



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Estudio de disolventes ambientalmente amigables para la síntesis de 1,8-dioxo-octahidroantenos y decahidroacridin-1,8-dionas**

**Camilo Alexander Navarro Devia**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Química  
Bogotá D.C., Colombia

2015



# **Estudio de disolventes ambientalmente amigables para la síntesis de 1,8-dioxo-octahidroantenos y decahidroacridin-1,8-dionas**

**Camilo Alexander Navarro Devia**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Ciencias – Química**

Director

Cristian Ochoa Puentes, MSc, Dr. rer nat.

Línea de Investigación:

Química verde y síntesis orgánica

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Macromoléculas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá D.C., Colombia

2015



*La soledad es necesaria para gozar de nuestro propio corazón y para amar, pero para triunfar en la vida es preciso dar algo de nuestra vida al mayor número de gentes.*

*Stendhal (Beyle, Henri)*

## **Agradecimientos**

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a DIOS, a la Universidad Nacional de Colombia y al grupo de investigación en Macromoléculas, por permitirme desarrollar este proyecto. También agradezco a la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia y a la Dirección Académica sede Bogotá por el financiamiento otorgado durante la maestría.

De igual manera agradezco al profesor Cristian Ochoa director de la tesis por su guía, acompañamiento y consejo durante el desarrollo del proyecto. Expreso también mi gratitud al profesor Cesar Sierra por su dedicación al grupo de investigación.

Agradezco profundamente al profesor Oscar Rodríguez por guía en la determinación de las propiedades fisicoquímicas del DES y también a la profesora Coralia Osorio por su oportuna ayuda para realizar las medidas de TGA y DSC.

Agradezco a mi familia, a mi mamá Luisa Fernanda Devia, a mi papá Henry Navarro y a mi hermano John Navarro, por su apoyo y paciencia en esta importante y ardua etapa.

Agradezco a mis compañeros y amigos del grupo de Macromoléculas, Brian, Diana, Francis, Fredy, Juan Camilo, Laura, Sandra, Tatiana y William, por sus consejos y compañía tanto en el ámbito académico como humano.

Agradezco a mis amigos y colegas Diana, Eliana, Jessica Hernández, Jessica Ruiz, Juan David, Juan Manuel y Laura quienes siempre estuvieron apoyándome durante este proceso.

# Resumen

## RESUMEN

Este trabajo se centra en el estudio de solventes alternativos y ambientalmente amigables como medio de reacción en la síntesis de compuestos heterocíclicos como los 1,8-dioxo-octahidroantenos y 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas.

Con el fin de determinar las mejores condiciones experimentales en la síntesis de 1,8-dioxo-octahidroantenos la reacción entre dos equivalentes de dimedona y un equivalente de benzaldehído se empleó como reacción modelo utilizando disolventes convencionales (acetonitrilo, dimetilsulfóxido, etanol y tetrahidrofurano), agua, soluciones acuosas de ácidos orgánicos (cítrico, oxálico, tartárico y succínico) y zumo de limón. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando una solución de ácido cítrico 0,3 M, la cual fue reutilizada en 4 ciclos de reacción sin mostrar una pérdida significativa de su actividad catalítica. Una vez determinadas las mejores condiciones de reacción se sintetizó un selecto grupo de 1,8-dioxo-octahidroantenos, empleando aldehídos aromáticos con diferentes sustituyentes.

Por otra parte, en la síntesis de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas se estudió el uso del solvente de punto eutéctico bajo (Deep eutectic solvent DES) formado por acetato de sodio trihidratado/urea como medio de reacción. La mezcla eutéctica fue analizada por calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y sus propiedades fisicoquímicas como densidad, índice de refracción, pH, viscosidad y conductividad fueron estudiadas en función de la temperatura. Como reacción modelo se estudio la condensación de un equivalente de dimedona, un equivalente 4-clorobenzaldehído y un equivalente de urea encontrando que la reacción propiciaba la obtención inesperada de la correspondiente decahidroacridin-1,8-diona, por lo cual se duplicó la relación de dimedona y se estudió la influencia de la temperatura y tiempo de reacción. Después de establecer las mejores condiciones se evaluó la efectividad de la reacción sintetizando once diferentes decahidroacridin-1,8-dionas.

**Palabras clave:** Palabras clave: Ácido cítrico, octahidroanteno, dimedona, disolvente de punto eutéctico bajo, decahidroacridina, acetato de sodio trihidratado, urea.

## Abstract

This work focuses on the study of alternative and environmentally friendly solvents as the reaction medium in the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroanthenes and 3,4-dihydropyrimidine-2(*1H*)-ones.

In order to determine the best experimental conditions in the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroanthenes, the reaction between two equivalents of dimedone and one equivalent of benzaldehyde was used as model reaction using conventional solvents (acetonitrile, dimethylsulfoxide, ethanol and tetrahydrofuran), water, aqueous solutions of organic acids (citric, oxalic, tartaric and succinic) and lemon juice. The best results were obtained using a solution of citric acid 0,3 M, which was reused in 4 reaction cycles without showing a significant loss of its catalytic activity. After determining the best reaction conditions a select group of 1,8-dioxo-octahydroanthenes was synthesized.

Furthermore in the synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2(*1H*)-ones the use of deep eutectic solvent (DES) consisting acetate trihydrate / sodium urea as reaction medium was studied. The eutectic mixture was analyzed by differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and its physicochemical properties such as density, refractive index, pH, viscosity, conductivity were studied in function of temperature. As model reaction the condensation of one equivalent of dimedone, one equivalent of 4-chlorobenzaldehyde and one equivalent of urea was studied, finding that the reaction favored the unexpected obtention of the corresponding decahydroacridine-1,8-dione, due to this the ratio of dimedone was duplicated and the influence of temperature and reaction time was studied. After establishing the best conditions the effectiveness of the reaction was evaluated by synthesizing eleven different decahydroacridin-1,8-diones.

**Keywords:** Citric acid, octahydroanthene, dimedone, deep eutectic solvent, decahydroacridine, sodium acetate trihydrate, urea.



# Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>VII</b>
<b>Lista de esquemas</b> .....	<b>XII</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XV</b>
<b>Lista de Símbolos y abreviaturas</b> .....	<b>XVI</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Estado del arte</b> .....	<b>3</b>
1.1 Disolventes verdes .....	3
1.1.1 Líquidos perfluorados.....	3
1.1.2 Dióxido de carbono supercrítico .....	4
1.1.3 Líquidos iónicos .....	5
1.1.4 Agua como disolvente .....	6
1.1.5 Solvente de punto eutéctico bajo (DES, Deep eutectic solvent) .....	8
1.2 1,8-Dioxo-octahidroxantenos .....	10
1.3 3,4-Dihidropirimidi-2(1 <i>H</i> )-onas (DHPMs).....	11
1.4 Decahidroacridin-1,8-dionas .....	13
<b>2. Materiales y métodos</b> .....	<b>17</b>
2.1 Disolventes y reactivos .....	17
2.2 Instrumentación .....	17
2.2.1 Resonancia magnética nuclear .....	17
2.2.2 Espectroscopía infrarroja (FT-IR) .....	17
2.2.3 Punto de fusión (p.f.) .....	18
2.2.4 Análisis elemental .....	18
2.2.5 Cromatografía líquida – espectrometría de masas .....	18
2.2.6 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	18
2.2.7 Análisis termogravimétrico (TGA).....	18
2.2.8 Determinación densidad.....	19
2.2.9 Índice de refracción .....	19
2.2.10 Determinación de pH.....	19
2.2.11 Determinación de viscosidad.....	19
2.2.12 Conductividad .....	19

<b>3. Sección experimental</b> .....	<b>21</b>
3.1 Determinación de las condiciones óptimas para la síntesis de 1,8-Dioxo-octahidroxantenos.....	21
3.2 Síntesis de 1,8-Dioxo-octahidroxantenos ( <b>1-10</b> ) .....	21
3.2.1 9-Fenil-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>1</b> )22	
3.2.2 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-metoxifenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>2</b> ).....	22
3.2.3 3,3,6,6-Tetrametil-9-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>3</b> ).....	23
3.2.4 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-(dimetilamino)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>4</b> ).....	23
3.2.5 9-(Benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>5</b> ).....	24
3.2.6 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-nitrofenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>6</b> ).....	24
3.2.7 3,3,6,6-Tetrametil-9-(2-nitrofenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>7</b> ).....	24
3.2.8 9-(4-Bromofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>8</b> ).....	25
3.2.9 9-(4-Clorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>9</b> ).....	25
3.2.10 3,3,6,6-Tetrametil-9-(tiofen-2-il)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1 <i>H</i> -xanteno-1,8(2 <i>H</i> )-diona ( <b>10</b> ).....	26
3.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC) .....	26
3.4 Análisis Termogravimétrico (TGA).....	26
3.5 Propiedades fisicoquímicas del DES .....	27
3.5.1 Densidad de DES en función de la temperatura .....	27
3.5.2 Índice de refracción del DES en función de la temperatura.....	27
3.5.3 pH del DES en función de la temperatura .....	27
3.5.4 Viscosidad del DES en función de la temperatura .....	27
3.5.5 Conductividad del DES en función de la temperatura .....	28
3.6 Evaluación del uso de la mezcla eutéctica acetato de sodio trihidratado/urea en la síntesis de la 4-(4-clorofenil)-7,7-dimetil-4,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,5(1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> )-diona ( <b>D1</b> ).....	28
3.7 Determinación de las condiciones óptimas para la síntesis de decahidroacridin-1,8-dionas.....	28
3.8 Síntesis de decahidroacridin-1,8-dionas .....	29
3.8.1 9-(4-Clorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>11</b> ) .....	30
3.8.2 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-metoxifenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>12</b> ) .....	31
3.8.3 3,3,6,6-Tetrametil-9-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>13</b> ) .....	31
3.8.4 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-(dimetilamino)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>14</b> ) .....	32
3.8.5 9-(Benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>15</b> ) .....	32
3.8.6 9-(3-Hidroxipropil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>16</b> ) .....	32

3.8.7	9-(3-Hidroxibutill)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>17</b> ) .....	33
3.8.8	9-(4-Bromofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>18</b> ) .....	33
3.8.9	9-Fenil-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>19</b> ) .....	34
3.8.10	3,3,6,6-Tetrametil-9-(tiofen-2-il)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>20</b> ) .....	34
3.8.11	3,3,6,6-Tetrametil-9-(piridin-2-il)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>21</b> ) .....	34
3.8.12	3,3,6,6-Tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-diona ( <b>22</b> )	35
<b>4.</b>	<b>Resultados y discusión .....</b>	<b>37</b>
4.1	Síntesis de 1,8-dioxo-octahidroxantenos .....	37
4.1.1	Condiciones óptimas para la síntesis de 1,8-dioxo-octahidroxantenos	37
4.1.2	Reusabilidad del medio de reacción .....	42
4.1.3	Síntesis de 1,8-dioxo-octahidroxantenos ( <b>1-10</b> ) .....	43
4.2	Análisis por DSC y TGA de la mezcla eutéctica acetato de sodio trihidratado/urea .....	47
4.3	Resultados experimentales del uso de DES en la reacción de Biginelli .....	49
4.3.1	Obtención de Decahidroacridin-1,8-dionas ( <b>11-22</b> ) .....	57
4.3.2	Caracterización Fisicoquímica del DES .....	60
<b>5.</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>65</b>
5.1	Conclusiones .....	65
5.2	Recomendaciones .....	66
<b>A.</b>	<b>Anexo: Espectros 1,8-dioxo-octahidroxantenos(2-10) .....</b>	<b>69</b>
<b>B.</b>	<b>Anexo: Espectros decahidroacridin-1,8-diona(12-22) .....</b>	<b>83</b>
	<b>Bibliografía .....</b>	<b>101</b>

## Lista de esquemas

	Pág.
Esquema 1. Reacción bifásica en disolvente perfluorado. ....	4
Esquema. 2. Reacción entre bromuro de alilo y benzaldehído mediada por zinc en un medio acuoso.....	7
Esquema 3. Reacción de cicloadición de cuadriciclano con azodicarboxilato de dimetilo .	8
Esquema 4. Obtención de hidantoinas en un disolvente de punto eutéctico bajo.....	9
Esquema 5. Obtención de 1,8-dioxo-octahidroxantenos. ....	11
Esquema 6. Reacción de Biginelli para síntesis de (DHPMs).....	12
Esquema 7. Síntesis de (DHPMs) utilizando un DES de ácido tártrico Dimetilurea. ....	13
Esquema 8. Obtención decahidroacridin-1,8-diona. ....	15
Esquema 9. Síntesis de <b>1</b> para determinar las mejores condiciones de reacción. ....	21
Esquema 10. Síntesis de 1,8-dioxo-octahidroxantenos <b>1-10</b> .....	22
Esquema 11. Síntesis de <b>11</b> para determinar las mejores condiciones de reacción.....	29
Esquema 12. Síntesis de decahidroacridin-1,8-dionas <b>11-22</b> .....	30
Esquema 13. Reacción de un equivalente de dimedona, un equivalente de 4-clorobenzaldehído y urea en DES acetato de sodio trihidratado/urea. ....	52
Esquema 14. Mecanismo de reacción entre dimedona y benzaldehído para la obtención de <b>T11</b> . ....	55
Esquema 15. Reacción de un equivalente de dimedona, un equivalente de 4-clorobenzaldehído y urea en DES acetato de sodio trihidratado/urea a diferentes condiciones.....	56
Esquema 16. Posible mecanismo de reacción para la síntesis de decahidroacridin-1,8-diona <b>11</b> a partir de tetracetona <b>T11</b> . ....	57

## Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Diagrama de fases para un fluido supercrítico.....	5
Figura 2. Algunos de los cationes (arriba) y aniones (abajo) que componen los líquidos iónicos.....	6
Figura 3. Diagrama de fases de dos componentes para formar una mezcla eutéctica. <sup>61</sup> ..	9
Figura 4. Estructura general de los xantenos .....	10
Figura 5. Estructuras del rosa de bengala, TMR y diversonol.....	10
Figura 6. Estructura de la nitracaina y la (R)-SQ332926.....	12
Figura 7. Estructura general de las acridinas y acidindionas . .....	13
Figura 8. Estructura del naranja de acridina, ADDTU-1 y quinacrina A.....	14
Figura 9. Espectro IR de <b>1</b> .....	39
Figura 10. Espectro <sup>1</sup> H RMN de <b>1</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	40
Figura 11. Espectro <sup>13</sup> C RMN de <b>1</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	41
Figura 12. Espectro de masas de alta resolución en modo positivo de <b>1</b> .....	42
Figura 13. Reusabilidad del medio de reacción para la obtención de <b>1</b> . .....	42
Figura 14. Diagrama de fases acetato de sodio trihidratado / urea. ....	47
Figura 15. Análisis termogravimétrico del DES acetato de sodio trihidratado/urea. ....	48
Figura 16. Espectro IR del producto obtenido en la reacción multicomponente de Biginelli. ....	49
Figura 17. Espectro <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) del producto obtenido en la reacción multicomponente de Biginelli. ....	50
Figura 18. Espectro <sup>13</sup> C RMN (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) del producto obtenido en la reacción multicomponente de Biginelli. ....	51
Figura 19. Resultados de análisis elemental del producto obtenido en la reacción multicomponente de Biginelli. ....	51
Figura 20. Comparación de los desplazamientos químicos (δ, ppm) en los espectros <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) y análisis elemental de la octahidroacridina <b>11</b> y la dihidropiridina <b>D11</b> ..	52
Figura 21. Espectro IR de <b>T11</b> .....	53
Figura 22. Espectro <sup>1</sup> H RMN de <b>T11</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	54
Figura 23. Densidad del DES en función de la temperatura. ....	61
Figura 24. Índice de refracción del DES en función de la temperatura .....	62
Figura 25. pH del DES en función de la temperatura.....	62
Figura 26. Viscosidad del DES en función de la temperatura. ....	63
Figura 27. Conductividad del DES en función de la temperatura.....	64



## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Uso de distintos medios de reacción en la síntesis de <b>1</b> * .....	38
Tabla 2. Obtención de 1,8-dioxo-octahidroantenos ( <b>1-10</b> )* .....	43
Tabla 3. Principales señales en los espectros IR de los 1,8-dioxo-octahidroantenos <b>1-10</b> . .....	44
Tabla 4. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros $^1\text{H}$ RMN para los octahidroantenos <b>1-10</b> . .....	45
Tabla 5. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros $^{13}\text{C}$ RMN para los octahidroantenos <b>1-10</b> . .....	46
Tabla 6. Resultados para la obtención de <b>T11-T22</b> * .....	55
Tabla 7. Resultados de la síntesis de decahidroacridin-1,8-dionas <b>11-22</b> * .....	58
Tabla 8. Principales señales en IR de las decahidroacridin-1,8-dionas <b>11-22</b> .....	59
Tabla 9. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros de $^1\text{H}$ RMN de las decahidroacridin-1,8-dionas <b>11-22</b> . .....	60

## Lista de Símbolos y abreviaturas

### Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
$T$	Temperatura	K	Ley cero de la termodinámica
$h$	hora	s	$DF$
$m$	masa	Kg	Masa
$n$	Índice de refracción	1	$\frac{\text{velocidad de la luz vacío}}{\text{velocidad en medio}}$
$Hz$	Frecuencia	Hz	$1/t$
$cm^{-1}$	Número de onda	$cm^{-1}$	$1/\lambda$
$mg$	miligramos	Kg	masa
$mL$	mililitros	$m^3$	$\int dr^3$
$c$	Concentración	$\frac{mol}{m^3}$	$\frac{n}{V}$
$M$	Concentración molar	$\frac{mol}{L}$	$\frac{n}{V}$
$mmol$	milimoles	mol	$1 \times 10^{-3} \text{ mol}$
$ppm$	Partes por millón	1	$\frac{mg}{L}$
$J$	Constante de acoplamiento	Hz	$1/t$
$V$	Voltio	$\frac{kg \cdot m^2}{A \cdot s^3}$	$\int_B^A \vec{E} \cdot d\vec{l}$
$X$	Fracción molar	1	$\frac{\text{moles } i}{\text{moles } t}$
$p$	poise	$1 \cdot g \cdot (s \cdot cm)^{-1}$	$\frac{F}{A} / \frac{dv}{dz}$



## Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
$\lambda$	Longitud de onda	m	
$\delta$	Desplazamiento químico	ppm	
$\rho$	densidad	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$	
$\mu\text{L}$	microlitro	$\text{m}^3$	
$\Omega$	Conductividad	$\text{Kg}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^3\cdot\text{A}^2$	

## Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>Atm</i>	atmosfera
<i>Aprox</i>	aproximadamente
<i>Aq</i>	acuoso
<i>[BMIm]PF<sub>6</sub></i>	hexafluorofosfato de 1-buti-3-metilimidazolío
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
<i>Cat</i>	Catalizador
<i>CCD</i>	Cromatografía en capa delgada
<i>CDCl<sub>3</sub></i>	Cloroformo deuterado
<i>COV</i>	Compuesto orgánico volátil
<i>CPA</i>	Contaminante peligroso del aire
<i>d</i>	Doblete
<i>dd</i>	Doble doblete
<i>DES</i>	Deep Eutectic Solvent (Disolvente de punto eutéctico bajo)
<i>DF</i>	Dimension fundamental
<i>DHPM</i>	Dihidropirimidina
<i>DMU</i>	Dimetilurea
<i>DSC</i>	Diferencial scanning calorimetry (calorimetría diferencial de barrido)
<i>DMSO</i>	Dimetilsulfóxido

<i>EtOH</i>	Etanol
<i>Eq</i>	Equivalente en mol
<i>ESI</i>	Electro spray ionitation (ionización por electro spray)
<i>FT-IR</i>	Espectroscopia Infrarroja (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)
<i>HF</i>	Fluoruro de hidrógeno
<i>IR</i>	Infrarrojo
<i>Lit</i>	Literatura
<i>LCMS</i>	Liquid chromatography-mass spectrometry (cromatografía de líquidos con espectrómetro de masas )
<i>m</i>	multiplete
<i>MeOH</i>	metanol
<i>nr</i>	No reportado
<i>Pf</i>	Punto de fusión
<i>RMN</i>	Resonancia magnética nuclear
<i>Sat</i>	saturado
<i>t</i>	tripleto
<i>TGA</i>	Thermogravimetric analysis (Análisis termogravimétrico)
<i>THF</i>	Tetrahidrofurano
<i>TOF</i>	Time of flight (tiempo de vuelo)





# Introducción

El mundo está atravesando por un periodo crítico ya que se está enfrentando a serios problemas en el ámbito ambiental como lo son el cambio climático, la deforestación, la contaminación, la bioacumulación de contaminantes, la contaminación de fuentes hídricas, la pérdida de la biodiversidad debido a daños en los ecosistemas y el hábitat de los animales, el crecimiento acelerado de la población etc.<sup>1, 2</sup> Estos problemas están estrechamente relacionados a la contaminación que se define como la condición de la tierra o el agua, donde se ha añadido alguna sustancia química o residuos por encima del nivel de referencia permitido y representa un impacto adverso para la salud o para el ambiente.<sup>3</sup>

Una importante fuente de contaminación son los disolventes orgánicos, los cuales son medios líquidos empleados para llevar a cabo reacciones, purificaciones y extracciones no solamente a nivel de laboratorio sino también a nivel industrial.<sup>4</sup> La elección del disolvente adecuado es esencial porque representa gran parte del volumen empleado en los procesos de síntesis orgánica, sin embargo la mayoría de los disolventes utilizados comúnmente son considerados como compuestos orgánicos volátiles (COVs),<sup>5</sup> contaminantes peligrosos del aire (CPAs)<sup>6</sup> o contaminantes del agua,<sup>7</sup> los cuales presentan serios problemas para la salud, para el medio ambiente y representan un alto riesgo para los procesos de seguridad y la disposición de los desechos generados.<sup>8,9</sup>

Debido a los distintos factores mencionados anteriormente, en la actualidad se buscan nuevos y diferentes métodos de síntesis orgánica que sean eficientes, sencillos y que a su vez resulten ser ambientalmente amigables. Para cumplir con este objetivo es necesario recurrir a una línea emergente de la química la cual se conoce como “química verde”,<sup>10</sup> que se encarga del diseño de productos y procesos que reducen o eliminan la generación de sustancias peligrosas para el medio ambiente y la salud humana.

Atendiendo a los principios de la química verde se ha hecho necesario sustituir el uso de disolventes orgánicos comunes, y en la búsqueda de alternativas se han utilizado otros disolventes como los fluorados,<sup>11</sup> el dióxido de carbono supercrítico<sup>12</sup> y los líquidos iónicos.<sup>13</sup> Aunque estos sistemas han encontrado diversas aplicaciones su uso se ha visto restringido debido a varias limitaciones como su baja solubilidad o estabilidad en agua, el uso de equipos complejos, sus costos o a que su toxicidad no está totalmente estudiada.<sup>14</sup> En los esfuerzos por la búsqueda de medios de reacción adecuados y ambientalmente amigables, el uso de agua ha atraído la atención ya que no solo es un disolvente inocuo, económico y no inflamable sino además proporciona procedimientos limpios y ambientalmente seguros.<sup>15</sup> No obstante los disolventes de punto eutéctico bajo (DESs “Deep eutectic solvents”) han despertado un gran interés en los últimos años debido a la fácil disponibilidad de sus componentes, sus propiedades físicas y biodegradabilidad.<sup>16</sup>

Los xantenos son compuestos heterocíclicos oxigenados, ampliamente estudiados por sus aplicaciones en la química medicinal y de materiales.<sup>17,18</sup> Un tipo especial de estos compuesto son los 1,8-dioxo-octahidroxantenos, los cuales han sido obtenidos mediante la condensación de derivados de la 1,3-ciclohexadiona y aldehídos empleando diferentes metodologías sintéticas que en muchos casos utilizan disolventes perjudiciales o peligrosos como medio de reacción o en los procedimientos de purificación.<sup>19</sup>

Las 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (DHPMs) son compuestos ampliamente estudiados en la química medicinal por sus propiedades bioactivas.<sup>20</sup> El método de síntesis más empleado involucra la reacción de Biginelli que consiste en la reacción multicomponente de un compuesto 1,3-dicarbonílico, un aldehído y urea. Aunque diferentes disolventes y catalizadores se han empleado en la obtención de este heterociclo,<sup>21</sup> la búsqueda de metodologías más eficientes y de menor impacto ambiental representa un área de investigación actual.

Conociendo la importancia de estos sistemas heterocíclicos en el ámbito químico y teniendo presente todos los efectos ambientales que implica su síntesis, este trabajo se enfocó en evaluar medios de reacción diferentes a los reportados previamente que no solo cumplan con generar el producto, sino que también mantengan y cumplan con los lineamientos de la química verde para el uso adecuado de los recursos y el cuidado del medio ambiente.

# 1.Estado del arte

## 1.1 Disolventes verdes

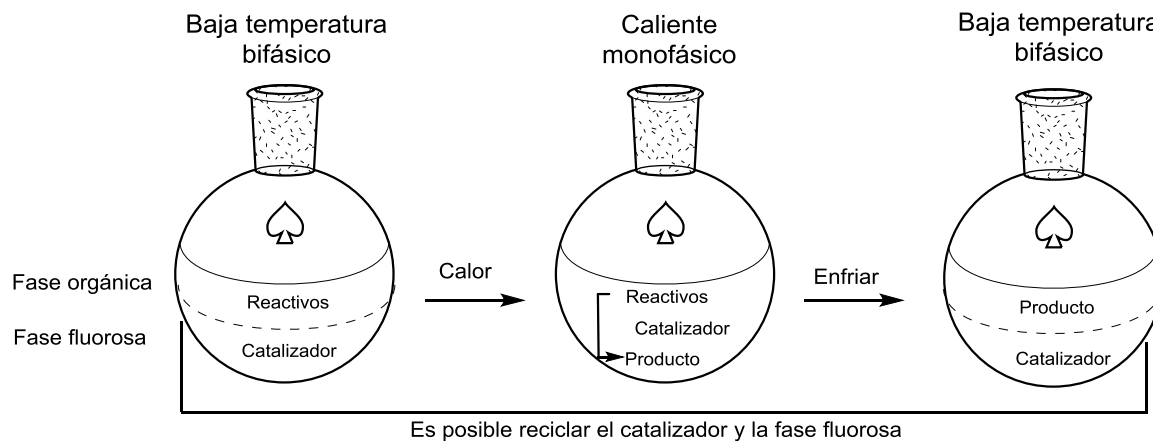
Los disolventes son usados ampliamente y en grandes cantidades. en diferentes procesos a nivel de laboratorio y en la industria química, y es por esto que condicionan gran parte del comportamiento ambiental de los procesos en los cuales son utilizados, así como también los costos, los riesgos para la salud, el tratamiento de residuos y la seguridad.<sup>22</sup> Los disolventes verdes tienen como objetivo minimizar el impacto ambiental que resulta debido al uso de disolventes comunes, por lo cual se pueden sustituir los disolventes peligrosos por otros con mejores propiedades ambientales y de seguridad. Un ejemplo de este tipo de solventes son los denominados bio-disolventes los cuales son obtenidos a partir de fuentes renovables ya sea azúcares o biomasa evitando de esta manera el uso de fuentes fósiles. Otro tipo de solventes alternativos lo constituyen los disolventes supercríticos, los líquidos iónicos, los líquidos perfluorados, el dióxido de agua y los DESs.

