya que se encuentra un exceso del ácido de Meldrum, como se muestra en el crudo de reacción (**Espectro 1**) y teniendo la dificultad de la evaporación del disolvente.



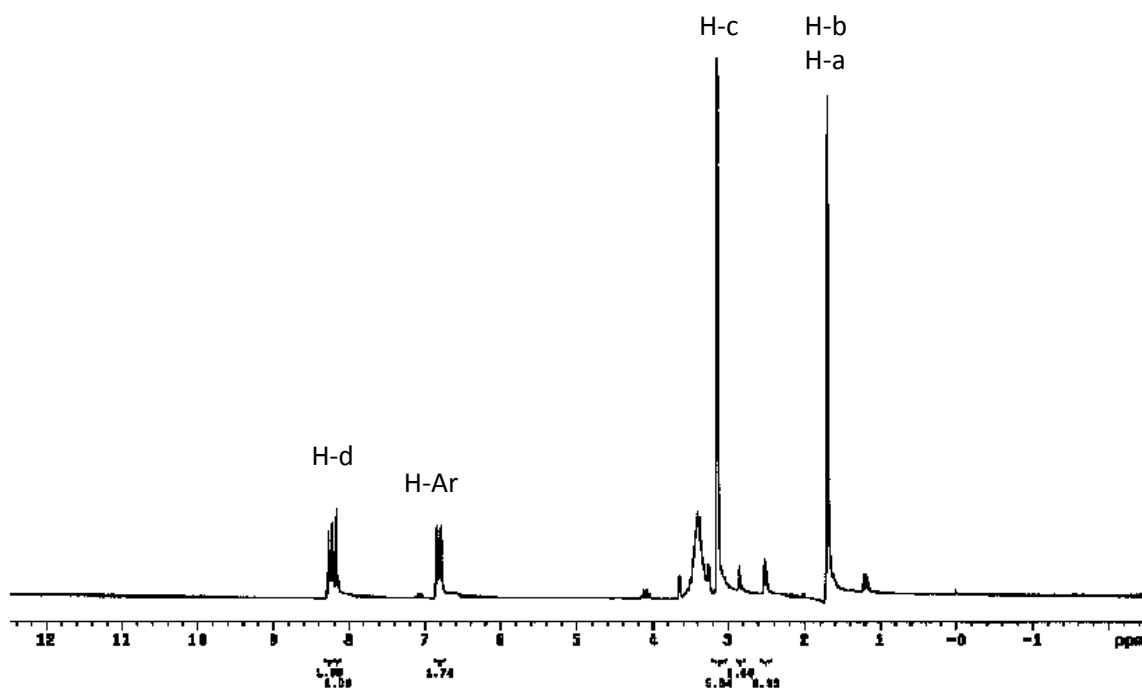
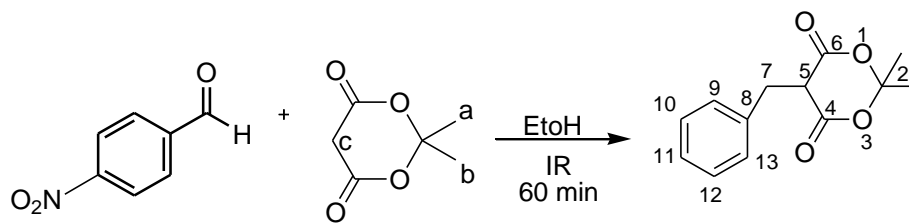
Espectro 1. Resonancia magnética nuclear ^1H del crudo de reacción para el 5-(benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.

Cuando la reacción se lleva a cabo el benzaldehído usando el agua como disolvente utilizando infrarrojo con un tiempo de 1hry 30 min, Se observo la transformación de reactivos a los productos pero no en su totalidad como el anterior porque síguela presencia del ácido de Meldrum y teniendo dificultad de la evaporación del disolvente. **Espectro 2.**



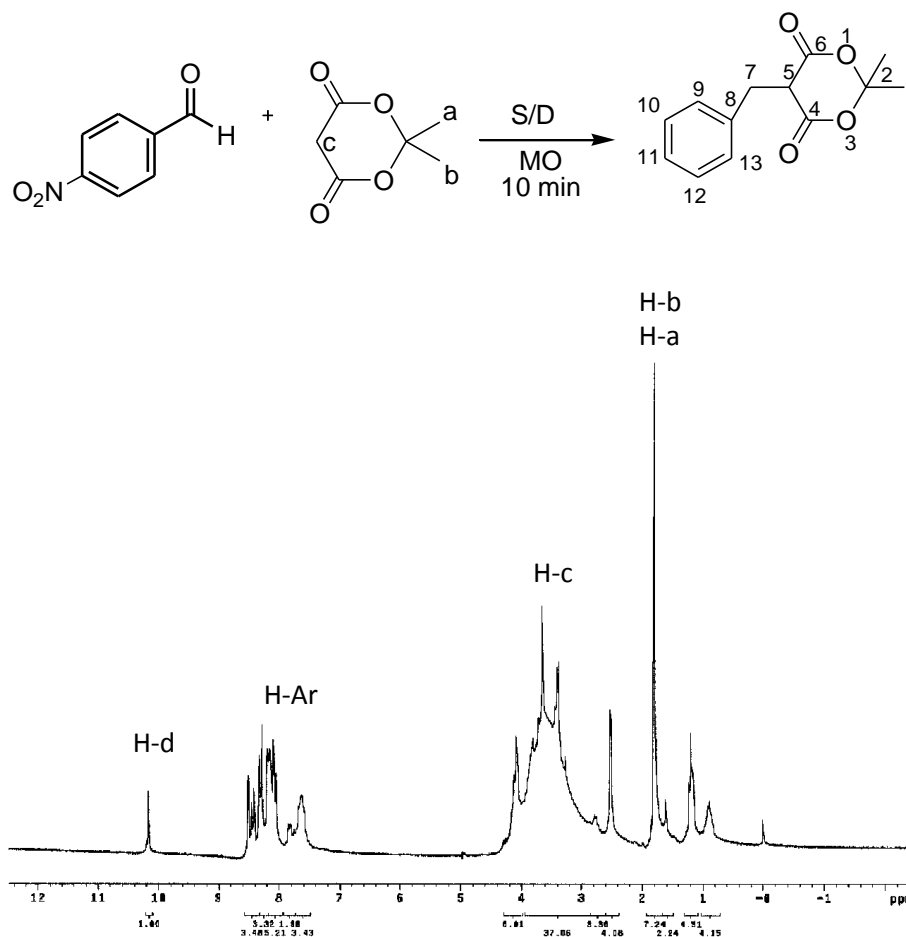
Espectro 2. Resonancia magnética nuclear ¹H del crudo de reacción para 5-(benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.

Cuando la reacción se llevo a cabo el *p*-nitrobenzaldehido entre el ácido de Meldrum utilizando como disolvente Etanol (EtOH) y haciendo uso de infrarrojo por 1hr, se observa que la conversión de los reactivo el producto deseado pero no por completo ya que existe la presencia de la materia prima tanto del *p*-nitrobenzaldehido como el acido de Meldrum. **Espectro 3**



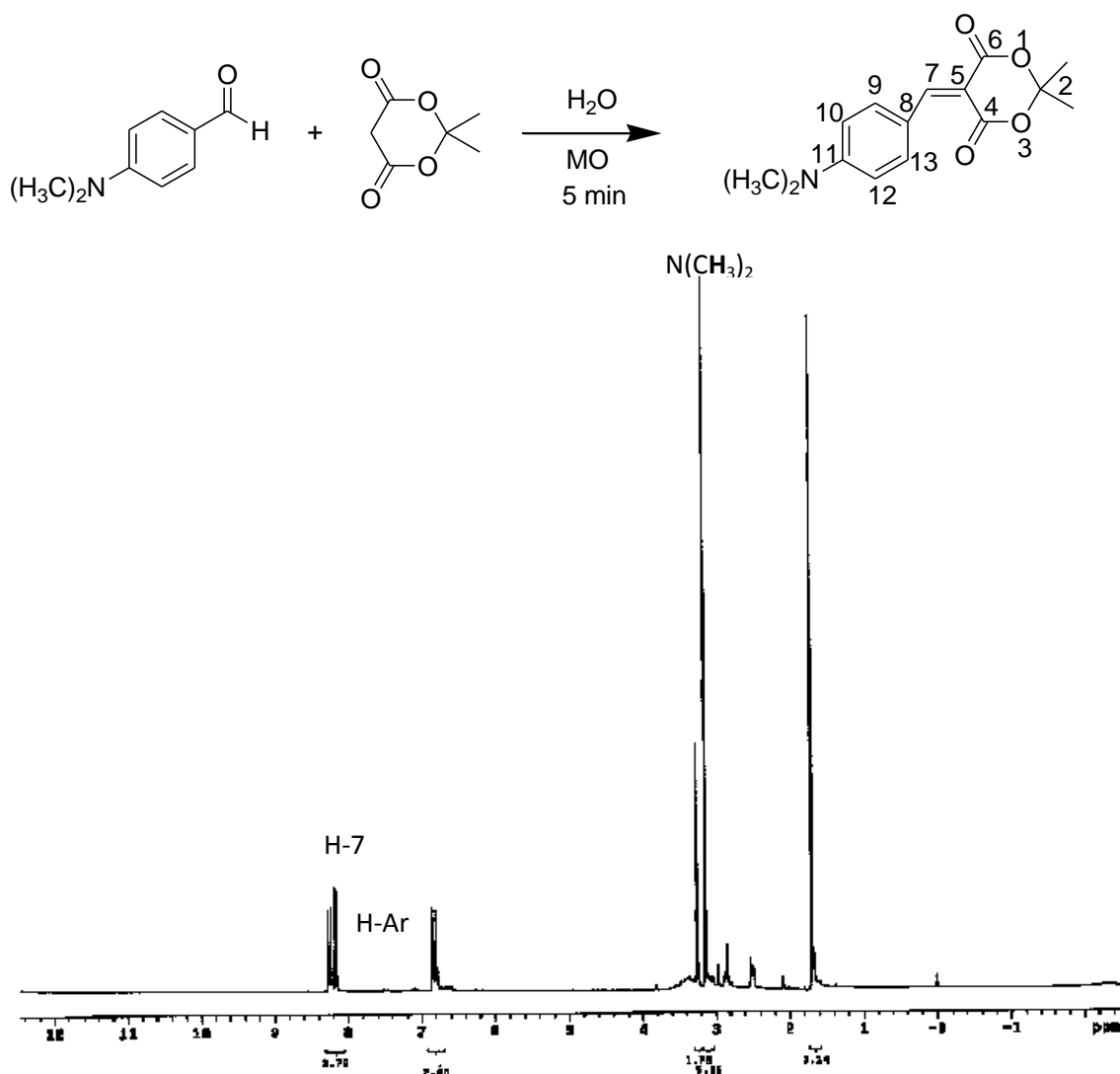
Espectro 3. Resonancia magnética nuclear ^1H del crudo de reacción para el 5-(*p*-nitrobenzyliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano

Cuando llevo a cabo la reacción del *p*-nitrobenzaldehído sin disolvente utilizando las microondas por 10 min a una temperatura de 80 °C, se observó que los compuestos se pirolizaban. **Espectro 4**



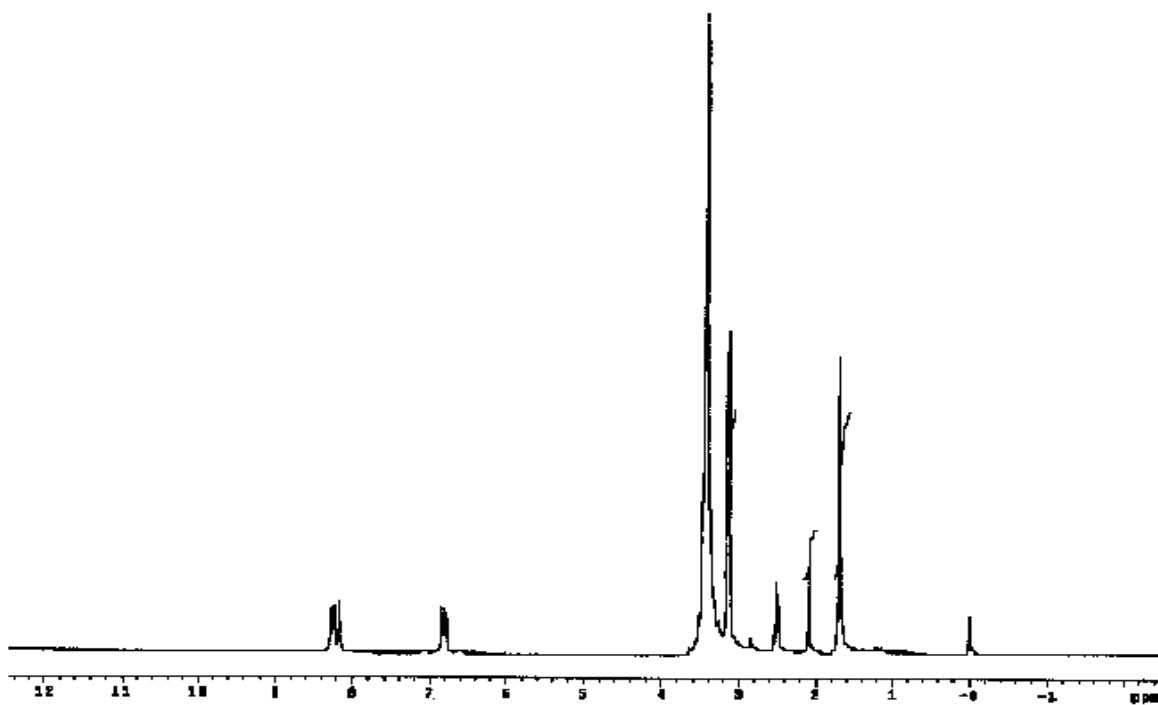
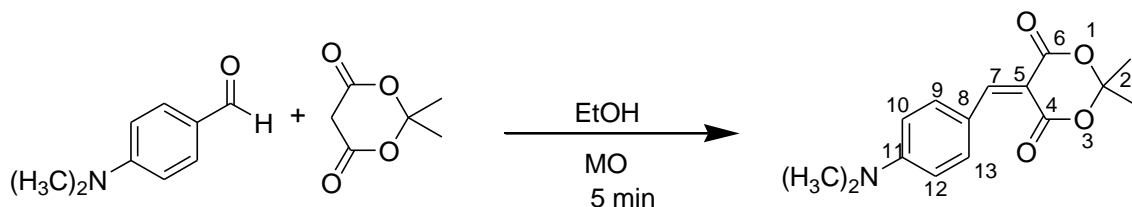
Espectro 4. Resonancia magnética nuclear ^1H del crudo de reacción del 5-(*p*-nitrobenziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano

Cuando se hizo reaccionar al ácido de Meldrum nuevamente con el *p*-dimetilaminobenzaldehído usando agua como disolvente y haciendo uso de las microondas a una temperatura de 80 °C por 5 min se observa la conversión de los reactivos al producto deseado, el único inconveniente es que es el agua requiere más tiempo para su evaporación. **Espectro 5**



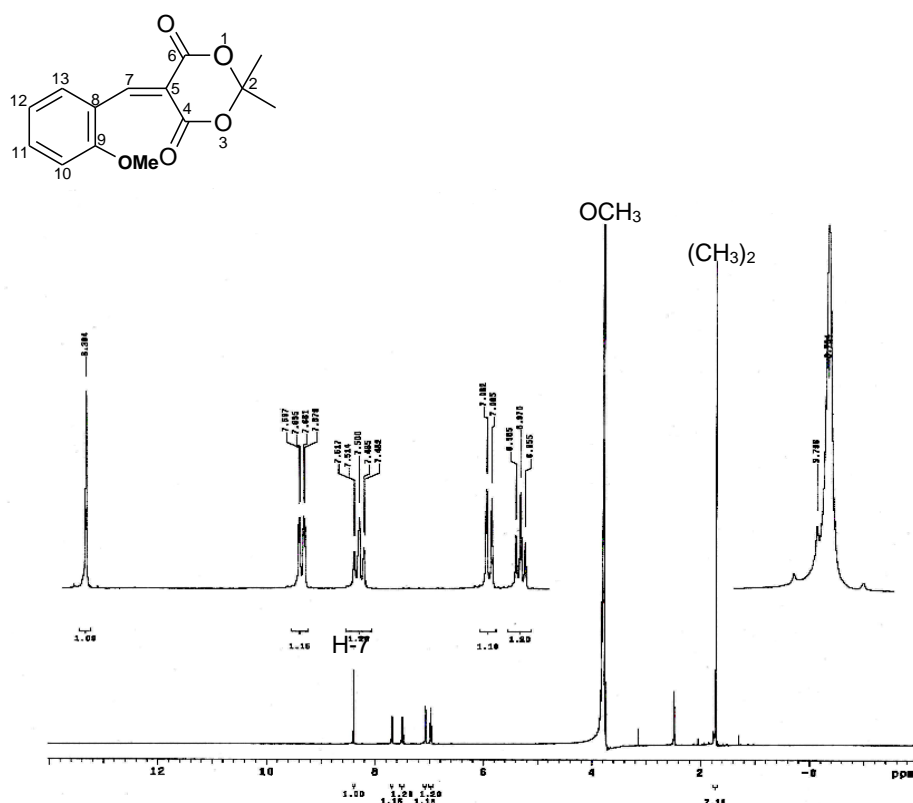
Espectro 5. Resonancia magnética nuclear ¹H del crudo de reacción de 5-(*p*-dimetilamino)benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.

