

Utilización de la radiación de microonda para la síntesis de cumarinas y compuestos quinolínicos

Florinella Muñoz, Juan Castillo, Mercedes Cueva y Tatiana Noboa

Departamento de Ciencias Nucleares (DCN)

florinella.munoz@epn.edu.ec

Resumen

En la actualidad, la radiación de microondas se aplica en la síntesis orgánica con excelentes resultados, por la obtención de productos de alto valor agregado, por la sustancial reducción de tiempos de reacción y por la mejora de los rendimientos estimados. Los productos seleccionados en este trabajo son una cumarina: Etil 3-Carboxi cumarina y un compuesto quinolínico: Quinaldina. Estos compuestos tienen importancia comercial, industrial y medicinal. Para la síntesis de la cumarina se seleccionó como reacción modelo la condensación de Knoevenagel. En el caso del compuesto quinolínico la reacción seleccionada para el método en microonda fue la reacción de Doebner-Von Miller sin solvente, y en el método convencional, la misma reacción con solvente. La técnica analítica utilizada para la caracterización preliminar de los reactivos y productos fue la espectrofotometría UV-Vis, con lo cual se determinó la longitud de onda para la posterior identificación y cuantificación de la cumarina y del compuesto quinolínico. Los resultados de la síntesis por la aplicación de los métodos convencional y no convencional permitieron comparar los rendimientos entre las dos metodologías y analizar la influencia de la cantidad de catalizador y el tiempo de irradiación en la conversión. Para identificar y cuantificar el producto sintetizado, se utilizó la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). El tiempo de síntesis en microondas para obtener la máxima conversión de los dos productos fue de 1 min y la cantidad de catalizador que permitió obtener los mejores rendimientos fue del 2 % molar de piperidina, para la síntesis de cumarina y del 4 % molar de ácido clorhídrico, para la obtención del compuesto quinolínico. Además, se confirmaron las ventajas de la síntesis por microonda, puesto que las conversiones totales fueron del 89,64 % para la Etil 3-Carboxi cumarina y del 20,18 % para la Quinaldina, frente a las logradas con el método convencional del 80,50 % de la cumarina en 100 min y del 12,84 % del compuesto quinolínico en 60 min.

Palabras claves: Radiación de microondas, síntesis orgánica, síntesis en microonda, compuesto quinolínico (Quinaldina), y cumarina (Etil 3-Carboxi cumarina).

Abstract

Nowadays, microwave radiation is applied in organic synthesis with excellent results to obtain products with high added value and a substantial reduction in reaction times and improving yields. The selected compounds for this project were Ethyl 3-Carboxy coumarin and Quinaldine. These organic compounds are important in the commercial, industrial and medicinal area. Knoevenagel condensation was used as a model reaction for the coumarin. For the Quinaldine, a solvent-free Doebner-Von Miller microwave method was tested to compare with the same method including solvent. To determine the wavelengths for later identification and quantification of the coumarin and quinolinic compound was used UV-Vis spectrophotometry. The results after application of the conventional and unconventional methods were used to compare yields and analyze the influence of catalyst quantity and irradiation time. High performance liquid chromatography (HPLC) technique was used to identify and quantify the synthesized products. The time of microwave synthesis to obtain the maximal conversion for both products was 1 min and the amount of catalyst that yielded the best performance was 2 % mol of piperidine for coumarin and 4 % mol of hydrochloric acid for compound quinolinic. Additionally, the advantages of microwave synthesis were verified, since total conversions were 89,64 % for Ethyl 3-Carboxy coumarin and 20,18 % for Quinaldine, results that are higher than those achieved with the conventional methods; these were 80,50 % for the coumarin in 100 min and 12,84 % of quinolinic compound in 60 min.

Keywords: Microwave radiation, organic synthesis, synthesis under microwaves, quinolinic compound (Quinaldine), and coumarin (Ethyl 3-Carboxy coumarin).

1 Introducción

La química de microondas es una tecnología que se ha desarrollado potencialmente en los últimos años, especialmente en el área de los productos farmacéuticos, pues permite redefinir las reacciones en las que el factor térmico juega un papel esencial. Esta técnica logra reducir los tiempos de reacción sustancialmente y aumentar el rendimiento de las reacciones químicas [1]. Se dispone en el mercado de equipos especializados para síntesis en microondas, según las específicas condiciones de la reacción.

Antes del uso potencial de la radiación de microondas en la síntesis orgánica, las cumarinas y los compuestos quinolínicos, al ser metabolitos secundarios de plantas, debían ser obtenidos solo por procesos de extracción con el uso de solventes [2]. El desarrollo de esta tecnología de síntesis no convencional ha permitido la obtención de estos compuestos con aumento de rendimiento y rentabilidad, con ahorro de tiempo y la disminución de desechos.

La síntesis de derivados quinolínicos con el uso de radiación de un microondas no ha sido estudiada en el Ecuador; sin embargo, a nivel internacional, se han realizado varios estudios que utilizan diferentes mecanismos. Así, se han sintetizado compuestos quinolínicos mediante vía de condensación de tres componentes para obtener nuevas moléculas de interés biológico [5] y a través de la aplicación del mecanismo de Doebner y Friedländer, se logró obtener compuestos quinolínicos contra la malaria y la tuberculosis [12].

Con la radiación de microondas no se obtienen solo mejoras en cuanto a los rendimientos y a los tiempos de reacción en comparación con las técnicas convencionales, sino que también se puede trabajar sin la adición de solventes [12].

Las cumarinas pueden ser sintetizadas por varios métodos, tales como el reordenamiento de Claisen - Smith, la reacción de Perkin y la reacción de Pechmann - Duisberg [4]. Sin embargo, en este estudio se escogió la condensación de Knoevenagel, que es una reacción que se desarrolla entre un aldehído alifático o aromático, con un grupo metileno activo en presencia de un catalizador básico.

Esta reacción permite la síntesis de cumarinas mediante la ciclación del grupo lactona, sin la presencia de solventes, en los procesos efectuados con microondas [6].

La condensación de Knoevenagel es una reacción de importancia en la química orgánica por ser un camino especial y una variante Doebner [8]. En ella, el aldehído o sus derivados reaccionan con un éster, en presencia de una amina como catalizador, usualmente piperidina, como se observa en la Figura 1.