### 1.1.1 Líquidos perfluorados

Los líquidos perfluorados están constituidos por compuestos orgánicos fluorados ya sean alcanos, éteres, trialkil aminas o cualquier especie similar de baja polaridad.<sup>23</sup> El término fluoroso o perfluorado fue introducido por Horváth y Rábai en 1994 al utilizar una fosfina fluorada para la reacción de hidroformilación que realizó en un sistema de dos fases (tolueno/F-metilciclohexano) en donde los productos de la reacción permanecen en el tolueno y el catalizador fluorado en la fase de F-metilciclohexano que puede volver a utilizarse.<sup>24</sup> Comúnmente los disolventes fluorados forman dos fases al combinarse con disolventes orgánicos a temperatura ambiente, pero estas combinaciones son miscibles a temperaturas elevadas por lo que en la fase fluorosa se disuelve el catalizador, en la fase orgánica se disuelve los reactivos y al someter a calentamiento se forma una fase

homogénea en la que tiene lugar la reacción y al enfriar el sistema se separan las dos fases aislando los productos en la fase orgánica, y debido a esto el catalizador y la fase fluorosa son fácilmente reutilizables como se ilustra en el Esquema 1.<sup>25</sup>

**Esquema 1.** Reacción bifásica en disolvente perfluorado.

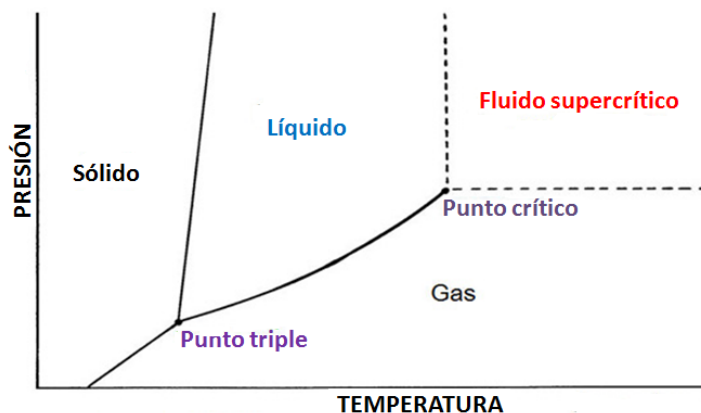


Aunque los sistemas perfluorados bifásicos permiten separar los productos del catalizador, no son inflamables, tienen baja presión de vapor y pueden utilizarse ampliamente en la síntesis orgánica ya sea en reacciones de oxidación,<sup>26</sup> reducción<sup>27</sup> e incluso polimerización,<sup>28</sup> también poseen desventajas ya que son costosos, los sustratos orgánicos son poco solubles y su eliminación puede ser problemática.<sup>11, 25</sup>

### 1.1.2 Dióxido de carbono supercrítico

El dióxido de carbono supercrítico es frecuentemente expuesto como un medio de reacción alternativo para la síntesis orgánica. Un fluido supercrítico es aquel en el cual se supera la temperatura y presión crítica donde se termina la línea de evaporación en el diagrama de fases (Figura 1). Por encima de este punto crítico no se distingue una fase líquida o una fase de vapor y la nueva fase supercrítica exhibe propiedades que se asemejan a ambos estados. Para el caso del dióxido de carbono el punto crítico se presenta a 31 °C y 73 atm, con una densidad cercana a 0,47 g cm<sup>-1</sup>, comportándose como un líquido con una mayor difusividad, una menor viscosidad y una menor tensión superficial que en su fase líquida.<sup>12</sup>



**Figura 1.** Diagrama de fases para un fluido supercrítico.

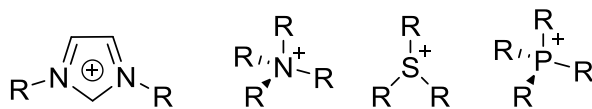
El dióxido de carbono supercrítico ha sido utilizado ampliamente como medio de extracción de productos naturales como  $\beta$ -carotenos,<sup>29</sup> aceites naturales,<sup>30</sup> e incluso en la extracción de biodiesel<sup>31</sup> y en la recuperación de contaminantes orgánicos.<sup>32</sup> Adicionalmente también se ha explorado su uso como medio de reacción para la síntesis de una amplia gama de polímeros.<sup>33, 34</sup> incluyendo el polipropileno,<sup>35</sup> y en reacciones de hidrogenación.<sup>36-38</sup> A pesar de que el dióxido de carbono no es tóxico, no es costoso, no es inflamable y es fácilmente asequible, para su uso se requiere equipo especializado que puede ser costoso, se trabaja a altas presiones que pueden llegar a ser peligrosas y los sustratos polares tienen una muy baja solubilidad.<sup>39</sup>

### 1.1.3 Líquidos iónicos

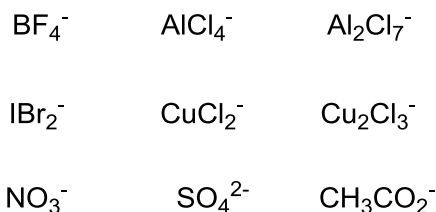
Otros disolventes muy estudiados en la química verde son los líquidos iónicos los cuales son sales que son líquidas por debajo de 100 °Celsius y en muchos casos son líquidas a temperatura ambiente. Estas sales presentan algunas propiedades interesantes como una baja presión de vapor, son excelentes disolventes, son estables en un amplio rango de temperaturas, presentan baja inflamabilidad, son inmiscibles en un amplio número de disolventes orgánicos y su síntesis puede ser realizada fácilmente ya que están constituidas por la combinación de un catión y un anión (figura 2).<sup>40</sup> Por todas estas razones los líquidos iónicos han atraído mucha atención tanto en el campo industrial como en el académico y particularmente en la síntesis orgánica para la obtención de compuestos heterocíclicos como aziridinas,<sup>41</sup> quinazolininas,<sup>42</sup> benzodiazepinas,<sup>43</sup> pirroles,<sup>44</sup> piranos,<sup>45</sup> entre muchos otros.<sup>46</sup>

**Figura 2.** Algunos de los cationes (arriba) y aniones (abajo) que componen los líquidos iónicos.

**Cationes**



**Aniones**



A pesar de que los líquidos iónicos son ampliamente empleados en la química verde el uso inapropiado de estos disolventes puede llevar a la degradación o descomposición de los componentes dando lugar a formación de compuestos orgánicos volátiles. Una muestra de esto es el hexafluorofosfato de 1-buti-3-metilimidazolio [BMIm]PF<sub>6</sub> cuya hidrólisis por contacto con humedad genera compuestos volátiles como HF, POF<sub>3</sub>, que son corrosivos y contaminantes del aire.<sup>47</sup>

Existe una amplia discusión frente a los líquidos iónicos y su impacto ambiental, ya que un disolvente verde debe mostrar una baja toxicidad y debe ser degradado rápidamente por el medioambiente; adicionalmente debido a la amplia variedad de cationes y aniones que pueden conformar un líquido iónico su preparación puede resultar costosa y su toxicidad difícil de predecir así como sus rutas de degradación o de bioabsorción.<sup>48</sup> Estas dificultades han llevado a pensar a algunos investigadores que estos disolventes podrían ser incluso más tóxicos que los disolventes convencionales y con una menor probabilidad de biodegradación.<sup>49</sup>

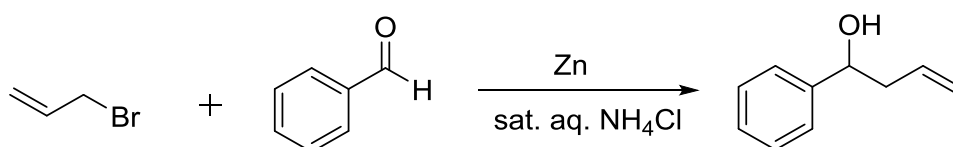
### 1.1.4 Agua como disolvente

El agua es el disolvente más abundante y el más amigable con el medio ambiente desde el punto de vista de la química verde ya que es económico, no es tóxico, no es inflamable, es fácilmente asequible y provee procedimientos limpios y seguros. Aunque

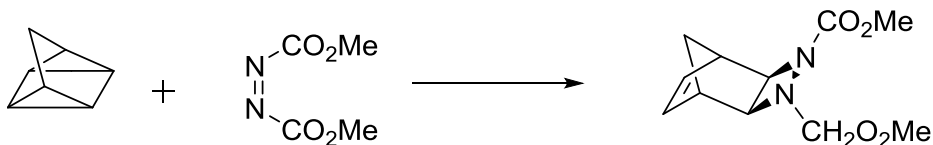
una primera impresión podría excluir el agua como medio de reacción para la síntesis orgánica debido a la baja solubilidad de los sustratos y por causar interferencias en algunas reacciones, ahora es bien conocido que la estructura del agua y sus propiedades fisicoquímicas permiten interacciones de polaridad, transferencia de fase, puentes de hidrógeno y efectos hidrofóbicos que influyen y dirigen el curso de la reacción.<sup>15</sup> Las reacciones que se llevan a cabo en agua pueden ser denominadas como reacción “in water” si se utiliza una alta dilución para disolver los reactivos<sup>50</sup> o “on water” si los reactivos orgánicos son insolubles en la fase acuosa.<sup>51</sup> Sin embargo, al emplear agua para disminuir el impacto ambiental también se deben considerar otros parámetros como eficiencia, rendimiento y procesos de purificación.<sup>52</sup>

El uso de agua como disolvente permite llevar a cabo una variedad de reacciones orgánicas que tradicionalmente se realizaban en disolventes orgánicos si se realiza el diseño adecuado de los catalizadores y las condiciones de reacción. Una muestra de esto son algunas variaciones de la reacción de Grignard, la cual es muy sensible a la presencia del agua, pero con el uso de metales como el zinc se puede realizar esta reacción en medio acuoso (Esquema 2).<sup>53</sup>

**Esquema. 2.** Reacción entre bromuro de alilo y benzaldehído mediada por zinc en un medio acuoso.



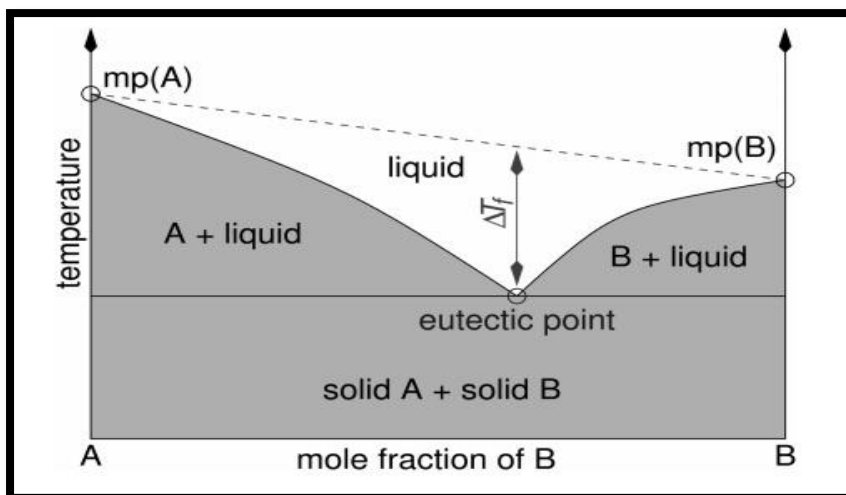
El agua resulta ser muy práctica al ser usada como medio de reacción en síntesis orgánica y puede competir en rendimiento, selectividad y velocidad con muchas de las reacciones que se realizan en disolventes orgánicos. Es así que al comparar la velocidad de reacción en la cicloadición de cuadriciclano con azodicarboxilato de dimetilo en diferentes disolventes (tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, diclorometano, metanol y agua) se logra el menor tiempo de reacción con un buen rendimiento usando agua como disolvente (Esquema 3).<sup>51</sup>

**Esquema 3.** Reacción de cicloadición de cuadríciclano con azodicarboxilato de dimetilo

Debido a las amplias ventajas que posee emplear agua como medio de reacción para la síntesis orgánica, en las últimas décadas se ha despertado gran interés por su uso y se han logrado llevar a cabo una amplia cantidad de reacciones como Diels-Alder,<sup>54</sup> Manich,<sup>55</sup> Suzuki,<sup>56</sup> Heck,<sup>57</sup> la alquilación de Friedel-Crafts<sup>58</sup>, Wittig,<sup>59</sup> entre otras.<sup>60</sup>

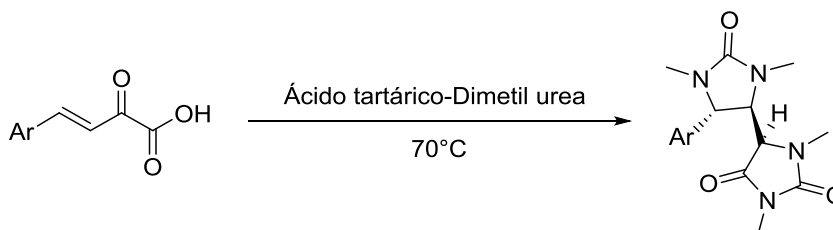
### 1.1.5 Solvente de punto eutéctico bajo (DES, Deep eutectic solvent)

Otra alternativa al uso de disolventes orgánicos comunes son los disolventes de punto eutéctico bajo (Deep Eutectic Solvents, DESs), formados a partir de una mezcla de dos o tres componentes (idealmente económicos, renovables y biodegradables) que se pueden asociar entre sí por medio de puentes de hidrógeno y cuyo punto de fusión es menor a cada uno de los compuestos que lo forman en estado puro (Figura 3).<sup>61</sup> Usualmente los DESs se pueden obtener a partir de una sal de amonio con sales metálicas o un donador de puentes de hidrógeno que logre acomplejar el anión de la sal tales como aminas, urea, cloruro de colina, ácidos carboxílicos (cítrico, oxálico, succínico o amino ácidos) o polioles (glicerol, carbohidratos). En comparación con otros disolventes e incluso los líquidos iónicos, los DESs poseen varias ventajas destacables como el bajo precio de sus componentes, fácil preparación, la mayoría de ellos son biodegradable, biocompatibles y no tóxicos.<sup>62</sup>

**Figura 3.** Diagrama de fases de dos componentes para formar una mezcla eutéctica.<sup>61</sup>

Los DESs han sido estudiados en múltiples aplicaciones incluyendo extracciones,<sup>63</sup> procesos de dilución y separación,<sup>64</sup> electroquímica,<sup>65</sup> preparación y procesado de materiales<sup>66, 67</sup> así como también en síntesis orgánica en una amplia variedad de reacciones como la condensación de Knoevenagel,<sup>68</sup> la reacción de Heck,<sup>69</sup> Sonogashira, Diels-Alder<sup>70</sup> y la reacción de Perkin.<sup>71</sup>

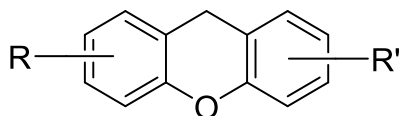
Una muestra interesante del uso de un disolvente de punto eutéctico bajo en síntesis orgánica es la obtención de hidantoinas a partir de un  $\beta$ -cetoácido usando como medio de reacción una mezcla de ácido tartárico y dimetilurea (Esquema 4). En esta reacción la dimetilurea hace parte del producto final, por lo cual este compuesto no solo actuaría como disolvente sino que a su vez sería parte de los reactivos.<sup>72</sup> Este trabajo muestra que utilizar un DES en el cual uno de sus componentes pueda incorporarse en el producto deseado es una apuesta interesante para la química verde y la síntesis orgánica.

**Esquema 4.** Obtención de hidantoinas en un disolvente de punto eutéctico bajo.

## 1.2 1,8-Dioxo-octahidroxantenos

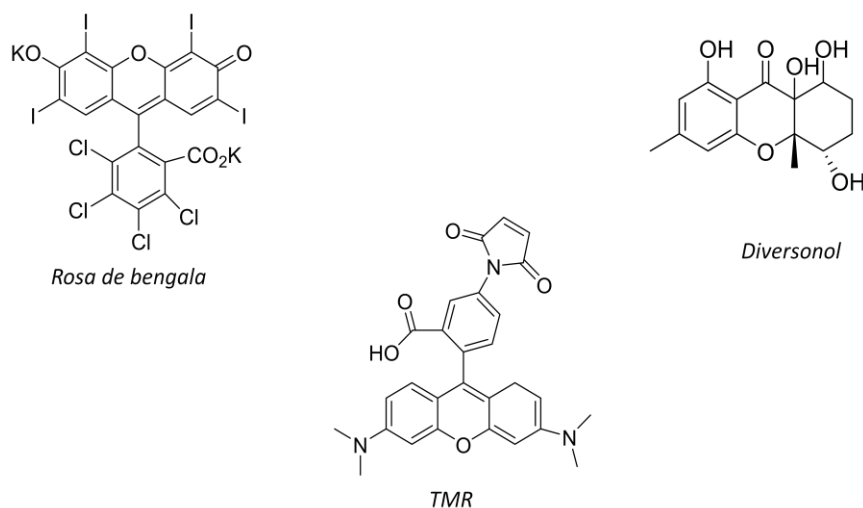
Los derivados de xantenos (Figura 4) son compuestos muy importantes en química y medicina ya que han sido ampliamente estudiados por sus propiedades fluorescentes para la visualización de biomoléculas o por su actividad biológica como bactericidas<sup>73</sup> sus efectos analgésicos,<sup>74</sup> y antivirales.<sup>75</sup>

**Figura 4.** Estructura general de los xantenos

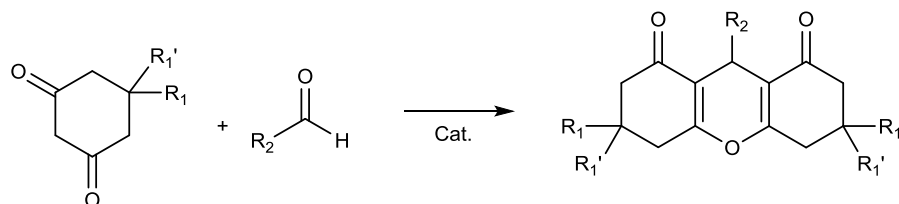


Algunos ejemplos particulares de este tipo de moléculas son el rosa de bengala que es un sensibilizador fotodinámico que absorbe a 549 nm;<sup>76</sup> el TMR que es un importante fluoróforo usado como colorante para el marcaje de ADN<sup>77</sup> y el diversonol que es un metabolito de la cepa fúngica *Microdiploida* (Figura 5).<sup>78</sup>

**Figura 5.** Estructuras del rosa de bengala, TMR y diversonol



Un tipo especial de derivados de xantenos los constituyen los 1,8-dioxo-octahidroxantenos que pueden ser obtenidos por la condensación de dos equivalentes de 1,3-ciclohexanodionas y un equivalente de un aldehído (Esquema 5).

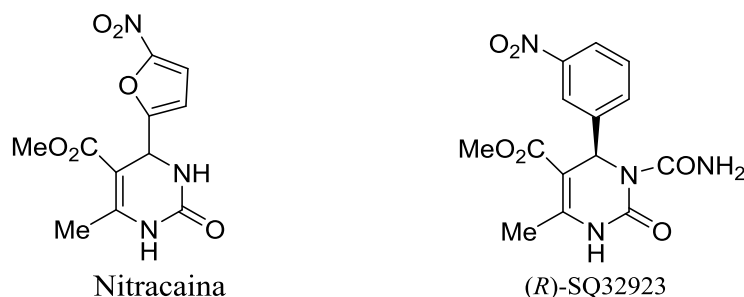
**Esquema 5.** Obtención de 1,8-dioxo-octahidroantenos.

Recientemente se ha realizado una amplia variedad de estudios para extender el alcance en la síntesis de 1,8-dioxo-octahidroantenos procurando métodos efectivos y ambientalmente amigables utilizando líquidos iónicos,<sup>79</sup> catálisis homogénea<sup>80</sup> y heterogénea,<sup>81</sup> síntesis asistida por microondas<sup>82</sup> o por ultrasonido<sup>83</sup> e incluso condiciones libres de solvente.<sup>84</sup> Sin embargo, algunas metodologías precisan catalizadores difíciles de preparar, disolventes contaminantes, purificaciones complicadas o múltiples pasos de reacción. Recientemente Martínez y colaboradores reportaron la síntesis de este tipo de moléculas de forma sencilla empleando como medio de reacción ácido acético, el cual no solo se desempeña como disolvente sino que también actúa como catalizador de la reacción.<sup>85</sup> Este reporte abre la posibilidad de emplear soluciones acuosas de ácidos orgánicos de origen natural como una valiosa alternativa desde el punto de vista medio ambiental para la síntesis de estos compuestos.

### 1.3 3,4-Dihidropirimidi-2(1*H*)-onas (DHPMs)

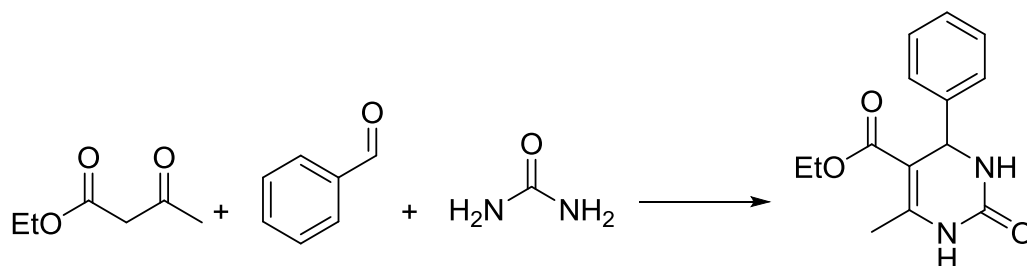
Una reacción de mucho interés en la síntesis orgánica es la reacción de Biginelli la cual permite obtener 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (DHPMs), compuestos que resaltan por su actividad biológica como agentes antibacteriales,<sup>86</sup> anticancerígenos,<sup>87</sup> antiinflamatorios,<sup>88</sup> cardiovasculares<sup>89</sup> entre otros. Algunas moléculas bioactivas que contienen este núcleo son la nitracaina (agente antiviral del tracoma uno de los principales causas de ceguera infecciosa del mundo)<sup>90</sup> y la (*R*)-SQ32926 (antihipertensivo)<sup>91</sup> (Figura 6). Es por esto que obtener este tipo de heterociclo ha cobrado una importancia considerable en la síntesis orgánica.

**Figura 6.** Estructura de la nitracaina y la (*R*)-SQ332926.



Las (DHPMs) pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto carbonílico fácilmente enolizable, un aldehído y urea (Esquema 6) empleando un ácido de Brønsted como catalizador dentro de los cuales se ha utilizado el ácido *p*-toluensulfónico,<sup>87</sup> el ácido trifluoroacético,<sup>92</sup> el ácido fenilborónico<sup>93</sup> y ácido sulfúrico soportado en sílice,<sup>94</sup> sin embargo, la reacción también ha sido promovida al utilizar ácidos de Lewis como, sales de litio,<sup>95</sup> complejos de metales de transición,<sup>96</sup> cloruro de zinc,<sup>97</sup> cloruro de indio, cloruro de bismuto,<sup>98</sup> o trimetilyodosilano.<sup>99</sup>

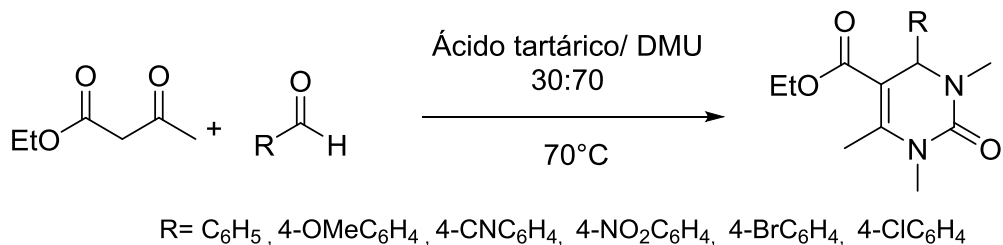
**Esquema 6.** Reacción de Biginelli para síntesis de (DHPMs).



Otros trabajos han utilizado métodos de síntesis no convencionales como líquidos iónicos,<sup>100</sup> microondas,<sup>101</sup> agentes de transferencia de fase<sup>102</sup> y DES.<sup>103</sup> Este último reporte se destaca por que el DES (constituido por ácido tartárico y dimetilurea (DMU)) es un novedoso medio de reacción el cual se desempeña como disolvente, catalizador y reactivo en la reacción entre un aldehído y acetoacetato de etilo para producir la dihidropirimidona correspondiente, dando como resultado una metodología innovadora, eficiente, simple y ambientalmente amigable para la síntesis de estos compuestos (Esquema 7). Este trabajo muestra que emplear DESs conformados por urea se presenta como una interesante opción a estudiar para la obtención de otros sistemas similares que resulte sencilla y amigable con el medio ambiente.



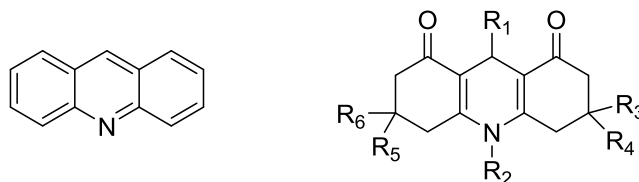
**Esquema 7.** Síntesis de (DHPMs) utilizando un DES de ácido tartárico Dimetilurea.

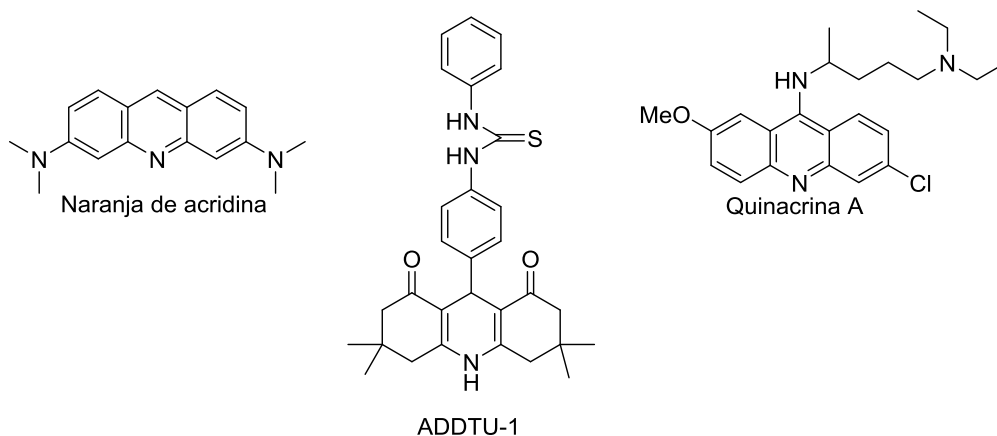


## 1.4 Decahidroacridin-1,8-dionas

Las acridinas y sus oxo-derivados como las 1,8-acridindionas son compuestos heterocíclicos nitrogenados (Figura 7) tanto naturales como sintéticos, que se caracterizan por su potencial farmacéutico y su actividad biológica como antimicrobiales,<sup>104</sup> anticancerígenos<sup>105</sup>, antimaláricos<sup>106</sup> y vasorelajantes.<sup>107</sup> Adicionalmente poseen interesantes propiedades fisicoquímicas que permiten que estos compuestos puedan ser utilizados como colorantes laser,<sup>108</sup> colorantes fluorescentes<sup>109</sup> o quimio sensores.<sup>110</sup> Algunos ejemplos representativos de esta familia de heterociclos son el naranja de acridina (colorante catiónico selectivo a ácido nucleídos utilizado en determinaciones sobre el ciclo celular),<sup>111</sup> la ADDTU-1 (quimio sensor selectivo a iones fluoruro y acetato en bajas concentraciones)<sup>112</sup> y la acrinacrina A (agente esclerosante, antiprotozoario y antirreumático) (Figura 8).<sup>113</sup>

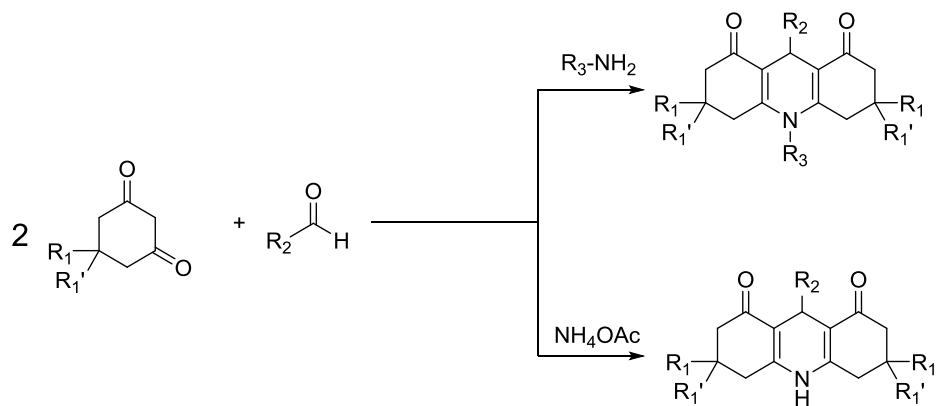
**Figura 7.** Estructura general de las acridinas y acidindionas .



**Figura 8.** Estructura del naranja de acridina, ADDTU-1 y quinacrina A.

Una de las metodologías extensamente estudiadas para la obtención de decahidroacridin-1,8-dionas la constituye la reacción de dos equivalentes de 1,3-ciclohexanodionas y un aldehído y la posterior ciclación con alguna fuente de nitrógeno que puede ser una amina primaria alifática o aromática para obtener compuesto N-sustituidos,<sup>114</sup> y adicionalmente se puede emplear acetato de amonio<sup>115</sup> o carbonato de amonio como fuente de nitrógeno para dar el compuesto final sin sustitución (Esquema 8). Esta clase de reacción multicomponente se ha llevado a cabo utilizando diferentes catalizadores como nitrato cérico amónico,<sup>116</sup> ácido fosfórico soportado en sílice,<sup>117</sup>  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>118</sup> y utilizando diferentes estrategias como síntesis asistida por microondas,<sup>119</sup> libre de solvente<sup>120</sup> y líquidos iónicos.<sup>80</sup> Debido a que muchas de las metodologías experimentan uno o varios inconvenientes ya sean bajos rendimientos, largos tiempos de reacción, catalizadores costosos o difíciles de preparar, múltiples pasos de reacción o el uso de disolventes perjudiciales, constantemente se buscan nuevas metodologías que permitan la obtención de estos compuestos de forma simple, eficiente y ambientalmente inocua.

**Esquema 8.** Obtención decahidroacridin-1,8-diona.





## **2. Materiales y métodos**

### **2.1 Disolventes y reactivos**

Los disolventes empleados en los procesos de síntesis y purificaciones, tales como etanol (EtOH), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF) fueron usados tal como se recibieron del proveedor. Todos los reactivos fueron obtenidos comercialmente y se usaron sin purificaciones posteriores. Las soluciones de ácidos acético, oxálico succínico, tartárico y cítrico se prepararon en agua destilada y desionizada.

### **2.2 Instrumentación**

#### **2.2.1 Resonancia magnética nuclear**

Los espectros  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN de los compuestos obtenidos en este trabajo se realizaron en un espectrofotómetro (Bruker Avance 400) de 400 MHz, equipado con sondas BBI y BBO, utilizando como disolventes cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ).

#### **2.2.2 Espectroscopía infrarroja (FT-IR)**

Los espectros infrarrojos (IR) se tomaron con un equipo Shimadzu IR prestige 21 FT-IR, de los cuales algunos fueron tomados en pastilla de bromuro de potasio (KBr) y otros mediante el módulo de ATR Pike MIRacle.

### 2.2.3 Punto de fusión (p.f.)

Los puntos de fusión se determinaron mediante capilares de vidrio abiertos en un fusiómetro (Stuart SMP10) y se presentan sin corrección.

### 2.2.4 Análisis elemental

Los análisis elementales fueron hechos en un analizador orgánico elemental (Thermo Scientific Flash 2000 CHNS/O).

### 2.2.5 Cromatografía líquida – espectrometría de masas

El análisis de cromatografía líquida - espectrometría de masas se llevó a cabo en un equipo Shimadzu LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kioto, Japón) equipado con una sonda de ionización por electro spray (ESI). La sonda de ionización por electro spray (ESI) fue operada simultáneamente en el modo positivo y negativo: CDL, 250°C; block a 200 °C; con un flujo de gas (N<sub>2</sub>) de 1,5 L/min; CDL voltaje, 1,8 kV; acumulación de iones, 20 ms; y un rango m/z, 100-2000 u. La energía del gas de colisión (argón) se fijó a 50%. LCMS Solution software se utilizó para la recolección y análisis de datos. Las muestras se disolvieron en acetonitrilo y se adiciono ácido fórmico 0,1 % para mejorar la sensibilidad.

### 2.2.6 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Las medidas de calorimetría diferencial de barrido (diferencial scanning calorimetry DSC) se realizaron en un calorímetro DSC 1 STAR<sup>e</sup> System (Mettler Toledo).

### 2.2.7 Análisis termogravimétrico (TGA)

Los análisis térmicos realizados al DES, se llevaron a cabo en un equipo TGA 1 STAR<sup>e</sup> System (Mettler Toledo).

### **2.2.8 Determinación densidad**

Las densidades fueron determinadas por medio de un picnómetro de 10mL, calibrado con agua desionizada a diferentes temperaturas. La temperatura fue controlada con un baño termostático (LAUDA Alpha).

### **2.2.9 Índice de refracción**

Los índices de refracción fueron medidos utilizando un refractómetro (Abbe-2WAJ), a una longitud de 589 nm. La temperatura fue controlada con un baño termostático (LAUDA Alpha).

### **2.2.10 Determinación de pH**

El pH del DES fue determinado por medio de un pH metro (modelo 370 pH/mV meter Jenway) calibrado con disoluciones amortiguadoras estándar. La temperatura fue controlada con un baño termostático (LAUDA Alpha).

### **2.2.11 Determinación de viscosidad**

Para las medidas de viscosidad se utilizó un viscosímetro de Oswald (Cannon-Fenske Routine Type) calibrado con una disolución de sacarosa 60% p/p.<sup>121</sup> La temperatura fue controlada con un baño termostático (LAUDA Alpha).

### **2.2.12 Conductividad**

La conductividad fue determinada utilizando un conductímetro (modelo 470 portable conductivity/TDS METER) que se calibró con disoluciones de KCl de conductividad conocida a diferente concentración. La temperatura fue controlada con un baño termostático (LAUDA Alpha).



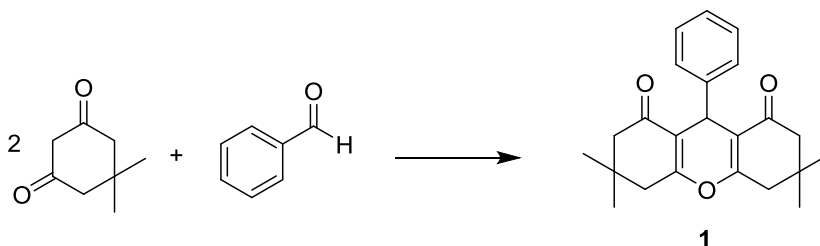


## 3. Sección experimental

### 3.1 Determinación de las condiciones óptimas para la síntesis de 1,8-Dioxo-octahidroantenos

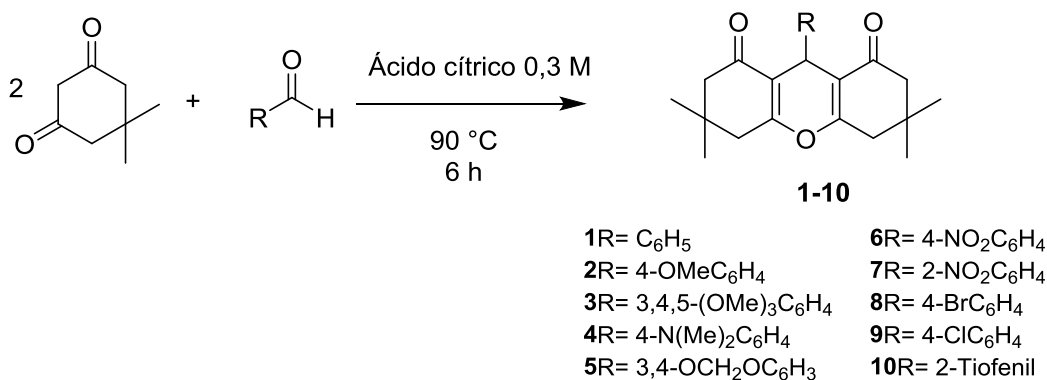
Con el fin de evaluar diferentes medios para desarrollar un procedimiento ambientalmente amigable para la síntesis de 1,8-dioxo-octahidroantenos, se evaluó la reacción entre dos equivalentes de 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (dimedona 1 mmol) y un equivalente de benzaldehído (0,5 mmol) (Esquema 9). Dichas cantidades se depositaron en un vial de 5mL equipado con un agitador magnético y 2mL del medio de reacción a evaluar, el vial se selló y se calentó entre 60 y 100 °C dependiendo del disolvente. La reacción se siguió por CCD y se suspendió el calentamiento para detener la reacción.