Cuando la reacción se llevo a cabo con el *p*-dimetilaminobenzaldehído usando como disolvente etanol y utilizando las microondas, 80 °C por 5 min, resultaron ser las mejores condiciones de reacción; debido a que hay la presencia de materia prima, así como la facilidad de evaporar el etanol



Espectro 6. Resonancia magnética nuclear ^1H del crudo de reacción de 5-(*p*-dimetilamino)benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica empleada principalmente en la elucidación de estructuras moleculares. El espectro monodimensional de ^1H : Da información del número y tipo de hidrógenos diferentes que hay en la molécula. La posición en el espectro (desplazamiento químico) determina el entorno químico del núcleo, y por tanto da información de grupos funcionales a los que pertenecen o que están cerca. La forma de la señal da información de los protones cercanos acoplados escalaramente. La preparación de la muestra simplemente consiste en disolver una pequeña cantidad de muestra en 1 mL de disolvente deuterado; la disolución se pone en un tubo delgado de vidrio, que se coloca en el espacio angosto (1 a 2 cm) entre los polos de un potente electroimán⁵¹. De esta manera se prepararon los productos y se analizaron los espectros obtenidos, por mencionar alguno, se muestra el espectro de resonancia de protón del derivado del ácido de Meldrum **3f** (**Espectro 7**).



Espectro 7. Resonancia magnética nuclear ^1H del 5-(o-(metoxi)benziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.

En el **Espectro 7** se pueden identificar la señal del doble enlace y las señales del anillo aromático debido a que producen grandes efectos desprotectores absorbiendo en un rango de 6.6 a 8.3 ppm.

Por la intensidad de una señal de RMN- ^1H , se puede calcular el número de átomos de hidrógeno que dan origen a cada señal. Así pues, las señales en 8.3 ppm, 7.69 ppm, 7.50 ppm, 7.07 ppm y la señal en 6.97 ppm se debe a un protón. En el mismo espectro aparece dos señales: una en 3.78 ppm que corresponden a los 3 átomos de hidrógeno del grupo metoxilo que por estar cerca del átomo de oxígeno electrón-atrayente experimentan un efecto de desprotección; otra señal en 1.75 ppm corresponde a seis átomos de hidrógeno que al tener hibridación sp^3 se encuentran a campos altos es decir están más protegidos, por estar unidos a un carbono el cual no es muy electronegativo.

Por otro lado conociendo que un protón en un espectro de RMN está sujeto tanto al campo magnético externo como al campo magnético inducido por los electrones que lo rodean, pero además si en su entorno hay protones, sus campos magnéticos, aunque sean pequeños afectan a la frecuencia de absorción del protón, como se observa en el **Espectro 7**, primero un singulete los que nos indican que no está adyacente ningún otro protón por lo tanto lo asignamos a H-7. También aparecen dos señales cuyas áreas están en relación 1:1, es decir son dobletes, este desdoblamiento de señales se origina cuando los espines magnéticos de dos tipos diferentes de protones interactúan y se dice que los protones están acoplados magnéticamente y se observa cuando se encuentran bajo la influencia de un pequeño campo magnético generado por un protón adyacente. Por lo que pueden ser los protones H-13 y H-10. También se observan dos tripletes con relación 1:2:1 indicando que tienen dos protones adyacentes los cuales pueden ser H-11 y H-12 **Figura 11**.

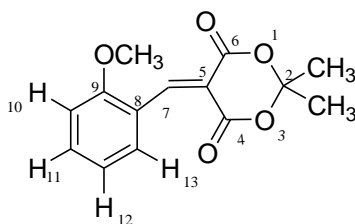
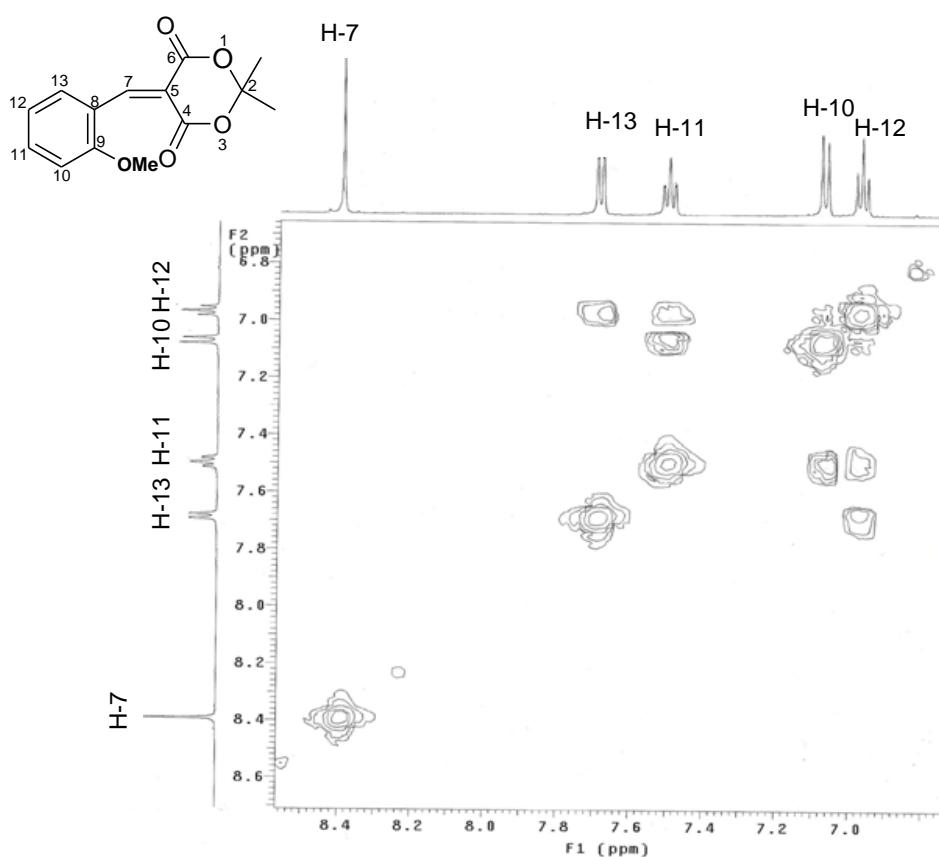


Figura 11. 5-(2-metoxi-benciliden)-2,2-dimetil-(1,3) dioxo-4,6-diona

Para asignarlos inequívocamente se recurrió al experimento COSY que nos da información de las relaciones entre los protones de la molécula, por acoplamiento escalar. Si la constante de acoplamiento es pequeña la correlación es pequeña. Si la constante de acoplamiento es grande, a pesar de existir más de 4 enlaces de distancia entre los núcleos involucrados, la correlación existe y es intensa, **Espectro 8**, como se puede observar existe correlación ^1H - ^1H entre la señal en 6.97 ppm con la señal de 7.69 ppm esta misma señal tiene interacción con la señal en 7.50 ppm indicándonos que esta adyacentes a dos hidrógenos en el anillo sustituido en *orto* con el grupo metoxi; de igual forma la señal 7.50 ppm tiene dos interacciones con las señales en 7.08 ppm y 6.97 ppm. Aun con el experimento COSY no podemos asignar las señales del protón por lo que recurrimos a los experimentos gHMBC que nos indican qué hidrógenos están unidos a qué carbonos.



Espectro 8. Experimento COSY del 5-(*o*-(metoxi)benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.

El experimento HMBC detecta al núcleo más sensible y muestra la correlación a dos o a tres enlaces de distancia entre núcleos distintos vía coherencia cuántica múltiple. Espectro 9, observándose que solo un triplete H-11 tienen interacción a tres enlaces con el C-9 que está unido a un heteroátomo electronegativo por lo tanto es el que se encuentra más desprotegido en 159.0 ppm.

De tal forma que podemos asignar a todos los hidrógenos por el experimento COSY dado que H-11 tiene correlación con un doblete asignándolo a H-10 y con un triplete correspondiente a H-12, de tal forma que el otro doblete es H-13.

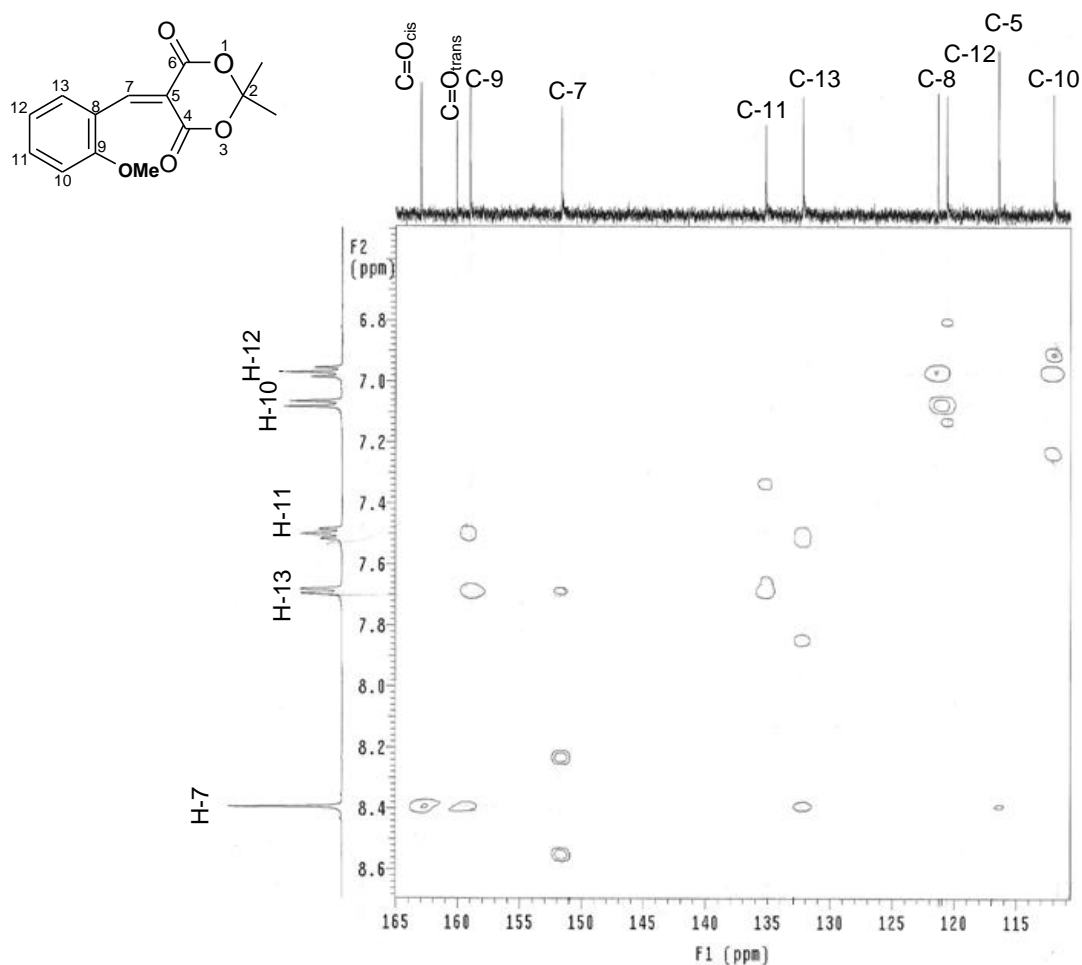
Las interacción a tres enlaces del singulete asignado a H-7 tiene correlación con las señales en 159.0 ppm asignado a C-9 y con la señal en 132.1 ppm para el C-13 y a con la señal en 116.4 ppm a C-5

El protón H-13 tiene interacción con las señales en 151.6 ppm , 159.0 ppm y 135.1 ppm asignadas a los carbonos C-7, C-9 y C-11 respectivamente a tres enlaces.

El protón H-10 tiene interacción con la señal en 121.3 ppm asignándola a C-8 por estar a tres enlaces de distancia

El protón H-12 tiene interacción con la señal en 111.9 ppm que corresponde a C-10 al estar a tres enlaces de distancia.

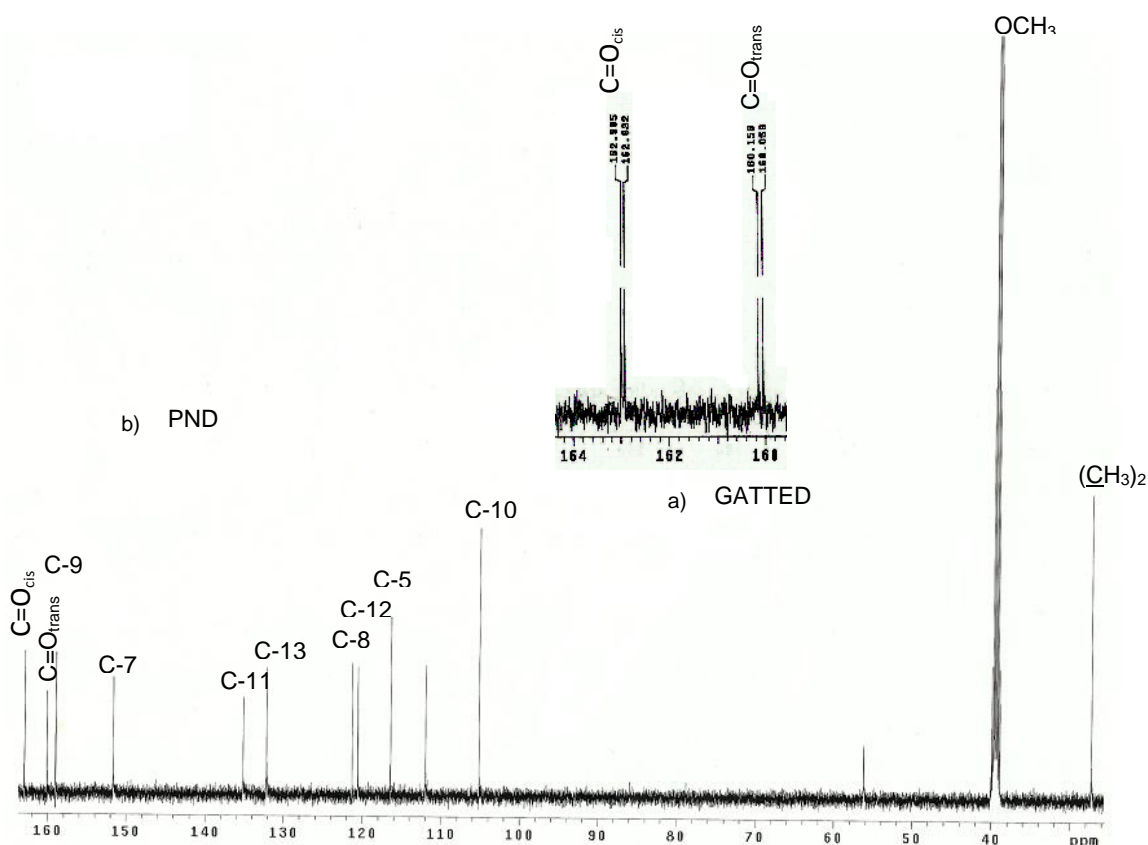
Los hidrógenos del grupo metilo CH₃ tiene interacción a dos enlaces con la señal en 105.1 ppm asignándola a C-5. **Espectro 9.**



Espectro 9. Experimento HMBC del 5-(*o*-(metoxi)benziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.

Continuando con el ácido 5-(2-metoxi-benciliden)-2,2-dimetil-(1,3) dioxo-4,6-diona los desplazamientos químicos de los átomos de carbono son distintos y por lo tanto no equivalentes es decir se tienen ambientes magnéticos distintos, como sucede con los carbonos 4 y 6 que son químicamente equivalentes pero no magnéticamente encontrando una señal en 160.1 ppm y otro en 162.9 ppm, los cuales se asignaron inequívocamente mediante el experimento GATED, el cual es un espectro de ^{13}C acoplado a ^1H y aunque estos carbonos no tienen Hidrógenos unidos directamente a ellos se acoplan escalaramente a tres enlaces con el protón en el C-7 del ácido 5-(2-metoxi-benciliden)-2,2-dimetil-(1,3)-dioxo-4,6-diona (Espectro 10), del cual se pudieron tomar las constantes

de acoplamiento (J), sabiendo que estas dependen del ángulo diedro, siendo mayor la J_{trans} que la J_{cis} . Asignando de esta forma, al carbonilo *cis* C-6 con una constante de acoplamiento $J=7.87$ Hz que se encuentra a campo más bajo, y al carbonilo *trans* C-4 con una constante de acoplamiento $J=12.12$ Hz que se encuentra a campo más alto, con respecto al hidrógeno H-7 **Espectro 10**.



Espectro 10. Resonancia magnético nuclear de ^{13}C desacoplado y b) acoplado a Hidrogeno el 5-(*o*-(metoxi)benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.

De igual manera se identificaron los demás derivados de ácidos de Meldrum **3a-h**, en la Tabla 4 y 5 se resumen los desplazamientos químicos de protón y carbono de los 5-(2-metoxi-benciliden)-2,2-dimetil-(1,3)-dioxo-4,6-dionas obtenidas, observando que los desplazamientos químicos tanto de ^1H como de ^{13}C solo se vieron afectados por el sustituyente en el anillo aromático proveniente del aldehído.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de RMN ¹H.

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
H-7	8.37	8.38	8.50	8.30	8.25	8.73	8.85	8.56
H-9	8.01	8.23	8.06	8.25	7.48			
H-10	7.54	6.98	8.30	6.69		7.03	8.28	7.30
H-11	7.54				7.37	7.50	7.81	7.39
H-12	7.54	6.98	8.30	6.69	7.37	6.94	7.73	7.23
H-13	8.01	8.23	8.06	8.25	6.99	7.95	7.61	7.54
2-CH₃	1.7	1.79	1.7	1.76	1.76	1.82	1.79	1.75

Tabla 6. Datos espectroscópicos de RMN ^{13}C .