En el caso de la síntesis por condensación de Knoevenagel de la Etil 3-Carboxi cumarina, los reactivos son el salicilaldehído y el dietil malonato [10].

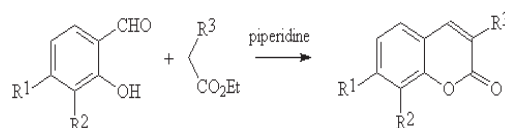


Figura 1. Esquema de la reacción modelo para la síntesis de cumarinas - Condensación de Knoevenagel.

La reacción modelo para la síntesis del compuesto quinolínico es la reacción de Doebner-Von Miller; que es la condensación de una amina aromática con un aldehído alifático, en presencia de un ácido mineral, como se observa en la Figura 2. Para la síntesis de quinaldina, el derivado de la anilina intermedio puede considerarse formado a partir de aldehído crotonico (preparado in situ por condensación aldólica del acetaldehído), que produce con la anilina un cierre de anillo y origina la 2 metil 1,2 dihidroquinolina, la cual en presencia de un agente de deshidrogenación se oxida a quinaldina [3].

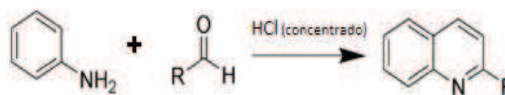


Figura 2. Esquema de la reacción modelo para la síntesis del compuesto quinolínico - Reacción de Doebner-Von Miller.

Las mayores aplicaciones de las cumarinas se dan debido a su acción antibacteriana, antibiótica, anticoagulante, carcinogénica, estrogénica, hepatóxica y fotosensibilizadora en análisis, que poseen estos compuestos [11]. Se destaca su uso en saborizantes, medicamentos y perfumes [9].

Por otro lado, se ha encontrado que los compuestos quinolínicos también poseen propiedades antimicrobianas, antimaláricas y antibacteriales [7].

2 Materiales y métodos

2.1 Equipos y materiales

Para la caracterización de reactivos y productos se usaron una balanza analítica DENVER ($d = 0,1$ mg), un espectrofotómetro UV-Vis HITACHI y una micro pipeta BOECO (100-1000 μ L).

Para los procesos de síntesis orgánica, se utilizaron: una balanza analítica CITIZEN ($d = 0,1$ mg), reactores de teflón SAVILLEX (60 mL), un equipo de extracción Soxhlet Modelo K_1/6 ILMABOR, un horno microondas doméstico PANASONIC (120-1200 W).

En el análisis de productos fueron utilizados: una columna Agilent HPLC-Columns, ZORBAX Eclipse XDB - C₁₈ Analytical 4,6 \times 150 mm, 5 μ m para la detección de

las cumarinas y una columna Agilent HPLC-Columns, ZORBAX Eclipse Plus - C₁₈ Analytical 4,6 × 150 mm, 5 μm para el análisis de los compuestos quinolínicos y un equipo HPLC AGILENT con detector UV-Vis y FLD-VWD.

2.2 Reactivos

Los reactivos usados para la síntesis de la Etil 3-Carboxi cumarina, se presentan en la Tabla 1 y los necesarios para la síntesis de la Quinaldina en la Tabla 2.

CAS	Nombre	Fórmula Molecular	PM [g/mol]	Pureza [%]	Marca
105-53-3	Dietil Malonato	C ₇ H ₁₂ O ₄	160,17	99	Sigma-Aldrich
64-17-5	Etanol (absoluto)	C ₂ H ₆ O	46,07	≥ 99,8	Merck
1846-76-0	Etil 3-carboxi cumarina	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	218,21	99,5	Sigma-Aldrich
67-56-1	Metanol (grado HPLC)	CH ₄ O	32,04	≥ 99,995	Merck
110-89-4	Piperidina	C ₅ H ₁₁ N	85,20	99	Sigma-Aldrich
90-02-8	Salicilaldehído	C ₇ H ₆ O ₂	122,12	98	Sigma-Aldrich

Tabla 1. Principales propiedades de los reactivos utilizados para la síntesis de Etil 3-Carboxi cumarina.

CAS	Nombre	Fórmula Molecular	PM [g/mol]	Pureza [%]	Marca
7647-01-0	Ácido clorhídrico (c)	HCl	36,46	37,3	Merck
62-53-3	Anilina	C ₅ H ₅ NH ₂	93,13	98,5	BDH
64-17-5	Etanol (absoluto)	C ₂ H ₆ O	46,07	≥ 99,8	Merck
91-63-4	Quinaldina	C ₉ H ₆ NCH ₃	143,19	Purum	Sigma-Aldrich
67-56-1	Metanol (grado HPLC)	CH ₄ O	32,04	≥ 99,995	Merck
75-07-0	Acetaldehído	CH ₃ CHO	44,05	99	BDH

Tabla 2. Principales propiedades de los reactivos utilizados para la síntesis de la Quinaldina.

2.3 Métodos

2.3.1 Caracterización del horno microondas

Se sometieron a radiación del microondas, fragmentos de papel filtro impregnados con solución acuosa de 50 g/L de cloruro de cobalto. Este procedimiento permitió establecer las zonas de máxima incidencia de la radiación a través del cambio de color de rosado a celeste-azulado: Se evaluó la intensidad de la radiación de microondas para cada nivel de potencia, a diferentes tiempos, y se determinó el mejor nivel de potencia a utilizarse y la ubicación de los reactores dentro del horno microondas para su mayor irradiación.

2.3.2 Caracterización de sustancias por espectrofotometría UV-Vis

Debido a la naturaleza de los reactivos necesarios para la síntesis, según las reacciones modelo seleccionadas

para la cumarina (Condensación de Knoevenagel) y para el compuesto quinolínico (Reacción de Doebner-Von Miller), se estableció la necesidad de caracterizar las sustancias en reacción: reactivos y productos, mediante un barrido en la zona del UV con la ayuda de un espectrofotómetro.

Con base en los espectros obtenidos, se estableció la longitud de onda adecuada para la construcción de las curvas de calibración en el HPLC.

2.3.3 Síntesis por el método convencional

Para la síntesis convencional, se instaló un sistema de reflujo, mediante el uso de un equipo Soxhlet con calentamiento directo. Se utilizó como solvente etanol absoluto, y a este se le adicionó la mezcla reactiva. La cantidad de solvente usada para cada producto se indica en la Tabla 3, donde se muestran los dos tiempos de calentamiento.