**Esquema 9.** Síntesis de **1** para determinar las mejores condiciones de reacción.



### 3.2 Síntesis de 1,8-Dioxo-octahidroantenos (1-10)

Metodología general. En un vial de 5mL equipado con un agitador magnético se adicionaron 2mL de solución de ácido cítrico 0,3M, dimedona (1 mmol) y el aldehído correspondiente (0,5 mmol). El vial se selló, se sometió a calentamiento a 90 °C durante 6 horas y después de completada la reacción se llevó a temperatura ambiente, se filtró el sólido obtenido y se lavó con agua o se recristalizó a partir de etanol.

**Esquema 10.** Síntesis de 1,8-dioxo-octahidroxantenos **1-10**.

### 3.2.1 9-Fenil-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona (1)

Partiendo de 53,1 mg (0,5 mmol) de benzaldehído y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un crudo de reacción que se filtró y lavó con agua destilada para dar un sólido blanco. 148.7 mg (0,42 mmol, 85%), p.f. 204-206 °C (lit. 203-204 °C).<sup>122</sup> **FT-IR:** cm<sup>-1</sup> 3062, 2957, 1661, 1625, 1491, 1468, 1362, 1200, 1165, 1141, 811, 743, 700. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,29 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, H-Ar), 7,21 (t, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 2H, H-Ar), 7,09 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 1H, H-Ar), 4,75 (s, 1H, CH), 2,46 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,23 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,16 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,10 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,98 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196,3; 162,2; 144,1; 128,4; 128,0; 126,4; 115,7; 50,8; 40,9; 32,20; 31,8; 29,3; 27,3. **HRMS (ESI-TOF):** m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) (351,1955) encontrado 351,1872 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 3.2.2 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-metoxifenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona (2)

Partiendo de 68,1 mg (0,5 mmol) de 4-metoxibenzaldehído y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un crudo de reacción que se filtró y lavó con agua destilada para dar un sólido blanco. 148.4 mg (0.39 mmol, 78%), p.f. 245-248 °C (lit. 242-243 °C).<sup>122</sup> **FT-IR:** cm<sup>-1</sup> 3078, 2859, 1679, 1665, 1607, 1511, 1462, 1359, 1261, 1195, 1139, 1034, 842. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,20 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H, H-Ar), 6,75 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H, H-Ar), 4,69 (s, 1H, CH), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,45 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,23 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H,

CH<sub>2</sub>), 2,16 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,10 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,99 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196,5; 162,0; 158,0; 136,5; 129,3; 115,8; 113,5; 55,1; 50,8; 40,9; 32,2; 31,0; 29,3; 27,3. **HRMS (ESI-TOF)**: m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> ([M+OH]<sup>-</sup>) (397,2015) encontrado 397,1945 ([M+OH]<sup>-</sup>).

### 3.2.3 3,3,6,6-Tetrametil-9-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (3)

Partiendo de 98,1 mg (0,5 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un crudo de reacción que se filtró y lavó con agua destilada para dar un sólido blanco. 182,9mg ( 0,41 mmol, 83%), p.f. 204-207 °C (lit. 205-208 °C).<sup>123</sup> **FT-IR**: cm<sup>-1</sup> 3070, 2983, 2955, 1667, 1625,1505, 1461, 1358, 1191, 1161, 1129, 1012, 840. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 6,51 (s, 2H, H-Ar), 4,71 (s, 1H, CH), 3,80 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,47 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,28 – 2,18 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,11 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1,03 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196,5; 162,3; 152,8; 139,7; 136,6; 115,6; 105,8; 60,7; 56,1; 50,8; 40,9; 32,2; 31,8; 29,4; 27,2. **HRMS (ESI-TOF)**: m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> ([M+OH]<sup>-</sup>) (457,2226) encontrado 457,2149 ([M+OH]<sup>-</sup>).

### 3.2.4 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-(dimetilamino)fenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (4)

Partiendo de 74,6 mg (0,5 mmol) de 4-dimetilaminobenzaldehído y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un crudo de reacción que se filtró y lavó con agua destilada para dar un sólido amarillo. 157,4 mg (0,40 mmol, 80%), p.f. 219-221 °C (lit. 224-226 °C).<sup>123</sup> **FT-IR**: cm<sup>-1</sup> 2962, 1660, 1622, 1518,1467, 1360, 1198, 1164,1138, 833. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,13 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 2H, H-Ar), 6,60 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 2H, H-Ar), 4,65 (s, 1H, CH), 2,86 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,44 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,22 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,16 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,09 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1,00 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196,7; 161,9; 149,19; 132,7; 129,0; 116,1; 112,5; 50,9; 41,0; 40,8; 32,3; 30,7; 29,4; 27,6. **MS (ESI-TOF)**: m/z calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) (394,2382) encontrado 394,2333 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 3.2.5 9-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona (5)

Partiendo de 75,1 mg (0,5 mmol) de piperonal y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un crudo de reacción que se filtró y lavó con agua destilada para dar un sólido blanco. 161,1 mg (0,41 mmol, 82%), p.f. 219-221 °C (lit. 224-225 °C).<sup>19</sup> **FT-IR:** cm<sup>-1</sup> 3150, 2958, 1664, 1625, 1502, 1439, 1361, 1200, 1036, 864, 816. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 6,80 (d, <sup>4</sup>*J* = 1,7 Hz, 1H, H-Ar), 6,74 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8,0, <sup>4</sup>*J* = 1,7 Hz, 1H, H-Ar), 6,65 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,0 Hz, 1H, H-Ar), 5,86 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,66 (s, 1H, CH), 2,45 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,24 (d, <sup>2</sup>*J* = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,18 (d, <sup>2</sup>*J* = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,10 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1,01 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196,5; 162,1; 147,3; 145,9; 138,3; 121,5; 115,7; 109,1; 107,9; 100,8; 50,8; 40,8; 32,2; 31,5; 29,2; 27,4. **HRMS (ESI-TOF):** m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> ([M+OH]<sup>+</sup>) (411,1813) encontrado 411,1743 ([M+OH]<sup>+</sup>).

### 3.2.6 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-nitrofenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona (6)

Partiendo de 75,6 mg (0,5 mmol) de 4-nitrobenzaldehído y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un sólido que se filtró y lavó con agua destilada para dar un sólido amarillo. 168,0 mg (0,42 mmol, 85%), p.f. 225-227 °C (lit. 224-226 °C).<sup>122</sup> **FT-IR:** cm<sup>-1</sup> 2961, 1662, 1618, 1515, 1469, 1362, 1345, 1201, 1167, 1139, 868. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8,09 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,8 Hz, 2H, H-Ar), 7,47 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,8 Hz, 2H, H-Ar), 4,81 (s, 1H, CH), 2,49 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,25 (d, <sup>2</sup>*J* = 16,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,16 (d, <sup>2</sup>*J* = 16,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,11 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,98 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196,4; 163,0; 151,6; 146,4; 129,4; 123,5; 114,5; 50,6; 40,8; 32,4; 32,3; 29,3; 27,3. **HRMS (ESI-TOF):** m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> ([M+OH]<sup>+</sup>) (412,1760) encontrado 412,1673 ([M+OH]<sup>+</sup>).

### 3.2.7 3,3,6,6-Tetrametil-9-(2-nitrofenil)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona (7)

Partiendo de 75,6 mg (0,5 mmol) de 2-nitrobenzaldehído 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y recristalizó a partir de etanol (96%) para dar un sólido amarillo. 154,1 mg (0,39 mmol, 78%), p.f. 258-261 °C (lit. 258-262 °C).<sup>123</sup> **FT-IR:** cm<sup>-1</sup> 3101, 3062, 2960, 1681, 1667, 1625, 1527, 1464, 1357, 1205, 1166, 1150, 861. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,75 (d, <sup>3</sup>*J* = 7,1 Hz, 1H, H-

Ar), 7,42 (t,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H, H-Ar), 7,35 (d,  $^3J = 7,0$  Hz, 1H, H-Ar), 7,26 – 7,21 (m, 1H, H-Ar), 5,52 (s, 1H, CH), 2,46 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,22 (d,  $^2J = 16,2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,15 (d,  $^2J = 16,2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,09 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,99 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196,4; 163,0; 149,8; 132,0; 127,2; 124,7; 114,2; 50,6; 40,8; 32,11; 28,98; 27,6. **HRMS (ESI-TOF)**: m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> ([M+OH]<sup>-</sup>) (412,1760) encontrado 412,1685 ([M+OH]<sup>-</sup>).

### 3.2.8 9-(4-Bromofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (8)

Partiendo de 92,5 mg (0,5 mmol) de 4-bromobenzaldehído y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un sólido que se filtró y lavó con agua destilada para dar un sólido blanco. 180,2 mg (0,42 mmol, 84 %), p.f. 228-230 °C (lit. 231-233 °C).<sup>124</sup> **FT-IR**: cm<sup>-1</sup> 2952, 2875, 1678, 1661, 1624, 1468, 1361, 1198, 1007, 840. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,33 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H, H-Ar), 7,17 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H, H-Ar), 4,69 (s, 1H, CH), 2,46 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,23 (d,  $^2J = 16,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,16 (d,  $^2J = 16,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,10 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,98 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196,2; 162,4; 143,2; 131,1; 130,2; 120,2; 115,2; 50,7; 40,9; 32,2; 31,6; 29,3; 27,3. **HRMS (ESI-TOF)**: m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>3</sub> ([M+OH]<sup>-</sup>) (445,1020) encontrado 445,0910 ([M+OH]<sup>-</sup>).

### 3.2.9 9-(4-Clorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (9)

Partiendo de 70,2 mg (0,5 mmol) de 4-clorobenzaldehído y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un sólido que se filtró y lavó con agua destilada para dar un sólido blanco. 159,5 mg (0,41 mmol, 0,83 %), p.f. 230-232 °C (lit. 228-229 °C).<sup>122</sup> **FT-IR**: cm<sup>-1</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,23 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H, H-Ar), 7,18 (d,  $^3J = 8,5$  Hz, 2H, H-Ar), 4,71 (s, 1H, CH), 2,46 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,23 (d,  $^2J = 16,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,16 (d,  $^2J = 16,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,10 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,98 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 196,3; 162,4; 142,7; 132,0; 129,8; 128,2; 115,3; 50,7; 40,8; 32,2; 31,5; 29,3; 27,3. **HRMS (ESI-TOF)**: m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) (385,1570) encontrado 385,1501 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 3.2.10 3,3,6,6-Tetrametil-9-(tiofen-2-il)-3,4,5,6,7,9-hexahidro-1H-xanteno-1,8(2H)-diona (10)

Partiendo de 56,1 mg (0,5 mmol) de tiofen-2-carbaldehído y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y recristalizó a partir de etanol (96%) para dar un sólido rojo pálido. 130,1 mg (0,37 mmol, 73%) del producto (10), p.f. 163-165 °C (lit. 159-161 °C).<sup>124</sup> **FT-IR:**  $\text{cm}^{-1}$  2952, 1679, 1661, 1625, 1469, 1361, 1198, 1013, 852. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 7,03 (d,  $^3J = 5,1$  Hz, 1H, H-Ar), 6,96 (d,  $^3J = 3,4$  Hz, 1H, H-Ar), 6,83 (dd,  $^3J = 5,1, 3,5$  Hz, 1H, H-Ar), 5,14 (s, 1H, CH), 2,45 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,26 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,10 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 196,4; 162,7; 148,1; 126,8; 125,4; 123,4; 115,2; 50,7; 40,8; 32,2; 29,4; 27,4; 26,4. **HRMS (ESI-TOF):** m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S ([M+OH]<sup>+</sup>) (373,1474) encontrado 373,1402 ([M+OH]<sup>+</sup>).

### 3.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Para la construcción del diagrama se prepararon 11 mezclas (aprox. 500 mg) variando la relación molar de los componentes triturados previamente (acetato de sodio trihidratado/urea: 1/0; 0,8/0,2; 0,4/0,6; 0,5/0,5; 0,4/0,6; 0,3/0,7; 0,2/0,8; 0,15/0,85; 0,1/0,9; 0,05/0,95; 0/1). Cada mezcla fue triturada en un mortero de ágata con pistilo hasta obtener un polvo fino. Posteriormente se sometieron a calentamiento lento dentro de viales de vidrio cerrados hasta obtener una mezcla líquida uniforme, las mezclas se enfriaron a temperatura ambiente y fueron trituradas nuevamente. Para cada medida se pesaron entre 9-11 mg de muestra en un crisol de aluminio de 40  $\mu\text{L}$  el cual se selló. La medida de DSC se realizó desde 10°C hasta 140°C a una velocidad de calentamiento de 1 °C/min con un flujo constante de nitrógeno 50 mL/min.

### 3.4 Análisis Termogravimétrico (TGA)

Se tomó una muestra de aproximadamente 14 mg de la composición eutéctica del DES que se depositó en un crisol de alúmina de 70  $\mu\text{L}$  al cual se le realizó la medida de TGA. La rampa de calentamiento empleada fue de 2 °C/min con un flujo de aire seco de 40 mL/min y desde temperatura ambiente hasta 240 °C. La medida se realizó con los mismos parámetros utilizando un flujo de nitrógeno de 40 mL/min.

## **3.5 Propiedades fisicoquímicas del DES**

### **3.5.1 Densidad de DES en función de la temperatura**

La determinación de la densidad del DES en función de la temperatura se llevó a cabo por picnometría. Una muestra de 20 g del DES se depositó en un vaso de precipitado que se calentó en un baño termostático a 35 °C hasta alcanzar la fusión de los componente y lograr un líquido homogéneo, el cual se adicionó a un picnómetro que permaneció en el baño termostático durante 20 minutos para asegurar el equilibrio de temperatura y se peso el picnómetro. Esta medida se realizó cada 5 °C desde 35 °C hasta 75 °C y se realizó la corrección respectiva con el picnómetro vació a las temperaturas de trabajo.

### **3.5.2 Índice de refracción del DES en función de la temperatura**

Una muestra de 4 g del DES se depositó en un vaso de precipitado que se calentó en un baño termostático a 35 °C hasta alcanzar la fusión de los componente y lograr un líquido homogéneo. Se adicionaron tres gotas de la muestra sobre un refractómetro acoplado a un baño termostático a 35 °C y se determino el índice de refracción. Las medidas se realizaron cada 5 °C desde 35 °C hasta 80 °C

### **3.5.3 pH del DES en función de la temperatura**

Una muestra de 10 g del DES se depositó en un vaso de precipitado que se calentó en un baño termostático a 35 °C hasta alcanzar la fusión de los componente y lograr un líquido homogéneo dentro del cual se depositó el sensor de pH y el sensor de temperatura. Se realizó la medida de pH cada 5 °C desde 35 °C hasta 80 °C.

### **3.5.4 Viscosidad del DES en función de la temperatura**

Una muestra de 15 g del DES se depositó en un vaso de precipitado que se calentó en un baño termostático a 35 °C hasta alcanzar la fusión de los componente y lograr un líquido homogéneo que se depositó dentro del viscosímetro que se encontraba en un

baño termostático a 35 °C. La medida del tiempo que tarda el líquido en bajar entre las marcas del viscosímetro se realizó cinco veces para cada temperatura desde 35 °C hasta 75 °C cada 5 °C.

### **3.5.5 Conductividad del DES en función de la temperatura**

Una muestra de 15 g del DES se depositó en un vaso de precipitado que se calentó en un baño termostático a 35 °C hasta alcanzar la fusión de los componente y lograr un líquido homogéneo dentro del cual se depositó el sensor de conductividad. Las medidas de conductividad se registraron desde 35 °C hasta 80 °C con intervalos de 5°C.

## **3.6 Evaluación del uso de la mezcla eutéctica acetato de sodio trihidratado/urea en la síntesis de la 4-(4-clorofenil)-7,7-dimetil-4,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,5(1*H*,6*H*)-diona (D1).**

En un vial de 5 mL equipado con un agitador magnético se depositaron 1,50 g de mezcla acetato de sodio trihidratado y urea (4:6 relación molar), la mezcla se sometió a calentamiento a 40°C hasta obtener un líquido incoloro uniforme al cual se adicionó 70,9 mg de dimedona (0,5 mmol), 70,2 mg de 4-clorobenzaldehído (0,5 mmol) y 30,0 mg urea (0,5 mmol). El sistema se selló y se sometió a calentamiento a 90°C por un periodo de 6h (el progreso de la reacción se monitoreó por CCD). La reacción se detuvo por adición de agua, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol para dar lugar al producto.

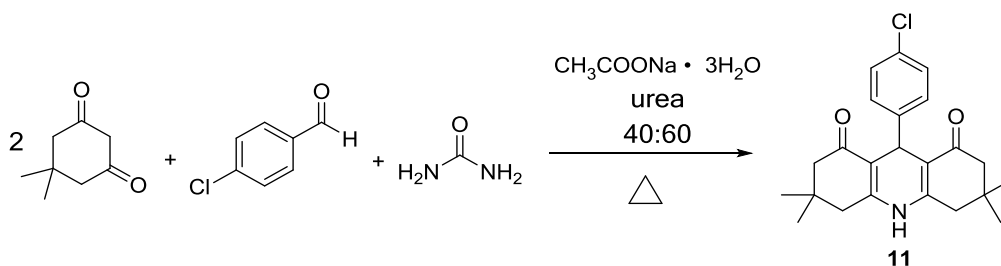
## **3.7 Determinación de las condiciones optimas para la síntesis de decahidroacridin-1,8-dionas**

Con el fin de evaluar y determinar las mejores condiciones al emplear un DES compuesto por acetato de sodio trihidratado y urea (composición eutéctica 4:6 relación molar) como medio de reacción para la síntesis de decahidroacridin-1,8-dionas, se evaluó la reacción entre dos equivalentes de 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (dimedona), un equivalente



de 4-clorobenzaldehído y un equivalente de urea (Esquema 11). Para esto 1,50 g del DES acetato de sodio trihidratado y urea (4:6) se depositaron en un vial de 5 mL equipado con un agitador magnético, se sometió a calentamiento a 40 °C hasta obtener un líquido incoloro uniforme, al cual se adicionó dimedona (1 mmol), el aldehído correspondiente (0,5 mmol) y urea (0,5 mmol). El sistema se selló y se evaluó el efecto de la temperatura (60°C y 100°C) y el tiempo de reacción (1h, 4h, 6h, 8h) sobre la formación del producto deseado. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD, y al finalizar la reacción se detuvo por adición de agua, se dejó enfriar a temperatura ambiente obteniendo un sólido que fue lavado con agua y recristalizado a partir de una mezcla etanol: agua 1:2.

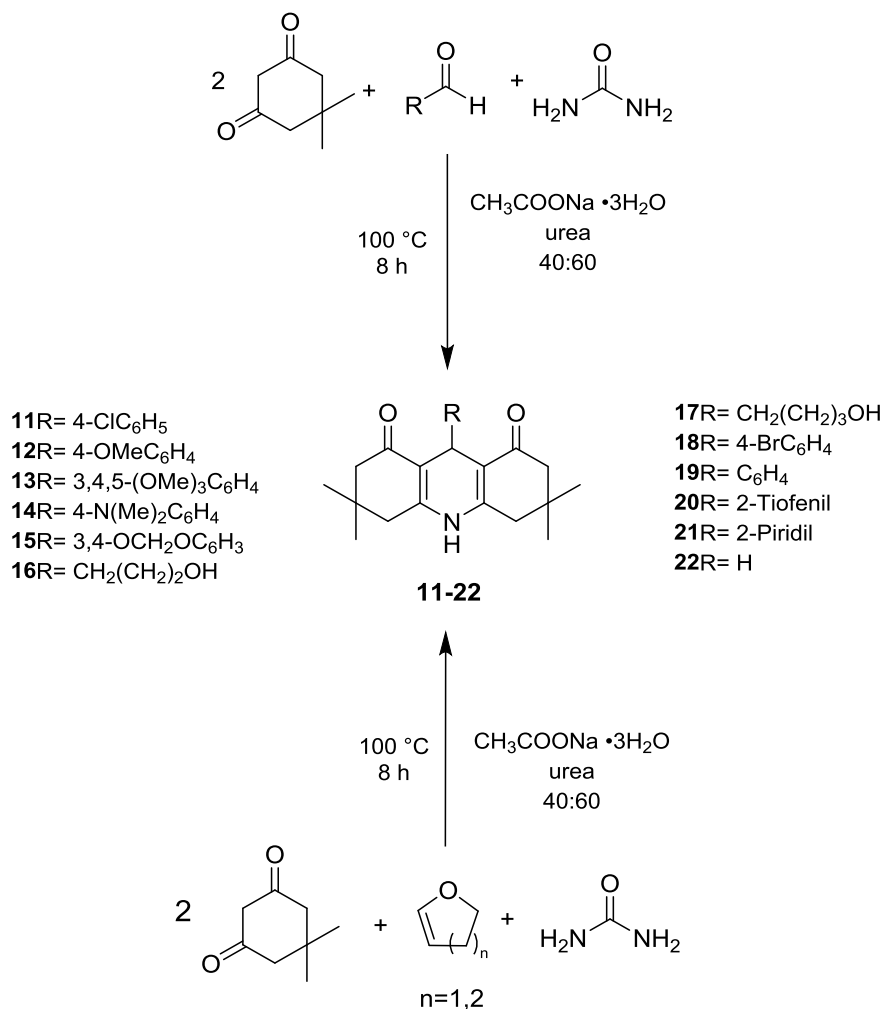
**Esquema 11.** Síntesis de **11** para determinar las mejores condiciones de reacción.



### 3.8 Síntesis de decahidroacridin-1,8-dionas 11-22

Metodología general. En un vial de 5 mL equipado con un agitador magnético se depositaron 1,50 g de mezcla acetato de sodio trihidratado y urea (4:6 relación molar), la mezcla se sometió a calentamiento a 40°C hasta obtener un líquido incoloro uniforme y posteriormente se adicionó dimedona (1 mmol), el aldehído correspondiente (0,5 mmol) y urea (0,5 mmol). El sistema se selló y se calentó a 100°C por un periodo de 8h (el progreso de la reacción se monitoreó por CCD), la reacción se detuvo por adición de agua, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua destilada y se recristalizó a partir de una mezcla etanol agua 1:2 para dar lugar al producto puro.

Esquema 12. Síntesis de decahidroacridin-1,8-dionas **11-22** .



### 3.8.1 9-(4-Clorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona (**11**)

Partiendo de 70,2 mg (0,5 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido amarillo. 145,9 mg (0,38 mmol, 76%) del producto (**11**), p.f. 298-300 °C (lit. 297-299 °C).<sup>114</sup> **FT-IR:** cm<sup>-1</sup> 3278, 3171, 3053, 2957, 1649, 1609, 1489, 1365, 1220, 1155, 843. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,35 (s, 1H, NH), 7,28 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 2H, H-Ar), 7,15 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 2H, H-Ar), 5,05 (s, 1H, CH), 2,33 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,24 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,15 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,07 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0,95 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 195,6; 148,7;

145,0; 131,6; 129,5; 128,1; 113,2; 50,7; 40,9; 33,3; 32,7; 29,5; 27,1. **Anal. Calc.** para  $C_{23}H_{26}ClNO_2$  (%): C: 71,96; H: 6,83; Cl: 9,23; N: 3,65. Encontrado (%): C: 71,99; H: 6,81; N: 3,63.

### 3.8.2 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-metoxifenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona (12)

Partiendo de 68,1 mg (0,5 mmol) de 4-metoxibenzaldehído, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido amarillo. 145,3 mg (0,38 mmol, 76%) del producto (**12**), p.f. 270-273°C (lit. 272-274 °C).<sup>114</sup> **FT-IR:**  $cm^{-1}$  3275, 3208, 2959, 1673, 1604, 1508, 1481, 1366, 1263, 1223, 1146, 1031, 835. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 7,93 (s, 1H, NH), 7,26 (s, 2H, H-Ar), 6,74 (s, 2H, H-Ar), 5,06 (s, 1H, CH), 3,69 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2,26 - 2,14 (m, 8H,  $4CH_2$ ), 1,08 (s, 6H,  $2CH_3$ ), 0,97 (s, 6H,  $2CH_3$ ). **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 196,0; 157,7; 149,0; 139,2; 128,9; 113,4; 113,3; 55,0; 50,9; 40,7; 32,8; 32,6; 29,6; 27,1. **Anal. Calc.** para  $C_{24}H_{29}NO_3$  (%): C: 75,96; H: 7,70; N: 3,69; O: 12,65. Encontrado (%): C: 74,97; H: 7,63; N: 3,87.

### 3.8.3 3,3,6,6-Tetrametil-9-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona (13)

Partiendo de 98,1 mg (0,5 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido amarillo. 136,1 mg (0,36 mmol, 72%) del producto (**13**), p.f. 258-261 °C. **FT-IR:**  $cm^{-1}$  3225, 2949, 1643, 1591, 1470, 1363, 1232, 1217, 1142, 1122, 1007, 862. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ (ppm): 9,29 (s, 1H, NH), 6,42 (s, 2H, H-Ar), 4,79 (s, 1H, CH), 3,65 (s, 6H,  $2OCH_3$ ), 3,57 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2,45 (d,  $^2J = 17,0$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2,33 (d,  $^2J = 17,1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2,19 (d,  $^2J = 16,1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2,03 (d,  $^2J = 16,1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 1,02 (s, 6H,  $2CH_3$ ), 0,91 (s, 6H,  $2CH_3$ ). **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ (ppm): 195,00; 152,64; 149,90; 143,24; 136,00; 111,73; 105,41; 60,35; 56,11; 50,75; 33,09; 32,59; 29,60; 26,84. **Anal. Calc.** para  $C_{26}H_{33}NO_5$  (%): C: 71,05; H: 7,57; N: 3,19; O: 18,20. Encontrado (%): C: 70,81; H: 7,64; N: 3,56.

### 3.8.4 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-(dimetilamino)fenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona (14)

Partiendo de 74,6 mg (0,5 mmol) de 4-dimetilaminobenzaldehído, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido amarillo. 126,2 mg (0,32 mmol, 64%) del producto (**14**), p.f. 264-266 °C (lit. 263-265 °C).<sup>119</sup> **FT-IR:**  $\text{cm}^{-1}$  3277, 3180, 3065, 2957, 1647, 1603, 1491, 1364, 1221, 1143, 824. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 7,67 (s, 1H, NH), 7,18 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H, H-Ar), 6,57 (d,  $^3J = 8,1$  Hz, 2H, H-Ar), 4,99 (s, 1H, CH), 2,81 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,28 – 2,09 (m, 8H,  $4\text{CH}_2$ ), 1,05 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 0,95 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 196,0; 148,8; 148,5; 128,6; 113,6; 113,6; 112,4; 51,0; 40,7; 40,6; 32,6; 32,4; 29, 6; 27,2. **Anal. Calc.** para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$  (%): C: 76,49; H: 8,22; N: 7,14; O: 8,15. Encontrado (%): C: 76,07; H: 8,24; N: 7,32.

### 3.8.5 9-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona (15)

Partiendo de 75,1 mg (0,5 mmol) de piperonal, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido amarillo. 160,2mg (0,41 mmol, 81%) del producto (**15**), p.f. >300°C (lit. >300°C).<sup>114</sup> **FT-IR:**  $\text{cm}^{-1}$  3271, 3202, 3071, 2959, 1643, 1604, 1481, 1367,5 1223, 1038. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm):  $\delta$  6,84 (s, 1H, H-Ar), 6,78 (d,  $^3J = 7,9$  Hz, 1H, H-Ar), 6,73 (s, 1H, NH), 6,63 (d,  $^3J = 7,9$  Hz, 1H, H-Ar), 5,83 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4,99 (s, 1H, CH), 2,39 – 2,15 (m, 8H,  $4\text{CH}_2$ ), 1,08 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 0,99 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 195,6; 147,9; 147,2; 145,6; 140,8; 121,1; 113,7; 108,9; 107,8; 100,6; 50,8; 41,1; 33,3; 32, 7; 29,5; 27,3. **Anal. Calc.** para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (%): C: 73,26; H: 6,92; N: 3,56; O: 16,26. Encontrado (%): C: 73,24; H: 6,92; N: 3,58; O: 17,40.

### 3.8.6 9-(3-Hidroxipropil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona (16)

Partiendo de 35,1 mg (0,5 mmol) de 2,3-dihidrofurano, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido amarillo. 124,7 mg (0,38 mmol, 75%) del producto (**16**), p.f. 282-285 °C. **FT-IR:**  $\text{cm}^{-1}$  3462, 3261, 3196, 2953, 1616, 1481, 1383, 1227, 1142, 1063. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 9,03 (s, 1H, NH), 4,25 (m, 1H, CH), 3,80 (s,

1H, OH), 3,22 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,36 (d, <sup>2</sup>J = 17,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,23 (d, <sup>2</sup>J = 17,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,17 (d, <sup>2</sup>J = 16,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,07 (d, <sup>2</sup>J = 16,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,21 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,01 (s, 12H, 4CH<sub>3</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 195,2; 150,8; 111,0; 61,8; 50,9; 32,4; 31,8; 29,8; 29,1; 27,0; 26,5. **Anal. Calc.** para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (%): C: 72,47; H: 8,82; N: 4,23; O: 14,48. Encontrado (%): C: 71,71; H: 8,79; N: 4,53.

### 3.8.7 9-(3-Hidroxibutill)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona (17)

Partiendo de 42,1 mg (0,5 mmol) de 3,4-dihidro-2H-pirano, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recrystalizó para dar un sólido amarillo. 123,8 mg (0,36 mmol, 72%) del producto (17), p.f. 246-248 °C. **FT-IR:** cm<sup>-1</sup> 3460, 3283, 2931, 1608, 1474, 1383, 1223, 1142, 1068. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 9,01 (s, 1H, NH), 4,22 (t, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz, 1H, CH), 3,79 (s, 1H, OH), 3,29 – 3,22 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,35 (d, <sup>2</sup>J = 17,0 Hz, 2H), 2,23 (d, <sup>2</sup>J = 17,2 Hz, 2H), 2,17 (d, <sup>2</sup>J = 16,0 Hz, 2H), 2,07 (d, <sup>2</sup>J = 16,0 Hz, 2H), 1,25 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,01 (m, 14H, 4CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 195,2; 150,8; 111,1; 61,2; 50,9; 35,4; 33,5; 32,4 29,8; 26,9; 26,7; 21,7. **Anal. Calc.** para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> (%): C: 73,01; H: 9,04; N: 4,05; O: 13,89. Encontrado (%): C: 72,53; H: 9,07; N: 4,46.

### 3.8.8 9-(4-Bromofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona (18)

Partiendo de 92,5 mg (0,5 mmol) de 4-bromobenzaldehído y 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recrystalizó para dar un sólido amarillo. 154,5 mg (0,36mmol, 72%) del producto (18), p.f. 299-300 °C (lit. 300 °C).<sup>114</sup> **FT-IR:** cm<sup>-1</sup> 3277, 3175, 2957, 1645, 1608, 1487, 1366, 1221, 1146, 1012, 843. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,31 (d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, 2H, H-Ar); 7,21 (d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 7,00 (s, 1H, NH); 5,03 (s, 1H, CH); 2,34 (d, <sup>2</sup>J = 16,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,24 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,15 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,08 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 0,96 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 195,6; 148,6; 145,6; 131,2; 130,0; 119,9; 113,3; 50,8; 41,2; 33,6; 32,8; 29,6; 27,3. **Anal. Calc.** para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>2</sub> (%): C: 64,49; H: 6,12; Br: 18,65 N: 3,27; O: 7,47. Encontrado (%): C: 63,82; H: 6,11; N: 3,44.