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3h
C-2	105.8	104.1	105.1	103.3	105.2	105.1	104.6
C-5	115.7	110.8	112.5	104.9	116.2	116.4	117.2
C-7	156.5	157,9	150.0	158.0	157.2	157.2	155.9
C-8	131.8	124.7	142.7	120.1	106.4	121.3	105.6
C-9	132.8	114.3	126.8	138.8	130.2	159.0	138.0
C-10	128.5	137.6	121.3	111.2	157.8	111.9	129.9
C-11	133.0	160.4	148.6	154.4	125.2	135.1	125.3
C-12	128.5	137.6	121.3	111.2	119.2	120.5	131.8
C-13	132.8	114.3	126.8	138.8	121.1	132.1	131.2
C=O_{cis}	164.1	164.6	164.7	165.2	163.3	162.9	161.8
C=O_{trans}	163.7	164.0	161.6	161.4	160.2	160.1	158.9
2-(CH₃)	27.0	27.0	27.2	27.2	27.6	27.2	27.0

8.2. Química Verde

Con base al protocolo de la Química Verde se llevó a cabo la experimentación, a continuación se muestran los resultados que se obtuvieron referente a los principios que se cumplieron:

Principio 2. Economía atómica: los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal manera que se incorporen al máximo, en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso². En la siguiente **Tabla 6** se muestran los compuestos sintetizados mediante la economía atómica determinada en base a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Economía atómica} = 100 \times \frac{\text{masa molecular del producto deseado}}{\text{masa molecular de todos los reactivos}}$$

Tabla 7. Economía atómica y rendimiento general de los derivados de ácido de Meldrum

Compuesto	Economía Atómica (%)	Rendimiento (%)
3 ^a	92.8	41
3b	94.3	72
3c	93.8	73
3d	89.7	43
3e	93.8	84
3f	94.3	68
3g	93.8	58

La economía atómica plantea que una transformación química debe ser diseñada para maximizar la incorporación en el producto final de los átomos usados en los reactivos, con lo que disminuye la generación de residuos; el uso de las microondas ayuda en este sentido ya que en general se incrementan los rendimientos con los que ocurren las reacciones químicas, minimizándose así la generación de residuos; además, como se puede observar en la **Tabla 6**, la economía atómica que presentan los productos es muy buena y esto se debe a que se lleva a cabo una reacción de condensación entre nuestros reactivos, siendo agua la única molécula que se obtiene como residuo agua, la cual es considerada como un residuo verde.

Principio 3. Síntesis químicas menos peligrosas: los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten baja o nula toxicidad, tanto para el ser humano como para el ambiente, como se muestra en la ecuación de la **Figura 12**, esto, debido a que el desarrollo de la industria química ha traído como consecuencia la acumulación de residuos y productos de desecho que afectan al ser humano y deterioran el ambiente.⁵²

$$\text{Risk} = f[\text{hazard, exposure}]$$

Figura 121. Fórmula para determinar el factor riesgo.

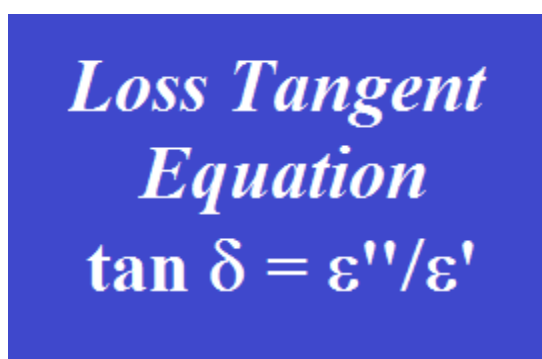
En este apartado se tiene en primera instancia, el empleo de una reacción de condensación en un paso, en donde se busca la máxima incorporación de los reactivos al producto final y asimismo se tiene un menor contacto y/o exposición frente a los reactivos.

Al llevar a cabo este proceso, se emplea como disolvente etanol, el cual de acuerdo a la lista TRI (Toxics Release Inventory) de la EPA no es considerado como un contaminante emitido al ambiente, además de que se emplea en la menor cantidad posible; aquí es adecuado mencionar que tanto el

benzaldehído como el ácido de Meldrum no están considerados como contaminados emitidos al ambiente, sin embargo ya que son irritantes es conveniente tener las precauciones necesarias.

Finalmente, la obtención de nuestros productos se llevó a cabo en un reactor de microondas, el cual ofrece la seguridad de tener el matraz de reacción aislado en la cavidad interna del reactor, lo que protege a la persona(s) que lo usa(n) o se encuentra(n) cerca en caso de una explosión o proyección de la reacción.

Principio 5. Uso de disolventes seguros o auxiliares: evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de que se empleen deberán ser lo más inocuos posible. Por lo que para llevar a cabo la metodología diseñada se planteo el uso del disolvente etanol en una cantidad de 5 ml, es importante mencionar que el etanol es sumamente soluble en agua por lo que es más amigable con el ambiente, en comparación con otros disolventes, además el etanol es el mejor disolvente **Tabla 7** para utilizarse en las síntesis de reacciones empleando como fuente microondas ya que posee la mayor constante de pérdida dieléctrica (tangente) **Figura 13** que es la responsable de transformar la energía eléctrica en calor.^{53,54}



*Loss Tangent
Equation*
 $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$

Figura13. Ecuación para calcular la constante de pérdida dieléctrica.

Dielectric constant (ϵ'), $\tan \delta$, and dielectric loss (ϵ'') for 30 common solvents (measured at room temperature and 2450 MHz)

Solvent (bp °C)	Dielectric Constant (ϵ')	Solvent	Tan δ	Solvent	Dielectric Loss (ϵ'')
Water (100)	80.4	Ethylene Glycol	1.350	Ethylene Glycol	49.950
Formic Acid (100)	58.5	Ethanol	.941	Formic Acid	42.237
DMSO (189)	45.0	DMSO	.825	DMSO	37.125
DMF (153)	37.7	2-Propanol	.799	Ethanol	22.866
Acetonitrile (82)	37.5	1-Propanol	.757	Methanol	21.483
Ethylene Glycol (197)	37.0	Formic Acid	.722	Nitrobenzene	20.497
Nitromethane (101)	36.0	Methanol	.659	1-Propanol	15.216
Nitrobenzene (202)	34.8	Nitrobenzene	.589	2-Propanol	14.622
Methanol (65)	32.6	1-Butanol	.571	Water	9.889
NMP (215)	32.2	Isobutanol	.522	1-Butanol	9.764
Ethanol (78)	24.3	2-Butanol	.447	NMP	8.855
Acetone (56)	20.7	2-Methoxyethanol	.410	Isobutanol	8.248
1-Propanol (97)	20.1	<i>o</i> -Dichlorobenzene	.280	2-Butanol	7.063
MEK (80)	18.5	NMP	.275	2-Methoxyethanol	6.929
2-Propanol (82)	18.3	Acetic Acid	.174	DMF	6.070
1-Butanol (118)	17.1	DMF	.161	<i>o</i> -Dichlorobenzene	2.772
2-Methoxyethanol (124)	16.9	1,2-Dichloroethane	.127	Acetonitrile	2.325

Tabla 8. Comparación de constantes para treinta disolventes comunes.

Principio 6. Diseño de la eficiencia energética: los requerimientos energéticos se catalogan por su impacto al medio ambiente y económico; por lo tanto, se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente². El Diseño de la eficiencia energética para los compuestos sintetizados se muestra en la **Tabla 8,9** y se determinó de la siguiente manera:

Gasto energético Microondas:

$$80W \times \frac{Kw}{1000W} \times \frac{1hr}{60 min} \times 5 min = 0.00666 Kwhr$$

Gasto energético Infrarrojo:

$$250W \times \frac{Kw}{1000W} \times \frac{1hr}{60 min} \times 60 min = 0.25 Kwhr$$

Finalmente, para conocer el consumo energético, se tomó en cuenta que la Comisión Federal de Electricidad reporta el consumo de energía eléctrica en kWh, **Figura 14.**

Consumo Energético Microondas:

$$0.0066Kwhr \times \frac{\$0.723}{Kwh} = 0.00482$$

Consumo Energético Infrarrojo:

$$0.25Kwhr \times \frac{\$0.723}{Kwh} = 0.18075$$


					Número de Servicio:			
					568 910 401 978			
Nombre y Domicilio:					Total a pagar por el bimestre:			
					\$643.00			
					(SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES PESOS 00/10)			
					Fecha límite de pago:			
					26 AGO 11			
Cuenta: 10DL20D813170792					Uso:	Tarifa:	Hilos:	
					Doméstico	01	1	
Medición de consumos					Facturación			
Numero de medidor	Lectura actual	Lectura anterior	Mult.	Consumo kWh	Concepto	kWh	Precio	Total
1329078	08986	08626	1	360	Básico	150.000 *	0.723	108.45
					Intermedio	100.000 *	1.299	120.90
					Excedente	110.000 *	2.553	280.83
					Suma	360.000 *	0.000	510.18
Periodo de consumo		Días	Promedio diario					
03 JUN 11 A 03 AGO 11		61	5.90					

Figura 14.

En este principio en el que se tiene un impacto directo al utilizar la irradiación de microondas e infrarrojo, y que establece que los procesos químicos deben

ser diseñados para que sus requerimientos energéticos signifiquen un mínimo impacto ambiental y económico, de esta manera al llevar a cabo el calentamiento mediante irradiación con microondas e infrarrojo se minimiza la pérdida de energía en comparación con el calentamiento tradicional. Como se puede observar en las **Tabla 8** y **9** la reacción propuesta presenta un gasto energético de 0.0066 kWh en microondas, lo que equivale a un consumo de 0.00482 pesos; en comparación al infrarrojo que representa un gasto energético de 0.25 kWh lo que presenta un consumo de 0.180 pesos.

Tabla.9 Comparación de gasto energético.

Fuente de Energía	Gasto Energético (kWh)	Consumo (\$)
Microondas 80W	0.0066	0.00482
Infrarrojo 250W	0.25	0.180

Principio 11. Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación: las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que permitirá un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas². Con lo mencionado anteriormente, para ir verificando progreso detallado de las reacciones se elaboraron mediante la cromatografía en capa fina, la cual es una técnica de identificación que fue de gran utilidad para poder observar de manera detallada el progreso de la reacción.

Principio 12. Químicos seguros para prevenir accidentes: la sustancias y la forma de una sustancia usada en un procesos químicos deberán ser elegidas para reducir el riesgo de accidentes químicos, incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios, citado lo anterior de acuerdo con la lista TRI de la EPA aldehídos aromáticos, ácido de Meldrum no son considerados como materiales tóxicos emitidos al ambiente, asimismo, etanol a pesar de ser un disolvente flamable, es considerado verde en función de su baja toxicidad y buena degradabilidad, por lo tanto no es un material tóxico al ambiente y además que la cantidad que se empleada 5 ml es muy pequeña.⁵³

8.3. Evaluación del Acercamiento del Proceso a la Química Verde.

En muchos trabajos de investigación publicados se manifiesta que son verdes; sin embargo, hasta ahora pocos son en los que se cuestiona qué tanta es su incidencia en los planteamientos de la Química Verde, o en los cuales se proponga cómo evaluar ésta. Por ello, con la finalidad de contribuir a un cambio educativo que acerque a la química a la búsqueda cotidiana de la sostenibilidad, se ha desarrollado una propuesta para analizar de forma crítica y bajo el protocolo de la Química Verde, desarrollos experimentales, tanto de publicaciones en revistas indizadas, como de prácticas, ejercicios o proyectos educativos, con objeto de establecer criterios para determinar qué tan verde es un experimento o proceso. El análisis se efectúa en relación al cumplimiento de los principios de la Química Verde. La herramienta metodológica que se propone es mixta: cualitativa, mediante un código de color y semicuantitativa, a través del uso de una escala numérica tipo Likert que va de totalmente café (1) a totalmente verde (10), y que de manera ponderal indica cuál es el grado de acercamiento al protocolo de la Química Verde, **Figura 15**.⁵⁴

	(10)	Totalmente verde
	(9)	Gran acercamiento verde
	(8)	Muy buen acercamiento verde
	(7)	Buen acercamiento verde
	(6)	Ligero acercamiento verde
	(5)	Transición café a verde
	(4)	Ligeramente café
	(3)	Medianamente café
	(2)	Muy café
	(1)	Totalmente café

Figura 15. Código de color y escala para efectuar el análisis y evaluación del acercamiento verde

Para llevar a cabo una evaluación del acercamiento de la Química Verde, es el elaborar un diagrama de flujo del método experimental propuesto, en el cual se incluyen los pictogramas de los reactivos y disolventes, **Figura 16** se muestra, además, que principio de la Química Verde se está evaluando y que

tan verde o café es su aplicación o incidencia mediante la escala tipo Likert y el código de color, **Figura 17**.






 Xn Nocivo	 Xi Irritante	 Daña al ambiente
 Veneno	 Inflamable	

Figura 16. Pictogramas.

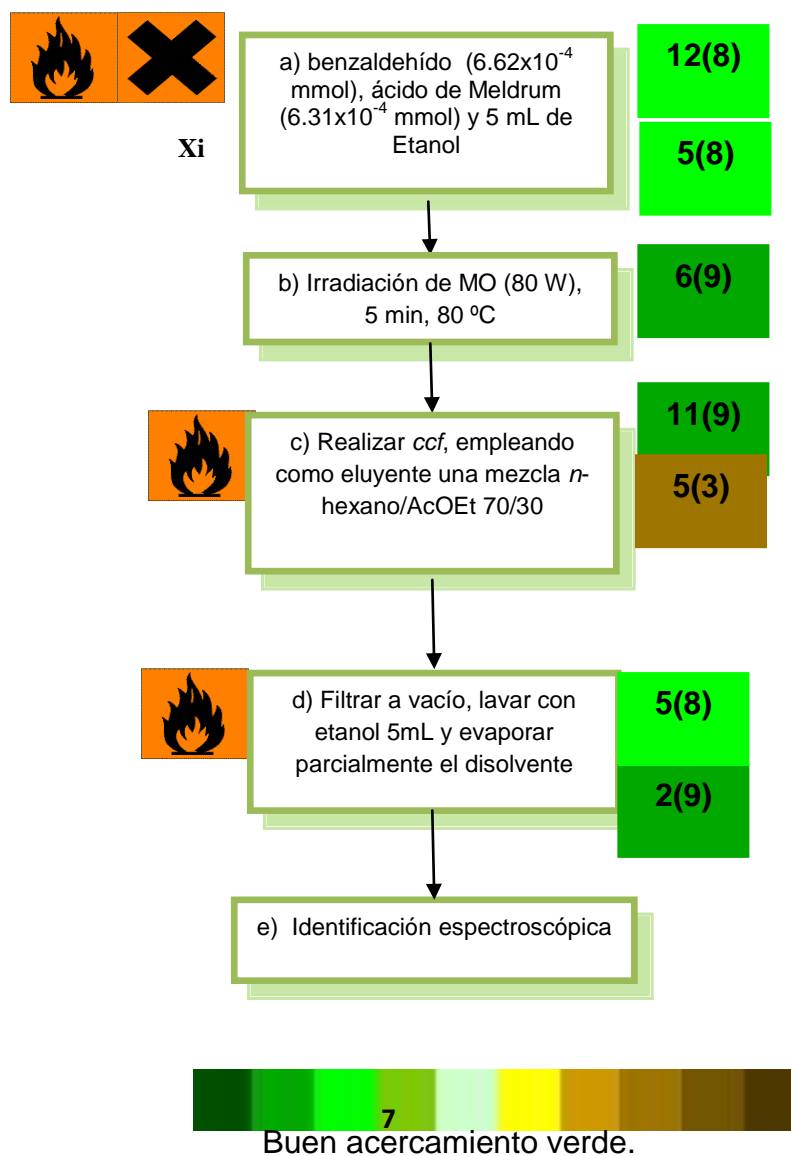


Figura 18. Diagrama de flujo para la síntesis de los ésteres de Biginelli.

9.0. CONCLUSIONES.

- En primera instancia, es conveniente resaltar que tanto la hipótesis, como los objetivos originalmente propuestos, para esta tesis, fueron cubiertos satisfactoriamente.
- Los derivados del ácido de Meldrum se pueden sintetizar utilizando como métodos de activación tanto a las microondas como la irradiación infrarroja, sin embargo se requiere de menor tiempo empleando microondas es decir los requerimientos energéticos con microondas tienen menos impacto al medio ambiente.
- Se determinaron las condiciones óptimas de reacción, las cuales constan de un tiempo de 5 min, una potencia de 80 W, una temperatura de 80 °C y la mínima cantidad de disolvente (5 ml) lo cual proporciona un seguimiento al protocolo de la Química Verde.
- Se lograron obtener ocho compuestos 5-(benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxanos **3a-h** mediante la condensación de Knoevenagel utilizando como reactivos aldehídos aromáticos sustituidos y el ácido de Meldrum empleando ambos modos de activación.
- Se aislaron y purificaron los derivados del ácido 5-benciliden-2,2-dimetil-4,6-dioxa-1,3-dionas, por cristalización ahorrando disolventes y energía y tiempo, de tal forma que cumple también con los principios 5 y 6 de la Química Verde.
- Se identificaron las moléculas obtenidas mediante: Resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C
- Dado que el desarrollo experimental se llevó a cabo dentro del contexto de la Química Verde, en este sentido se hace adecuado resaltar los siguientes principios abarcados:

Principio 2. Economía atómica

Principio 3. Síntesis químicas menos peligrosas

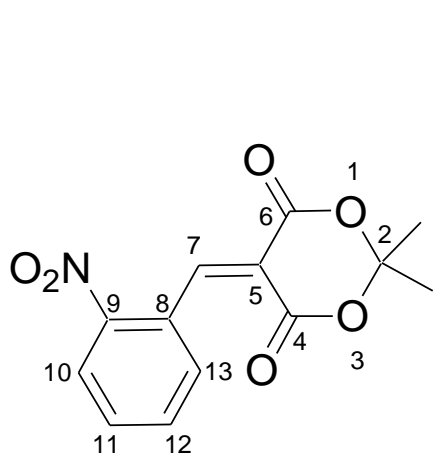
Principio 5. Uso de disolventes seguros o auxiliares

Principio 6. Diseño de la eficiencia energética

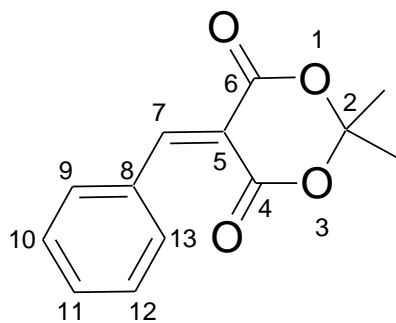
Principio 11. Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación

Principio 12. Químicos seguros para prevenir accidentes

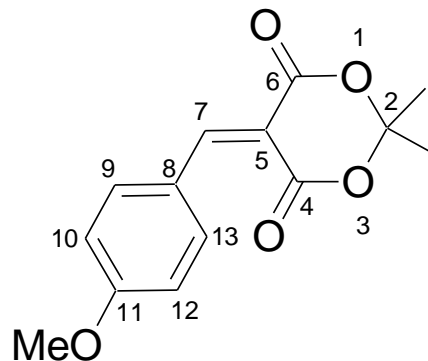
La aplicación de estos principios nos permitió conocer cuál es el acercamiento verde, que presenta nuestra metodología, en acuerdo a lo presentado por Morales y col., ubicándonos, con un muy buen acercamiento verde, lo que hace de este proceso una excelente alternativa para la producción de los compuestos objetivo.