Producto	Cantidad de solvente [%]	Relación molar	Reactivo limitante	Tiempo de calentamiento [min]
Etil 3-Carboxi cumarina	90	2/3	Salicilaldehído	100
Quinaldina	96	1/4	Anilina	60

Tabla 3. Parámetros utilizados para el desarrollo del método convencional de síntesis.

Para la síntesis de la cumarina, primero se añadió el salicilaldehído, sobre el que se colocó el dietil-malonato y el catalizador básico en las cantidades que se indican en la Tabla 4. Esta mezcla reactiva se mantuvo en reflujo por un periodo de 100 min.

Para el caso de la síntesis del compuesto quinolínicó, el orden de los reactivos fue primero el acetaldehído, luego el catalizador ácido citado en la Tabla 4 y, finalmente, la anilina. Esta mezcla resultante se mantuvo en reflujo por 60 min.

El trabajo previo al desarrollo de las reacciones fue establecer el reactivo limitante y la proporción de este respecto a los otros reactivos. Además, se fijaron, mediante pruebas preliminares, los rangos de catalizador y los tiempos de irradiación de microondas a probar.

Producto	Nombre del catalizador	Cantidad de catalizador [% mol]			Tiempo de irradiación [s]		
		1,0	1,5	2,0	30	60	120
Etil 3-Carboxi cumarina	Piperidina	1,0	1,5	2,0	30	60	120
Quinaldina	Ácido clorhídrico	2,0	4,0	6,0	30	60	90

Tabla 4. Parámetros del diseño experimental.

La mezcla reactiva sometida a radiación se preparó en el mismo orden especificado en el método convencional, sin solvente, en un recipiente de teflón con cierre hermético. El reactor con la mezcla reactiva se sometió

2.3.4 Síntesis en microondas

Para la síntesis en microondas, se realizó un diseño factorial de dos variables: tiempo de irradiación y cantidad de catalizador. Cada variable tuvo tres niveles, con un total de 9 posibles combinaciones a probar, según el detalle de la Tabla 4. Se evaluaron dos variables de salida: la conversión total alcanzada y la variación de la conversión entre el tiempo cero y el tiempo final de irradiación.

La conversión total indica el rendimiento de la reacción por el efecto combinado entre el tiempo de irradiación al que se expone la mezcla reactiva y la cantidad de catalizador que se agrega en cada combinación posible, desde el momento en que se ponen en contacto los elementos de la reacción. La variación de la conversión corresponde al rendimiento observado desde que inicia el proceso de calentamiento. Esta diferenciación se establece dado que por la simple mezcla de los reactivos, ya se presenta una conversión inicial, como consecuencia de la acción del catalizador.

a calentamiento por microondas al nivel de potencia seleccionado. En la Tabla 5 se indican las condiciones establecidas para el desarrollo de la síntesis orgánica en el horno doméstico de microondas.

Producto	Enfriamiento [min]	Tiempo de irradiación [s]			Nivel de Potencia	Potencia [W]
		30	60	120		
Etil 3-Carboxi cumarina	15	30	60	120	10	1200
Quinaldina	5	30	60	90	9	1080

Tabla 5. Parámetros de operación de la síntesis en el horno microondas.

2.3.5 Preparación de muestras

Una vez terminada la reacción, las muestras se sometieron a enfriamiento y agitación manual, previa la toma de la alícuota necesaria para el análisis, tanto en el método convencional como en el método con microondas.

Se tomaron alícuotas antes y después de la irradiación, las que se diluyeron con metanol grado HPLC y se filtraron con papel filtro con poro de 0,45 μm para obtener los viales necesarios.

2.3.6 Análisis de las muestras y cuantificación de los productos mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

Para establecer los parámetros de operación del HPLC, se realizaron pruebas preliminares con las mezclas reac-

tivas resultantes, hasta lograr las mejores condiciones de separación que permitieron la identificación y cuantificación de los productos sintetizados.

El método de análisis desarrollado se indica en la Tabla 6.

Posteriormente, se construyeron las curvas de calibración para los productos, bajo las condiciones del método desarrollado. Las soluciones estándar usadas para la construcción de las mismas, fueron preparadas con metanol grado HPLC y filtradas, al igual que las mezclas reactivas.

La identificación de los productos sintetizados en la muestra se realizó mediante la comparación de las áreas de los cromatogramas obtenidos, con las áreas de las curvas de calibración construidas, mediante soluciones de concentración conocida de los productos a cuantificar.

Producto	Columna C ₁₈ $d_p = 5 \mu\text{m}$ 4,6 mm	Fase Móvil	λ [nm]	Flujo [mL/min]	Inyección [μL]	Estándares [ppm]
Etil 3-Carboxi cumarina	ZORBAX Eclipse XDB-Analytical	Metanol : Agua (50:50)	290	1,0	20*	1,64 - 6,80
Quinaldina	ZORBAX Eclipse Plus - Analytical	Acetonitrilo : Agua (60:40)	225	1,0	5*	1,61 - 9,65

* Temperatura del horno que alberga a la columna: 25 °C

Tabla 6. Condiciones de análisis de los productos en HPLC Agilent y rango de concentraciones para la curva de calibración.

3 Resultados

3.1 Caracterización del horno microondas

Se determinó la velocidad de rotación del plato de vidrio del horno microondas, la cual fue de 6 rpm. Sobre

este elemento interno se colocaron las piezas de papel impregnadas con cloruro de cobalto, cuyos cambios de color fueron determinados.

En la Tabla 7 se indican los tiempos establecidos para cada valor de potencia, a los cuales se dieron estos cambios de coloración.

Nivel de Potencia	Potencia [W]	Tiempo [s]	Peso de la pieza de papel usada [g]
1	120	150	0,9068
2	240	120	0,8215
3	360	90	0,9823
4	480	90	1,0520
5	600	60	1,0697
6	720	45	1,2737
7	840	45	1,2867
8	960	40	1,1525
9	1080	30	0,7404
10	1200	35	0,7697

Tabla 7. Datos resultantes de la caracterización rápida del horno convencional de microondas.

A partir de los datos presentados en la Tabla 7, se puede establecer que los menores tiempos de irradiación se obtuvieron para los niveles 9 y 10 de potencia del horno microondas.