### 3.8.9 9-Fenil-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2*H*,5*H*)-diona (19)

Partiendo de 53,1 mg (0,5 mmol) de benzaldehído, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido amarillo. 118,7 mg (0,34 mmol, 68%) del producto (19), p.f. °C 191-193 (lit. 190-192°C).<sup>119</sup> **FT-IR:**  $\text{cm}^{-1}$  3281, 3213, 3064, 2955, 1638, 1605, 1479, 1367, 1217, 1140, 700. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 7,59 (s, 1H, NH), 7,33 (d,  $^3J = 7,5$  Hz, 2H, H-Ar), 7,18 (t,  $^3J = 7,3$  Hz, 2H, H-Ar), 7,06 (t,  $^3J = 7,1$  Hz, 1H, H-Ar), 5,09 (s, 1H, CH), 2,32 (d,  $^2J = 16,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,24 (d,  $^2J = 16,8$  Hz, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2,15 (d,  $^2J = 16,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,07 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 0,95 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ) **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 195,9; 149,0; 146,6; 128,0; 128,0; 126,0; 113,3; 50,9; 40,8; 33,6; 32,6; 29,5; 27,1. **Anal. Calc.** para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2$  (%): C, 79,05; H, 7,79; N, 4,01; O, 9,16. Encontrado (%): C, 78,85; H, 7,83; N, 3,84.

### 3.8.10 3,3,6,6-Tetrametil-9-(tiofen-2-il)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2*H*,5*H*)-diona (20)

Partiendo de 56,1 mg (0,5 mmol) de tiofen-2-carbaldehído, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido blanco. 132,3 mg (0,37 mmol, 74%) del producto (20), p.f. >300 °C (lit. >300 °C).<sup>114</sup> **FT-IR:**  $\text{cm}^{-1}$  3277, 3211, 1638, 1605, 1479, 1371, 1217, 1140, 716. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 9,43 (s, 1H, NH), 7,13 (d,  $^3J = 4,9$  Hz, 1H, H-Ar), 6,79 (t,  $^3J = 4,10$  Hz, 1H, H-Ar), 6,65 (d,  $^3J = 2,6$  Hz, 1H, H-Ar), 5,14 (s, 1H, CH), 2,44 (d,  $^2J = 17,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,32 (d,  $^2J = 17,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,21 (d,  $^2J = 16,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,07 (d,  $^2J = 16,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,02 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 0,94 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 194,2; 150,9; 149,5; 126,1; 123,0; 122,7; 110,8; 50,1; 39,5; 32,0; 29,1; 27,2; 26,4. **Anal. Calc.** para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$  (%): C, 70,95; H, 7,09; N, 3,94; O, 9,00; S, 9,02. Encontrado (%): C, 70,22; H, 7,10; N, 4,22; S, 9,11.

### 3.8.11 3,3,6,6-Tetrametil-9-(piridin-2-il)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2*H*,5*H*)-diona (21)

Partiendo de 53,5 mg (0,5 mmol) de piridin-2-carbaldehído, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido rojo. 113,3 mg (0,32 mmol, 65%) del

producto (**21**), p.f. >300 °C (lit. >300 °C).<sup>114</sup> **FT-IR:**  $\text{cm}^{-1}$  3281, 3211, 2957, 1624, 1605, 1479, 1367, 1217, 1140, 746. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 8,39 (d,  $^3J = 4,1$  Hz, 1H, H-Ar), 7,59 (d,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H, H-Ar), 7,53 (t,  $^3J = 7,3$  Hz, 1H, H-Ar), 7,01 – 6,95 (m, 1H, H-Ar), 6,91 (s, 1H, NH), 5,21 (s, 1H, CH), 2,38-2,11 (m, 8H, 2 $\text{CH}_2$ ), 1,07 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 0,98 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 195,8; 163,8; 149,3; 148,7; 135,9; 124,5; 121,3; 112,5; 50,9; 41,3; 36,7; 32,9; 29,6; 27,2. **Anal. Calc.** para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  (%): C: 75,40; H: 7,48; N: 7,99; O: 9,13. Encontrado (%): C: 74,57; H: 7,54; N: 8,09.

### 3.8.12 3,3,6,6-Tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona (**22**)

Partiendo de 15,0 mg (0,5 mmol) de formaldehído, 140,2 mg (1 mmol) de dimedona y 30,0 mg (0,5 mmol) de urea se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua destilada y se recristalizó para dar un sólido verde claro. 105,4 mg (0,39 mmol, 77%) del producto (**22**), p.f. 150-152°C (lit. 156°C).<sup>125</sup> **FT-IR:**  $\text{cm}^{-1}$  2955, 1691, 1587, 1462, 1419, 1236, 1120. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 8,86 (s, 1H, NH), 2,82 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,24 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 2,13 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 0,99 (s, 12H, 4 $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm): 194,9; 150,1; 107,2; 50,0; 39,6; 32,0; 27,9; 18,4. **Anal. Calc.** para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  (%): C: 74,69; H: 8,48; N: 5,12; O: 11,70. Encontrado (%): C: 73,80; H: 8,34; N: 5,39.





## 4. Resultados y discusión

La búsqueda de metodologías alternativas que permitan superar las limitaciones de los procedimientos tradicionales, sobre todo el uso de disolventes perjudiciales para el medio ambiente y la salud resulta de amplio interés para la química verde y la síntesis orgánica. En este sentido y a pesar de que existen diferentes metodologías para la obtención de octahidroantenos, dihidropiridimidinas y acridindionas, continuamente se estudian diferentes solventes como medios de reacción que resulten benéficos para el medio ambiente. Dando continuidad a la línea de investigación en química verde del grupo de investigación en macromoléculas en este trabajo se resalta el gran potencial del agua y los DESs como medio de reacción al presentar la obtención de octahidroantenos empleando una solución acuosa de ácido cítrico como medio de reacción, y de forma similar se presenta una novedosa metodología utilizando un DES de acetato de sodio trihidratado / urea para la síntesis de acridindionas.

### 4.1 Síntesis de 1,8-dioxo-octahidroantenos

#### 4.1.1 Condiciones óptimas para la síntesis de 1,8-dioxo-octahidroantenos

Con el fin de evaluar diferentes medios de reacción para desarrollar un procedimiento ambientalmente amigable para la síntesis de 1,8-dioxo-octahidroantenos, se estudió la reacción entre 2 equivalentes de dimedona y un equivalente de benzaldehído utilizando diferentes medios de reacción (Tabla 1). Se observa que al utilizar solventes convencionales o incluso agua, no se logra la obtención del xanteno **1** y únicamente es posible obtener la tetracetona **T1** (Tabla 1 entradas 1 a 5). El empleo de acetonitrilo o dimetilsulfóxido conduce a la formación de **T1** en bajos rendimientos (Tabla 1 entrada 2 y 4), mientras que al utilizar etanol, THF o agua se da lugar a **T1** en mayores rendimientos (Tabla 1 entrada 1,3 y 5). Estos resultados se pueden explicar debido a que el etanol, el THF y el agua pueden promover la enolización de la dimedona al formar puentes de

hidrógeno con el OH de el enol, lo que aumenta su carácter nucleofílico y beneficia el ataque de la dimedona al benzaldehído. Adicionalmente, los solventes próticos (etanol y agua) incrementan el carácter electrofílico del benzaldehído al formar puentes de hidrógeno con el oxígeno del grupo carbonilo.

**Tabla 1.** Uso de distintos medios de reacción en la síntesis de **1**\*.

Entrada		T (°C)	Tiempo(h)	Solvente	Rendimiento (%)	
					<b>T1</b>	<b>1</b>
1	2	70	6	EtOH	78	----
2	2	70	6	CH <sub>3</sub> CN	10	----
3	2	60	6	THF	80	----
4	2	100	6	DMSO	15	----
5	2	80	6	H <sub>2</sub> O	75	----
6	2	100	6	Ácido acético	----	65
7	2	100	8	Ácido acético 50%	----	58
8	2	90	6	Ácido oxálico 0,3M	----	77
9	2	90	6	Ácido succínico 0,3M	----	80
10	2	90	6	Ácido tartárico 0,3M	----	78
11	2	90	6	Ácido cítrico 0,3M	----	85
12	2	90	8	Ácido cítrico 0,15M	20	50
13	2	90	6	zumo de limón	---	86

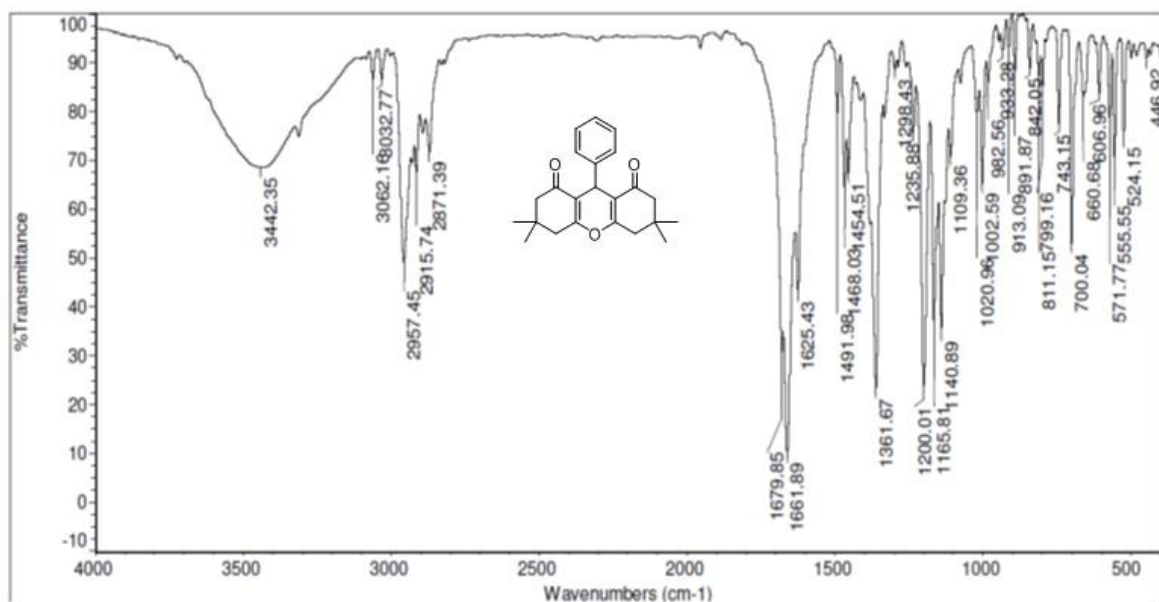
\* Condiciones de reacción: 0,5 mmol de benzaldehído, 1 mmol de dimedona, solvente: 2 mL

Es conocido que los octahidroxantenos se pueden obtener a partir de la ciclación intramolecular de la tetracetona promovida por catálisis ácida, y por esta razón se emplearon diferentes ácidos carboxílicos de origen natural como una alternativa ecológica para llevar a cabo la reacción (Tabla 1 entradas 6 a 12). El ácido acético permitió la obtención del xanteno **1** con un 65% de rendimiento, pero al disminuir su concentración al 50% en agua el rendimiento cayó al 58%. Sin embargo, al utilizar una

solución 0,3 M de otros ácidos orgánicos (succínico, oxálico, tartárico, cítrico) se consiguen rendimientos superiores al 75% de **1** sin detectarse la tetracetona intermediaria **T1** (CCD) (Tabla 1 entradas 8-11). De este grupo de soluciones el ácido cítrico proporciona el mejor resultado con un rendimiento del 85%, pero al disminuir la concentración en 0,15 M sin variar el tiempo de reacción, se reduce el rendimiento y se detecta presencia de **T1** lo que indica que no existe la carga catalítica suficiente para completar la ciclación (Tabla 1 entrada 12). Conociendo que la concentración de ácido cítrico en el zumo de limón puede ser cercana a 0,3 M<sup>126</sup> se decidió emplear éste como medio de reacción obteniendo buenos rendimientos (Tabla 1 entrada 13).

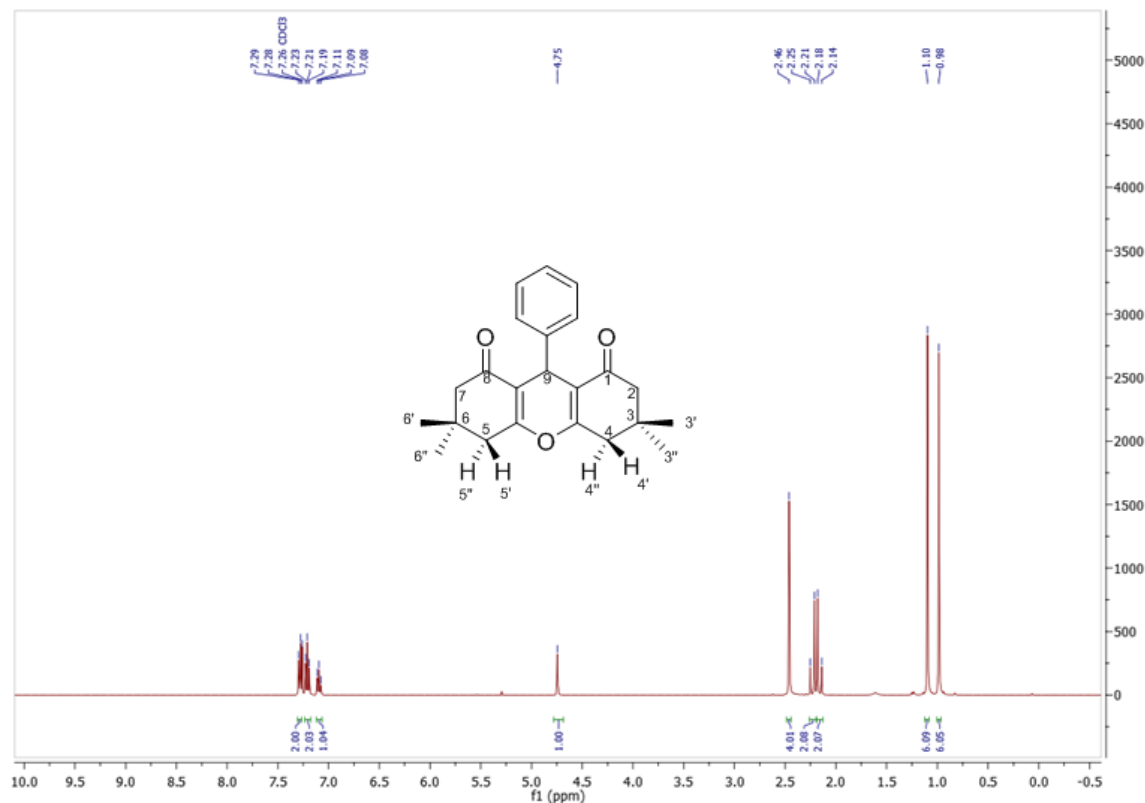
La presencia del 1,8-dioxo-octahidroanteno **1** como producto de la reacción se confirma por su punto de fusión de 204-206 °C que concuerda con el reportado de 203-204 °C.<sup>122</sup> En el espectro IR (Figura 9) se presentan bandas de estiramiento =C-H aromático a 3062 y 3032 cm<sup>-1</sup>, también se observan bandas estiramiento C-H de metilo y metileno a 2957 y 2871 cm<sup>-1</sup>. A 1680 cm<sup>-1</sup> se presenta la banda para estiramiento C=O, a 1662 cm<sup>-1</sup> se muestra el estiramiento C=C, en 1468 y 1454 cm<sup>-1</sup> se observan dos señales que se asignan a flexiones H-C-H asimétricas, y también se presenta una señal intensa en 1362 cm<sup>-1</sup> para la flexión simétrica H-C-H de metilo. Adicionalmente se exhibe una señal intensa 1200 cm<sup>-1</sup> característica para el estiramiento C-O.

**Figura 9.** Espectro IR de **1**.



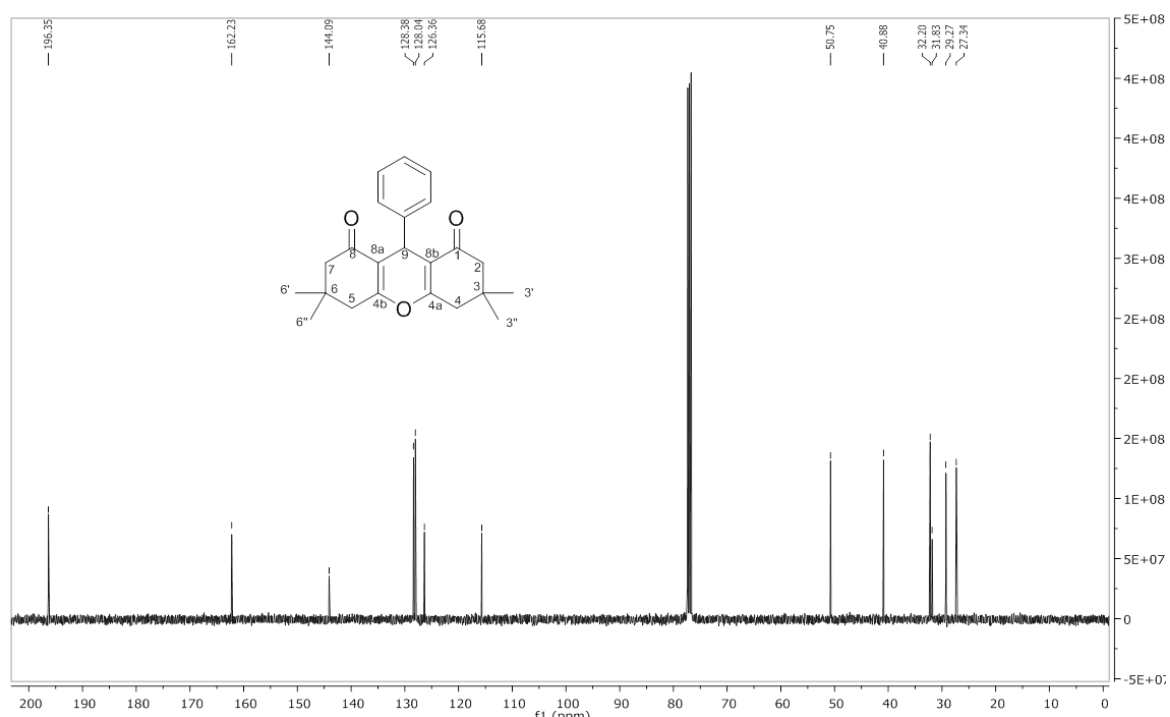
El espectro  $^1\text{H}$  RMN de **1** (Figura 10) muestra 9 grupos de señales que integran para 26 protones. Debido a la conformación del anillo,<sup>127</sup> los metilos en un mismo carbono presentan diferentes ambientes químicos y no son equivalentes, pero por la simetría de la molécula se presentan dos singletes a 0,98 (H3', H6') y 1,10 (H3'', H6'') ppm cada uno integrando para 6 protones correspondiente a los dos tipos de metilos que se encuentran en la molécula. La señales entre 2,16 (H4', H5') y 2,23 (H4'', H5'') ppm corresponde a los dos metilenos en la posición 4 y 5 cuyos protones geminales no son equivalentes y por esto se presentan dos dobletes con constante de acoplamiento de 16,3 Hz.<sup>127</sup> El singlete a 2,46 ppm corresponde a 4 protones de los metilenos en la posición 2 y 7. La señal a 4,75 ppm pertenece al hidrógeno del metino en posición 9, mientras que las señales que aparecen entre 7,29 y 7,08 ppm corresponden a los 5 protones del anillo aromático.

**Figura 10.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN de **1** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

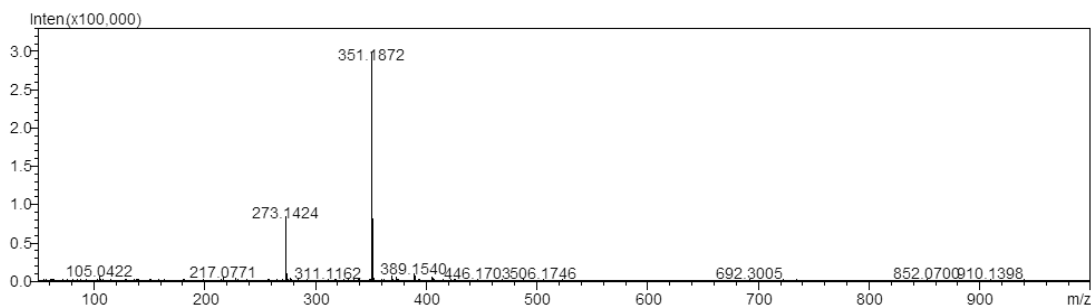


El espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de **1** (Figura 11) presenta 13 señales que concuerdan con el número de carbonos esperado. De este espectro se destaca la señal más desplazada a campo bajo a 196,4 ppm correspondiente a los carbonos carbonílicos presentes en la estructura. A campo más alto se presenta una señal a 162,2 ppm para el carbono  $\text{sp}^2$  (C4a,b) unido a él oxígeno del anillo central, las señales entre 144,1 y 126,4 corresponden a los carbonos aromáticos mientras que la señal a 115,7 ppm corresponde a los carbonos  $\text{sp}^2$  del anillo piránico cercanos al grupo carbonilo (C8a,b). La señal de 50,8 ppm pertenece a los grupos metilenos adyacentes al carbonilo (C2, C7) y la señal a 40,9 ppm corresponde a los metilenos (C4, C5) respectivamente. La señal menos intensa en esta zona a 31,8 ppm se debe al metino y finalmente las señales de 29,3 y 27,3 ppm pertenecen a los dos tipos de metilos que posee la molécula.

**Figura 11.** Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de **1** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

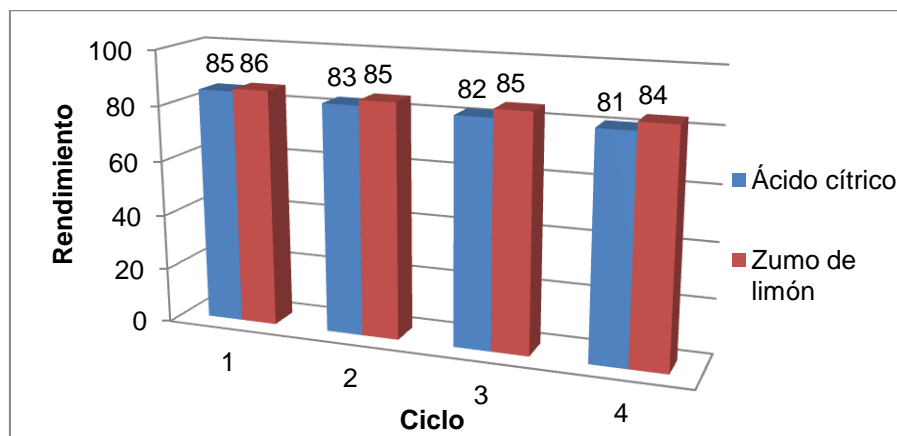


El espectro de masas de alta resolución permite identificar dos iones correspondientes al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$  con una relación  $m/z$  351,1872 y el ión  $[\text{M}-77]^+$  que corresponde a la pérdida de grupo fenilo y presenta una relación  $m/z = 273,1424$  (Figura 12).

**Figura 12.** Espectro de masas de alta resolución en modo positivo de **1**.

### 4.1.2 Reusabilidad del medio de reacción


Para determinar si el medio de reacción era reutilizable se procedió a llevar a cabo la reacción para la obtención de **1a** con las mejores condiciones tanto con la solución de ácido cítrico como con zumo de limón. Al finalizar la reacción se enfrió la mezcla y se aisló el producto por filtración y se recuperó el medio de reacción el cual fue reutilizado en tres ciclos más de reacción, determinando el rendimiento en cada ciclo (Figura 13). Se puede observar que existe una ligera pérdida de rendimiento tanto al utilizar una solución de ácido cítrico como al utilizar zumo de limón y se evidencia que ambos medios pueden ser reutilizados en varios ciclos sin que existe un pérdida significativa de la actividad catalítica. Cabe resaltar que al utilizar zumo de limón la pérdida de actividad del medio es ligeramente menor, esto se puede deber a que el zumo de limón no solo contiene ácido cítrico sino que también puede contener otros ácidos (oxálico, tartárico, málico, láctico y ascórbico) en bajas concentraciones,<sup>128</sup> lo que puede permitir que su actividad catalítica no disminuya considerablemente.

**Figura 13.** Reusabilidad del medio de reacción para la obtención de **1**.

### 4.1.3 Síntesis de 1,8-dioxo-octahidroantenos (1- 10)

Una vez determinadas las mejores condiciones de reacción se procedió a verificar la versatilidad de los mejores medios de reacción (solución ácido cítrico 0,3 M y zumo de limón), empleando una serie de distintos aldehídos aromáticos. Inicialmente se estudio el zumo de limón como medio de reacción, pero al utilizar otros aldehídos diferentes a benzaldehído (Tabla 2 entradas 2, 6 y 8) la reacción no funcionó adecuadamente ya que no se completaba dando como resultado una mezcla de xanteno y la tetracetona intermediaria. Al aumentar la temperatura o el tiempo de reacción para intentar obtener los xantenos, se observó que la mezcla de reacción se tornaba café, lo cual podría deberse a la degradación de algunos componentes presentes como azúcares. Sin embargo, al utilizar la solución de ácido cítrico 0,3 M se logró obtener los distintos xantenos con buenos rendimientos. Adicionalmente vale la pena destacar que únicamente los compuestos **7** y **10** necesitaron ser recristalizados a partir de etanol y los demás fueron obtenidos después de ser lavados con agua. Este hecho confirma que la metodología desarrollada provee un procedimiento sencillo, económico y además amigable con el medio ambiente.

**Tabla 2.** Obtención de 1,8-dioxo-octahidroantenos (1-10)\* .

			Rendimiento	
Entrada	Aldehído	Producto	Zumo de limón	Ácido cítrico 0,3M
1	Benzaldehído	<b>1</b>	86	85
2	4-Metoxibenzaldehído	<b>2</b>	Mezcla	78
3	3,4,5-Trimetoxibenzaldehído	<b>3</b>	---	83
4	4-dimetilaminobenzaldehído	<b>4</b>	---	80
5	Piperonal	<b>5</b>	---	82
6	4-Nitrobenzaldehído	<b>6</b>	Mezcla	85
7	2-Nitrobenzaldehído	<b>7</b>	---	78
8	4-Bromobenzaldehído	<b>8</b>	Mezcla	84
9	4-Clorobenzaldehído	<b>9</b>	---	83
10	2-Tiofencarbaldehído	<b>10</b>	---	73

\*Condiciones de reacción 0,5 mmol de aldehído, 1 mmol de dimedona, solvente: 2 mL, 6 horas a 90 °C

Todos los xantenos fueron caracterizados por IR,  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN. Los espectros IR de los compuestos **1** a **10** presentan varias bandas características, las cuales se muestran en la Tabla 3. Las señales entre  $3101$  a  $3061\text{ cm}^{-1}$  corresponden a la vibración de tensión del enlace C-H aromático, y las bandas entre  $2962$  y  $2875\text{ cm}^{-1}$  pertenecen a las vibraciones de tensión C-H alifático. Entre  $1681$  y  $1660\text{ cm}^{-1}$  se observan las señales intensas para la vibración de tensión C=O de los carbonilos, mientras que las bandas entre  $1626$  y  $1618\text{ cm}^{-1}$  corresponden a las tensiones C=C. Entre el rango entre  $1470$  y  $1439\text{ cm}^{-1}$  se ubican las señales de flexión asimétrica de H-C-H y entre  $1362$  y  $1357\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las bandas de flexión simétrica H-C-H. Adicionalmente se presentan señales intensas para la vibración de tensión C-O del anillo central entre  $1200$  y  $1195\text{ cm}^{-1}$ .

**Tabla 3.** Principales señales en los espectros IR de los 1,8-dioxo-octahidroxantenos **1-10**.

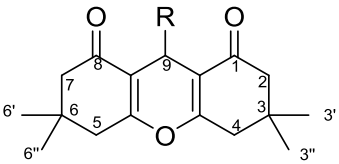
Producto	V.T. C-H <sub>Ar</sub>	V.T. C-H <sub>Alf</sub>	V.T. C=O	V. T C=C	F.A. H-C-H	F.S. H-C-H	V.T. C-O
<b>1</b>	3061	2958	1680	1625	1468	1362	1200
<b>2</b>	3078	2959	1665	1626	1462	1358	1195
<b>3</b>	---	2955	1680	1625	1460	1358	1191
<b>4</b>	---	2962	1660	1622	1467	1360	1198
<b>5</b>	---	2958	1664	1625	1439	1361	1200
<b>6</b>	---	2961	1662	1618	1469	1362	1201
<b>7</b>	3101	2960	1681	1625	1464	1357	1205
<b>8</b>	---	2875	1678	1624	1468	1361	1198
<b>9</b>	---	2952	1679	1625	1469	1361	1198
<b>10</b>	3077	2959	1663	1622	1470	1358	1195

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se encuentran las señales de los metilos en la región de  $1,11$ - $0,98$  ppm (H-3', 3'', H-6', 6''). Los protones de grupo metileno (H-2 y H-7) adyacentes al grupo carbonilo se presentan como un singlete que integra para cuatro protones y se observan entre  $2,49$  y  $2,45$  ppm, mientras que los protones del grupo metileno adyacentes al anillo piránico H-4 y H-5 se presentan en la mayoría de los espectros como dos dobletes con  $J = 16,3$  (acoplamiento geminal) en el rango de  $2,44$ - $2,16$  ppm. Las señales del protón metínico H-9 se presenta a campo más bajo entre  $5,52$ - $4,69$  ppm y las



señales pertenecientes a los protones aromáticos se encuentran en la región 8,09-6,51 ppm.

**Tabla 4.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros  $^1\text{H}$  RMN para los octahidroxantenos **1-10**.

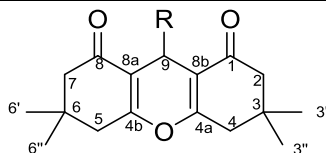
Producto										
	H-2,	H-7	H-3', 3'', H-6', 6''	H-4,	H-5	H-9	H- aromáticos	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O
<b>1</b>	2,46		1,10; 0,98	2,23-2,16	4,75	7,29; 7,21; 7,09	---	---	---	---
<b>2</b>	2,45		1,10; 0,99	2,23-2,16	4,69	7,20; 6,75	3,73	---	---	---
<b>3</b>	2,47		1,11; 1,03	2,28-2,18	4,71	6,51	3,77; 3,80	---	---	---
<b>4</b>	2,44		1,09; 1,00	2,44-2,22	4,65	7,13; 6,60	---	2,83	---	---
<b>5</b>	2,45		1,10; 1,01	2,24-2,18	4,66	6,80; 6,74; 6,65	---	---	---	5,86
<b>6</b>	2,49		1,11; 0,98	2,25-2,16	4,81	8,09; 7,47	---	---	---	---
<b>7</b>	2,46		1,09; 0,99	2,22-2,15	5,52	7,75; 7,42; 7,35; 7,23	---	---	---	---
<b>8</b>	2,46		1,10; 0,98	2,23-2,16	4,69	7,33; 7,17	---	---	---	---
<b>9</b>	2,46		1,10; 0,98	2,23-2,16	4,71	7,23; 7,18	---	---	---	---
<b>10</b>	2,45		1,10; 1,05	2,26	5,14	7,03; 6,96; 6,83	---	---	---	---

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN de los compuestos **1 a 10** (Tabla 5) presentan a campo bajo una señal para los carbonos de los grupos carbonilos entre 196,7-196,4 ppm, también se observa la presencia del  $=\text{C}-\text{O}$  entre 163,0 y 162,0 ppm, y los otros carbonos vinílicos se encuentran entre 116,1-114,2 ppm. Las señales para los carbonos de los grupos fenil y tiofenil se presentan de 151,6 a 107,8 ppm. Las señales de los grupos metilenos adyacentes al carbonilo (C2 y C7) se observan en el rango de 50,9-50,6 ppm y los metilenos C4 y C5 aparecen entre 41,0 y 40,9 ppm; los carbonos cuaternarios C3 y C6 se observan en la región comprendida entre de 32,3 y 32,1 ppm. Finalmente, las señales pertenecientes al carbono C9 y de los carbonos de los grupos metilo se presentan en un rango de 32,4-26,4 y 29,4-27,6 ppm respectivamente.