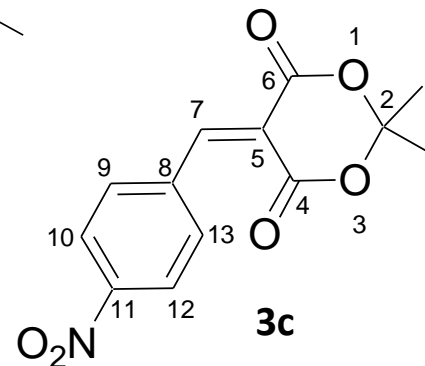
3g



3a

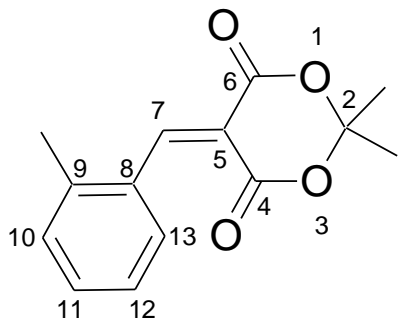


3b

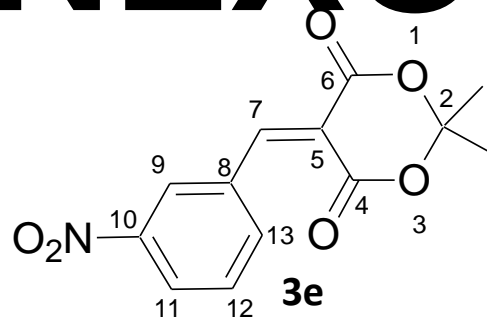


3c

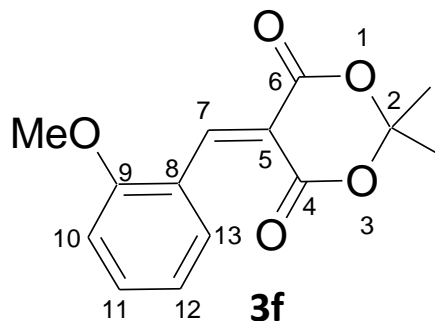
10. ANEXO.



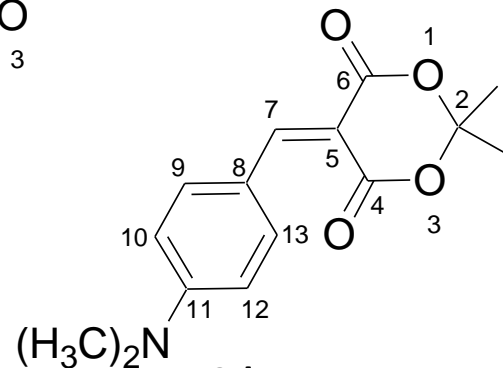
3h



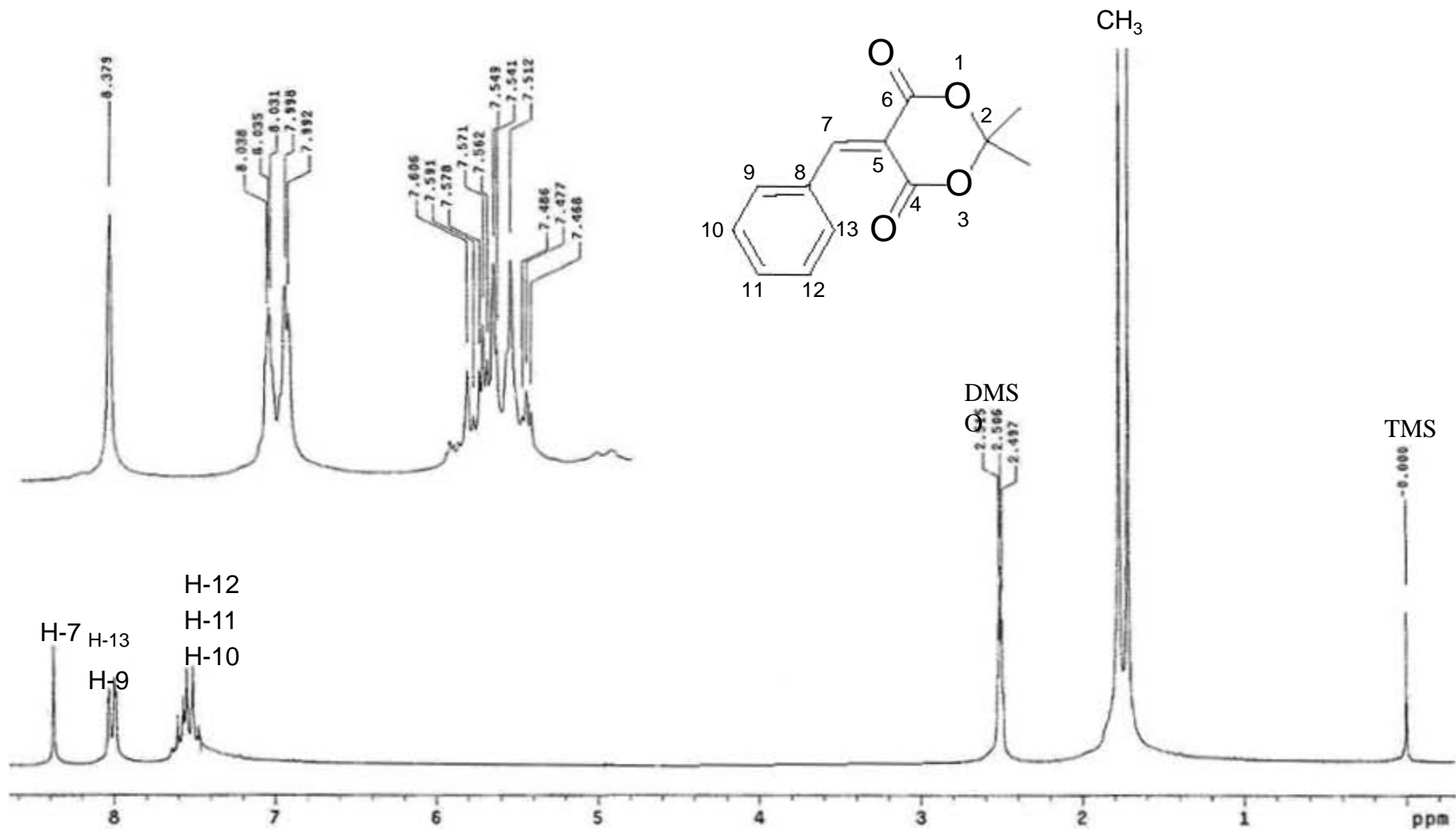
3e



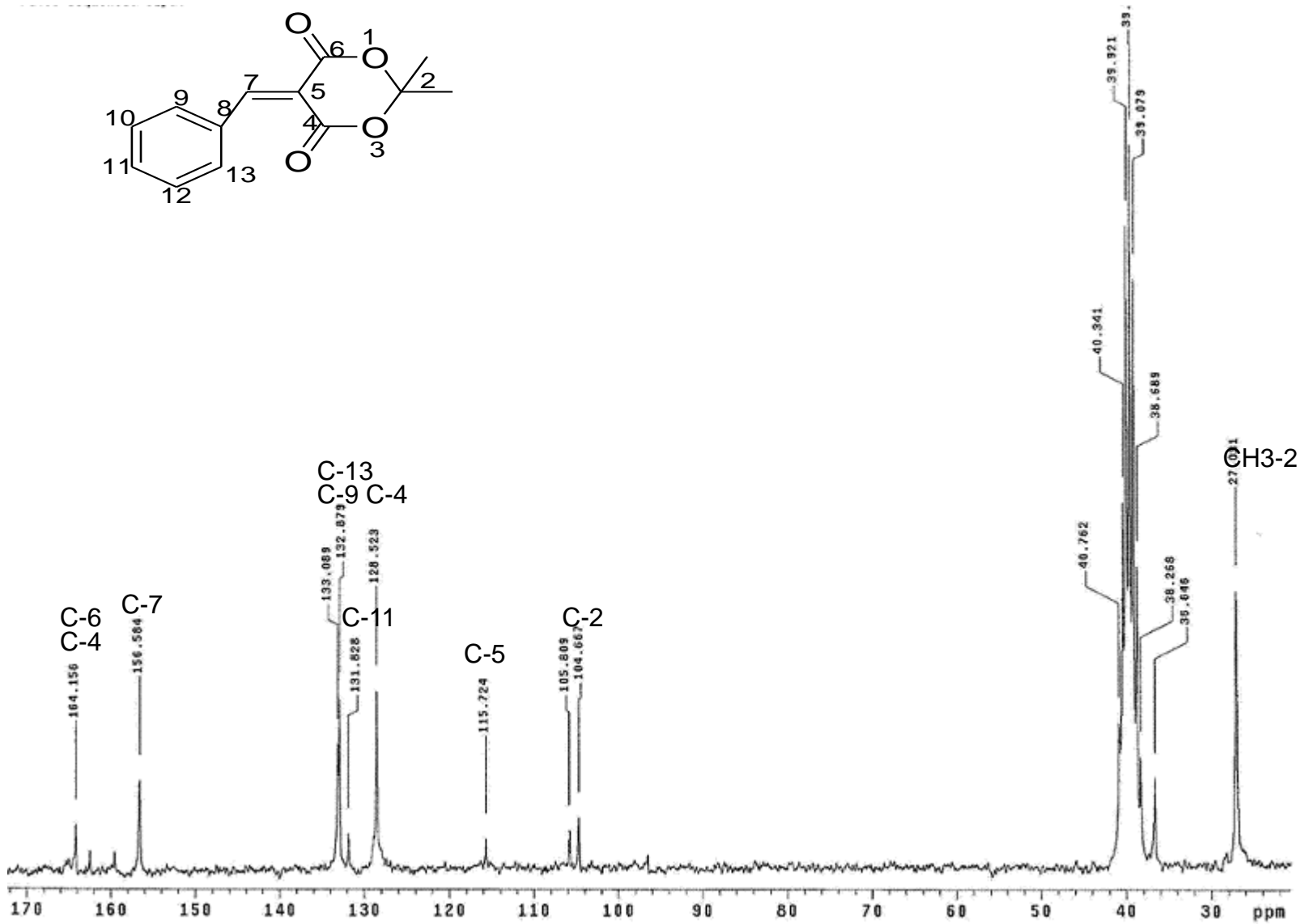
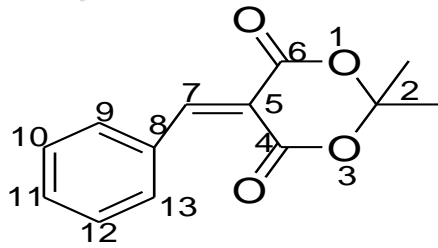
3f



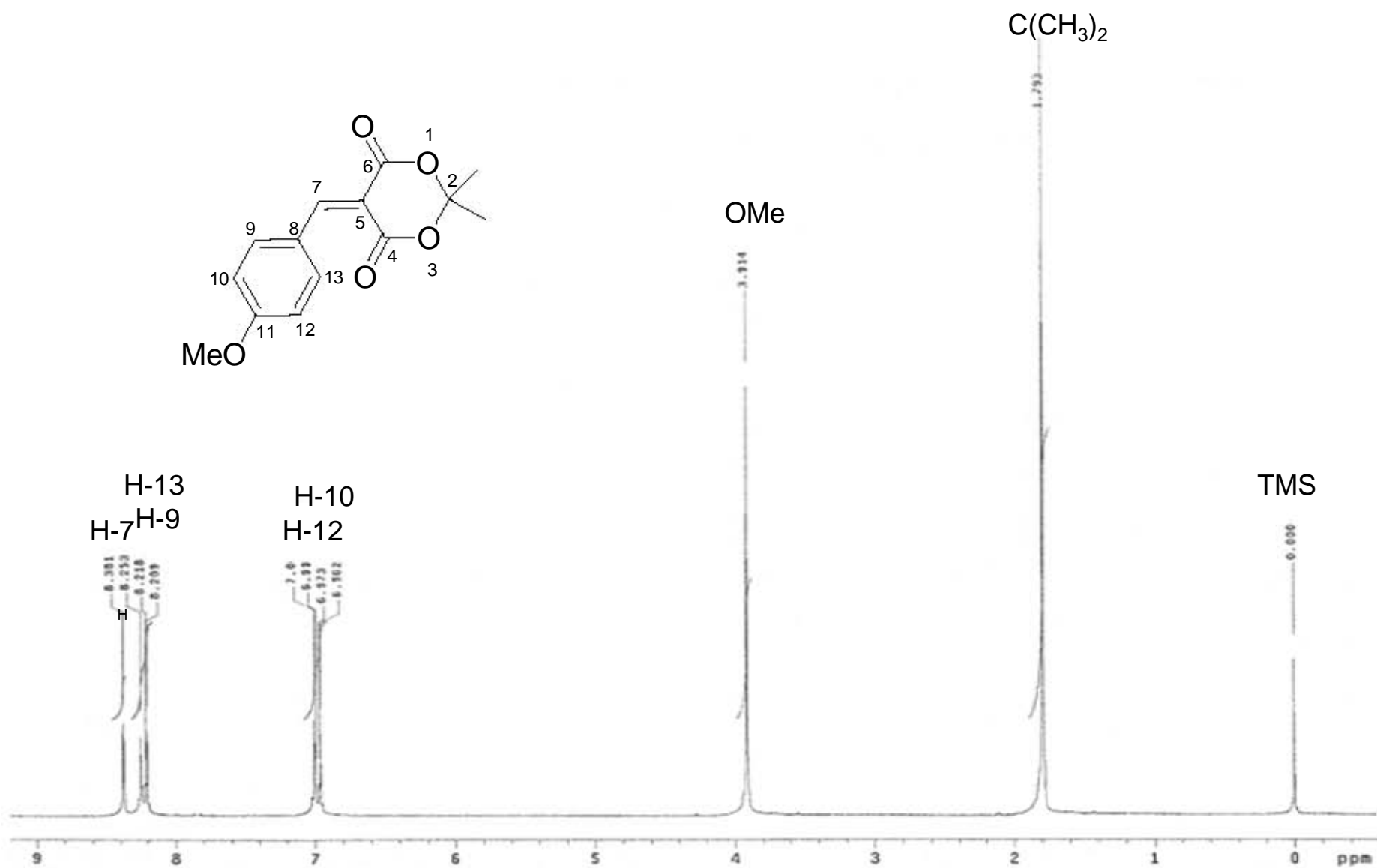
3d



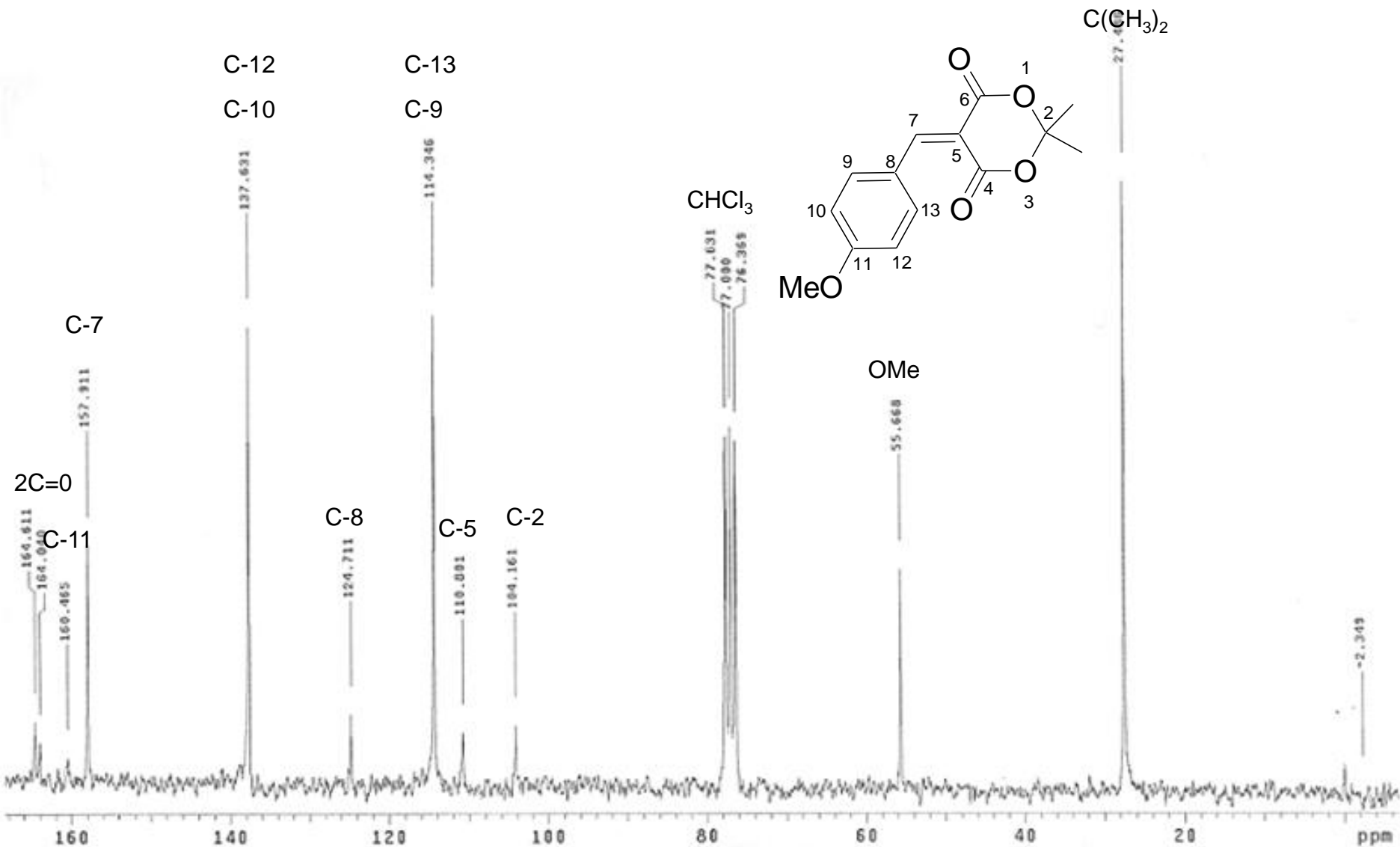
Espectro 2. Resonancia magnética nuclear ^1H del 5 -(benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3a.