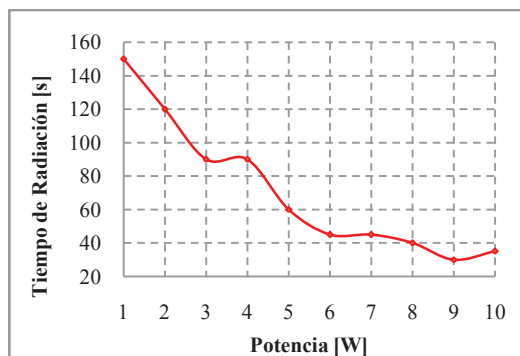


Figura 3. Variación del tiempo de irradiación hasta el cambio de coloración en función de la potencia del microondas.

La variación del tiempo de irradiación, determinado

por el cambio de coloración del papel con cloruro de cobalto, con la potencia del microondas, se indica en la Figura 3.

3.2 Caracterización de sustancias por espectrofotometría UV-Vis

En las Tablas 8 y 9 se presentan las concentraciones de las soluciones preparadas en etanol absoluto de los reactivos a usarse y de los productos a obtenerse para la cumarina y el compuesto quinolínicu cuyos espectros se muestran en las Figuras 4 y 5.

Compuesto	Concentración [ppm]
Salicilaldehído	4,49
Etil 3-Carboxi cumarina	5,86

Tabla 8. Concentraciones de las soluciones de productos y reactivos para la síntesis de la cumarina.

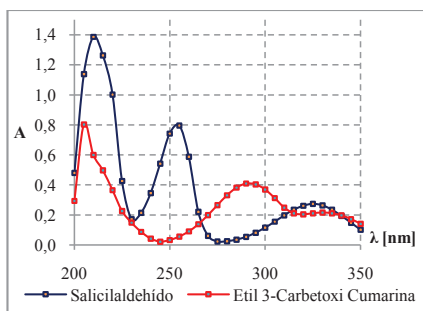


Figura 4. Absorbancia del reactivo y producto para la síntesis de la cumarina en función de la longitud de onda.

Compuesto	Concentración [ppm]
Anilina	4,03
Quinaldina	1.61

Tabla 9. Concentraciones de las soluciones de reactivos y productos para la síntesis del compuesto quinolónico.

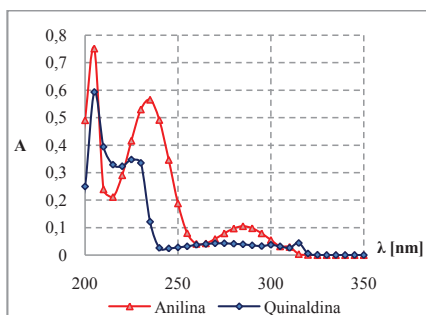


Figura 5. Absorbancia del reactivo y producto para la síntesis del compuesto quinolónico en función de la longitud de onda.

Los resultados obtenidos del análisis espectrofotométrico permitieron establecer las zonas de mayor absorbancia de los reactivos y productos y determinar la longitud de onda apropiada para la cuantificación de cada compuesto por HPLC.

Las longitudes de onda definidas para el análisis fueron 290 nm para la cuantificación de la Etil 3-Carboxi cumarina y 225 nm para la Quinaldina.

3.3 Síntesis por el método convencional

Los resultados de las conversiones obtenidas para la Etil 3-Carboxi cumarina mediante la aplicación del método convencional de reflujo con la adición del solvente para las tres diferentes combinaciones entre el tiempo de calentamiento y la cantidad de catalizador se detallan en la Tabla 10.

La tendencia de la conversión total y de la variación de la conversión con la cantidad de catalizador se muestra en la Figura 6.

Cantidad de Piperidina [% mol]	Variación de la Conversión [%]	Conversión Total [%]
1,0	66,07	76,97
1,5	69,73	80,50
2,0	61,68	79,29
	Variable 1	Variable 2

La **variable 1** da la diferencia entre la conversión final (**variable 2**) y la conversión alcanzada por efecto del catalizador sin calentamiento.

Tabla 10. Conversiones alcanzadas para la síntesis de la Etil 3-Carboxi cumarina por el método convencional a tiempos de reacción de 100 min.

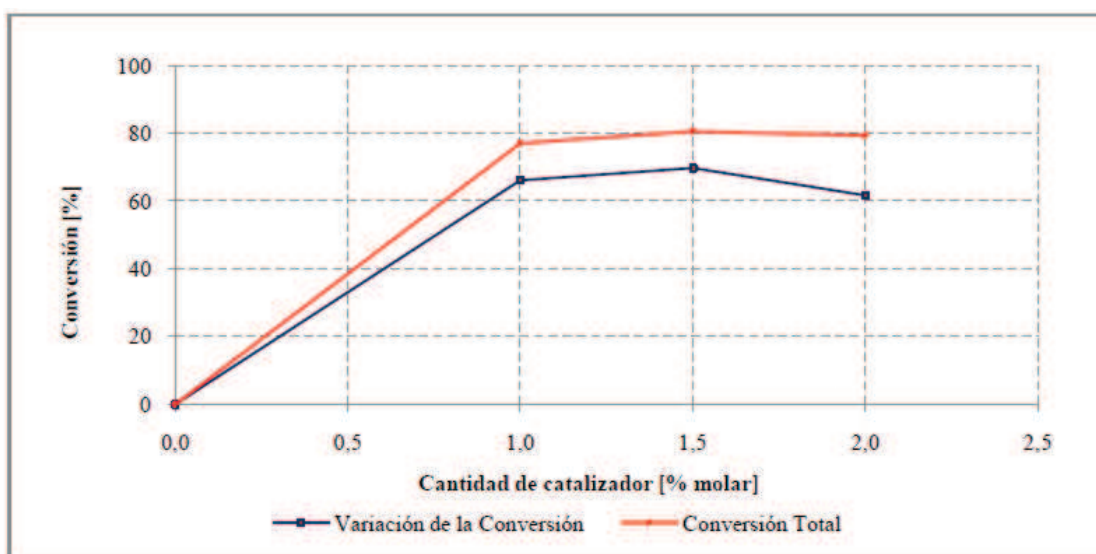


Figura 6. Variación de la cantidad de Etil 3-Carboxi cumarina producida en función de la cantidad de catalizador añadida por el método convencional.