**Tabla 5.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros  $^{13}\text{C}$  RMN para los octahidroantenos **1-10**.

Producto	C=O (C1, C8)	C-O (C4a, C4b)	Fenilo, tiofenil	C=C (C8a, C8b)	CH <sub>2</sub> (C2, C7)	CH <sub>3</sub> (C4 , C5)	C3, C6	CH(C9)	CH <sub>3</sub> (C3', C3'', C6', C6'')	OCH <sub>3</sub> , N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , OCH <sub>2</sub> O
<b>1</b>	196,4	162,2	144,1-126,4	115,7	50,8	40,9	32,2	31,8	29,3; 27,3	----
<b>2</b>	196,5	162,1	158,0-113,5	115,8	50,8	40,9	32,2	31,0	29,3; 27,4	55,1
<b>3</b>	196,5	162,3	152,8-105,8	115,6	50,8	40,9	32,2	31,8	29,4; 27,2	60,7; 56,1
<b>4</b>	196,7	162,0	149,2-112,5	116,1	50,9	41,0	32,3	30,7	29,4; 27,6	41,0
<b>5</b>	196,5	162,1	147,3-107,8	115,7	50,8	40,9	32,2	31,5	29,2; 27,5	100,8
<b>6</b>	196,4	163,0	151,6-123,5	114,5	50,6	40,8	32,3	32,4	29,3; 27,3	----
<b>7</b>	196,5	163,0	149,5-124,7	114,2	50,6	40,8	32,1	32,1	29,0; 27,6	----
<b>8</b>	196,3	162,4	143,2-120,2	115,2	50,7	40,9	32,2	31,6	29,3; 27,3	----
<b>9</b>	196,4	162,4	142,7-128,2	115,3	50,7	40,9	32,2	31,5	29,3; 27,3	----
<b>10</b>	196,4	162,7	148,1-123,4	115,3	50,7	40,8	32,2	26,4	29,4; 27,4	----

1R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 2R= 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 3R= 3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 4R= 4-N(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 5R= 3,4-OCH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

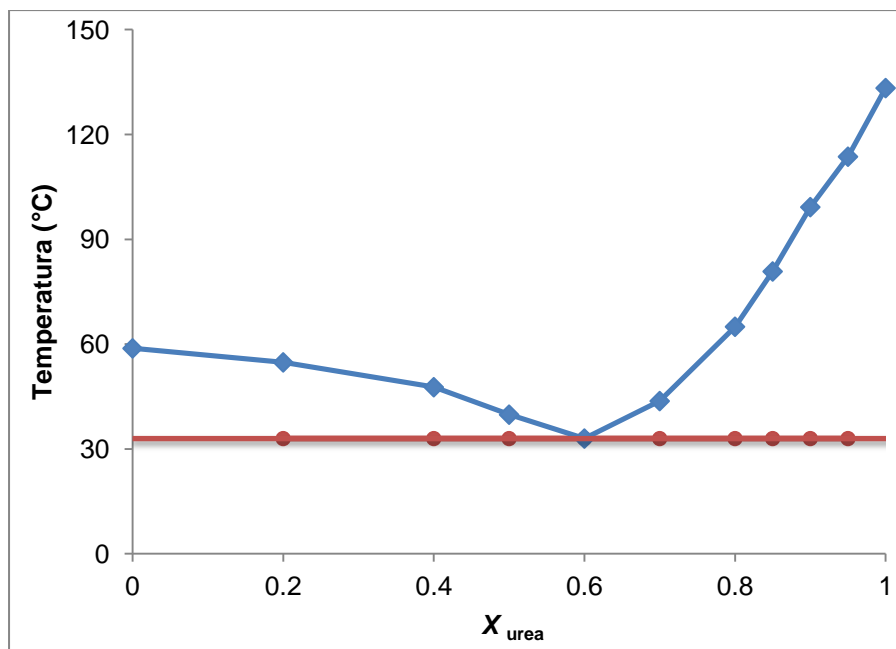


6R= 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 7R= 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 8R= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 9R= 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 10R= 2-Tiofenil

## 4.2 Análisis por DSC y TGA de la mezcla eutéctica acetato de sodio trihidratado/urea

Las mezclas eutécticas de acetato de sodio trihidratado –urea han sido empleadas como sistemas de almacenamiento de energía<sup>129, 130</sup> y no se conocen reportes de su uso en síntesis orgánica, por tal motivo se decidió estudiar su uso en la reacción de Biginelli. Inicialmente se planteó trabajar con la relación molar que Li y colaboradores<sup>129</sup> reportaron como la composición del punto eutéctico ( relación molar acetato de sodio trihidratado / urea 0,225/0,775 aprox.), pero al realizar la mezcla se observó que esta composición generaba un líquido no homogéneo con sólidos dispersos después de su fusión, y por lo tanto se decidió determinar la composición y temperatura del punto eutéctico mediante DSC (Figura 14).

**Figura 14.** Diagrama de fases acetato de sodio trihidratado / urea.

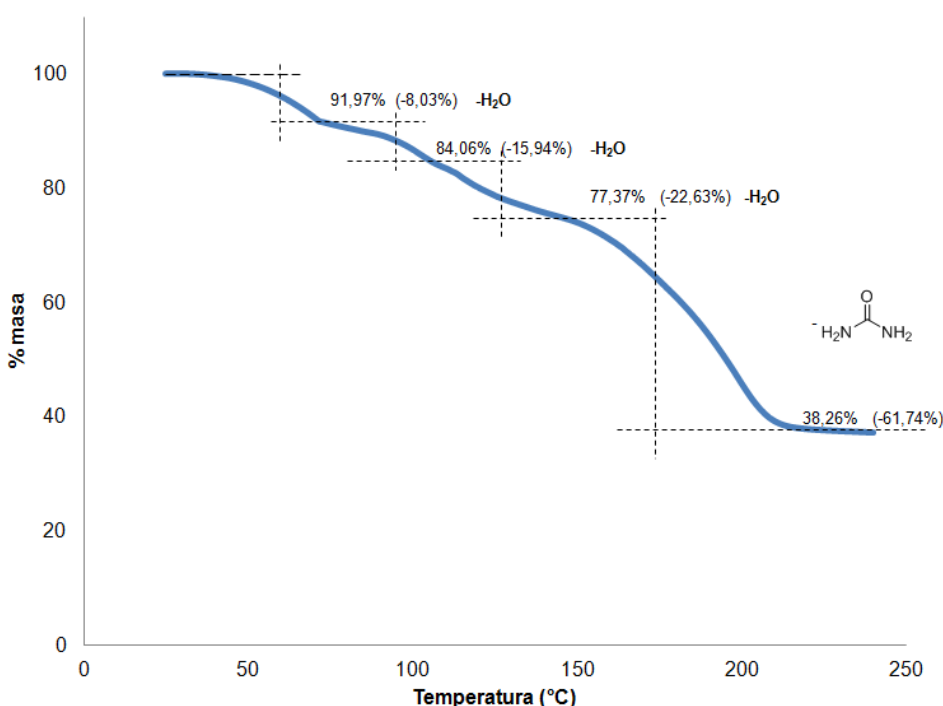


Como se observa en la figura 14, el diagrama de fases se construyó empleando mezclas de acetato de sodio trihidratado/urea de diferente composición (1/0; 0,8/0,2; 0,4/0,6; 0,5/0,5; 0,4/0,6; 0,3/0,7; 0,2/0,8; 0,15/0,85; 0,1/0,9; 0,05/0,95; 0/1). El análisis de este diagrama permite determinar que el punto eutéctico tiene una composición molar de acetato de sodio/urea 0,4/ 0,6 y un punto de fusión de 33 °C. La diferencia que se encontró se puede explicar debido a Li y colaboradores elaboraran el diagrama con una

menor cantidad de puntos y adicionalmente solo muele la mezcla lo que no asegura que la misma sea homogénea al momento de realizar el análisis por DSC.

El análisis termogravimétrico TGA del DES acetato de sodio trihidratado/urea (Figura 15) permite determinar la estabilidad térmica de este novedoso solvente con el fin de establecer los rangos de temperatura a los que se puede someter esta mezcla sin que se presente descomposición de sus componentes.

**Figura 15.** Análisis termogravimétrico del DES acetato de sodio trihidratado/urea.



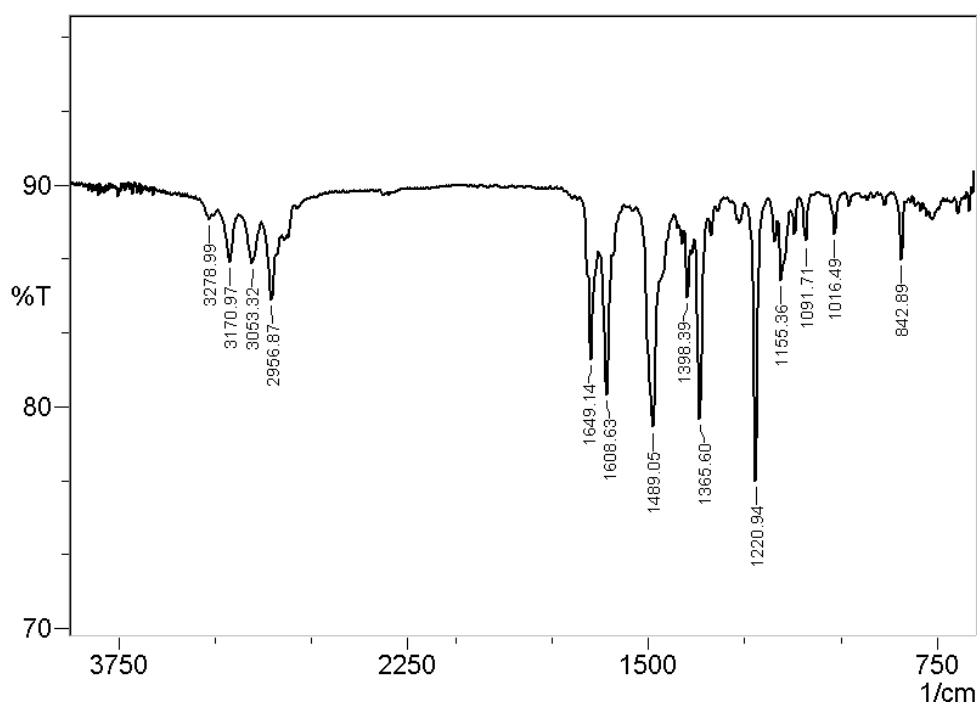
Como se puede observar en la figura 15 la pérdida de masa se ve reflejada en cuatro etapas, en la primera se presenta una pérdida de 8,03 % (71°C), en la segunda una pérdida adicional de 7,91 % (total 14,94, 108 °C) y en la tercera una de 6,69 % (total 22,63 %, 131 °C). Cada paso concuerda con la pérdida de una de las aguas de hidratación y a partir de 133 °C y hasta 214 °C ocurre la descomposición de la urea quedando únicamente el acetato de sodio anhidro. Este análisis permite afirmar que en este caso la urea y el acetato de sodio no interfieren la descomposición térmica del otro y no reaccionan entre ellos.

### 4.3 Resultados experimentales del uso de DES en la reacción de Biginelli

Una vez establecida la composición del punto eutéctico y su estabilidad térmica, este DES se empleó como medio de reacción para estudiar la reacción multicomponente de Biginelli entre dimedona (0,5 mmol), 4-clorobenzaldehído (0,5 mmol) y urea (0,5 mmol) con el fin de obtener la DHPM correspondiente. La reacción fue sometida calentamiento (90 °C) y agitación durante 6h y al cabo de la misma (control CCD) se adicionó agua y el producto fue filtrado y recrystalizado a partir de etanol.

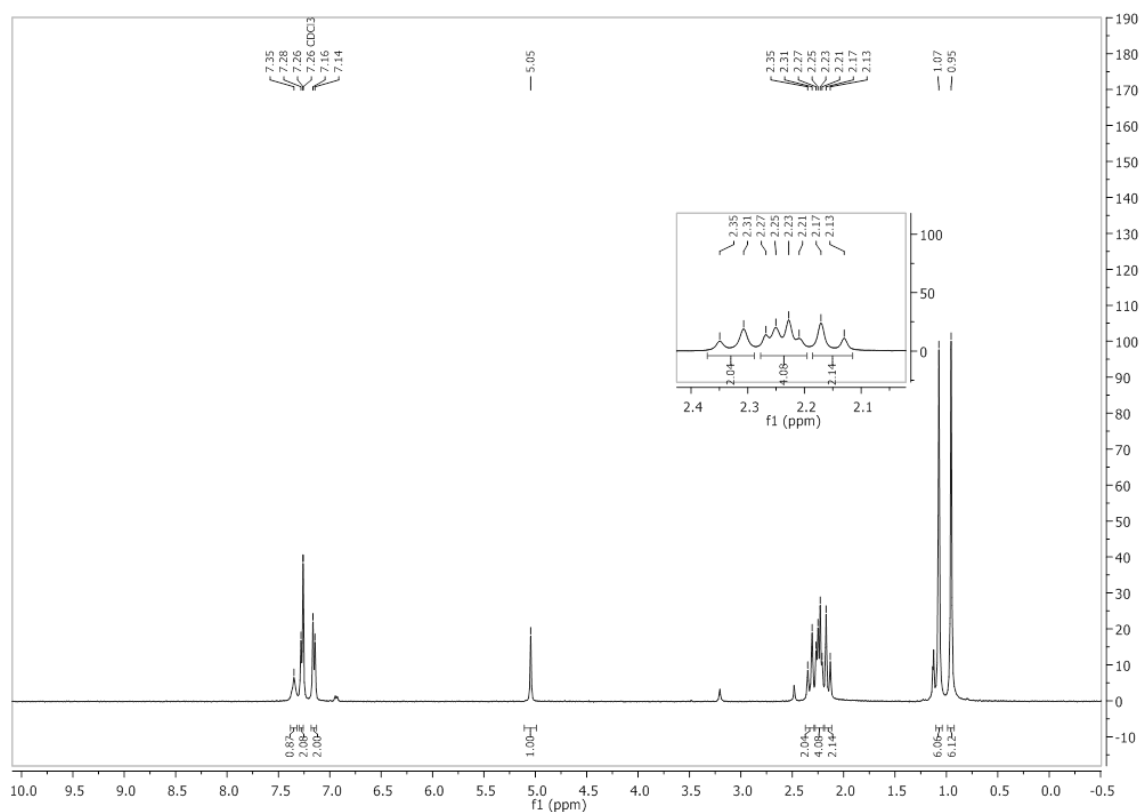
El espectro IR del compuesto obtenido (Figura 16) muestra una señal a 3279  $\text{cm}^{-1}$  para la vibración de tensión nitrógeno-hidrógeno (N-H), también se presentan una banda a 3171  $\text{cm}^{-1}$  para las vibraciones de tensión C-H aromático, las vibraciones de la tensión C-H alifático se encuentran a 2957  $\text{cm}^{-1}$ , la banda de absorción que se observa a 1649  $\text{cm}^{-1}$  pertenece a la vibración de tensión C=O. A 1609  $\text{cm}^{-1}$  se muestra la banda para el estiramiento C=C, a 1365  $\text{cm}^{-1}$  se presenta la banda de flexión H-C-H, mientras la vibración de tensión C-N se encuentra a 1221  $\text{cm}^{-1}$ .

**Figura 16.** Espectro IR del producto obtenido en la reacción multicomponente de Biginelli.



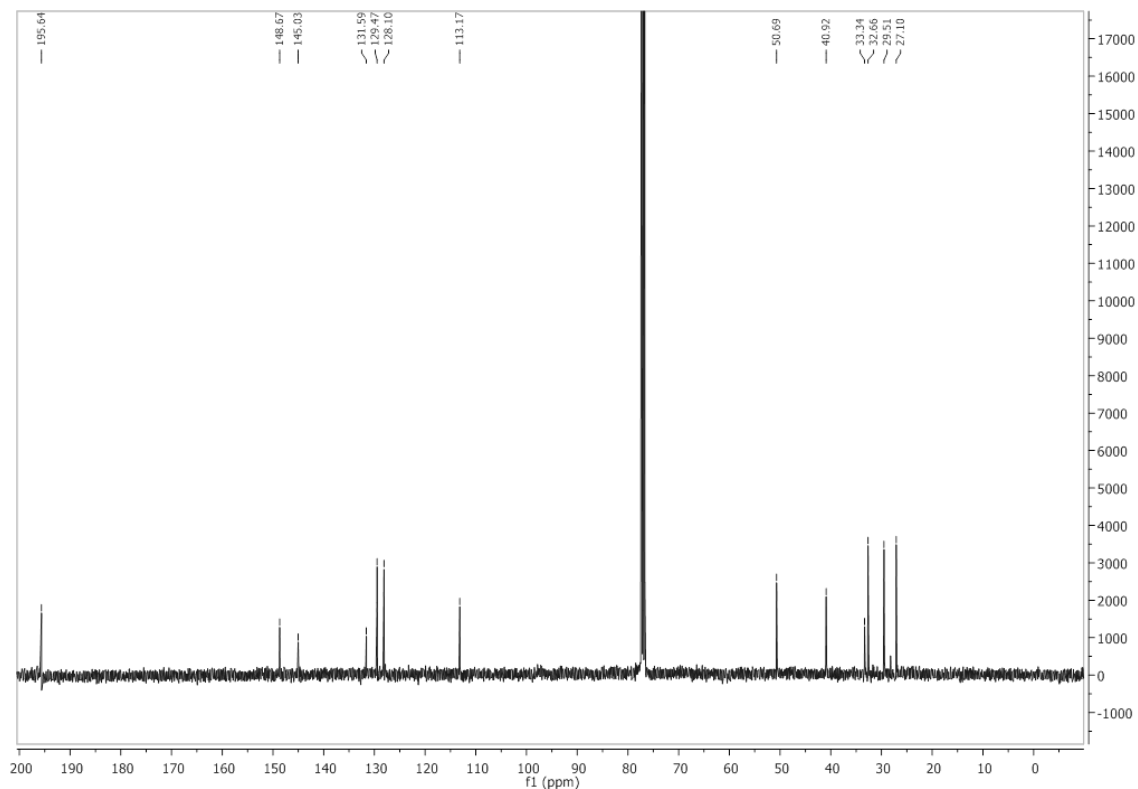
Por otra parte, el espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Figura 17) muestra 7 grupos de señales que integran para 26 protones. A campo bajo se encuentra un singlete (7,35 ppm) y dos dobletes (7,28  $J = 7,9$  Hz; 7,15  $J = 7,9$  Hz) que integran para un protón cada una. En 5,05 ppm se observa un singlete que integra para un protón y campo alto un multiplete centrado en 2,23 ppm integrando para 8 protones, junto con dos singletes que integran para 6 protones cada uno.

**Figura 17.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto obtenido en la reacción multicomponente de Biginelli.



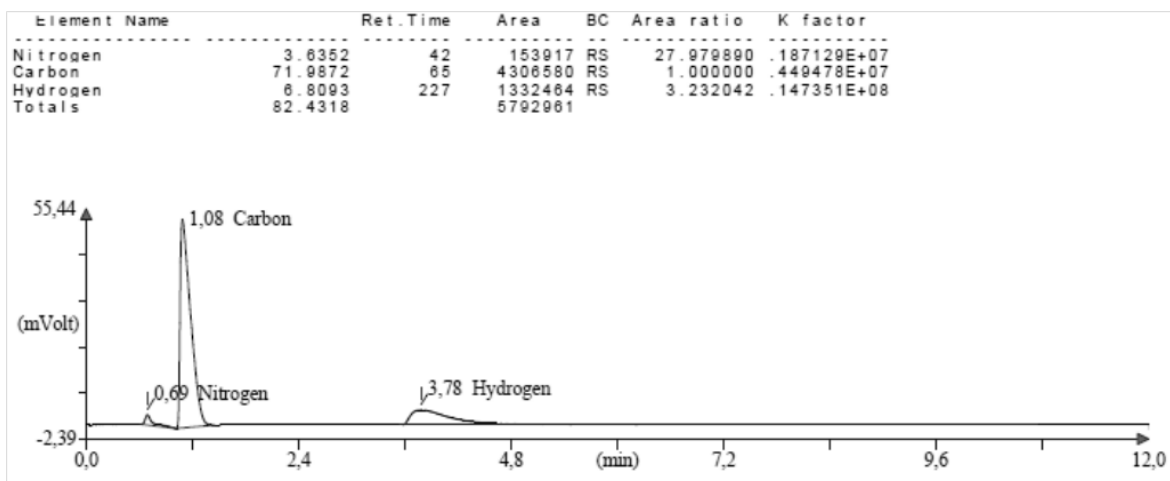
El espectro  $^{13}\text{C}$  RMN (Figura 18) muestra la presencia de 13 señales, la primera de ellas ubicada en 195,6 ppm, seis en el rango 148,7 ppm a 113,2 ppm, y las demás se observan en el rango de 50,7 a 27,1 ppm.

**Figura 18.** Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto obtenido en la reacción multicomponente de Biginelli.



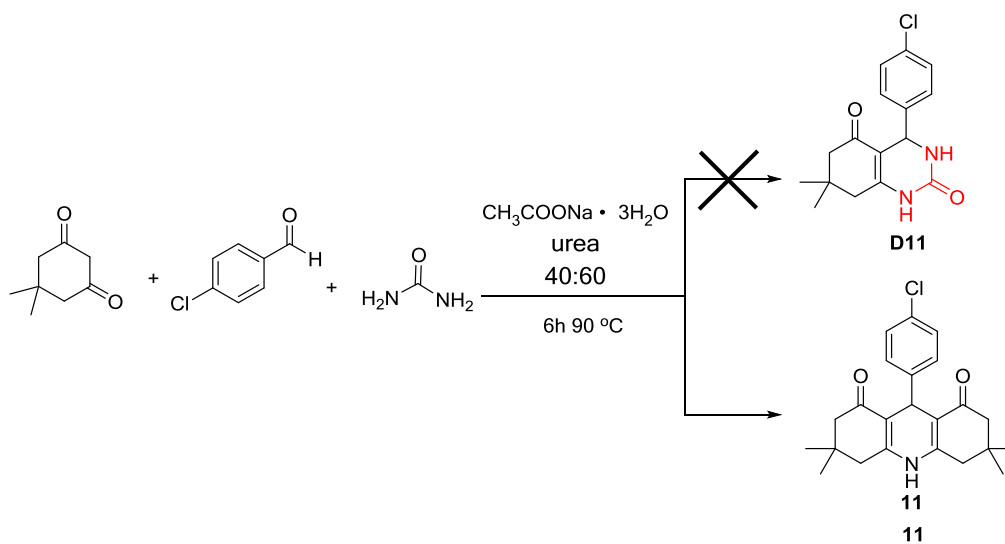
Finalmente, los resultados de análisis elemental (Figura 19) muestran que el compuesto obtenido tienen la siguiente composición C: 71,99; H: 6,81; N: 3,63.

**Figura 19.** Resultados de análisis elemental del producto obtenido en la reacción multicomponente de Biginelli.



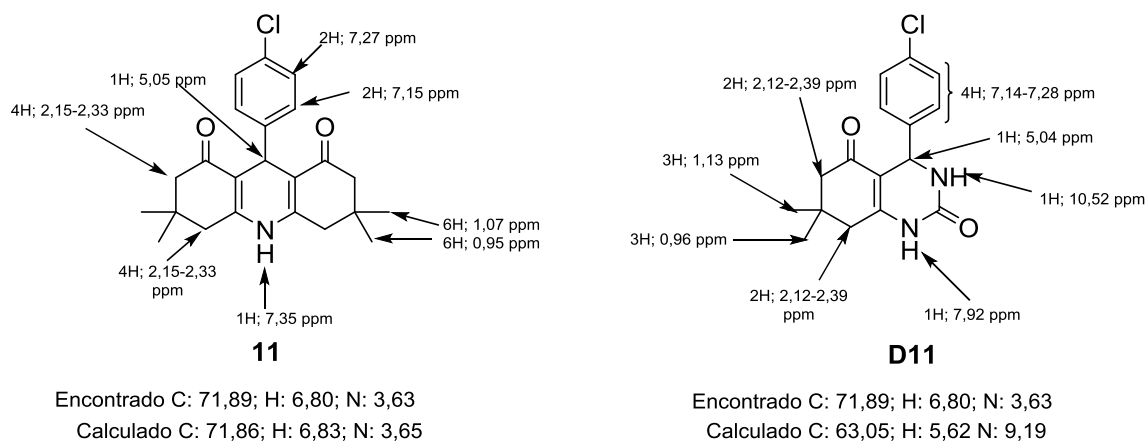
Todos estos resultados muestran que bajo las condiciones de reacción empleadas la estructura del compuesto no corresponde con la DHPM **D11** y en su lugar se obtuvo la acridindiona **11** (**Esquema 13**)

**Esquema 13.** Reacción de un equivalente de dimedona, un equivalente de 4-clorobenzaldehído y urea en DES acetato de sodio trihidratado/urea.



La asignación de las señales encontradas en los espectros de RMN para la acridindiona **11**, el resultado de análisis elemental y su comparación con la DHPM **D11** esperada<sup>131</sup> se muestran en la siguiente figura (Figura 20).

**Figura 20.** Comparación de los desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) y análisis elemental de la octahidroacridina **11** y la dihidropiridina **D11**.

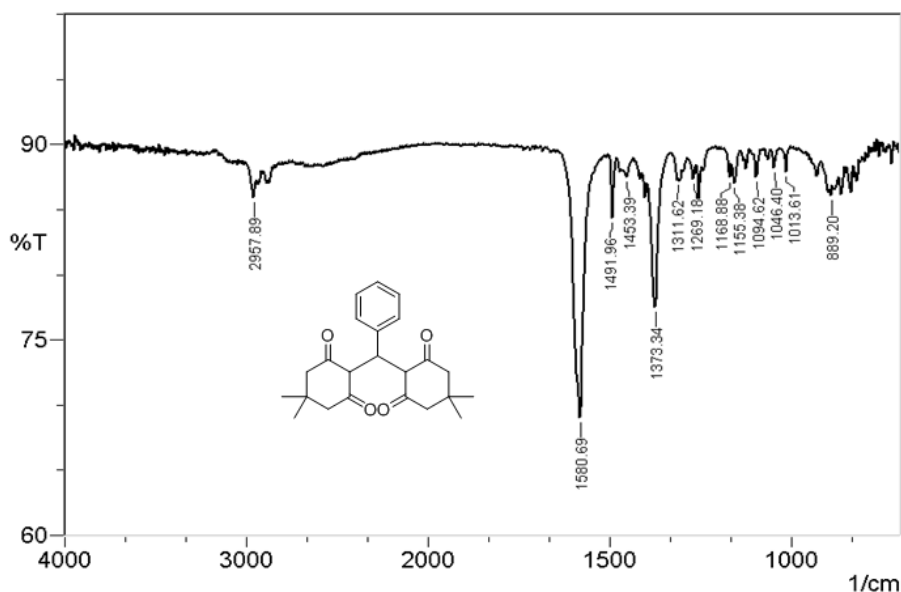




A la luz de estos resultados se planteó la hipótesis de que quizás la temperatura y el tiempo de reacción inducían la descomposición de la urea para formar amoníaco el cual podría explicar la obtención de **11**. Por lo tanto se decidió llevar a cabo la reacción a 60 °C y al cabo de 4h se obtuvo un sólido blanco de punto de fusión 145- 147 °C, y de acuerdo con sus espectros de IR y <sup>1</sup>H RMN la estructura corresponde con el compuesto denominado **T11**.

El espectro IR del compuesto obtenido (Figura 21) se muestra una banda a 2958 cm<sup>-1</sup> la banda de vibración de tensión C-H alifática, también se presenta una banda intensa para el estiramiento C=O a 1581 cm<sup>-1</sup>, la señal que se observa 1491 cm<sup>-1</sup> pertenece al estiramiento C=C aromático. Por último se presenta la banda de flexión simétrica H-C-H se muestra a 1373 cm<sup>-1</sup>.

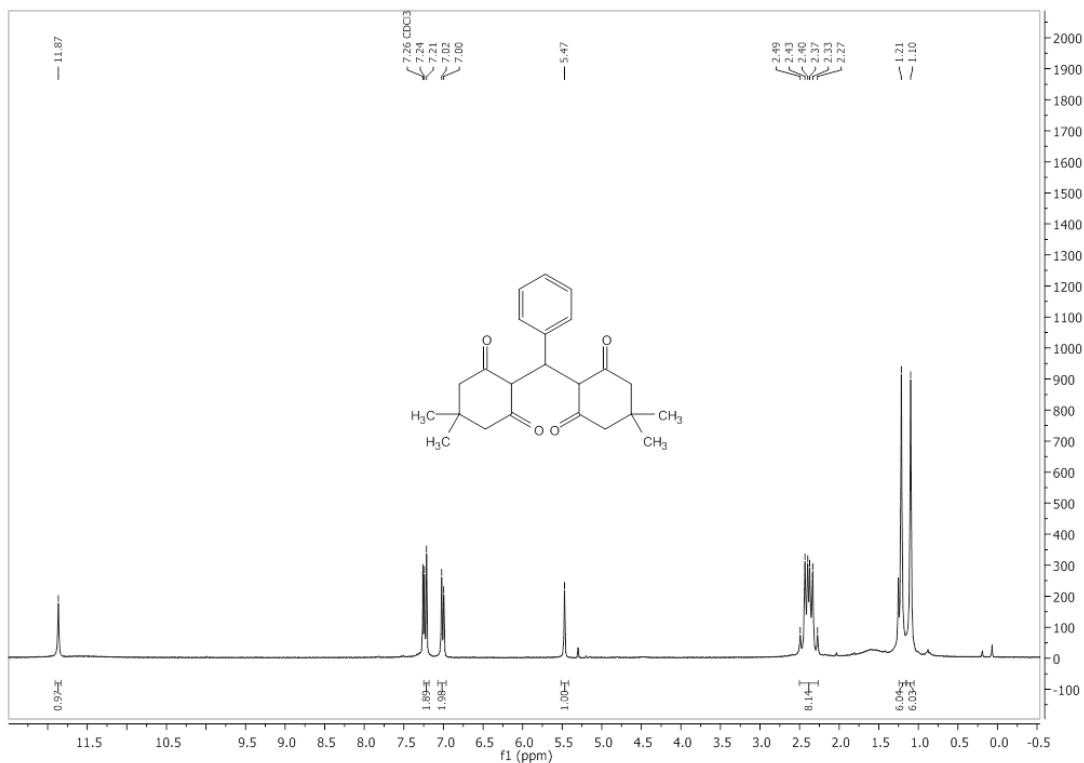
**Figura 21.** Espectro IR de **T11**.



El espectro <sup>1</sup>H RMN de **T11** (Figura 22) se observa una señal desplazada a campo bajo a 11,87 ppm que pertenece al protón del grupo O-H de la tetracetona en su forma enol; en 7,23 y 7,01 ppm se presentan dos dobletes que integran para 2 protones cada uno y que tienen constantes de acoplamiento  $J = 8,6$  Hz los cuales se asignan a los protones del anillo aromático. Adicionalmente, se presenta un singlete a 5,47 ppm que corresponde al protón del grupo metino y a campo alto se observa un multiplete entre 2,49-2,27 ppm que integra para los 8 protones de los 4 grupos metilenos, junto con dos singletes a 1,21 ppm

y 1,10 ppm que corresponden a los dos tipos de metilos cada uno integrando para 6 protones.