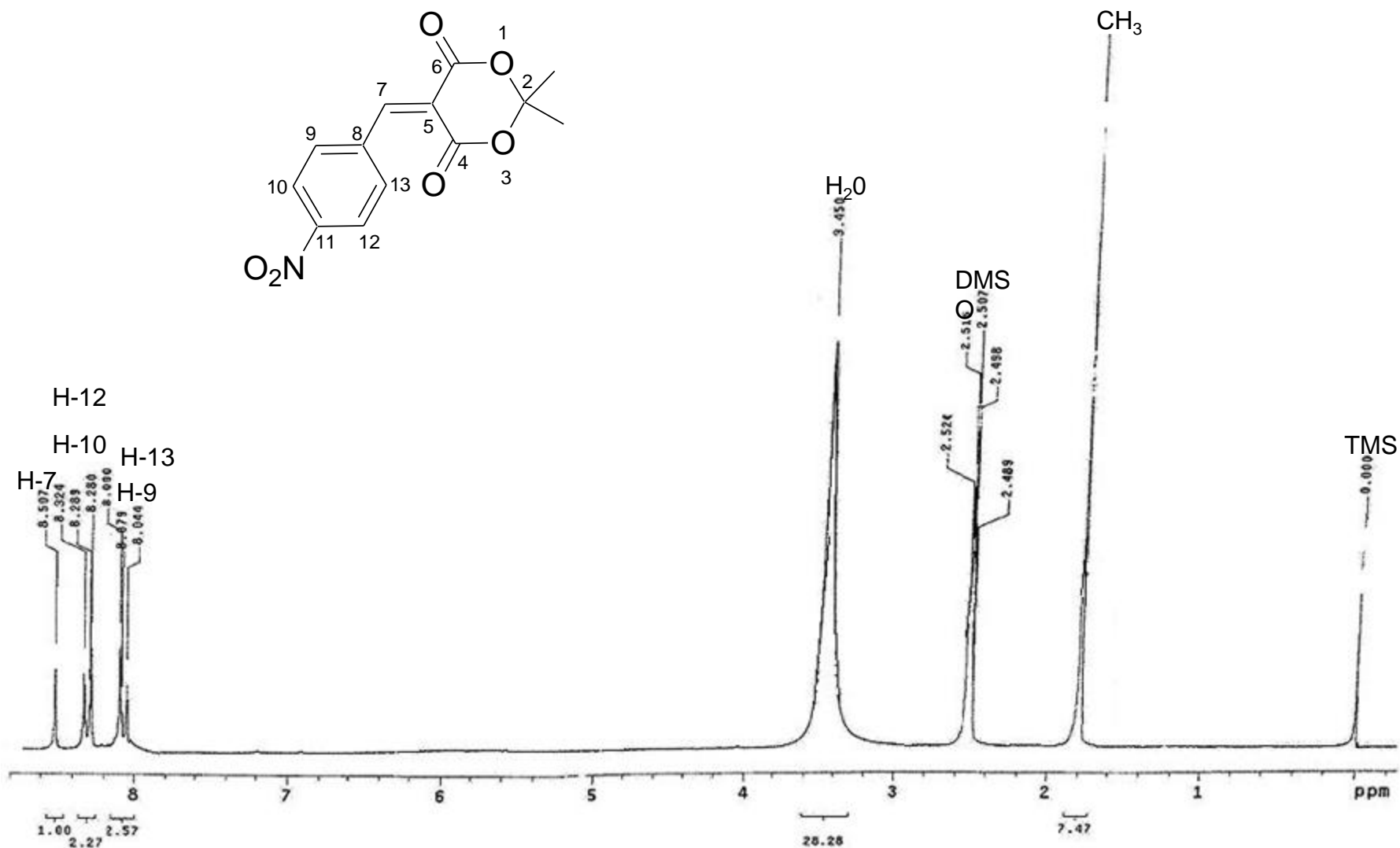
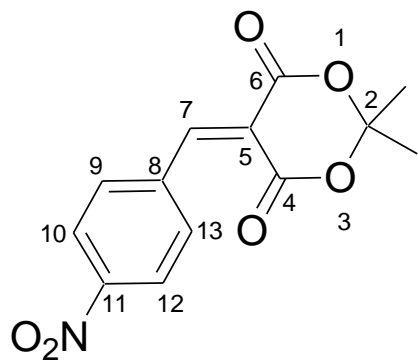
Espectro 3. Resonancia magnética nuclear ^{13}C del 5-(benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3a.



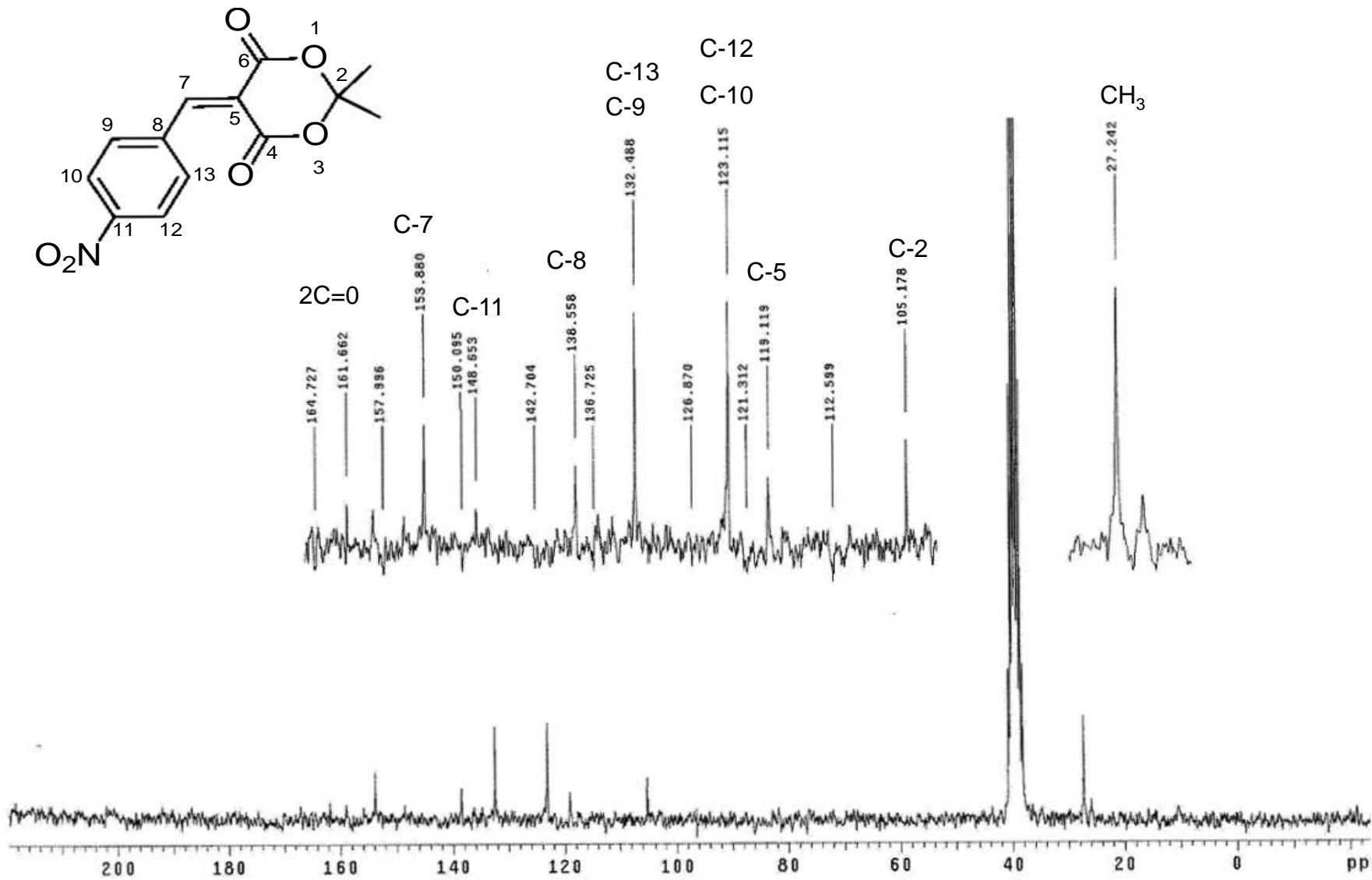
Espectro 4. Resonancia magnética nuclear ^1H del 5-(*p*-metoxibenciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3b



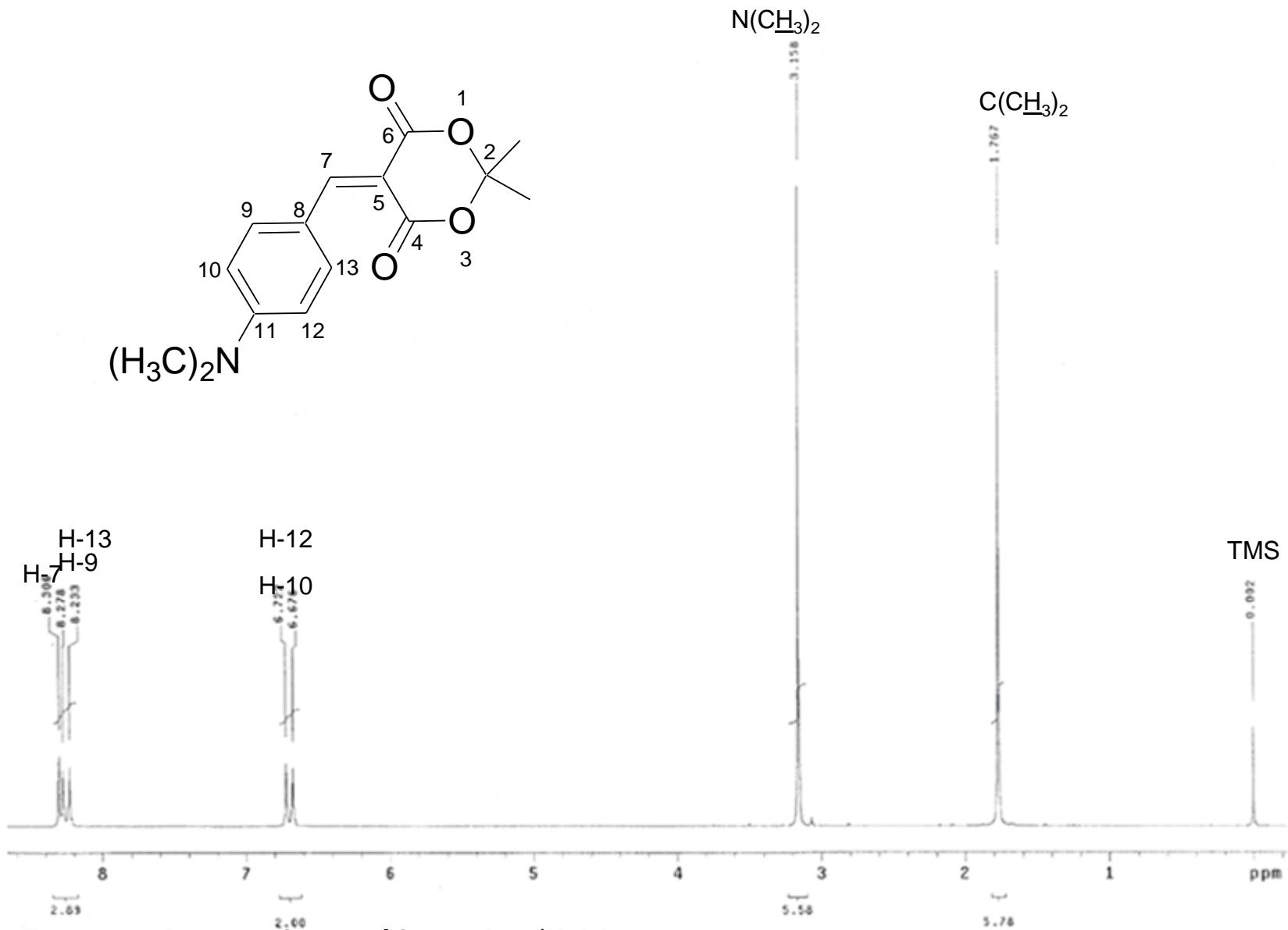
Espectro 5. Resonancia magnética nuclear ¹³C del 5-(*p*-metoxibenciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3b



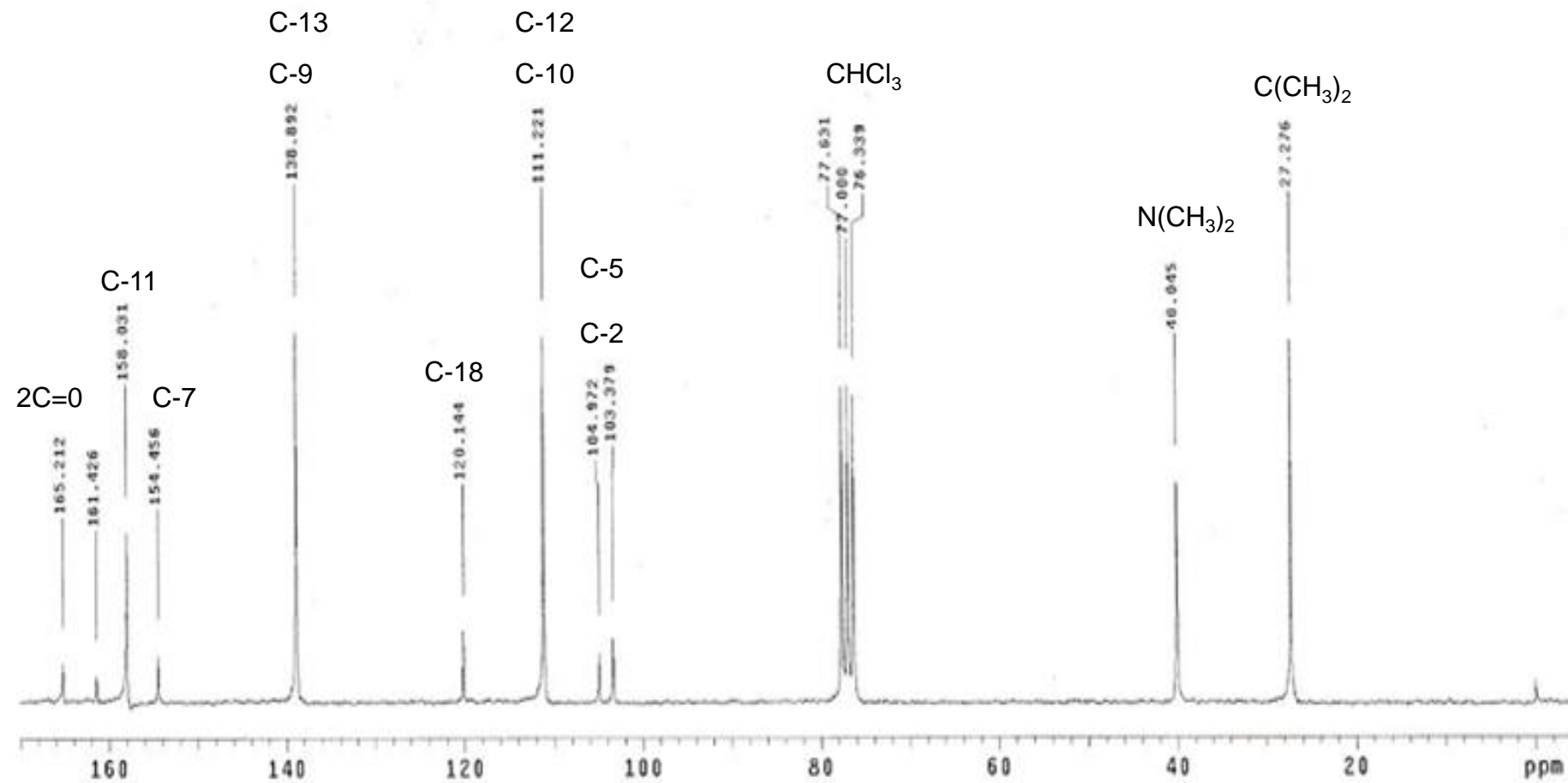
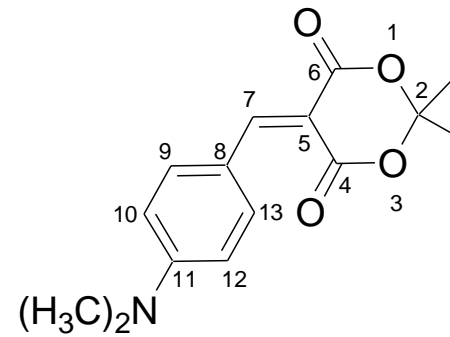
Espectro 6. Resonancia magnética nuclear ^1H del 5-(*p*-nitrobenzylideno)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3c