La cantidad más apropiada de catalizador para el método convencional fue 1,5 % molar para la producción de la Etil 3-Carboxi cumarina; como se puede observar en la Figura 6.

En el presente estudio se alcanzó una conversión total máxima del 80,50 % en 100 min de calentamiento con reflujo, con etanol absoluto. En estudios preliminares presentados por otros autores, donde se aplicó la misma técnica convencional de calentamiento con etanol como solvente y el mismo mecanismo de síntesis, la reacción

de Knoevenagel, para obtener la Etil 3-Carboxi cumarina, se reporta una conversión del 71 % en 20 min de reflujo [13].

Para la Quinaldina, las conversiones obtenidas mediante la aplicación del método convencional, en 60 min de reflujo con etanol absoluto, para las tres diferentes cantidades de catalizador se detallan en la Tabla 11.

La tendencia de la conversión total y de la variación de la conversión con la cantidad de catalizador se muestra en la Figura 7.

Cantidad de HCl [% mol]	Variación de la Conversión [%]	Conversión Total [%]
2,0	4,80	6,70
4,0	8,14	9,45
6,0	11,88	12,84
	Variable 1	Variable 2

La **variable 1** resulta de la diferencia entre la conversión final (**variable 2**) y la conversión alcanzada por efecto del catalizador sin calentamiento.

Tabla 11. Conversiones alcanzadas para la síntesis de la Quinaldina por el método convencional a tiempos de reacción de 60 min.

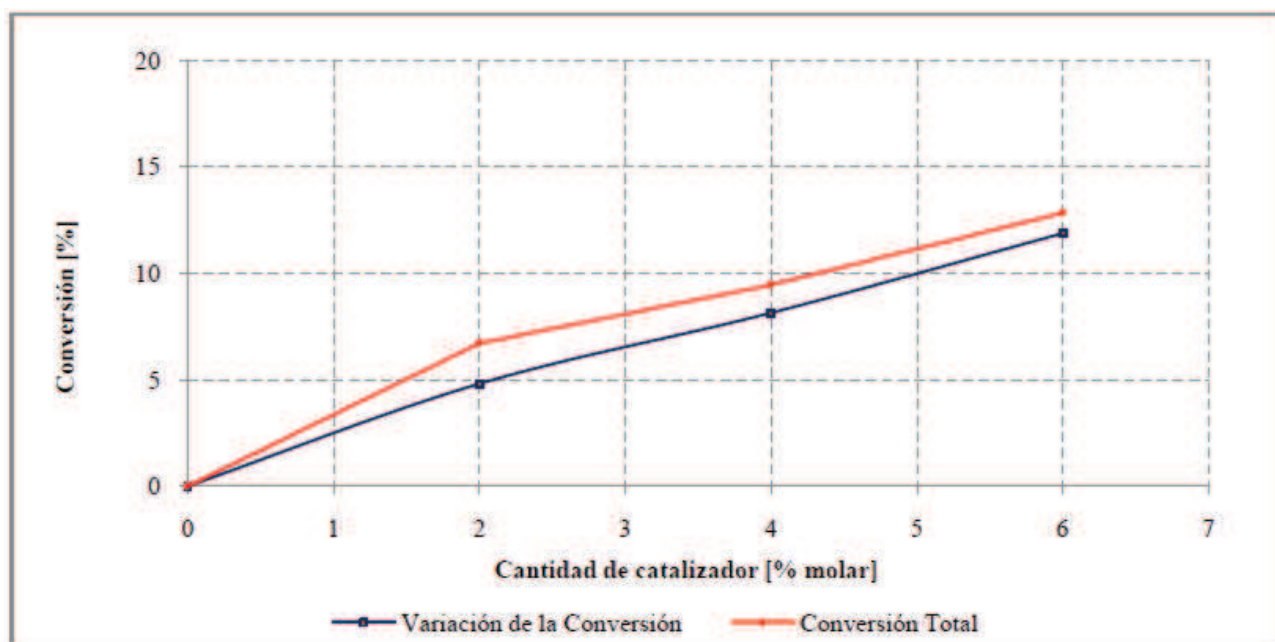


Figura 7. Variación de la cantidad de Quinaldina producida en función de la cantidad de catalizador añadida por el método convencional.

El aumento de la cantidad de catalizador en la síntesis de Quinaldina causa un incremento, tanto en la conversión total como en la variación de la conversión, como se muestra en la Figura 7. La variación de la conversión es directamente proporcional al aumento en la cantidad de catalizador añadida para un mismo tiempo de reflujo y presenta una relación lineal.

La máxima conversión de Quinaldina se alcanzó en 60 min de reflujo y una concentración de catalizador de 6 % molar. El rendimiento obtenido fue de 12,84 % como

se observa en la Figura 7.

3.4 Síntesis en microondas

La aplicación de la radiación de microondas en un medio libre de solvente, genera 18 resultados que corresponden a las 9 combinaciones posibles entre tiempo y cantidad de catalizador para las variables conversión y variación de conversión cuyos resultados se detallan en las Tablas 12 y 13.

Tiempo de irradiación	Cantidad de Piperidina	Variación de la Conversión	Conversión Total
[min]	[% mol]	[%]	[%]
0,5	1,0	26,85	30,09
0,5	1,5	35,43	48,66
0,5	2,0	43,12	51,67
1,0	1,0	42,39	51,69
1,0	1,5	51,26	60,77
1,0	2,0	77,16	89,64
2,0	1,0	38,04	42,70
2,0	1,5	46,42	52,30
2,0	2,0	38,53	53,24
		Variable 1	Variable 2

La **variable 1** se calcula por diferencia entre la conversión final (**variable 2**) y la conversión alcanzada por efecto del catalizador sin incidencia de la radiación de microondas.

Tabla 12. Valores alcanzados de conversión para la síntesis de Etil 3-Carboxi cumarina en microondas por cada posible combinación de los dos factores y sus niveles.