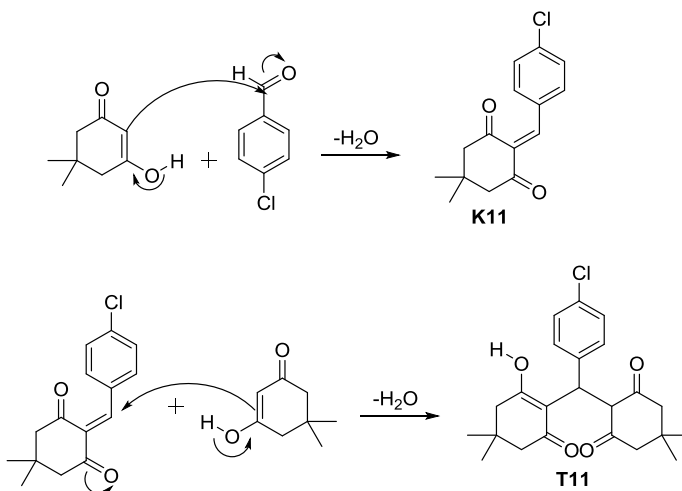
**Figura 22.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN de **T11** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Estos resultados experimentales muestran que la urea no participa en la reacción cuando esta se lleva a cabo a 60 °C ya que solamente se obtiene la tetracetona **T11**, y aunque la reacción a 60 °C se extendiera por un periodo de 12 horas no se observó la formación de **11** lo que indica que la temperatura es un factor importante para promover la reacción.

La obtención de **T11** se puede explicar mediante el mecanismo propuesto por Ilangovan y colaboradores<sup>132</sup> en la cual la forma enólica de la dimedona reacciona con el 4-clorobenzaldehído para dar el aducto de Knoevenagel **K11**, que luego de una adición tipo Michael de otra molécula de dimedona forma **T11** (Esquema 14).

**Esquema 14.** Mecanismo de reacción entre dimedona y benzaldehído para la obtención de **T11**.



El mismo tipo de intermediarios tetracetónicos **T12-T22** se obtuvo al estudiar la reactividad de diferentes aldehídos bajo las mismas condiciones de reacción con dos equivalentes de dimedona (Tabla 6)

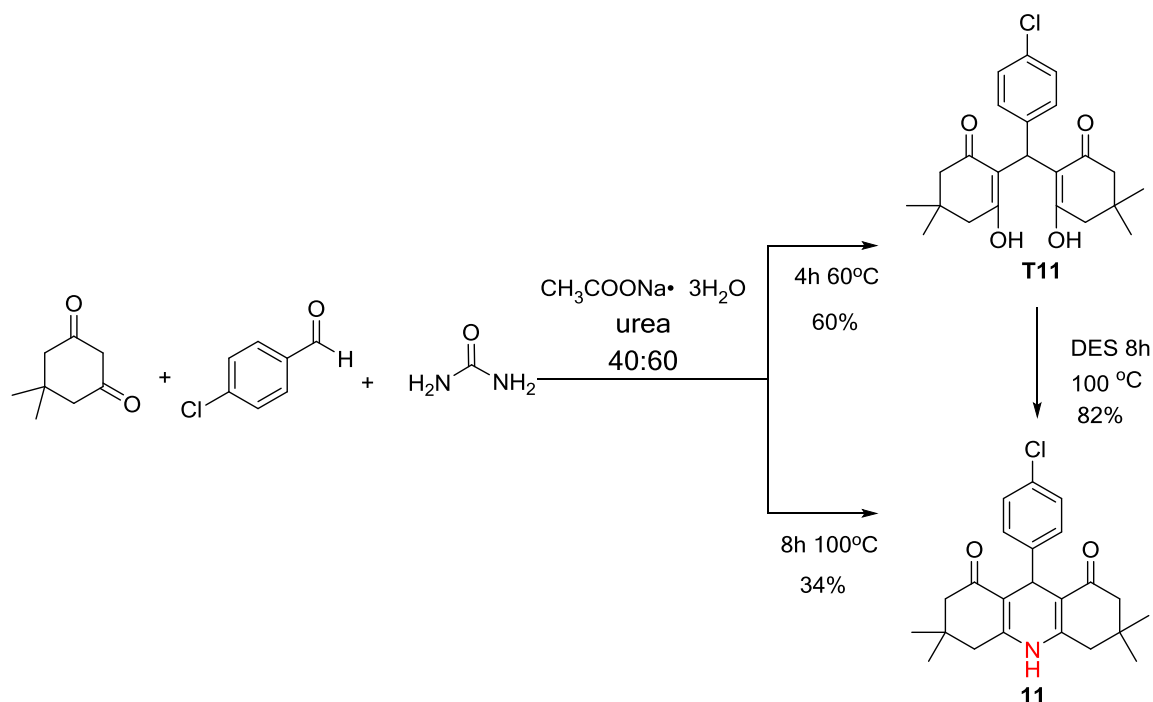
**Tabla 6.** Resultados para la obtención de **T11-T22**\*.

Entrada	Aldehído	Producto	Rendimiento	p. f. (°C)	p. f. (°C) lit.
1	4-clorobenzaldehído	<b>T11</b>	84	145-147	143-145 <sup>133</sup>
2	4-Metoxibenzaldehído	<b>T12</b>	80	143-145	144-145 <sup>133</sup>
3	3,4,5-Trimetoxibenzaldehído	<b>T13</b>	86	190-191	186 <sup>134</sup>
4	4-dimetilaminobenzaldehído	<b>T14</b>	75	198-200	195-196 <sup>133</sup>
5	Piperonal	<b>T15</b>	89	177-180	176-177 <sup>133</sup>
6	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	<b>T16</b>	75	129-130	---
7	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	<b>T17</b>	72	122-125	---
8	4-Bromobenzaldehído	<b>T18</b>	87	174-176	172-173 <sup>135</sup>
9	Benzaldehído	<b>T19</b>	78	192-194	193-194 <sup>133</sup>
10	2-Tiofencarbaldehído	<b>T20</b>	72	155-157	156-158 <sup>135</sup>
11	Piridincarbaldehído	<b>T21</b>	69	175-178	172 <sup>134</sup>
12	Formaldehído	<b>T22</b>	83	192-194	190-192 <sup>133</sup>

\*Condiciones de reacción: 0,5 mmol de aldehído, 1,0 mmol de dimedona, 0,5 mmol de urea en 1,5 g de DES, 4 horas, 60 °C

Para confirmar que el compuesto **T11** es un intermediario para la obtención de **11** se calentó esta tetracetona en el DES a 100 °C durante 8h obteniéndose efectivamente la acridindiona **11** (Esquema 15).

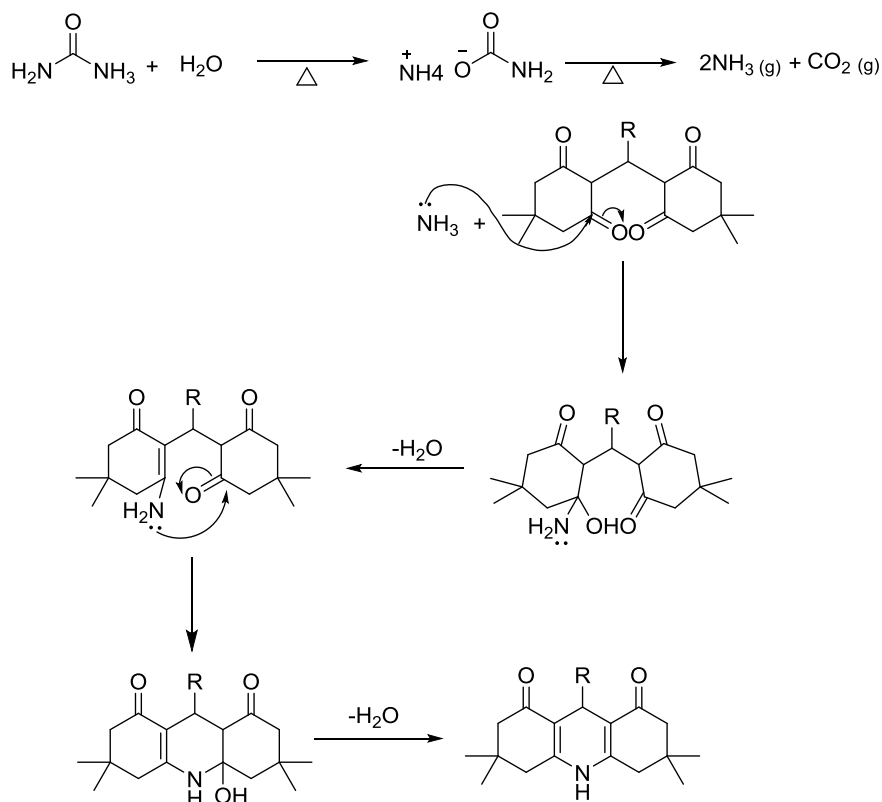
**Esquema 15.** Reacción de un equivalente de dimedona, un equivalente de 4-clorobenzaldehído y urea en DES acetato de sodio trihidratado/urea a diferentes condiciones.



Finalmente, el análisis estructural de los productos confirma que bajo las condiciones de reacción aquí establecidas no se obtiene la DHPM **D11** producto de la reacción de Biginelli, y que en su lugar se obtiene la acridindiona **11** como resultado de la condensación de amoníaco con **T11** (Esquema 16). Estos resultados contrastan con los obtenidos por König y colaboradores<sup>103</sup> quienes empleando un DES de ácido tartárico/urea si obtienen las DHPMs deseadas.

Es importante resaltar que aunque el análisis realizado por TGA muestra que el DES es estable hasta 131 °C bajo las condiciones de reacción la urea se descompone a una temperatura inferior aportando amoníaco al medio.

**Esquema 16.** Posible mecanismo de reacción para la síntesis de decahidroacridin-1,8-diona **11** a partir de tetracetona **T11**.



#### 4.3.1 Obtención de Decahidroacridin-1,8-dionas (11-22)

Con el fin de estudiar la versatilidad de la reacción se sintetizó una serie de derivados de acridindionas (Tabla 7) utilizando el DES como medio de reacción y empleando dos equivalentes de dimedona, un equivalente de urea y un equivalente de diferentes aldehídos (aromáticos Tabla 7 entradas 1-5, 8 y 9; aldehídos enmascarados, Tabla 7 entradas 6 y 7; aldehídos heteroaromáticos Tabla 7 entradas 10 y 11 y formaldehído). Como se puede observar, en general se presentaron buenos rendimientos siendo los más bajos aquellos en los que se empleó 4-dimetilaminobenzaldehído y 2-piridincarboxialdehído. Estos resultados indican que la urea se encuentra fuertemente asociada en este DES lo que impide que pueda actuar como un buen nucleófilo sin importar el tipo de aldehído que se emplea o a pesar de la alta concentración a la que se encuentra la urea en relación con los reactivos.

**Tabla 7.** Resultados de la síntesis de decahidroacridin-1,8-dionas **11-22**\*.

Entrada	Aldehído	Producto	Rendimiento	p. f. (°C)	p. f. (°C) reportado
1	4-clorobenzaldehído	<b>11</b>	76	298-300	297-299 <sup>114</sup>
2	4-Metoxibenzaldehído	<b>12</b>	72	270-273	272-274 <sup>114</sup>
3	3,4,5-Trimetoxibenzaldehído	<b>13</b>	68	258-261	----
4	4-dimetilaminobenzaldehído	<b>14</b>	64	264-266	263-265 <sup>119</sup>
5	Piperonal	<b>15</b>	81	>300	>300 <sup>114</sup>
6	2,3-dihidrofurano	<b>16</b>	75	282-285	---
7	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano	<b>17</b>	72	246-248	---
8	4-Bromobenzaldehído	<b>18</b>	72	299-300	300 <sup>114</sup>
9	Benzaldehído	<b>19</b>	68	191-193	190-192 <sup>119</sup>
10	2-Tiofencarbaldehído	<b>20</b>	74	>300	>300 <sup>114</sup>
11	2-Piridincarbaldehído	<b>21</b>	65	>300	>300 <sup>114</sup>
12	Formaldehído	<b>22</b>	77	150-152	156 <sup>125</sup>

\*Condiciones de reacción: 0,5 mmol de aldehído, 1,0 mmol de dimedona, 0,5 mmol de urea, en 1,5 g de DES, 8 horas a 100 °C

Todas las acridindionas mostraron puntos de fusión congruentes con los reportados en la literatura y su análisis estructural se realizó por medio de los espectros IR, <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN. Los espectros de IR (Tabla 8) presentan varias señales características para estos compuestos, entre ellas vale la pena destacar la vibración de tensión N-H que se encuentra en el rango de 3283 cm<sup>-1</sup> a 3261 cm<sup>-1</sup>, también se muestra la banda para las vibraciones del grupo C-H aromático entre la región de 3071 cm<sup>-1</sup> a 3055 cm<sup>-1</sup>. Las bandas para las vibraciones de tensión C-H de sistemas alifáticos se presentan en el

rango de 2959 a 2953  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que las bandas correspondientes a la tensión C=O se observan de 1691  $\text{cm}^{-1}$  a 1608  $\text{cm}^{-1}$  y las tensiones C=C se pueden ubicar entre 1609 y 1587  $\text{cm}^{-1}$ . Las flexiones H-C-H se observan desde 1419 a 1363  $\text{cm}^{-1}$ , y en cuanto a las bandas que se encuentran de 1234  $\text{cm}^{-1}$  a 1217  $\text{cm}^{-1}$  pueden ser asignadas a las vibraciones de tensión C-N.

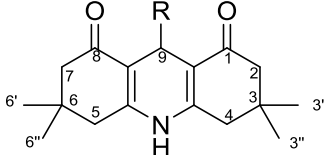
**Tabla 8.** Principales señales en IR de las decahidroacridin-1,8-dionas **11-22**.

Producto	V.T N-H	V.T. C-H <sub>Ar</sub>	V.T. C-H <sub>Alf</sub>	V.T. C=O	V. T C=C	F H-C-H	V.T. C-N
<b>11</b>	3278	3053	2957	1649	1609	1365	1220
<b>12</b>	3275	3070	2959	1643	1604	1365	1223
<b>13</b>	3225	---	2949	1643	1591	1363	1232
<b>14</b>	3277	3065	2957	1647	1603	1364	1221
<b>15</b>	3271	3071	2959	1643	1605	1368	1223
<b>16</b>	3261	---	2929	1616	1599	1385	1227
<b>17</b>	3283	---	2931	1608	1608	1382	1223
<b>18</b>	3277	3053	2957	1645	1608	1366	1221
<b>19</b>	3281	3064	2955	1638	1605	1367	1217
<b>20</b>	3277	3067	---	1638	1605	1371	1217
<b>21</b>	3281	3066	2957	1624	1605	1367	1217
<b>22</b>	---	---	2955	1691	1587	1419	1234

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los compuestos sintetizados (Tabla 9) se observa que cuando la molécula posee un anillo como sustituyente los protones de los metilos aparecen como dos señales diferenciadas entre 1,10 y 0,91 ppm (H3'-6', H3''-6'') que integran para 6 protones, pero en los compuestos **16**, **17** y **22** estos metilos no son distinguibles y se muestran como una única señal. Los protones de metileno tanto en C2, C7 como en C4, C5 pueden aparecer como un multiplete ( productos **12**, **14**, **15** y **21**) entre 2,39 y 2,10 ppm que integra para 8 protones, también se pueden presentar como cuatro dobletes en un rango de 2,45-2,03 ppm ( productos **13**, **16**, **17** y **20**) o como dos dobletes que integran para cuatro protones y un multiplete que aparecen en la región entre 2,34 a 2,15 ppm (productos **11**, **18** y **19**), sin embargo, para el producto **22** (R=H) por su alta simetría todas sus señales se presentan como singletes. Los protones del grupo metino se presentan a campo más bajo entre 5,21 y 4,22 ppm y desplazado a campo bajo se observan las señales de los protones del grupo N-H que pueden estar

ubicados de 6,73 a 7,93 ppm cuando se utiliza cloroformo deuterado, pero estas señales se encuentran a campo más bajo (8,86-9,43 ppm) cuando se usa DMSO-d6 (productos **13**, **16**, **17**, **20** y **22**). Las señales de los protones de los anillos aromáticos (**11-15**, **18-21**) se presentan entre 7,34 a 6,42 ppm.

**Tabla 9.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de las decahidroacridin-1,8-dionas **11-22**.

Producto	H-3', 3'', 6', 6''	H-2, 4, 5, 7	H-9	N-H	R	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O	O-H
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>11R= 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 12R= 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 13R= 3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 14R= 4-N(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 15R= 3,4-OCH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> 16R= (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH</p> </div> <div style="width: 30%; text-align: center;">  </div> <div style="width: 30%;"> <p>17R=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH 18R= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 19R= C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 20R= 2-Tiofenil 21R= 2-Piridil 22R= H</p> </div> </div>									
<b>11</b>	1,07; 0,95	2,33; 2,27- 2,21; 2,15	5,05	7,35	7,28-7,14	---	---	---	---
<b>12</b>	1,08; 0,97	2,26-2,14	5,06	7,93	7,26; 6,74	3,69	---	---	---
<b>13</b>	1,02; 0,91	2,45; 2,33; 2,19; 2,03	4,79	9,29	6,42	3,65; 3,57	---	---	---
<b>14</b>	1,05; 0,95	2,27-2,10	4,99	7,67	7,18; 6,57	---	2,81	---	---
<b>15</b>	1,08; 0,99	2,39-2,16	4,99	6,73	6,84; 6,78; 6,63	---	---	5,83	---
<b>16</b>	1,01	2,36; 2,23; 2,17; 2,07	4,25	9,03	3,23; 1,21	---	---	---	3,8
<b>17</b>	1,01	2,35; 2,23; 2,17; 2,07	4,22	9,01	3,79; 3,26 1,29-1,20	---	---	---	3,79
<b>18</b>	1,08; 0,96	2,34; 2,27- 2,20; 2,15	5,03	7,00	7,31; 7,21	---	---	---	---
<b>19</b>	1,07; 0,95	2,32; 2,26- 2,22; 2,15	5,09	7,59	7,33; 7,18; 7,06	---	---	---	---
<b>20</b>	1,02; 0,94	2,44; 2,32; 2,21; 2,07	5,14	9,43	7,13; 6,79; 6,65	---	---	---	---
<b>21</b>	1,07; 0,98	2,38-2,11	5,21	6,91	8,39; 7,59; 7,53; 6,96	---	---	---	---
<b>22</b>	0,99	2,24; 2,13	2,82	8,86	---	---	---	---	---

### 4.3.2 Caracterización Fisicoquímica del DES

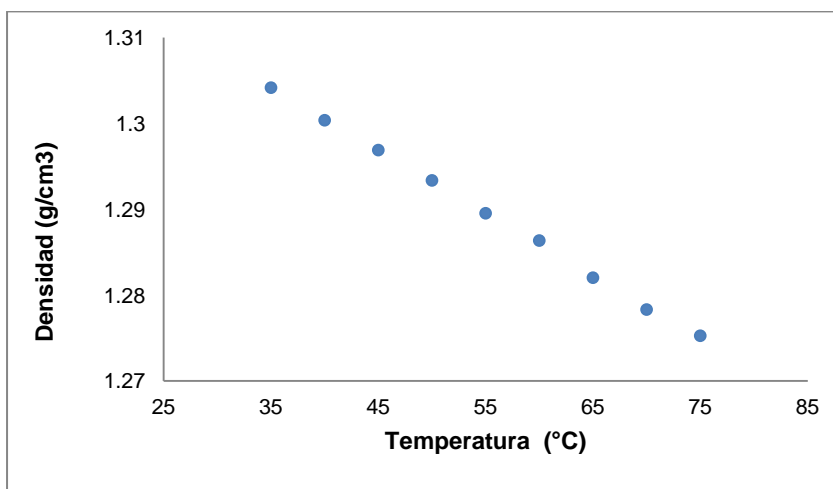
Con el fin comprender mejor el comportamiento del DES de acetato de sodio trihidratado/urea (0,4 /0,6 relación molar) y aumentar la información general de algunas



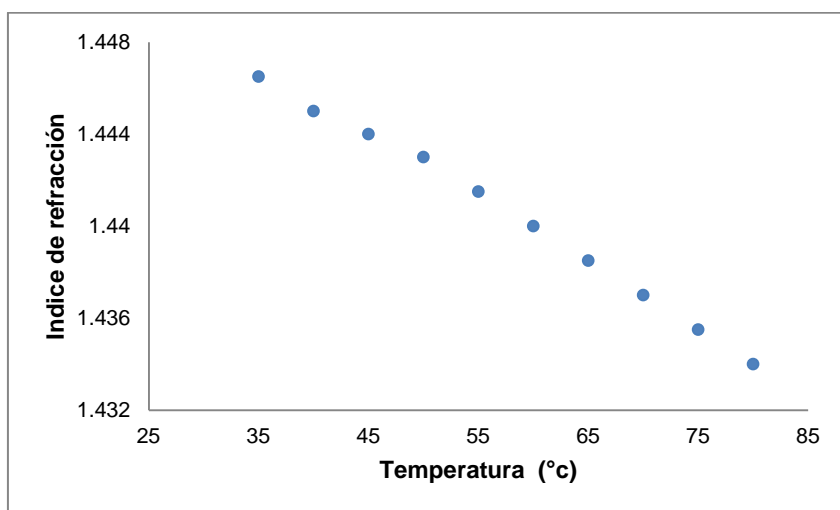
propiedades fundamentales de estos solventes se determinaron algunas propiedades fisicoquímicas del DES en función de la temperatura.

La densidad del DES (Figura 23) disminuye linealmente con el incremento de temperatura, lo que indica que a pesar de la pérdida de agua que pueda estar ocurriendo en el DES a medida que la temperatura aumenta aun se proporciona la suficiente energía para que las moléculas se muevan y aumenten el volumen general del solvente. Vale aclarar que el DES posee una densidad ligeramente más alta comparada con otros DES y esto se puede deber a la corta longitud que tiene el donador de puente de hidrógeno (urea) como ya sido estudiado previamente<sup>136</sup> ya que se beneficia la interacción entre los componentes.

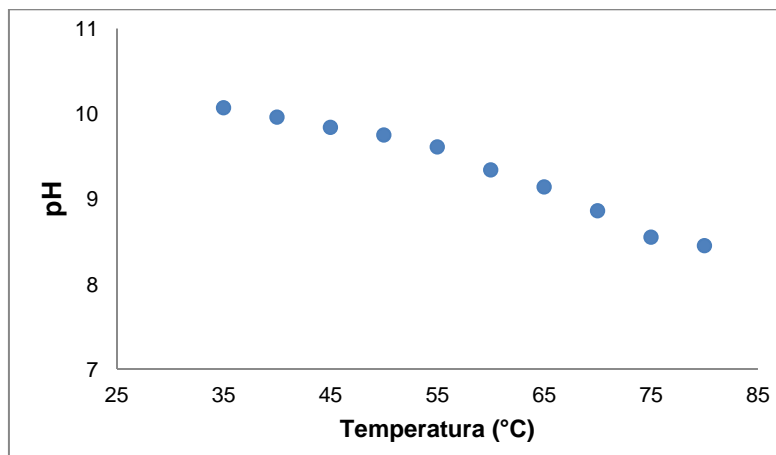
**Figura 23.** Densidad del DES en función de la temperatura.



El índice de refracción del DES (Figura 24) permite dar una primera aproximación al grado de polarizabilidad electrónica que tiene el DES y puede ser comparado al índice de refracción que poseen algunos líquidos iónicos, pero no llega a ser notoriamente alto debido a la ausencia de conjugación que presentan los componentes. Como se puede observar el índice de refracción de DES disminuye con la temperatura lo que es de esperar dado que está medida está relacionada directamente con la densidad y al aumentar el volumen efectivo disminuye la cantidad de moléculas en un mismo espacio que la radiación pueda encontrar por lo que disminuye el índice de refracción.

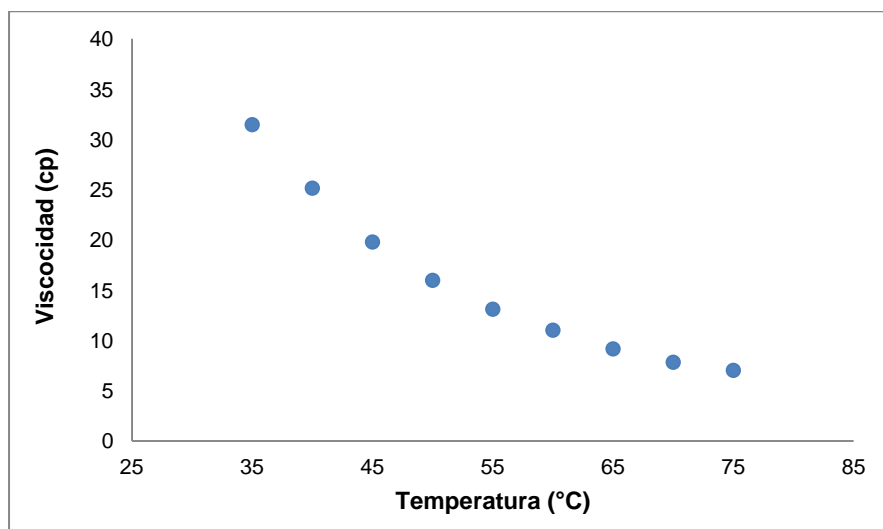
**Figura 24.** Índice de refracción del DES en función de la temperatura

El pH del DES (Figura 25) es básico y se encuentra en el rango de 10 a 8 dependiendo de la temperatura. Se puede observar que a medida que aumenta la temperatura disminuye poco el valor de pH y de hecho tiene un comportamiento similar a la pérdida de masa por lo que es posible que a medida que se pierda agua del medio las interacciones entre los componentes se hagan más estrechas y se limite su comportamiento ácido-base. Vale la pena resaltar que la urea no llega a ser tan estable a estos valores de pH lo que puede beneficiar su descomposición al igual que la temperatura.<sup>137</sup>

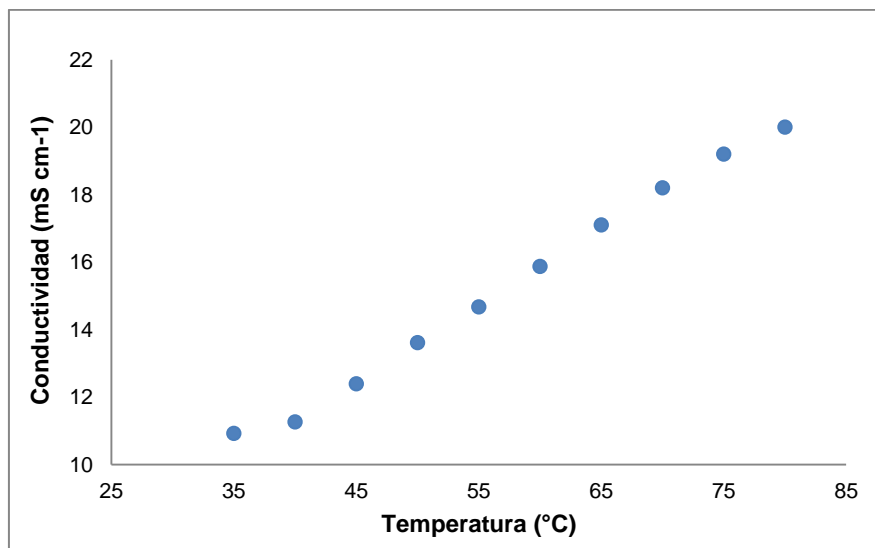
**Figura 25.** pH del DES en función de la temperatura.

La viscosidad del DES (Figura 26) es relativamente alta en comparación con otros solventes comunes lo que puede llegar a ser una desventaja en otras aplicaciones, aunque tiene valores menores a otros DES lo que se puede deber a la porción de agua que lo conforma y beneficia su fluidez además del tamaño de las moléculas que lo conforman ya que un menor tamaño disminuye la resistencia a la movilidad. Aunque la forma de la gráfica no es lineal, tiene un comportamiento similar a otros DES y a medida que la temperatura aumenta la viscosidad decae debido a que aumenta la energía cinética de las moléculas, y además debilita las interacciones entre las moléculas. Es importante resaltar que la pérdida de agua también debe reducir el cambio de viscosidad.

**Figura 26.** Viscosidad del DES en función de la temperatura.



La conductividad del DES (Figura 27) está entre 10 a 20 mS cm<sup>-1</sup>, la cual es similar a la de otros DES e incluso líquidos iónicos. Es de esperar que la conductividad aumente con la temperatura ya que como se mencionó anteriormente a medida que aumenta la energía cinética la movilidad de los iones será mayor.

**Figura 27.** Conductividad del DES en función de la temperatura.

## 5. Conclusiones y recomendaciones

### 5.1 Conclusiones

Se sintetizaron y caracterizaron diez 1,8-dioxo-octahidroantenos mediante una metodología eficiente, simple, y ambientalmente amigable, a partir de dimedona y un aldehído utilizando una solución de ácido cítrico 0,3 M como medio de reacción. Esta metodología permite la obtención de los productos con buenos rendimientos sin un mayor esfuerzo para su purificación y evitando casi totalmente el uso de solventes orgánicos. Además demostró la capacidad del medio de reacción para ser reutilizado sin que haya pérdidas apreciables en su capacidad catalítica.

Se desarrolló un novedoso protocolo para la síntesis de doce decahidroacridin-1,8-dionas utilizando un solvente de punto eutéctico bajo compuesto por acetato de sodio trihidratado / urea (relación molar 0,4/0,6), el cual se desempeña como solvente y reactivo entre la reacción de dimedona y un aldehído, aportando el nitrógeno necesario para la formación del producto final con rendimientos moderados. Adicionalmente se determinaron algunas propiedades del DES en función de la temperatura que permiten un primer acercamiento al estudio fisicoquímico del mismo con el objeto de buscar potenciales aplicaciones a futuro.

## 5.2 Recomendaciones

- Se recomienda involucrar soluciones acuosas de ácido orgánicas en reacciones que sean catalizadas por ácido y evaluar a un rango más amplio la viabilidad de este medio de reacción en la síntesis orgánica.
- Se recomienda continuar con el estudio utilizando acetato de sodio trihidratado /urea como medio de reacción tanto para reacciones que involucren urea como reactivo, como en reacciones en las que se incorpore átomos de nitrógeno individuales.