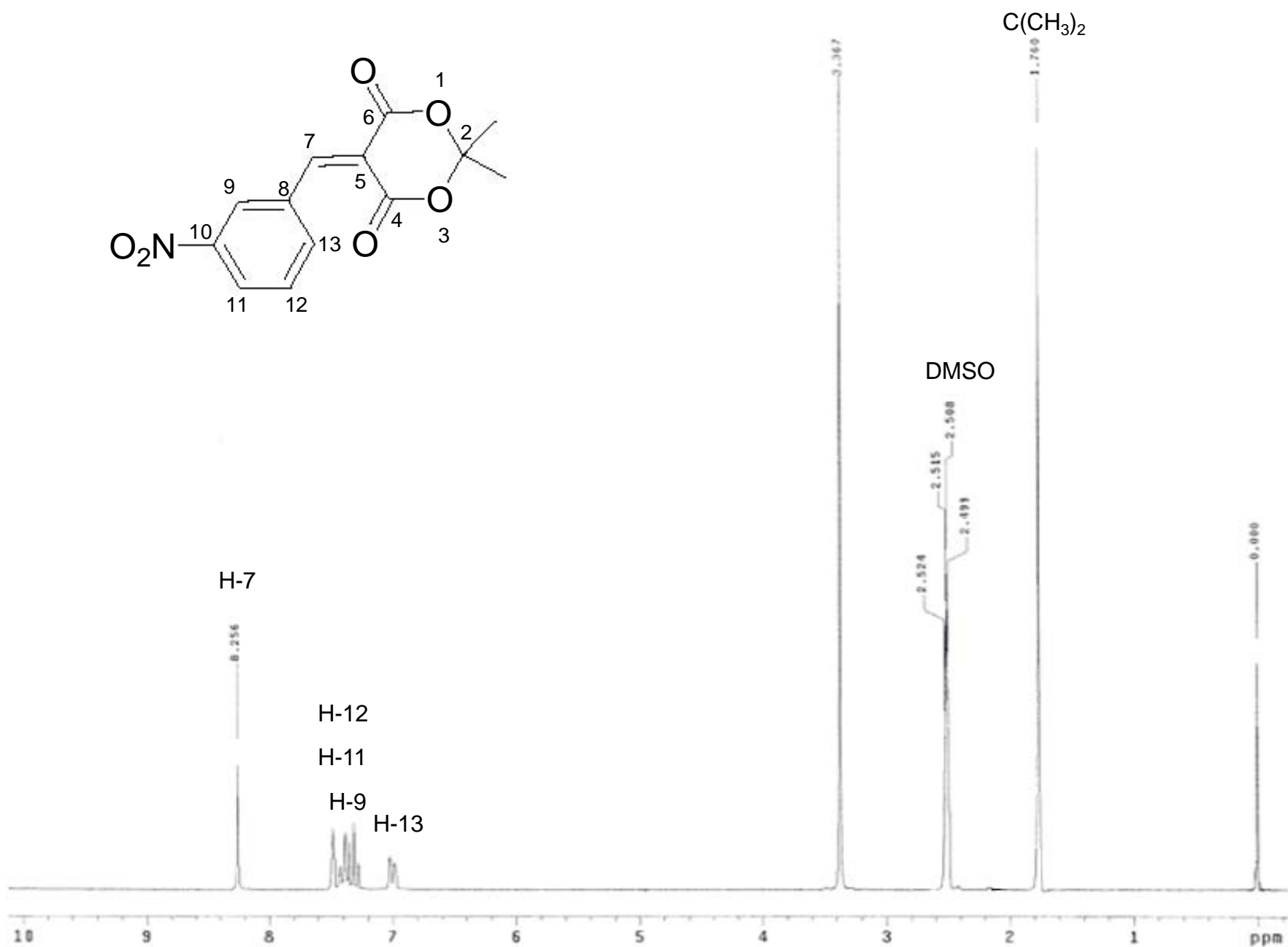
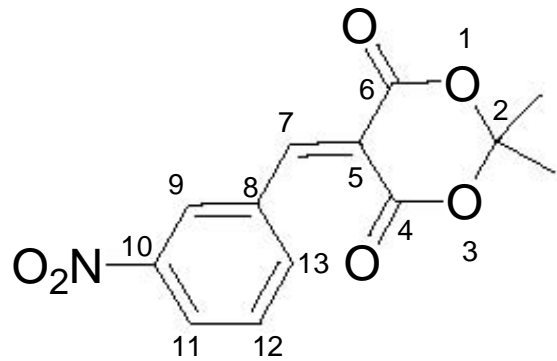


Espectro 7. Resonancia magnética nuclear ¹³C del 5-(*p*-nitrobenzyliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3c

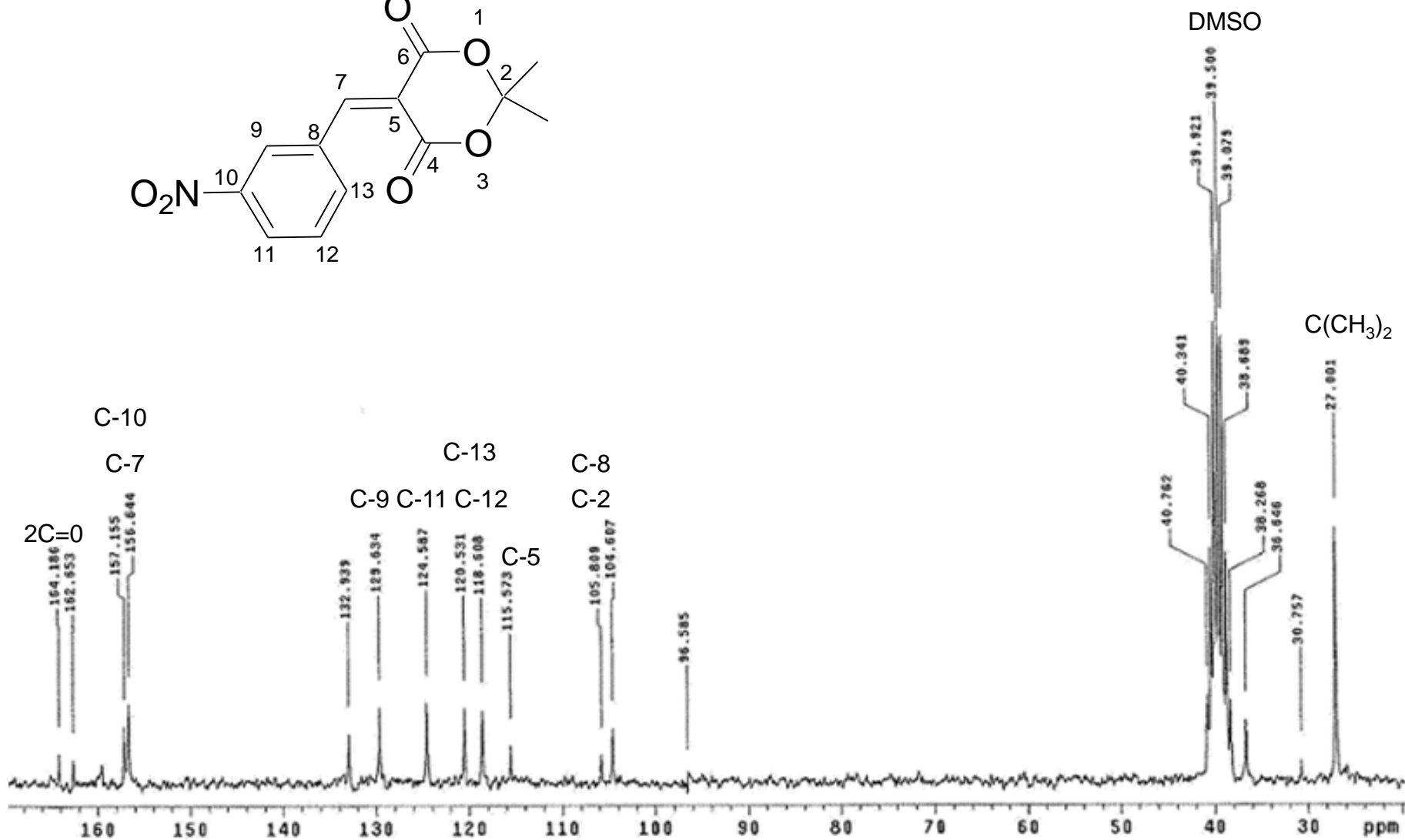
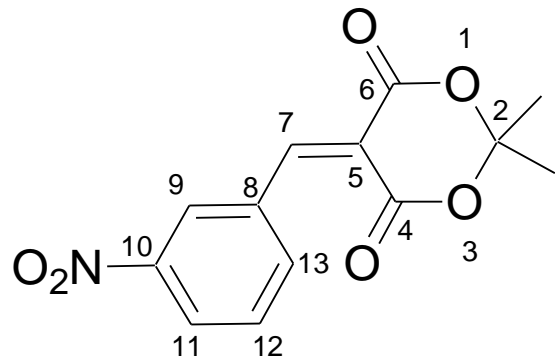


Espectro 8. Resonancia magnética nuclear ¹H del 5-(*p*-(dimetilamino)enciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano. 3d

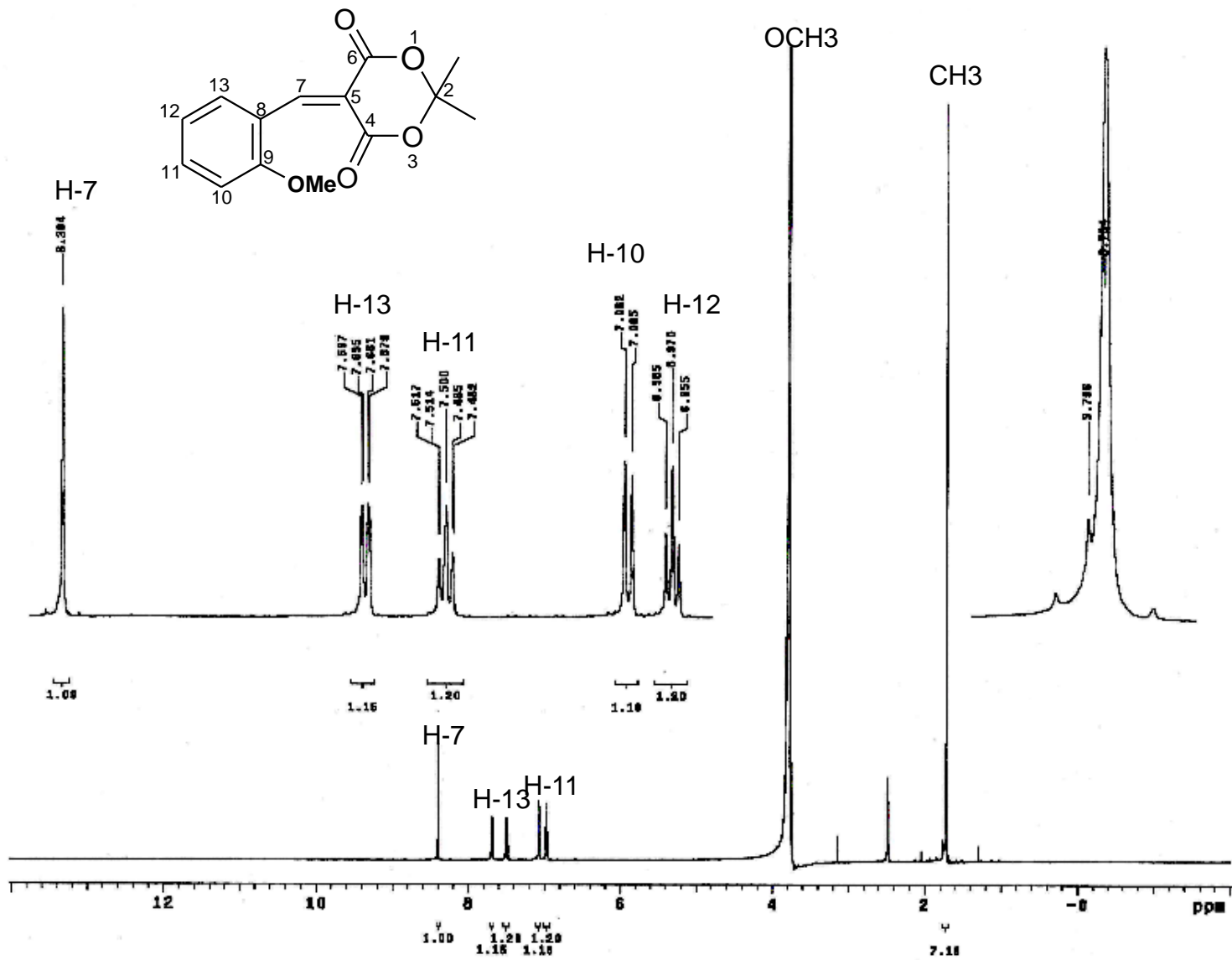




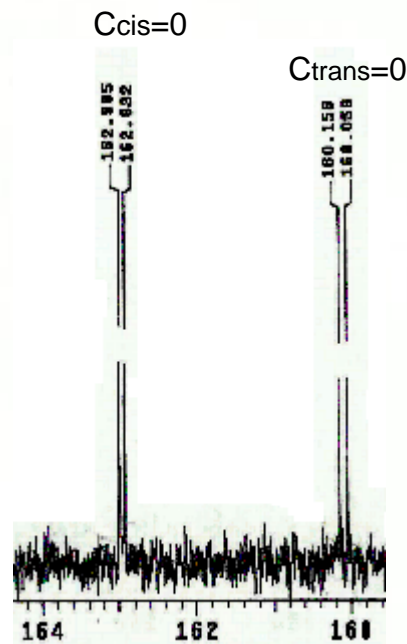
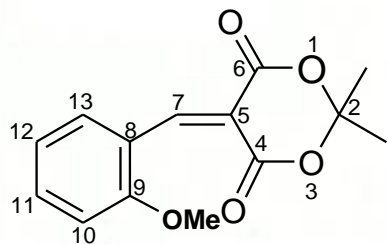
Espectro 10. Resonancia magnética nuclear ¹H del 5-(*m*-nitrobenzyliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3e



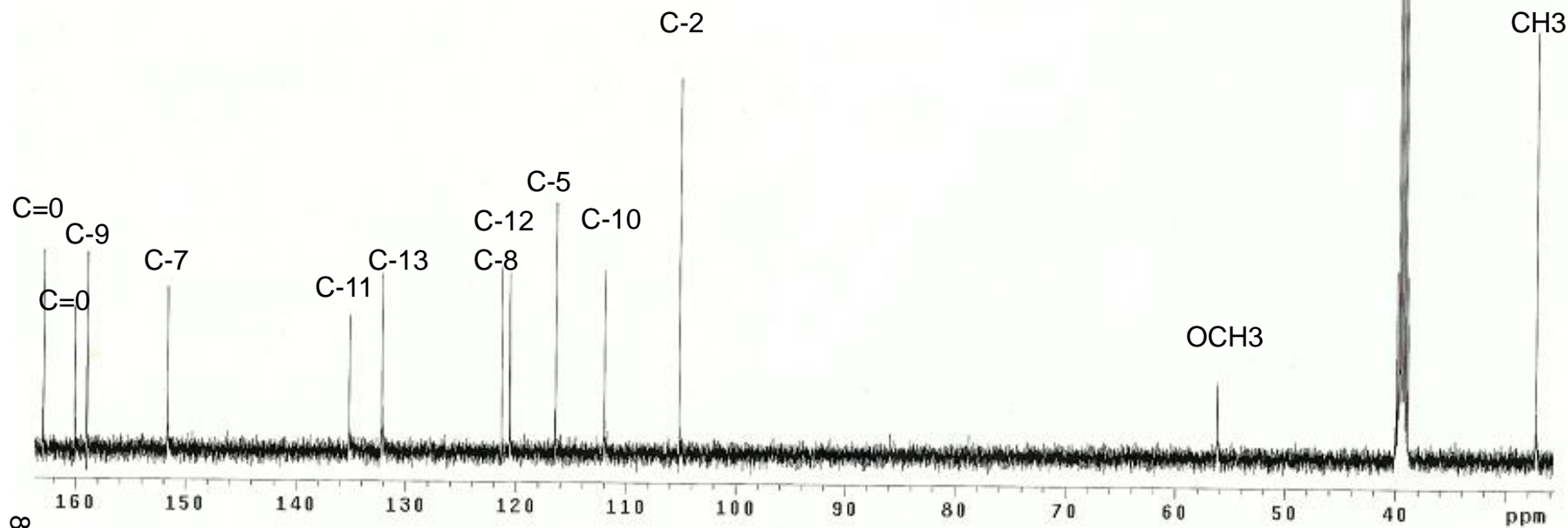
Espectro 11. Resonancia magnética nuclear ^{13}C del 5-(*m*-nitrobenzylidene)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3e



Espectro 12. Resonancia magnética nuclear ^1H del 5-(o-metoxibenciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3f