En las Figuras 8 y 9, se observan los parámetros de la conversión total y la variación de la conversión en función de la cantidad de catalizador y del tiempo de irradiación, para la Etil 3-Carboxi cumarina. Estas gráficas indican la interacción entre los factores analizados y la influencia de ellos en la producción de la cumarina seleccionada. La variable 1, descrita en la Tabla 12 y expuesta en la Figura 8, indica la conversión alcanzada por efecto de la radiación de microondas, mientras que la variable 2, que se observa en la Tabla 12 y en la Figura 9,

representa la conversión afectada por el catalizador y la radiación.

Al analizar la variación de la conversión de la Etil 3-Carboxi cumarina, se puede extraer datos importantes producto de la interacción entre las dos variables analizadas: cantidad de catalizador y tiempo de irradiación. El máximo rendimiento como variación de la conversión fue de 77,16 %, con un tiempo de 1 min de irradiación y al 2 % molar de catalizador.

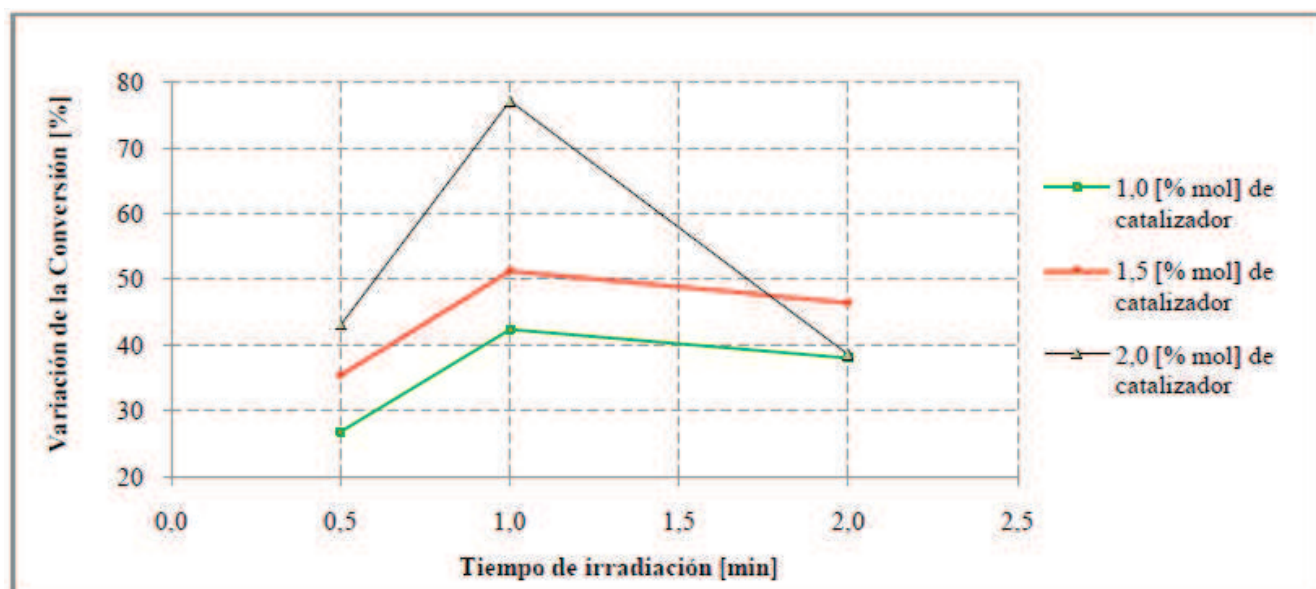


Figura 8. Variación de la conversión de la Etil 3-Carboxi cumarina en función del tiempo de irradiación para diferentes concentraciones de catalizador mediante síntesis en microondas.

La Figura 9 permite confirmar que la mejor combinación de los factores analizados es de 1 min de irradiación y del 2 % molar de catalizador para la síntesis de Etil 3-Carboxi cumarina mediante condensación de Knoevenagel con calentamiento por radiación de microondas.

La conversión total, que implica el efecto de la radiación y de la cantidad de catalizador presentó un valor máximo del 89,64 % para la síntesis de Etil 3-Carboxi cumarina a 1 min de irradiación y al 2 % molar de catalizador. Los resultados de este estudio presentan coeficientes de error menores al 25 %, tanto para la conversión total como para la variación de la conversión. Este coeficiente se calculó al dividir la desviación estándar

para el valor promedio de los datos. La cantidad de catalizador requerida por el método de microondas (2 % molar) es mayor que la correspondiente necesaria en el método convencional (1,5 % molar).

Al comparar los resultados del presente estudio con una investigación realizada por Westaway y Gedge [13] en un microondas con reflujo, que logró el 73 % de conversión en 8 min con la reacción de Knoevenagel y el uso de etanol como solvente [13], se observa que, con las condiciones definidas en este trabajo, la conversión aumenta en un 22,79 % y que el tiempo de calentamiento disminuye en un 87,5 %.

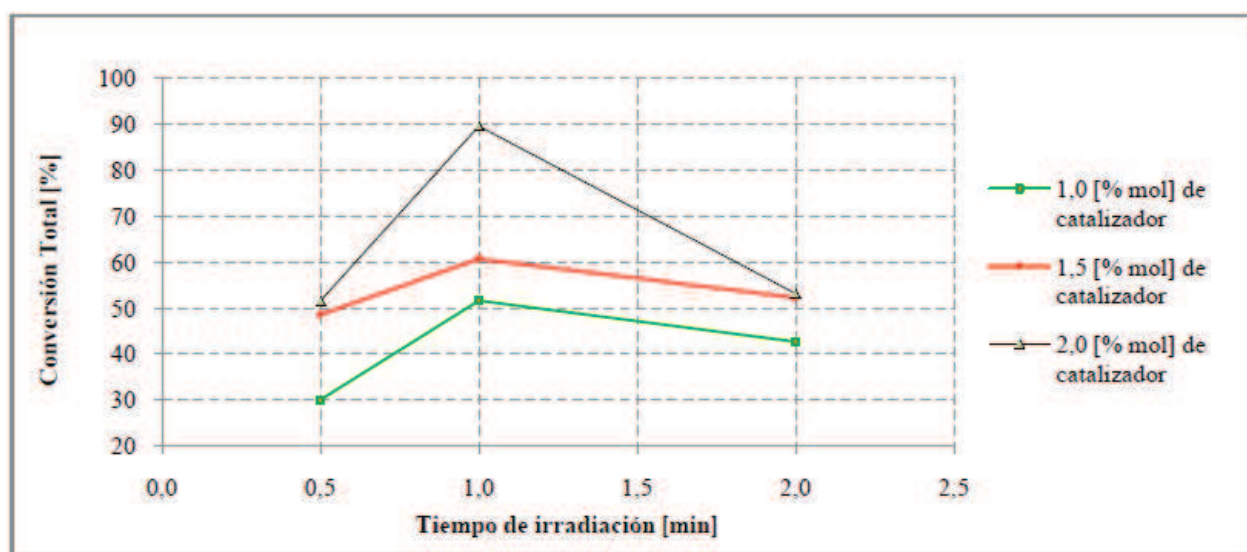


Figura 9. Conversión total de la Etil 3-Carboxi cumarina en función del tiempo de irradiación para cada cantidad de catalizador mediante síntesis en microondas.