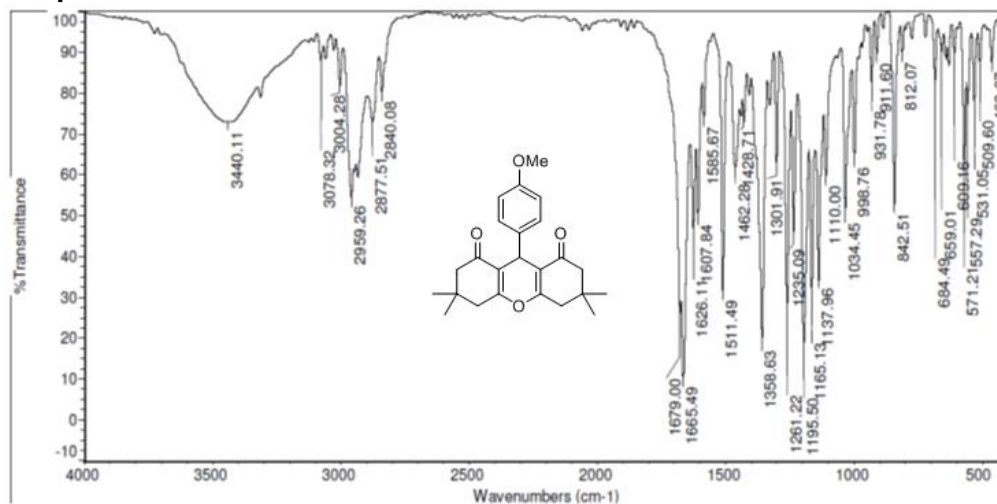




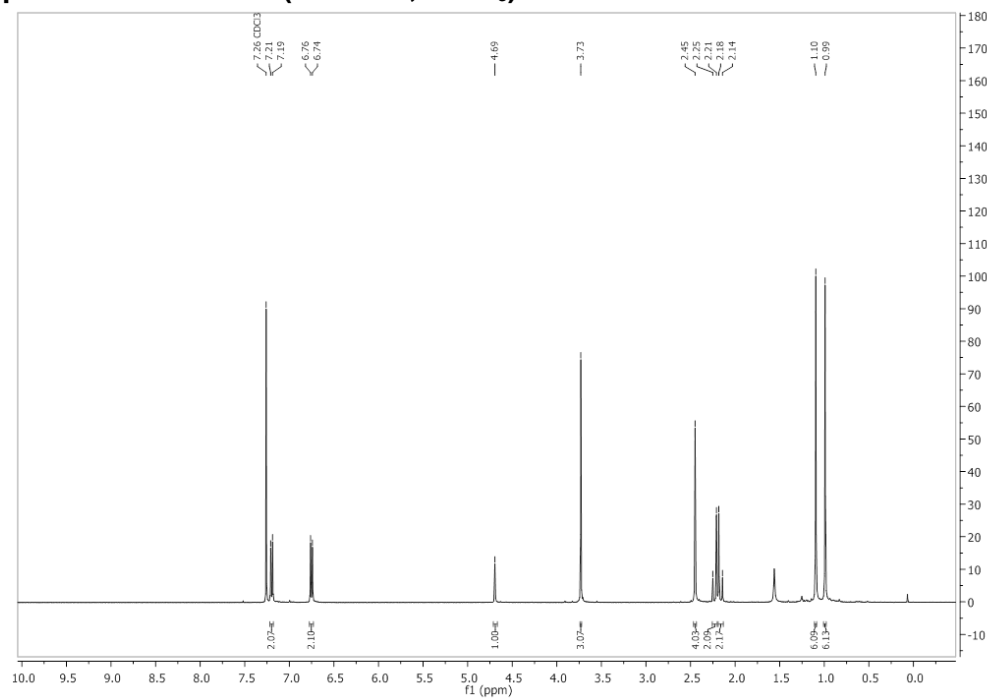


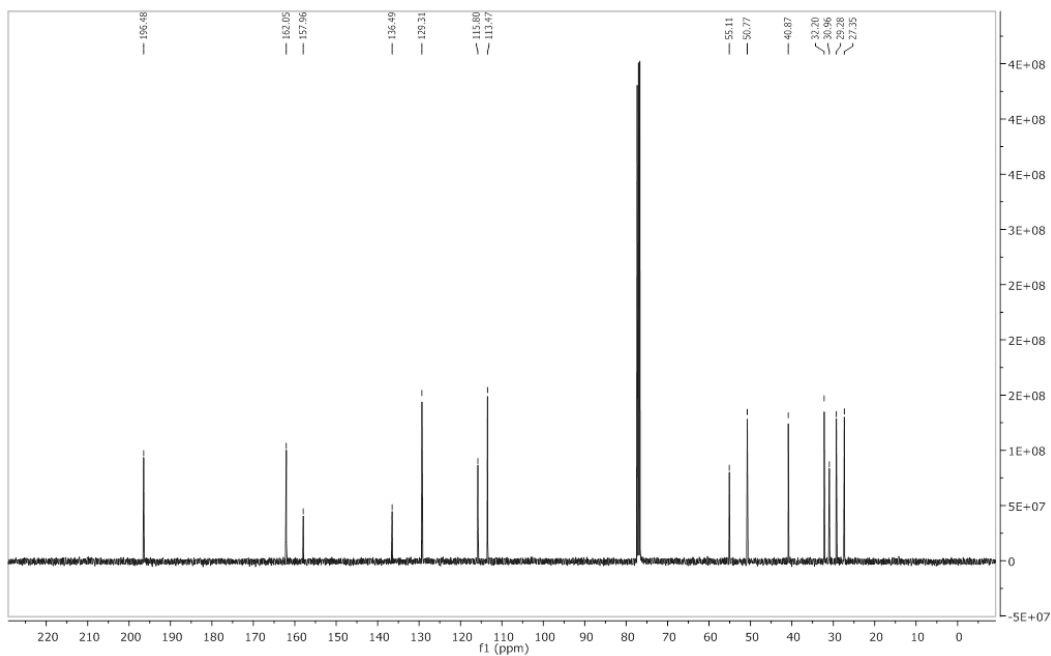
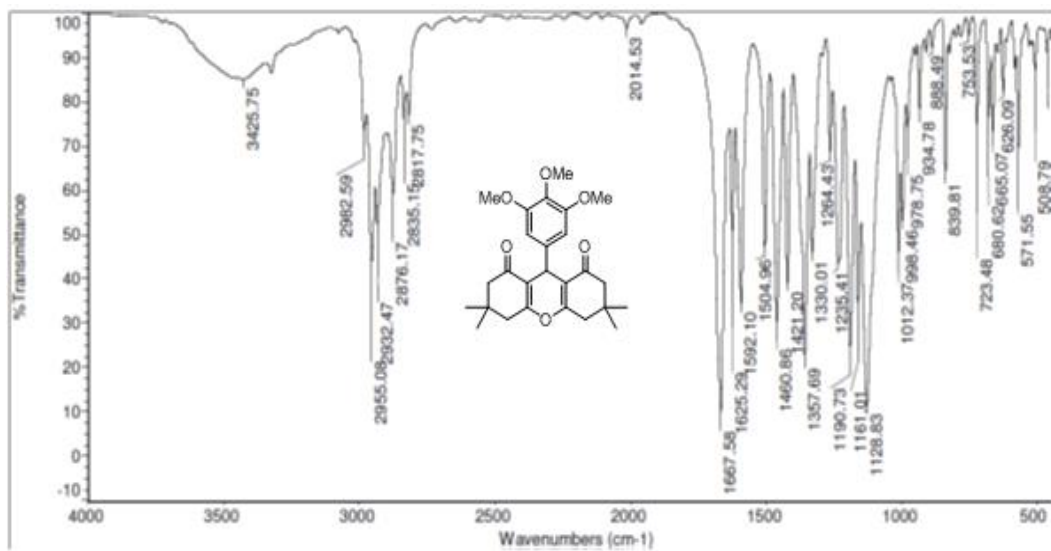
# A. Anexo: Espectros 1,8-dioxo-octahidroxantenos(2-10)

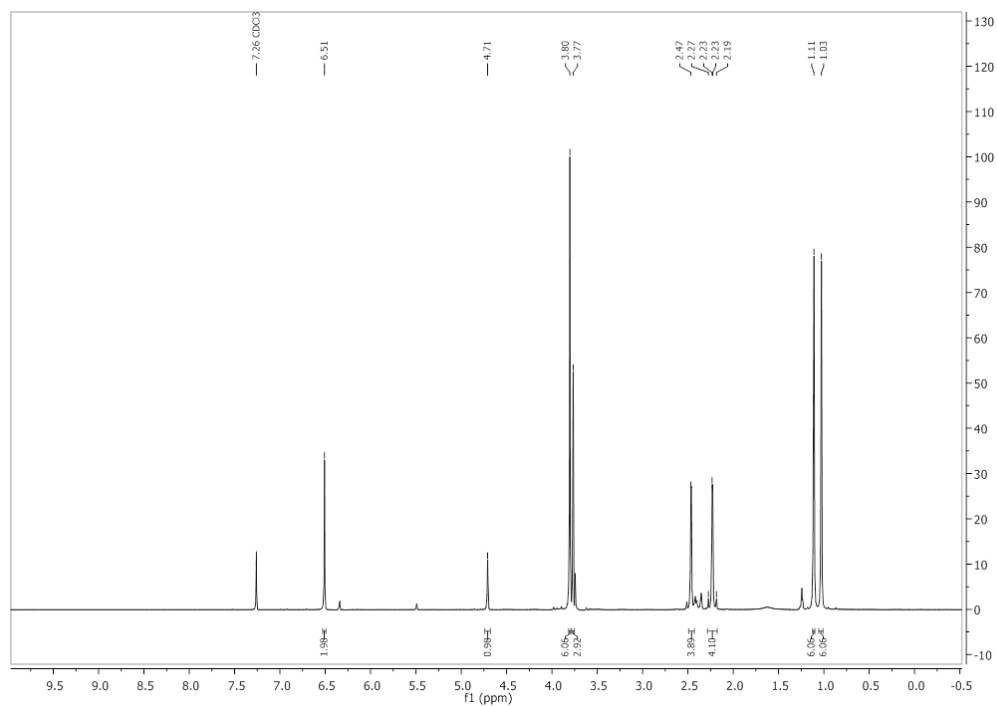
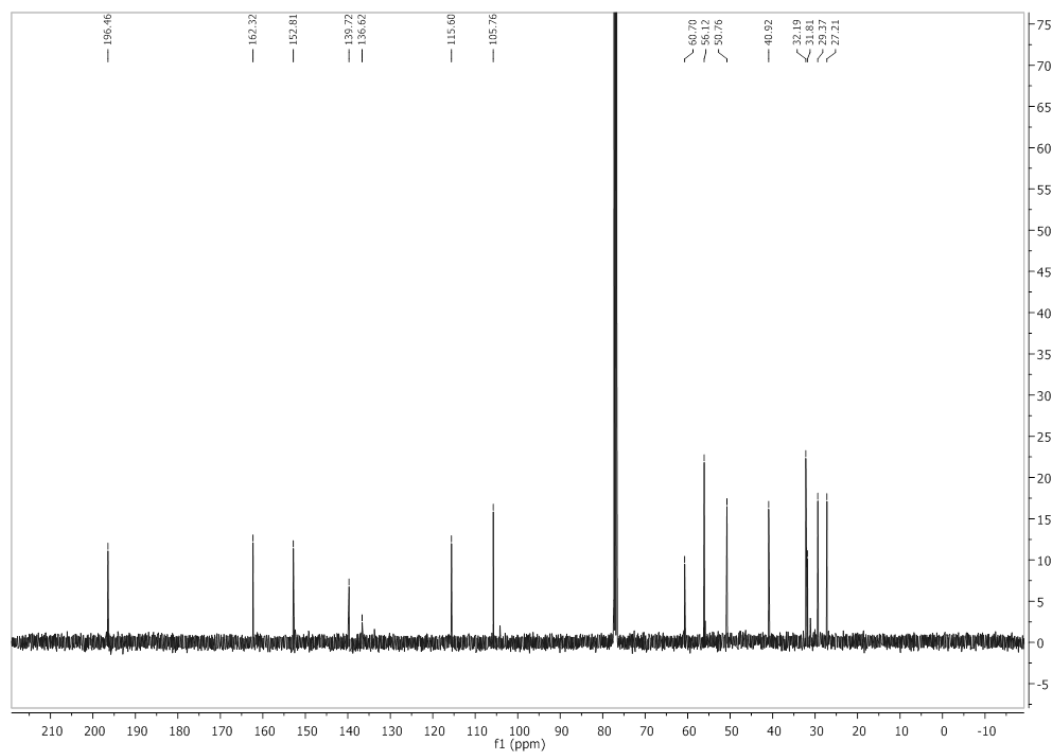
## 1.1. Espectro IR de 2



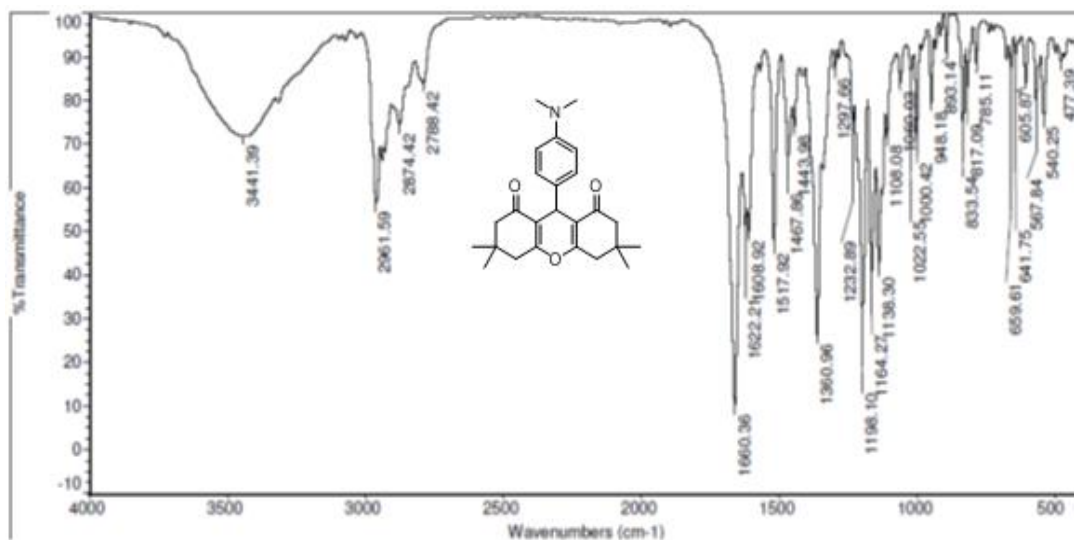
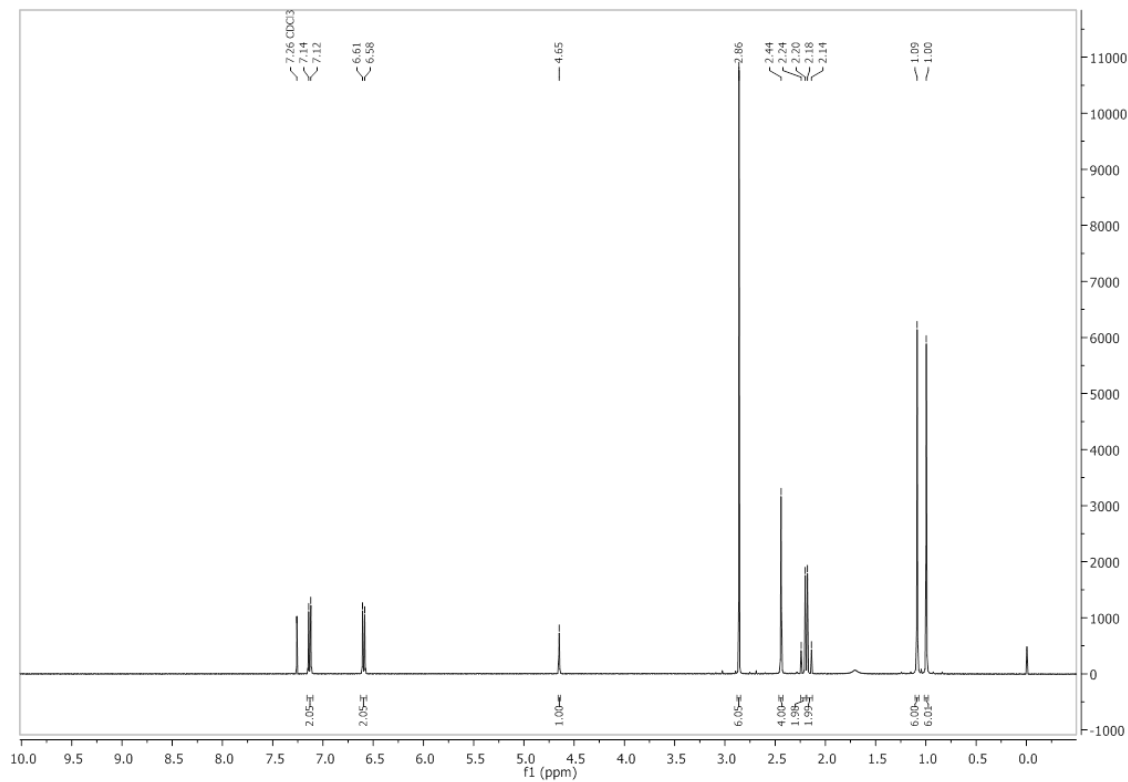
## 1.2. Espectro <sup>1</sup>H RMN de 2 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



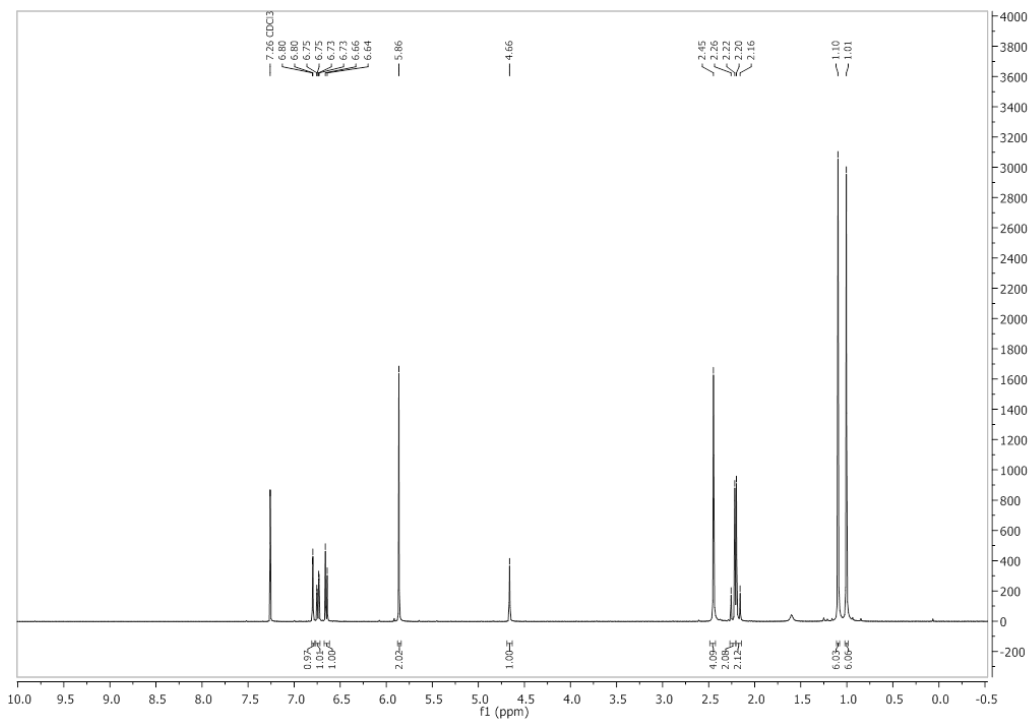
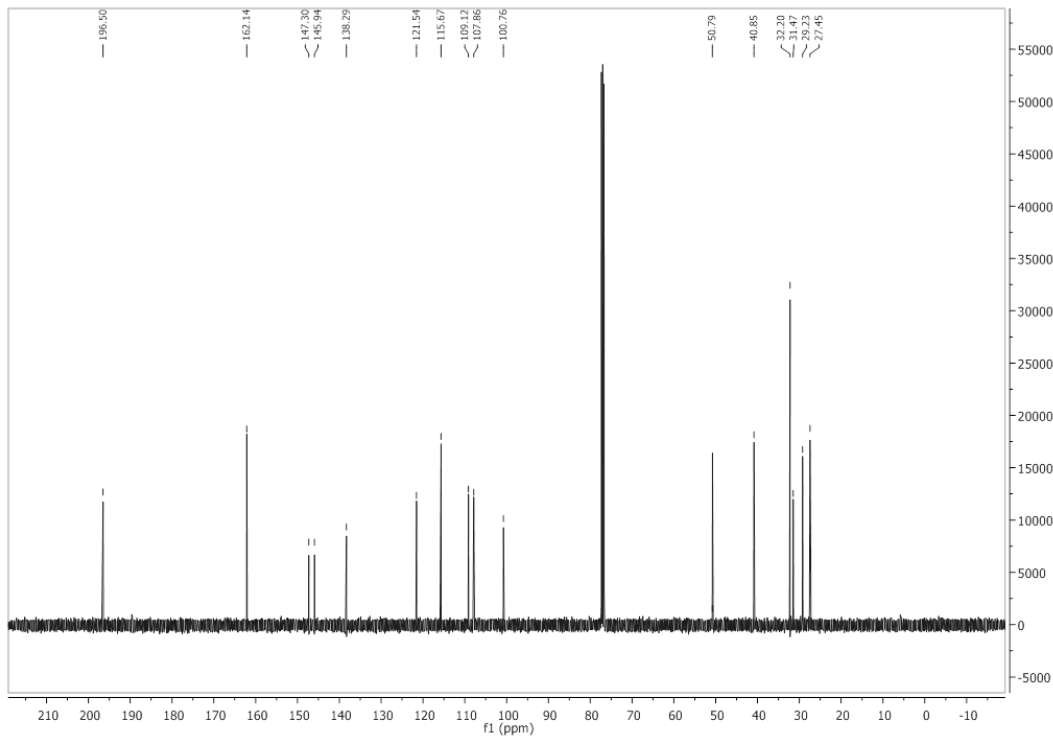
**1.3. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 2 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).****1.4. Espectro IR de 3**

**1.5. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 3 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).****1.6. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 3 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).**

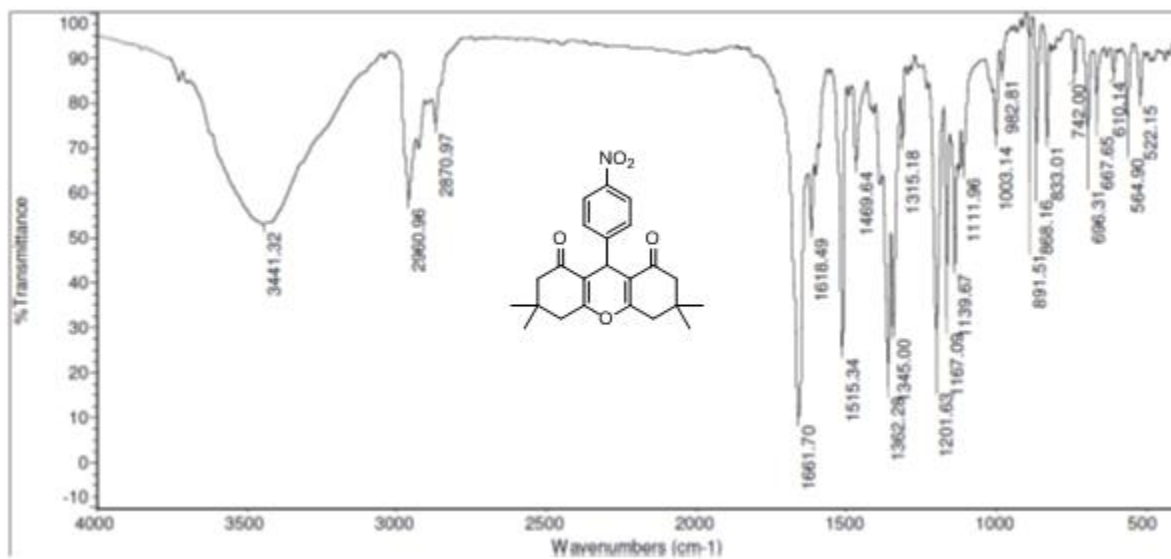
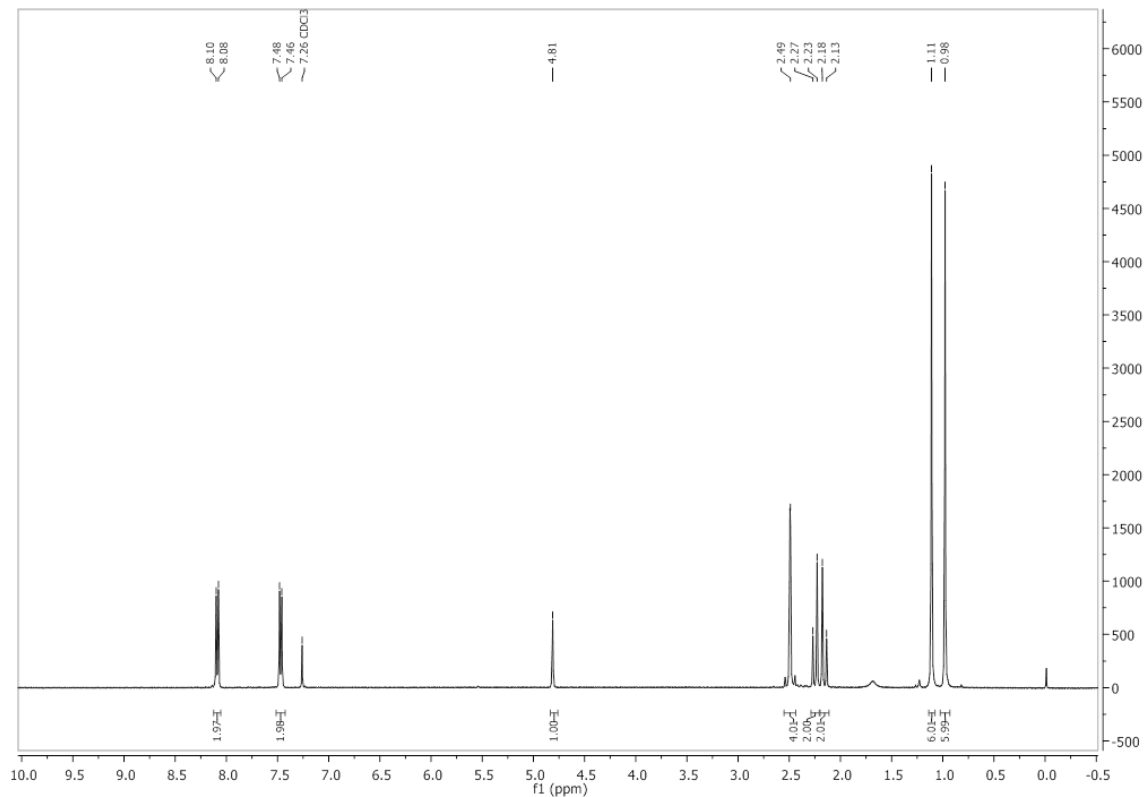
## 1.7. Espectro IR de 4

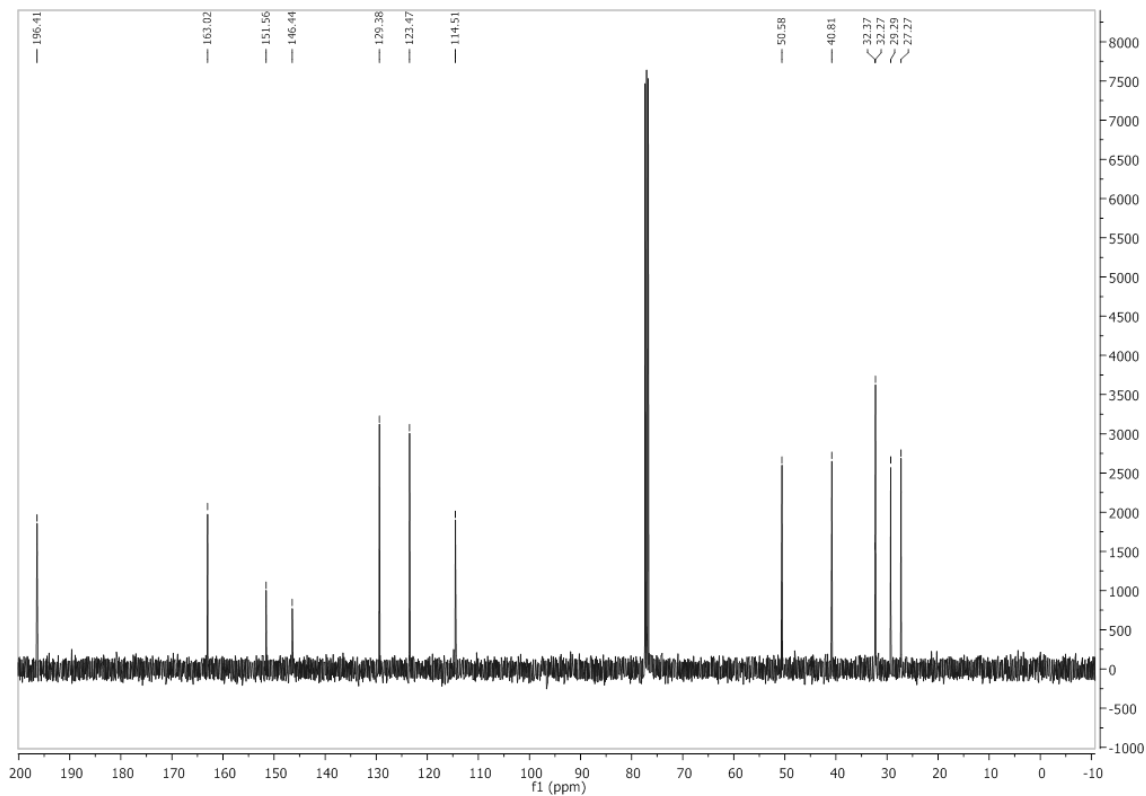
1.8. Espectro <sup>1</sup>H RMN de 4 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



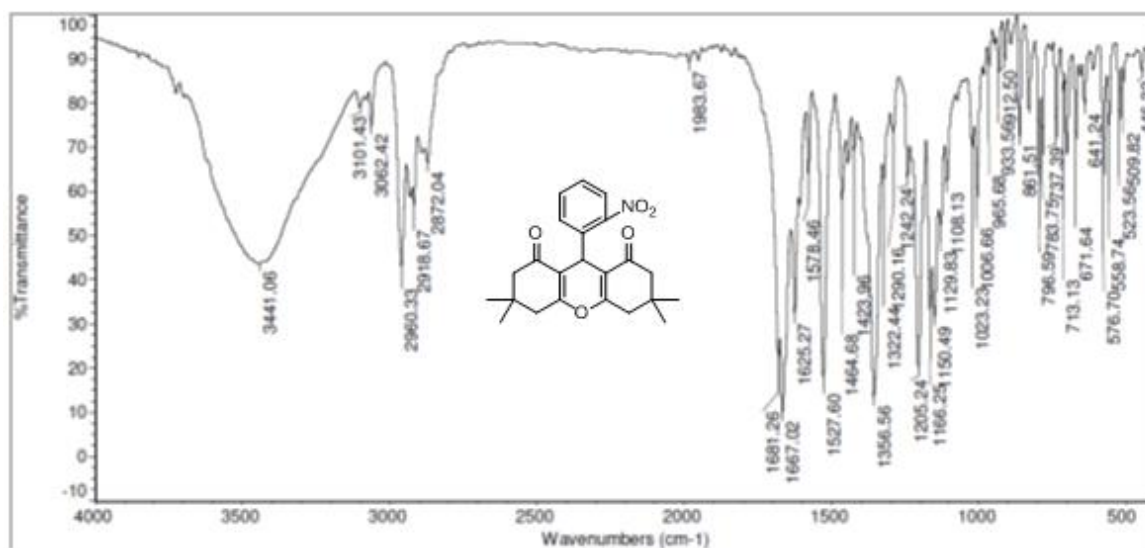
1.11. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 5 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).1.12. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 5 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