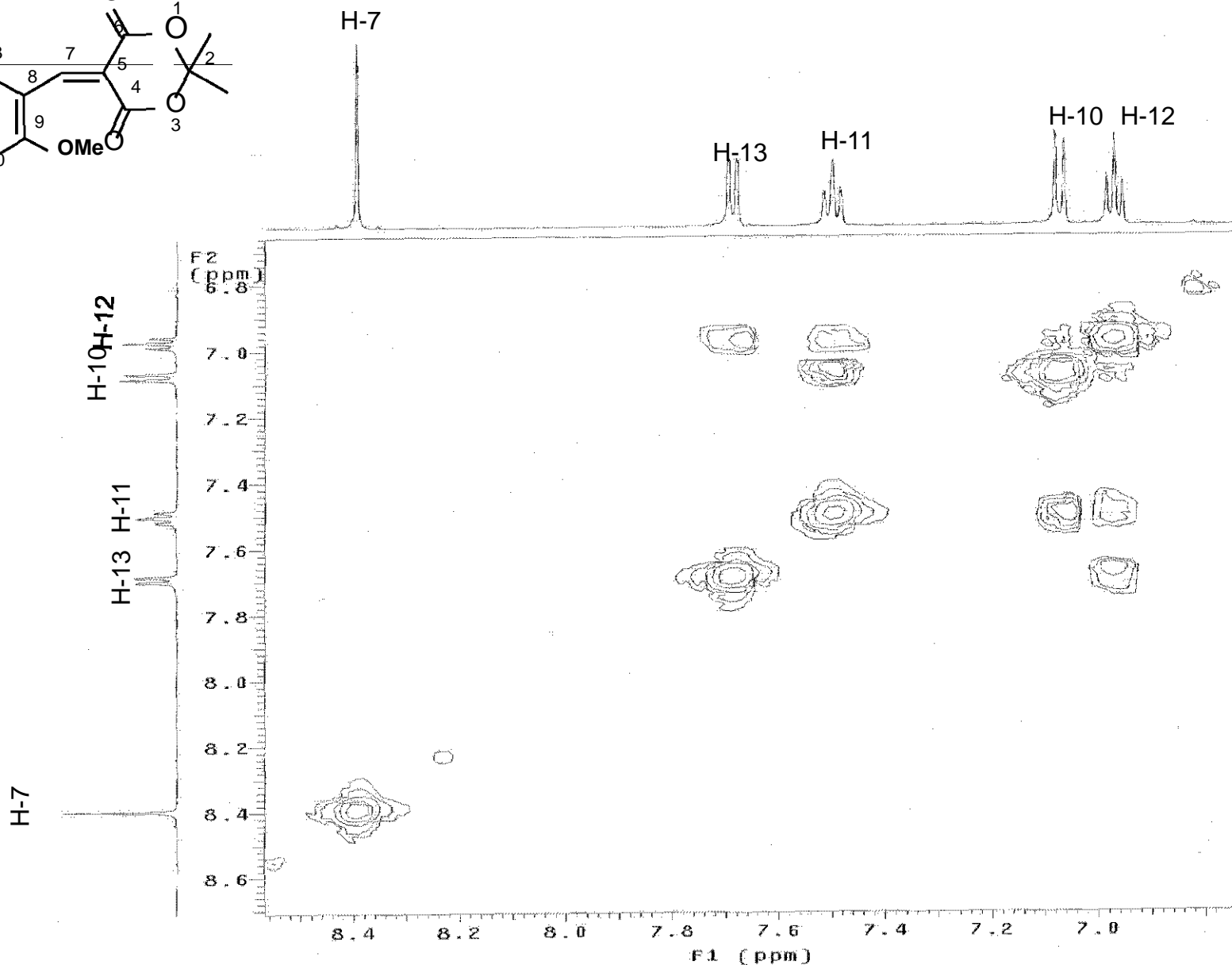
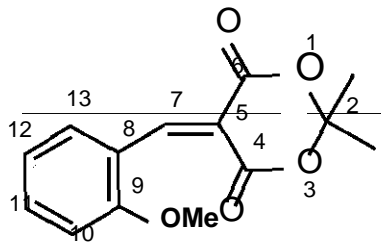


DMSO

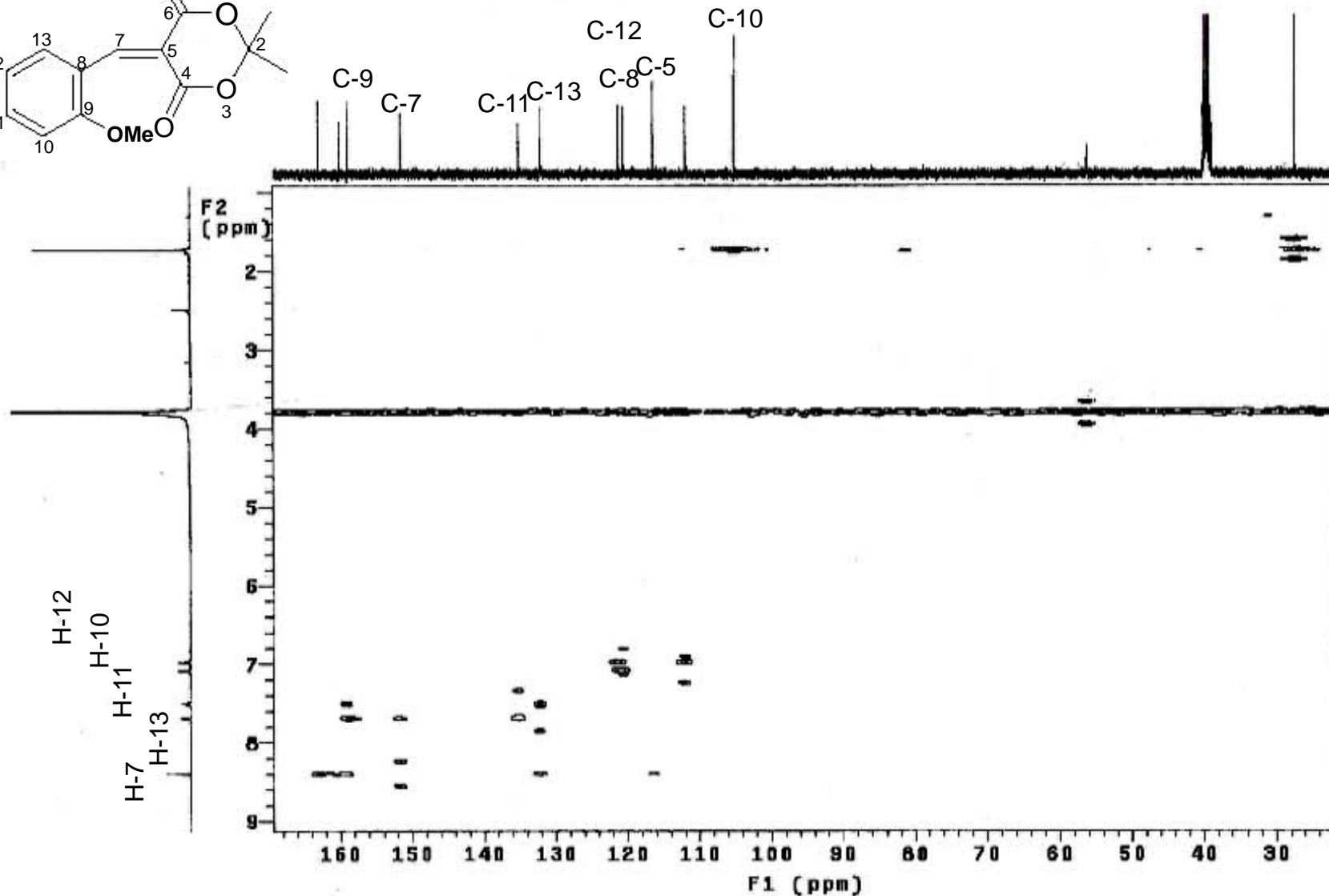
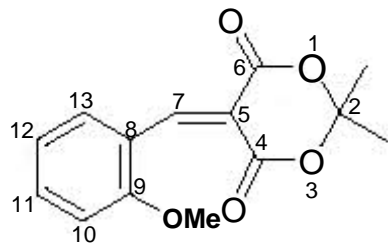


87

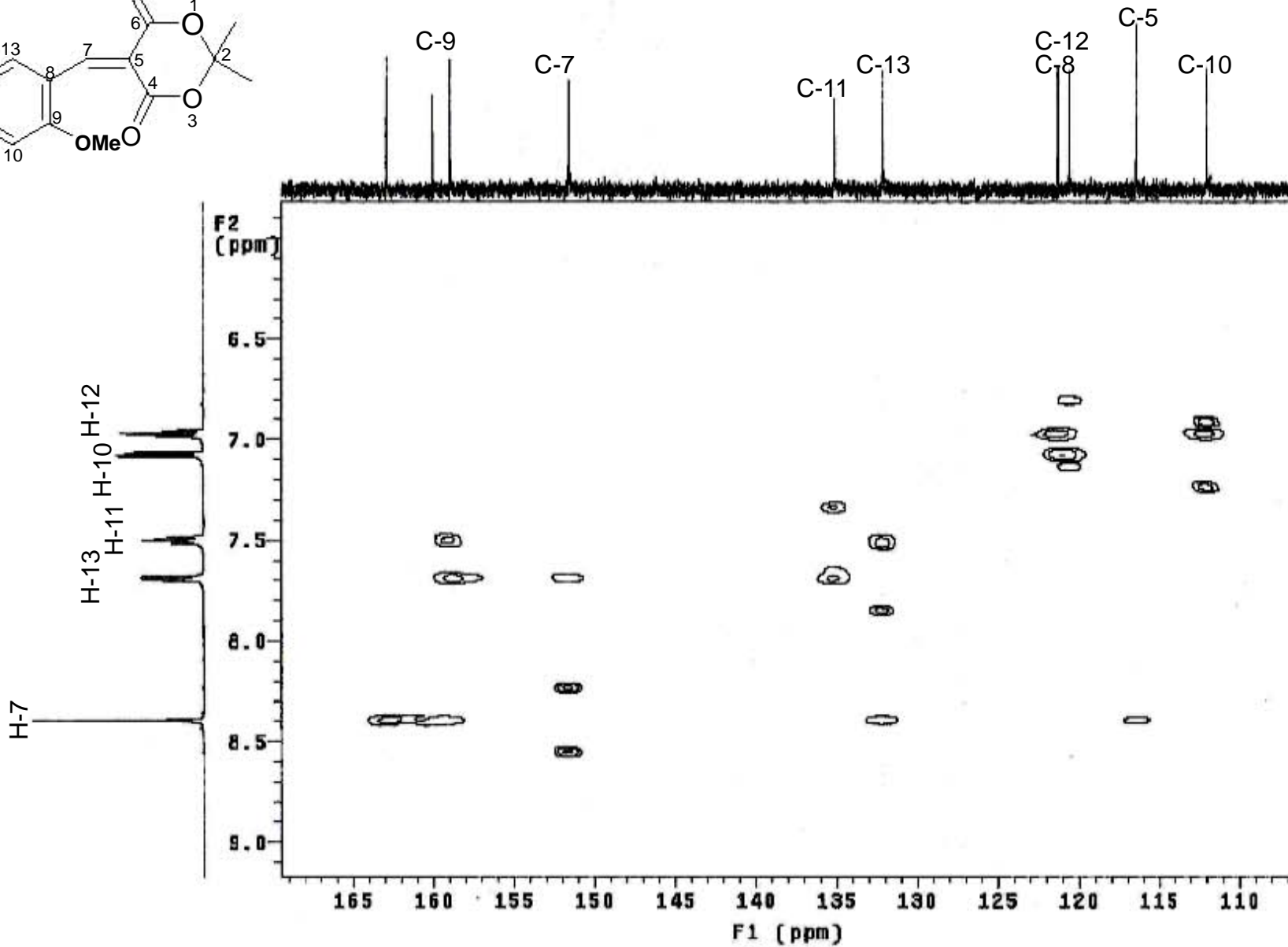
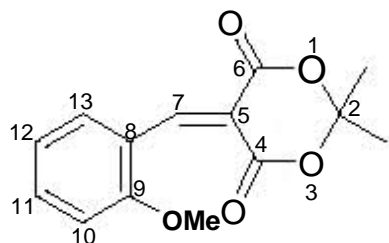
Espectro 11. Resonancia magnético nuclear de ^{13}C del 5-(o-(metoxi)benziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano. 3f



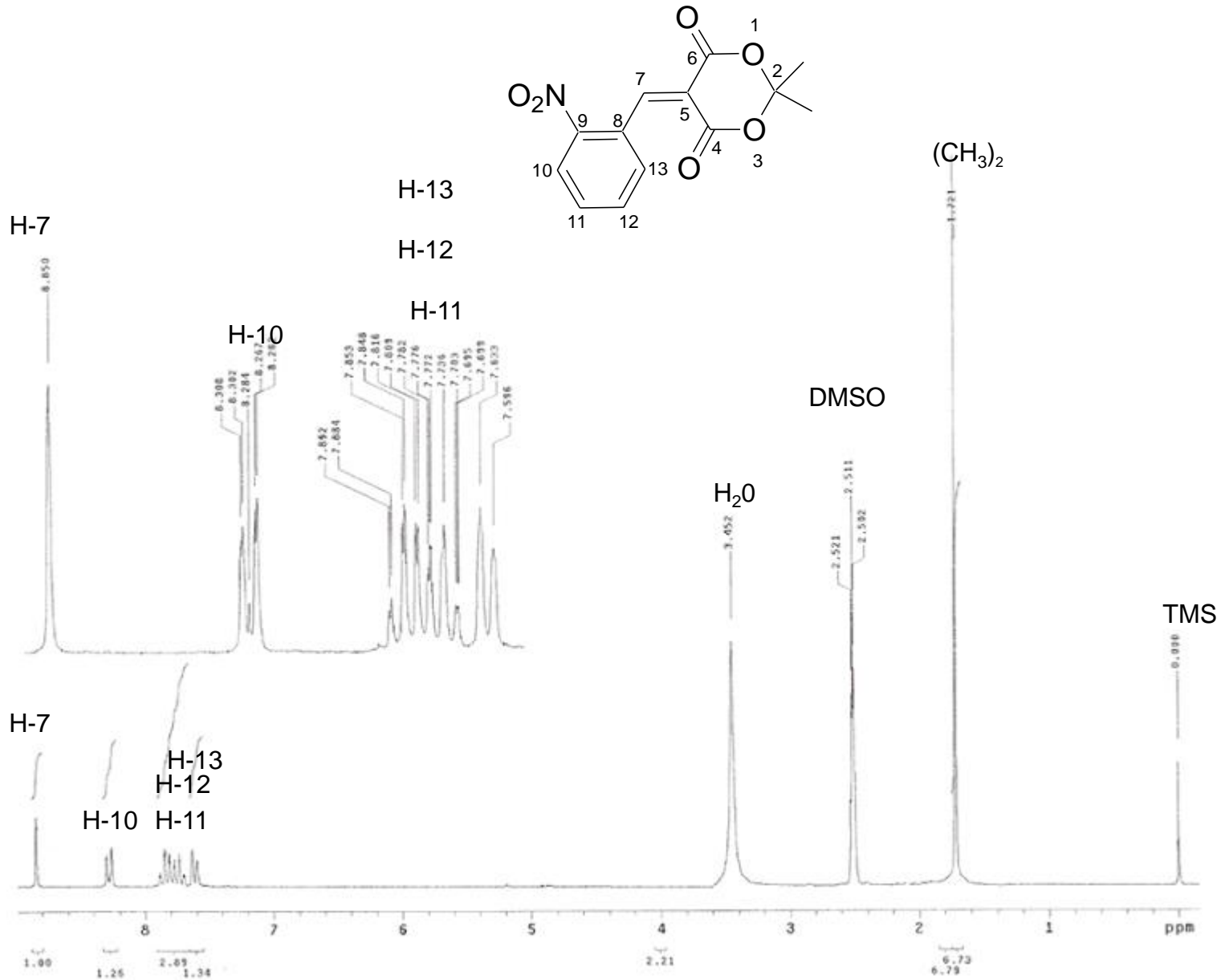
Espectro 12. Experimento HMBC del 5-(o-(metoxi)benziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3f



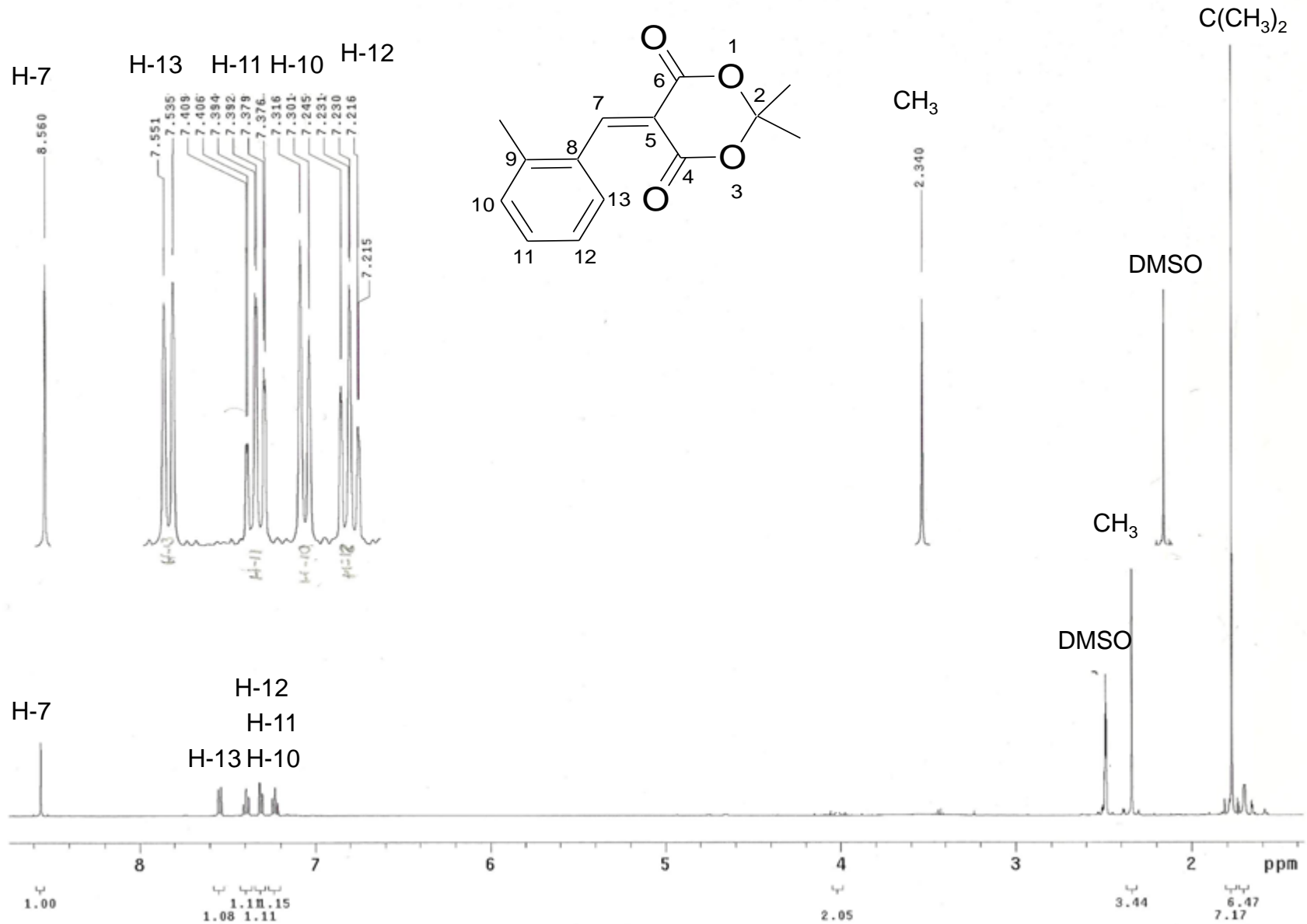
Espectro 13. Experimento HMBC del 5-(*o*-(metoxi)benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3f