Tiempo de MO	Cantidad de HCl	Variación de la Conversión***	Conversión Total
[min]	[% mol]	[%]	[%]
0,5	2,0	0,73	1,04
0,5	4,0	6,16	9,71
0,5	6,0	8,22	9,81
1,0	2,0	6,74	7,38
1,0	4,0	16,63	20,18
1,0	6,0	14,44	16,02
1,5	2,0	9,25	9,88
1,5	4,0	15,57	19,12
1,5	6,0	13,96	15,52
		Variable 1	Variable 2

La **variable 1** La variable 1 se calcula por diferencia entre la conversión final (**variable 2**) y la conversión alcanzada por efecto del catalizador sin incidencia de la radiación de microondas.

Tabla 13. Valores alcanzados de conversión para la síntesis del compuesto quinolínic en microondas por cada posible combinación de los dos factores y sus niveles.

Por otro lado, para la Quinaldina se observa en las Figuras 10 y 11 la interacción entre las variables conversión total y variación de la conversión con la cantidad de catalizador y el tiempo de irradiación.

Para la Quinaldina, la variable 1 está descrita en la Tabla 13 y en la Figura 10 e indica la variación de la conversión, mientras que la variable 2, que representa

la conversión total del catalizador y de la radiación se presenta en la Tabla 13 y en la Figura 10.

Al analizar la variación de la conversión en la producción de Quinaldina, al aplicar el método de síntesis de Doebner-Von Miller, se obtiene la máxima producción a 1 min de irradiación y 4 % molar de catalizador, con un valor de 16,63 % de rendimiento.

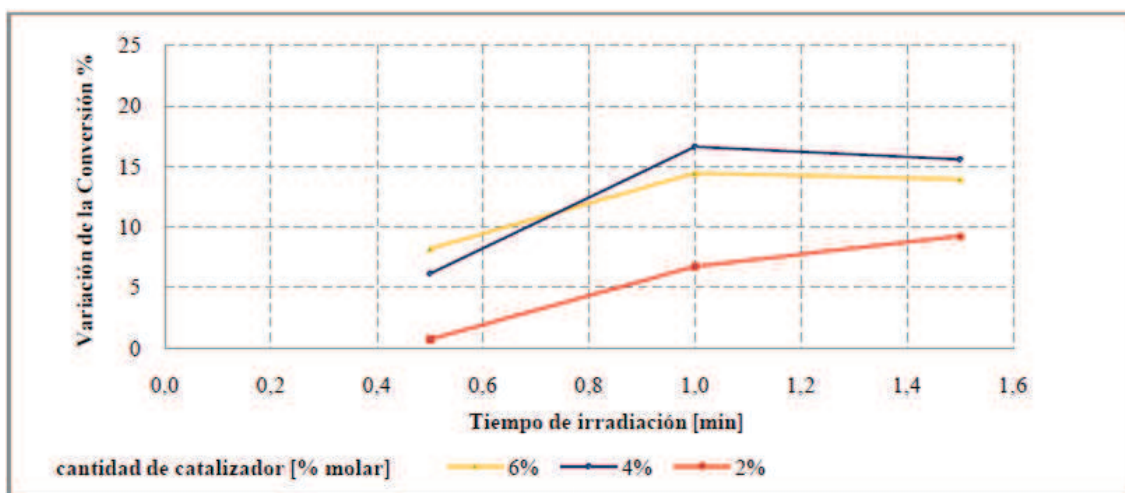


Figura 10. Variación de la conversión de la Quinaldina en función del tiempo de irradiación para diferentes concentraciones de catalizador mediante síntesis en microondas.

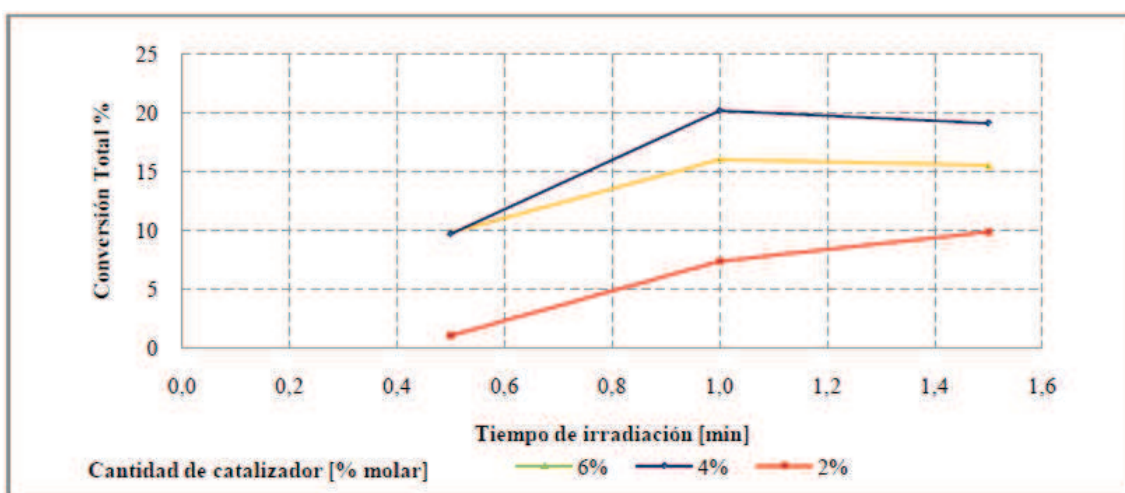


Figura 11. Conversión total de la Quinaldina en función del tiempo de irradiación para diferentes concentraciones de catalizador mediante síntesis en microondas.

La conversión total máxima obtenida fue de 20,18 % a 1 min de irradiación y 4 % molar de catalizador, que son las mismas condiciones a las que se obtuvo la máxima variación de la conversión, como se observa en la Figura 11.

Al comparar los resultados obtenidos al aplicar el método convencional y con el uso de microondas, se confirma que esta técnica logra reducir los tiempos de reacción sustancialmente y aumentar el rendimiento de

las reacciones químicas como lo reporta Álvarez [1]. La conversión total aumenta del 12,84 % al 20,18 % con una disminución de la cantidad de catalizador añadida de 6 % al 4 % en un tiempo de reacción de 1 min, en comparación con el tiempo de 60 min, necesarios para alcanzar la conversión máxima con el método convencional.

Javad y Sayed [7] obtienen conversiones para la síntesis de la Quinaldina de 88 % en 7 min de irradiación con el uso de un microondas ETHOS 1600, Milestone con

una potencia de 600 W [7] y verifican los beneficios de usar un microondas en la síntesis de estos compuestos para optimizar el uso de reactivos, tiempo de reacción y el rendimiento en la producción del compuesto. En el presente estudio no se obtuvieron los mismos resultados porque el microondas de trabajo fue un horno sin adaptaciones para procesos con reflujo, por ello los tiempos de irradiación no podían ser mayores a 2 min, un tiempo mayor hubiese provocado daños en los reactores y en el equipo.

4 Conclusiones

1. En las condiciones de trabajo de este estudio, el tiempo de irradiación en microondas para alcanzar la máxima conversión de Etil 3-Carboxi cumarina y de la Quinaldina fue de 1 min para las concentraciones ensayadas de cada catalizador.
2. Las concentraciones de catalizador que permitieron maximizar el rendimiento de cada reacción en la síntesis con microondas fueron de 2 % molar de piperidina para la Etil 3-Carboxi cumarina y de 4 % molar de ácido clorhídrico para la Quinaldina.
3. La conversión final obtenida con la técnica de radiación de microondas frente a la obtenida con el método convencional aumentó de 80,50 % en 100 min a 89,64 % en 1 min para la Etil 3-Carboxi cumarina, y de 12,84 % en 60 min a 20,18 % en 1 min para la Quinaldina.
4. Se confirmaron los beneficios de la técnica de radiación de microondas frente al método convencional con un aumento de la conversión total del 11,35 % para la cumarina y del 57,17 % para el compuesto quinolínico y una disminución en el tiempo de calentamiento del 99 % para la Etil 3-Carboxi cumarina y del 98,33 % para la Quinaldina.

Recomendaciones

1. En trabajos futuros con microondas domésticos se deben utilizar reactores con dispositivos de alivios de presión para evitar sobrepresión en los procesos y lograr mayores tiempos de irradiación, que pueden suponer mayores conversiones.
2. Con el fin de mejorar la homogeneidad de la mezcla reactiva se debe acoplar un sistema de agitación al reactor durante la irradiación en el microondas.

Referencias

- [1] Álvarez, Julio, Grupo de Heterobetaínas, 2006, *La Química del Microondas* <http://www.madrimasd.org/cienciaysociedad/entrevistas/quien-es-quien/pdf/10.pdf>, (Septiembre, 2010)
- [2] Arango Acosta, Gabriel Jaime, 2010, *Introducción al metabolismo secundario - Compuestos derivados del Ácido shikímico*, Universidad de Antioquía, Medellín, Colombia, pp. 34 - 40.
- [3] Beyer, Hans y Wolfgang, Walter, 1987, *Manual de Química Orgánica*, 19va Edición, Editorial Reverté, Barcelona, España, p. 835.
- [4] Bogdal, Darek, 1998, *Coumarins: Fast Synthesis by Knoevenagel Condensation under Microwave Irradiation*, J. Chem. Res. (S), Cracovia, Polonia, pp. 468 - 469
- [5] Castillo, Ana María, 2011, *Síntesis de derivados quinolínicos utilizando la reacción de condensación de tres componentes promovida por microondas libre de solvente y el efecto inhibitorio sobre acetilcolinesterasa*, http://dspace.usalca.cl/retrieve/16753/castillo_monsalvez.pdf, (Marzo, 2011)
- [6] El Khatib, Muammar, Porta, Nicole, y Prieto, Alejandra, 2006, *Reacción de Knoevenagel: Obtención de Ácido Cinámico*, Universidad del Zulia, Departamento de Química, Maracaibo, Venezuela, pp. 1 - 2.
- [7] Javad, Safari, Sayed, Banitaba y Sepehr, Samiei, 2009, *One-pot synthesis of quinaldine derivatives by using microwave irradiation without any solvent*, <http://www.springerlink.com/content/p1n04739t6442776/>, (Abril, 2011)
- [8] Knoevenagel, Emil, y Doebner, O., *Reacciones Orgánicas más comunes: Condensación de Knoevenagel - Modificación de Doebner*, <http://www.ugr.es/~quiorred/qog/reac/knoevenagel/ficha.htm>, (Septiembre, 2009)
- [9] Lock de Ugaz, O., 1994, *Investigación Fitoquímica - Métodos en el estudio de productos naturales*, Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima, Perú, pp. 81 - 86.
- [10] Loupy, André, 2003, *Microwaves in Organic Synthesis*, Primera Edición, WILEY-VCH, París, Francia, pp. 67 - 70, 127, 191 - 192, 272 - 273.
- [11] Murray, R., Mendez, J. y Brown, S. A., 1982, *The Natural Coumarins*, John Wiley & sons Ltd, Nueva York, Estados Unidos, pp. 22 - 42.
- [12] Muscia, G.C., Bollini, M., Carnevale, J.P., Vázquez, M.S., Bruno, A.M., Cicero de Sá Galetti, F., Lopes Silva, C. y Asís, S.E., 2009, *Síntesis por microondas de compuestos quinolínicos contra malaria y tuberculosis*, <http://www.cori.unicamp.br/jornadas/completos/UBA/Muscia%20-%20TC.doc>, (Junio, 2010)
- [13] Westaway, K. C., y Gedye, R. N., 1995, *Microwave Power Electromagnetic Energy*, Journal Chemistry Educational, pp. 219 - 230.