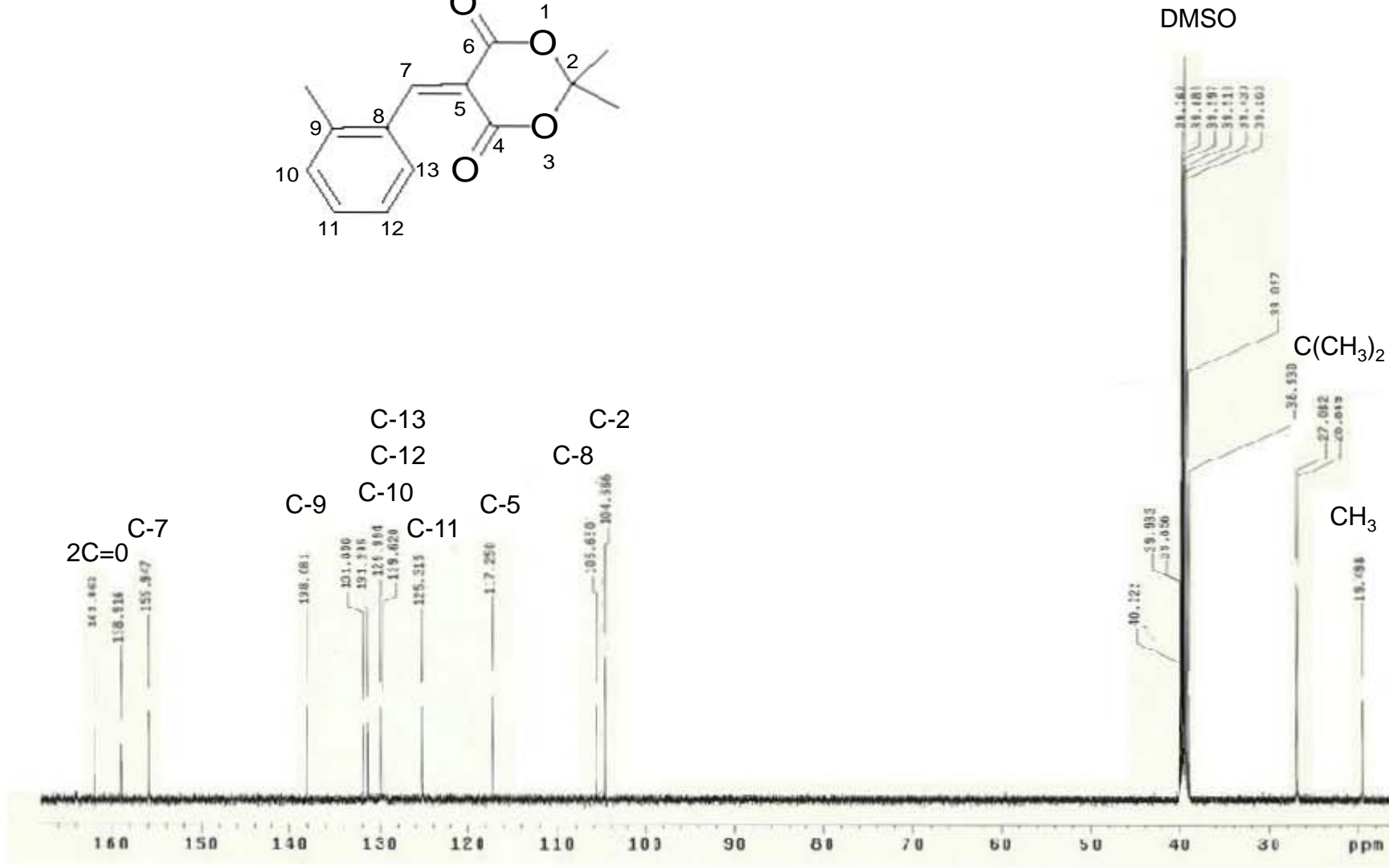
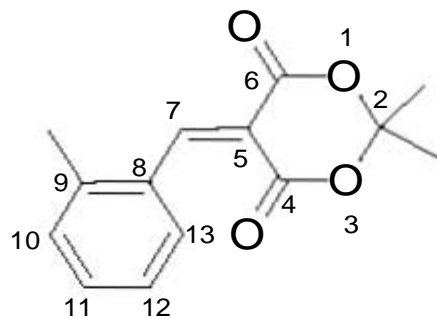
Espectro 14. Experimento HMBC del 5-(*o*-(metoxi)benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3f



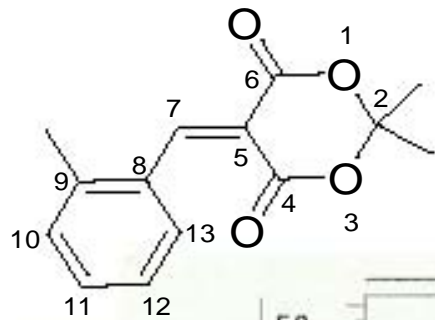
Espectro 15. Resonancia magnética nuclear ¹H del crudo de reacción de 5-(*p*-(dimetilamino)benciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3g



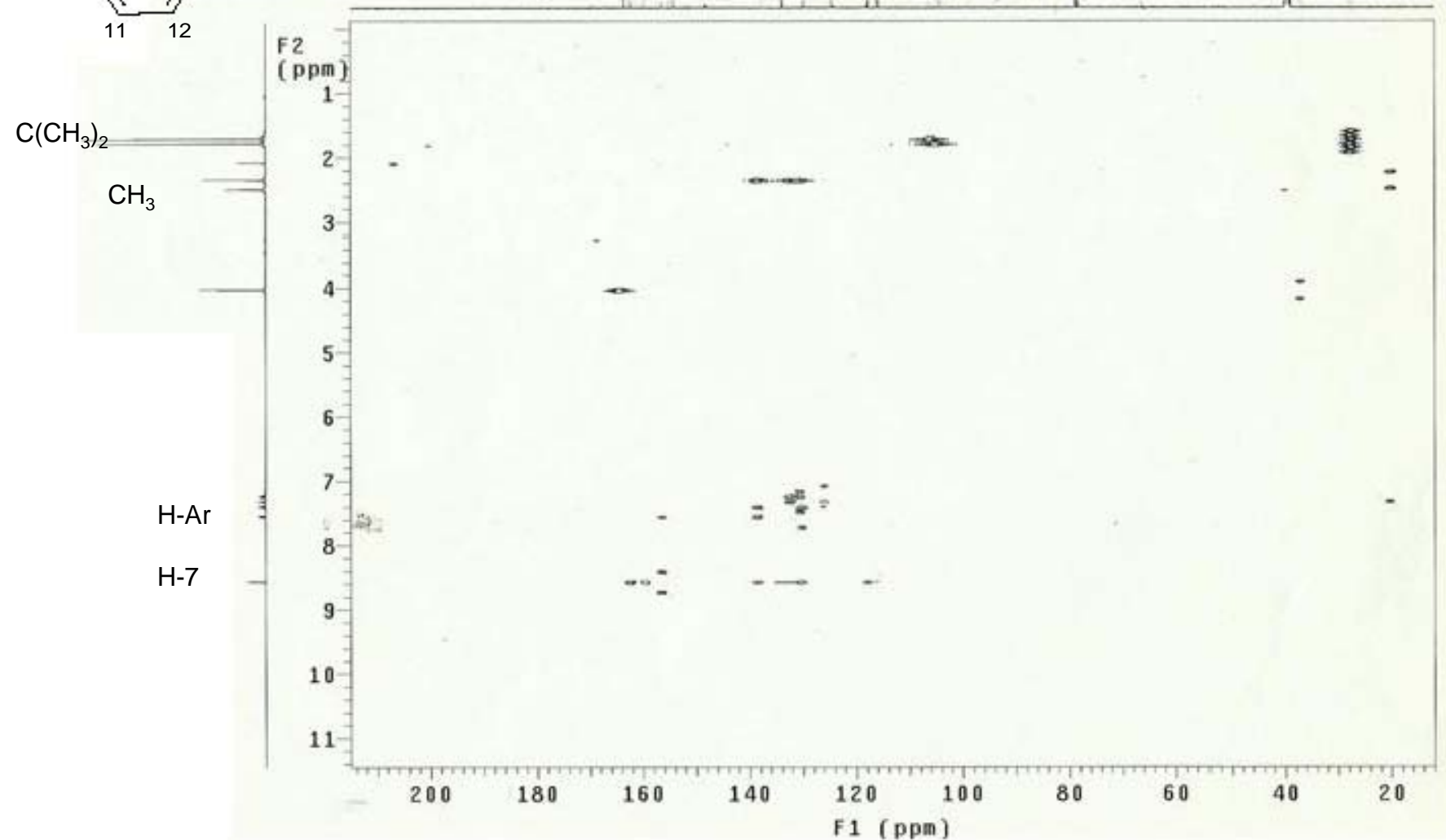
Espectro 16. Resonancia magnética nuclear ¹H del 5-(*m*-metilbenciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3h



Espectro 17. Resonancia magnético nuclear de ^{13}C del 5-(*m*-metilbenziliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano.3h



$2C=O$ C-7
 C-9 C-12 C-8
 C-10 C-13 C-2
 $C(CH_3)_2$
 CH_3



Espectro 18. Experimento HMBC del 5-(*m*-metilbenciliden)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-3h

11. GLOSARIO.

IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada <i>(International Union of Pure and Applied Chemistry)</i>
TAFF	Tosil Actisil FF (arcilla bentónica comercial)
C	Carbono
MO	Microondas
<i>DMSO</i> _{d6}	Dimetilsulfóxido deuterado
N	Nitrógeno
H	Hidrogeno
<i>p-</i>	Posición <i>para</i>
<i>o-</i>	Posición <i>orto</i>
<i>m-</i>	Posición <i>meta</i>
EtOH	Etanol
IR	Infrarrojo
min	minuto
S/D	Sin disolvente
p.f	Punto de fusión
Ren	Rendimiento
%	Por ciento
#	Numero
RMN	Resonancia magnética nuclear
O	oxigeno

cm^{-1}	Centímetros a la menos uno
^1H	Resonancia protónica
^{13}C	Resonancia de carbono trece
sp^2	Hibridación SP_2
ppm	Partes por millón
J	Constante de acoplamiento.

mmol	Milimol
MHz	Megahercios (<i>Megahertz</i>)
GHz	Gigahercios (<i>Gigahertz</i>)
Hz	Hercios (<i>Hertz</i>)
W	Vatios (<i>Watts</i>)

12. REFERENCIAS.

1. Anastas, P., Warner, J.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, New York, USA: Oxford University Press, 1998.
2. <http://www.aqa.org.ar/iyq1.htm>. 28 de noviembre de 2011.
3. Grillasca, Y.; *Condensaciones aldólicas por generación regiospecífica de enolatos*, FQ-UNAM, México, (1977).
4. Nielsen, A., Houlihan W., *Org. React*, **16**, 1, (1968).
5. Buonora, T., Rosauer, K., Dai, K., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4009, (1995).
6. Maple, R., A. Allerhand, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6609, (1987).
7. Guthrie, J. P., Cossar, J., Taylor K.F., *Can. J. Chem.*, **62**, 1958, (1984).
8. Hudson, B., Hauser, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3156, (1941).
9. Claisen, L., Claparede, A., *Chem, Ber.*, **14**, 2460, (1881).
10. Nee, G., Tchboubar, B., *Tetrahedron Lett.*, 3717, (1979).
11. Texier-Boullrt, F., Foucand, A., *Tetrahedron Lett.*, 3717, (1979).
12. Maxwell, R., Adams, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2967, (1930).
13. Jonson, W., Peterson, J., Gutsche, C. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2942, (1947).
14. Werner, E., Lous, F., *Organic Reactions*. 1942 Roger Adams, Editor in Chief.
15. Ender, D; Demir, S., Redenbach, B., *Chem. Ver.*, **120**, 1731, (1987).
16. Pratt, E., Werble, J., *Chem.Soc.*, **72**. 4638, (1950). B) Cope. A. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 2327, (1937).

17. Chalais, S., Lazslo, P., Mathy, A., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4453, (1985).
18. Subba, Y., Choundary, S., *Synth. Commun.*, **21**, 1163, (1991).
19. Lehnert, W., *Tetrahedron Lett.* **29**, 635, (1973); b) Lehnert. W., *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1753, (1970).
20. Fessenden, J., y Fessenden, J., *Química Orgánica*, 2da. Ed. Grupo Editorial Iberoamericana, D.F.; 1982.
21. Zabicky. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **4**, 683, (1961).
22. Patai.S; Zabicky. J. *J. Chem. Soc.*, **4**, 2030, (1960).
23. <http://diggy.ruc.dk:8080/bitstream/1800/2939/1/final%20content2.pdf> 10 de Febrero de 2010
24. www.wikipedia.org/wiki/Meldrum's_acid **21 de Julio 2009**.
25. Varsavky, A., *Química Verde y prevención de la contaminación*. Buenos Aires, Argentina. <http://www.aqa.org.ar/iyq1.htm>.
26. <http://venus.unive.it/inca/research/green-chemistry/index.php>.
27. Miranda, R., (Compilador) *Prácticas de Laboratorio de Química Orgánica Verde*, 1a. ed., Editorial Tecnológica de Costa Rica, Cartago, **25**, (2010).
28. Romero, K., *Tesis: Obtención de tres ésteres de Hantzsch, derivados del ácidos formilfenilborónico, empleando irradiación de microondas*, FES-Cuautitlán, UNAM, (2010).
29. Leadbeater, N., McGowan, C., *Clean, Fast Organic Chemistry. Microwave-assisted laboratory experiments*. CEM Publishing. USA. (2006).

-
30. Villemin, D., Labiad, B., Ouhilal, Y., *Chemical Industrial*, **18**, 3453, (1989).
31. Riovalle, F., *Tesis: Diseño y Construcción de un Reactor Infrarrojo para ser usado en Investigación y Docencia*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, (2004).
32. Daza G., *Tesis: Reacciones de Condensación de Knoevenagel entre la 2-Cianoacetamida y Aldehídos Aromáticos, Catalizadas con una Arcilla bentonítica en Ausencia de Disolventes*, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, (1996).
33. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/radiacion_infrarroja.pdf.
34. Noguez, A., Mateos, L., Rius, C., *Curso básico sobre la espectroscopia en la industria Químico Farmacéutica*. Asociación Farmacéutica Politécnica A.C. México, D.F. (1979).
35. Morcillo, J., *Espectroscopia Infrarroja*. Organización de los Estados Unidos Americanos, Washington, U.S.A., 11, (1974).
36. Mohan, J. *Organic Analytical Chemistry. Theory and Practice*. Alpha Science International Ltd. Panybourne, Indian. (2003).
37. Herberg, G., *Infrared and Raman Spectra of polyanomic molecules*, Nueva Jersey, (1945).
38. http://es.wikipedia.org/wiki/Espectroscopia_infrarroja.

39. Conn, G., Avery, D., *Infrared Methods. Principles and Applications*, Academic Press, New York, U.S.A., (1960).
40. Villemin, D., Labiad, B., Ouhilal, Y., *Chem. Ind.*, **18**, (1989)
41. a) Singh, M., Szafran, Z., Pike, R., *Microescale Chemistry and Green Chemistry Complementary pedagogies*, *J. Chem. Educ* **1999**, 76, 1684., b) Ibañez, J., Hernandez-Esparza, M., Dorian-Serrano, C., Fragoso-Infante, A., Singh, M., *Environmental Chemistry Fundamentals*, Ed. Springer, Nueva York, (2007).
42. http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THR-48GF9YT-9&_user=945819&_coverDate=05%2F19%2F2003&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1202112312&_rerunOrigin=google&_acct=C000048981&_version=1&_urlVersion=0&_us 10 de Febrero 2010.
43. Kabalka, G., Pagni, R., Wang, L., Namboodiri, V Hair, C., *Green Chem.* **3**, 120, (2000).
44. Delgado, F., Alvarez, C., Garcia, O; Penieres, G; Marquez, C., *Synth. Commun.*, **21**, 2137, (1991).
45. Dvir, A., Milner, Y., Chomsky, O., Gilon, C., Gazit, A., Levitzki, A., *J. Mex. Chem. Soc.*, **51**, 1981, (2007).
46. Shiraishii, T., Owada, M., Tatsuka, M., Yamashita, Y., Kaunaga, T., *Cancer Research*, **49**, 2374, (1989).

-
47. Delgado, F., Tamariz, J., Zepeda, G., Landa, M., Miranda, R., Garcia, J., *Synth. Commun.*, **25**, 735, (1995).
48. Noguez-Córdova, M. O., Marcelino-Valencia, V., Rodriguez-Cabrera, H., Martín-Hernández, O., Martínez, J., Arroyo-Razo, G.A., Pérez-Flores, F.J., Miranda, R., *Int. J. Mol. Sci.*, **12**, 2641, 2011.
49. Babasahed, P., Bandgar, L., Kordabad, A., Patil, B., Bandgar, V., Chavan and Balivan S., *Australian J. Chem.*, **61**, (2008).
50. McMurry, J., *Química Orgánica*, 5 ed. International Thomson Editores. México, 509, **2000**.
51. a) Anastas, P. T.; Lauren, B.; Bartlett, M.; Kirchhoff, M.; Tracy, C. *Catalysis Today* **55**, 11, (2000). b) Anastas, P. T.; Lauren, B.; Bartlett, M.; Kirchhoff, M. *Accounts of Chemical Research* **35**, 686, (2002).
52. <http://www.epa.gov/tri/trichemicals/index.htm>.
53. Doxsee, M.; Hutchison, E. *Green Organic Chemistry Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*, Thomson Brooks/Cole, USA, (2004).
54. Morales, M. L.; Martínez, J.; Reyes-Sánchez, L.; Martín, O.; Arroyo, G.; Obaya, A.; Miranda, R. *Educ. Quím.* **22**, 240, (2011).