## 1.13. Espectro IR 6

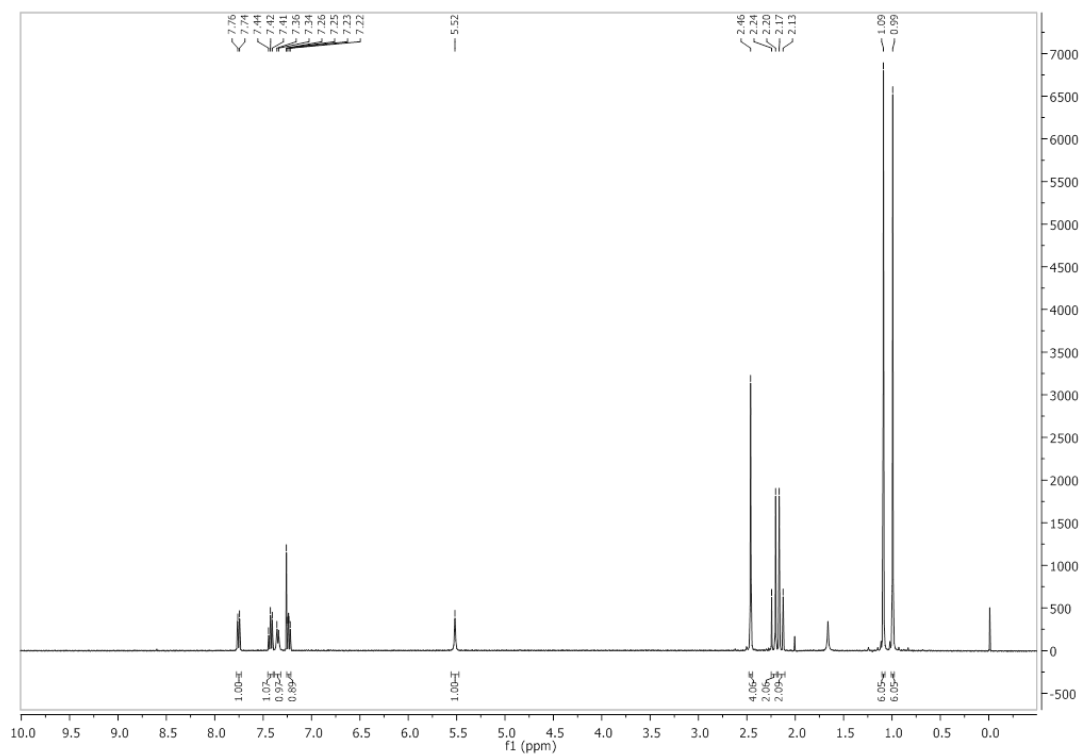
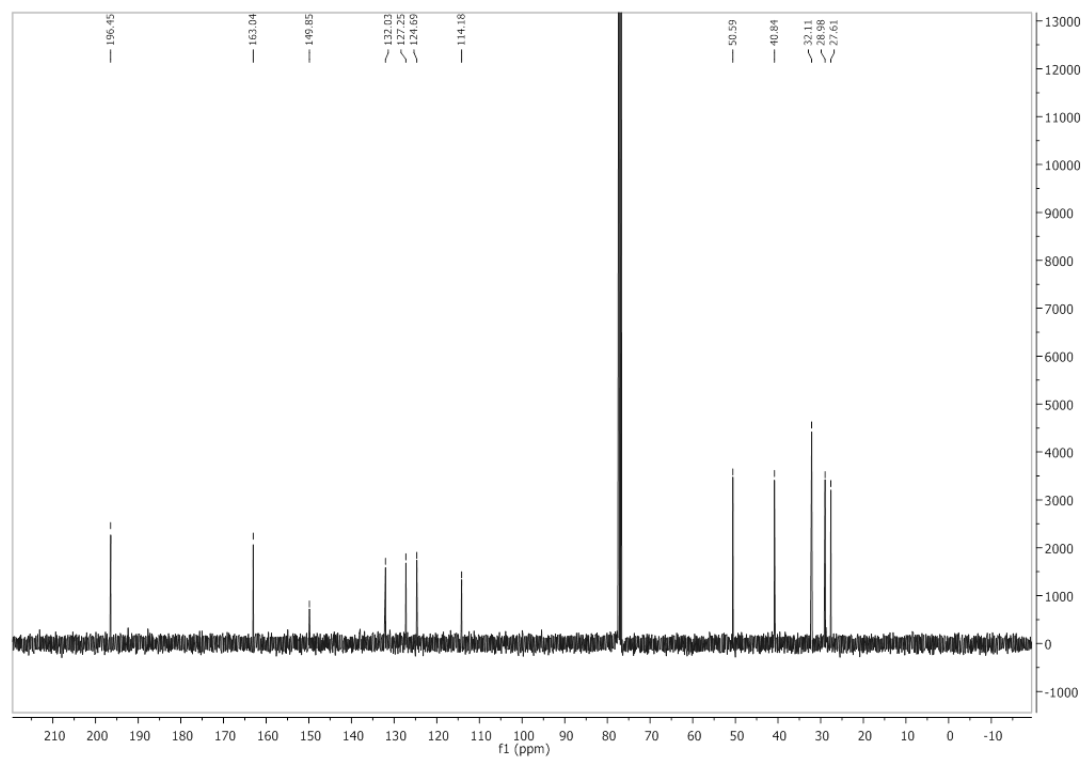
1.14. Espectro <sup>1</sup>H RMN de 6 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

1.15. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 6 ( $101\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

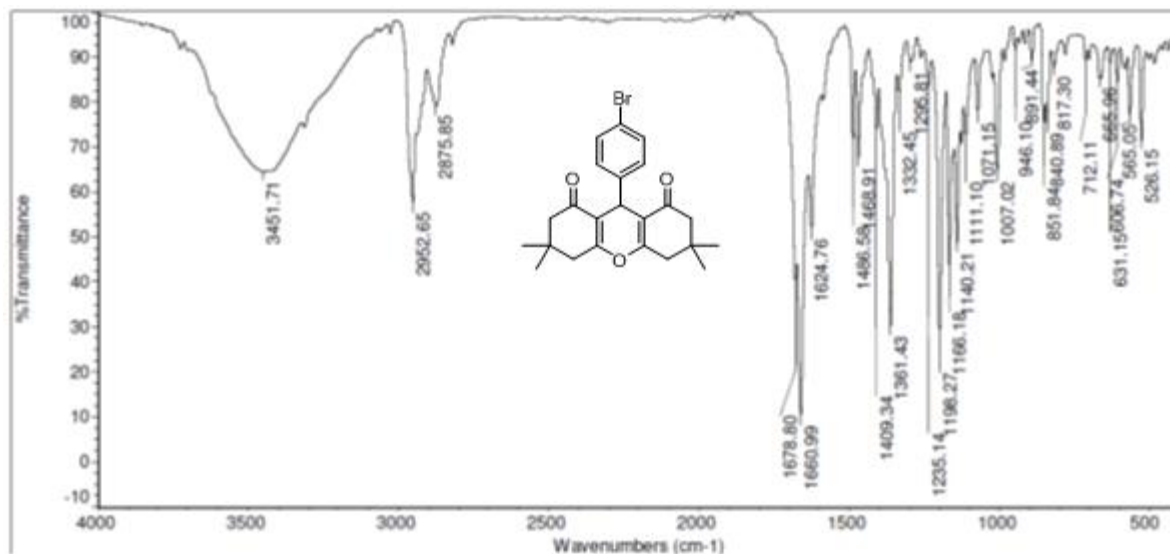
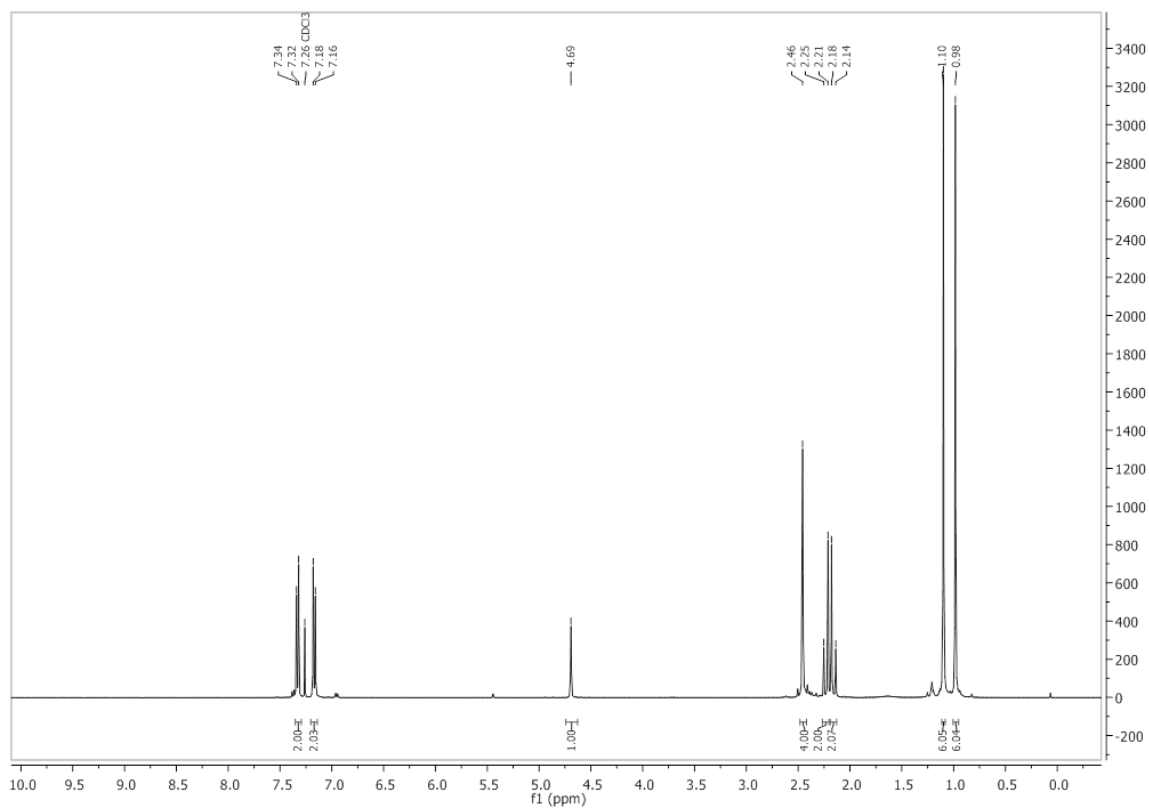
## 1.16. Espectro IR de 7

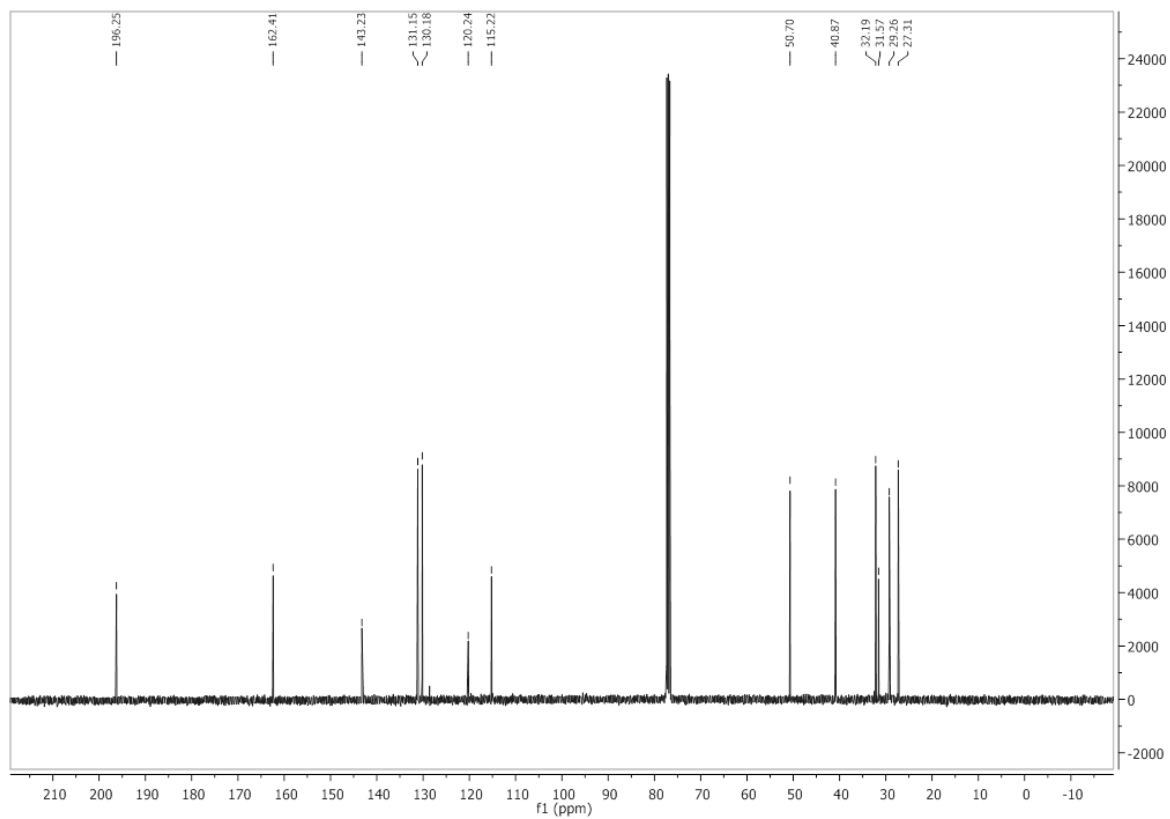
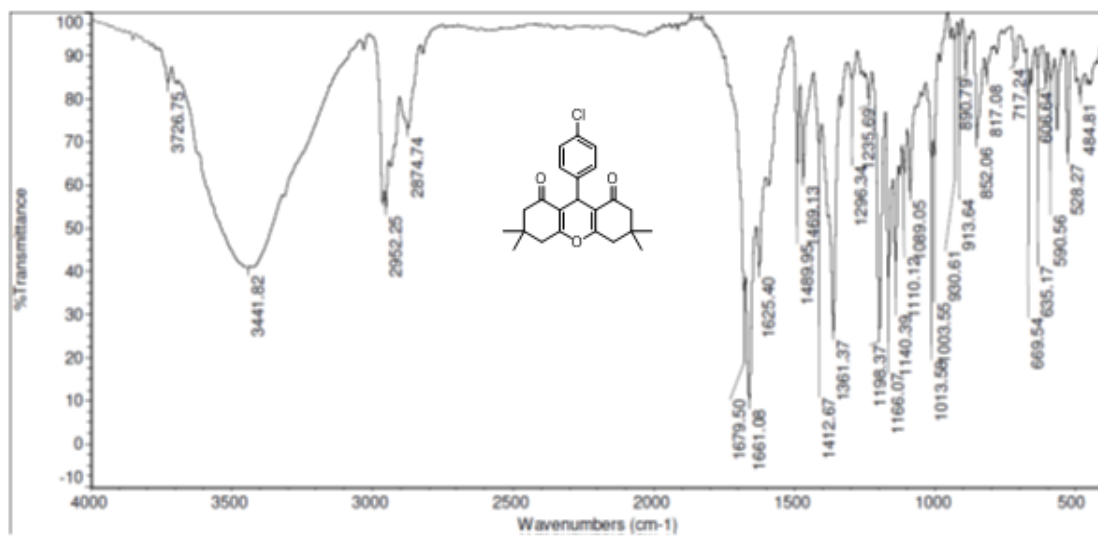


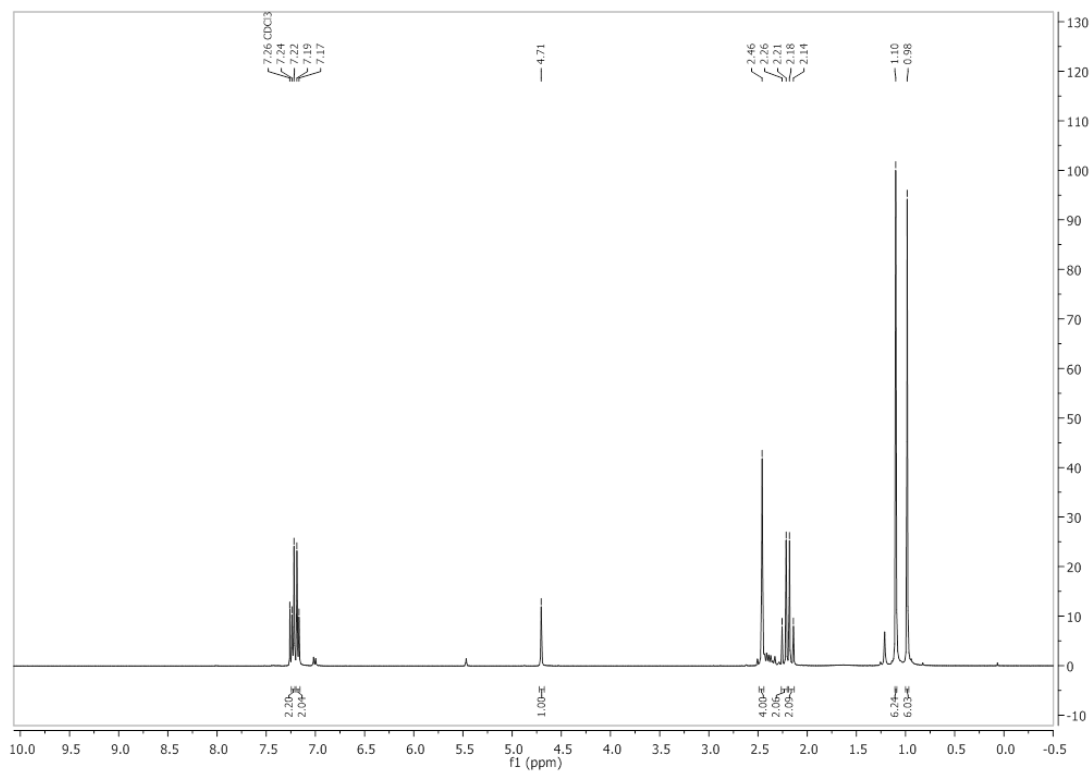
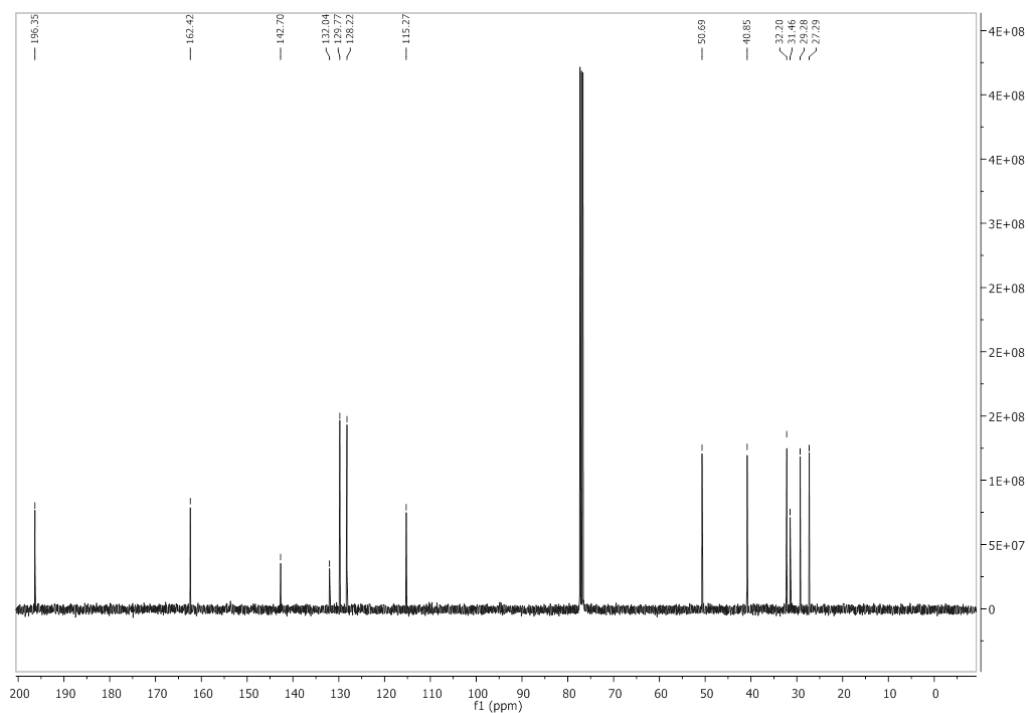


**1.17. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 7 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).****1.18. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 7 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).**

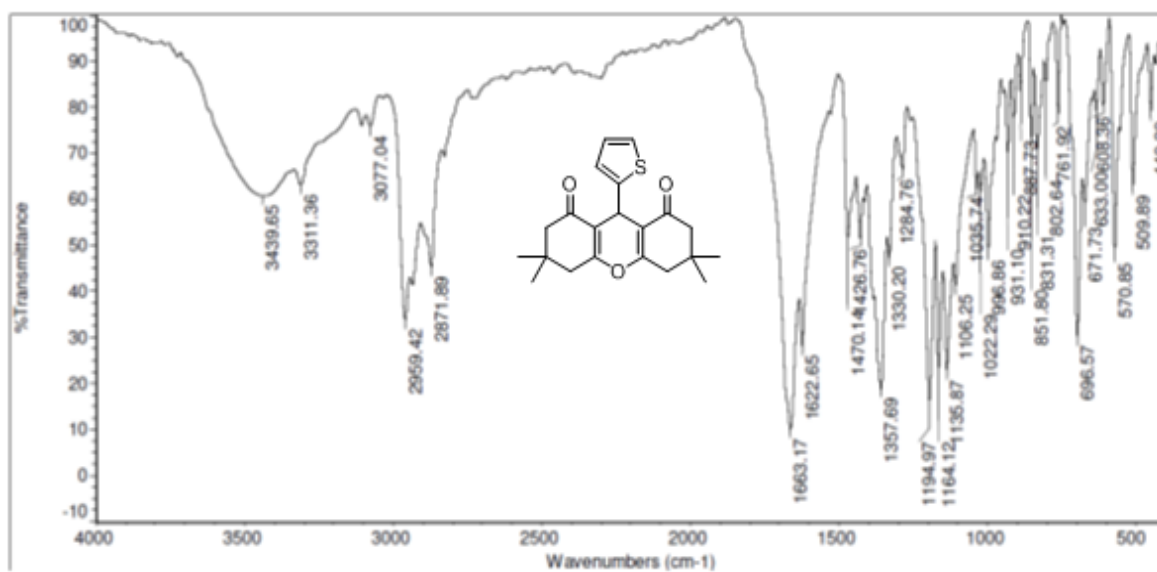
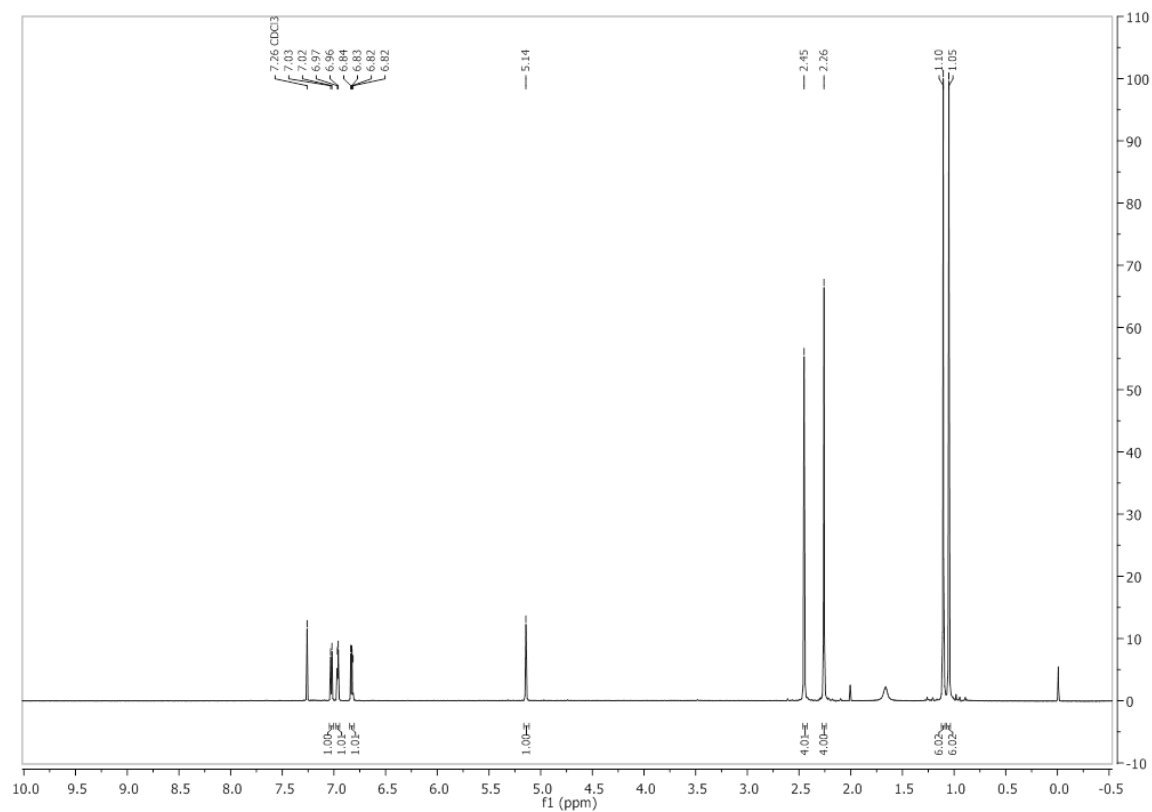
## 1.19. Espectro IR de 8

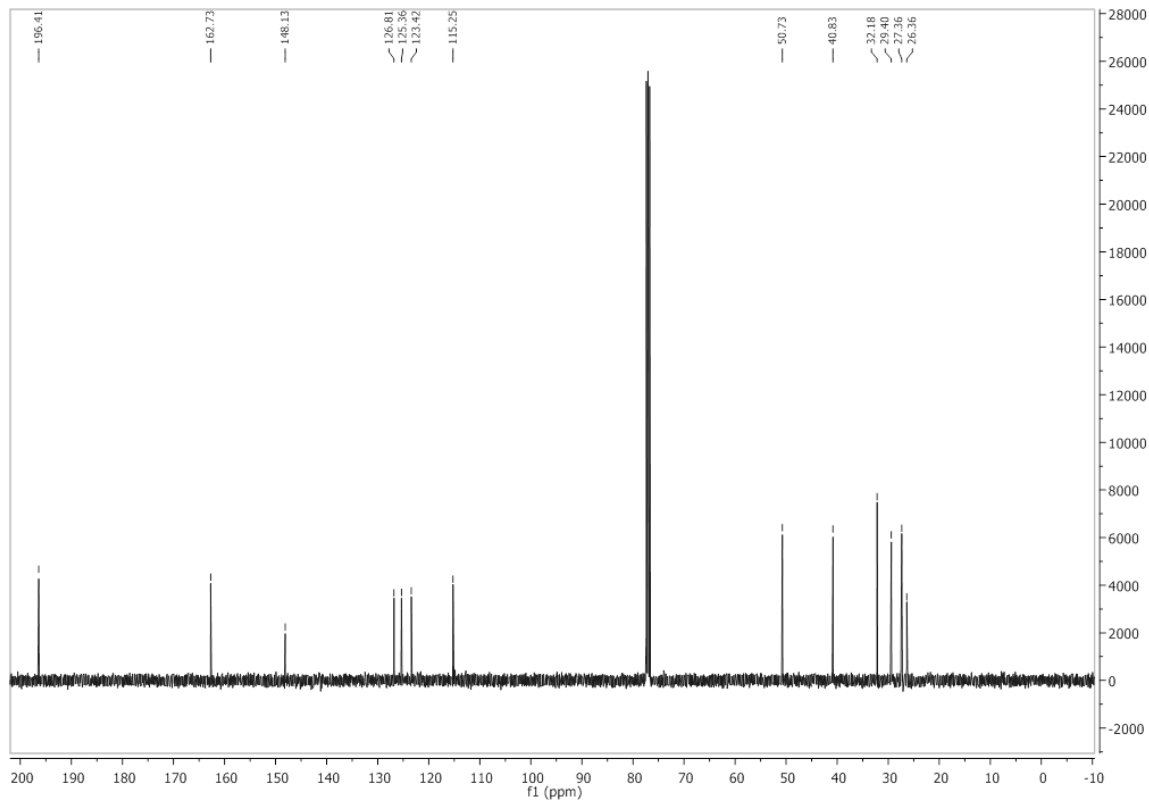
1.20. Espectro <sup>1</sup>H RMN de 8 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

**1.21. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 8 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).****1.22. Espectro Ir de 9**

**1.23. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 9 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).****1.24. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 9 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).**

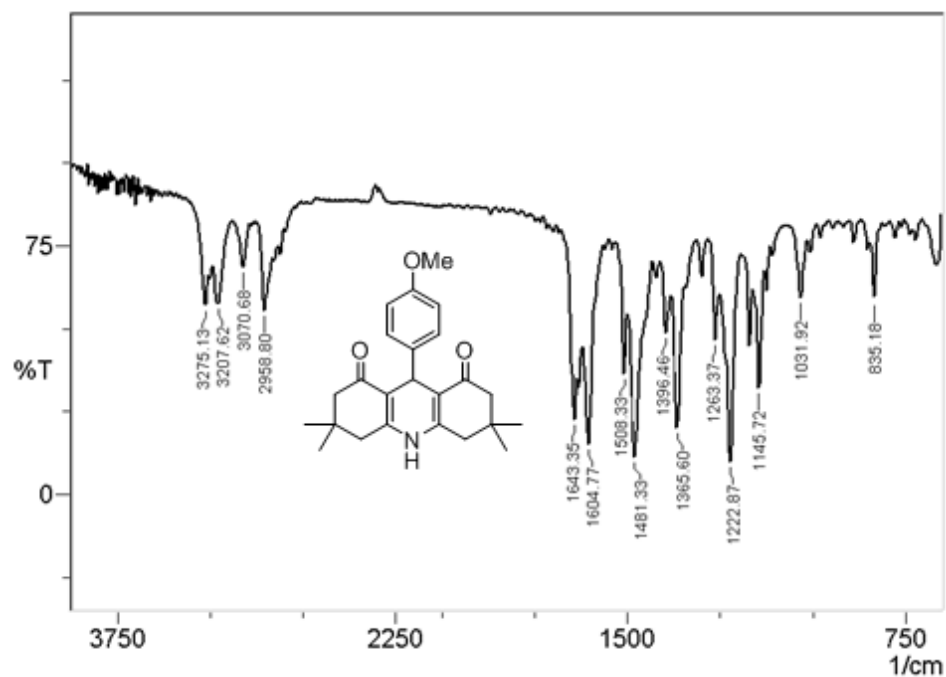
## 1.25. Espectro IR de 10

1.26. Espectro <sup>1</sup>H RMN de 10 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

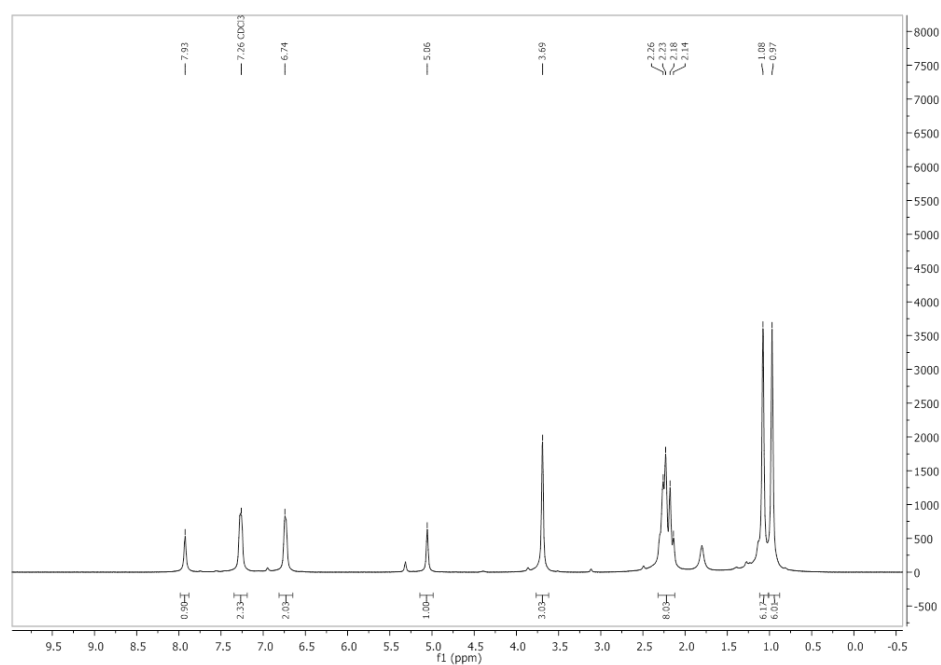
1.27. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 10 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

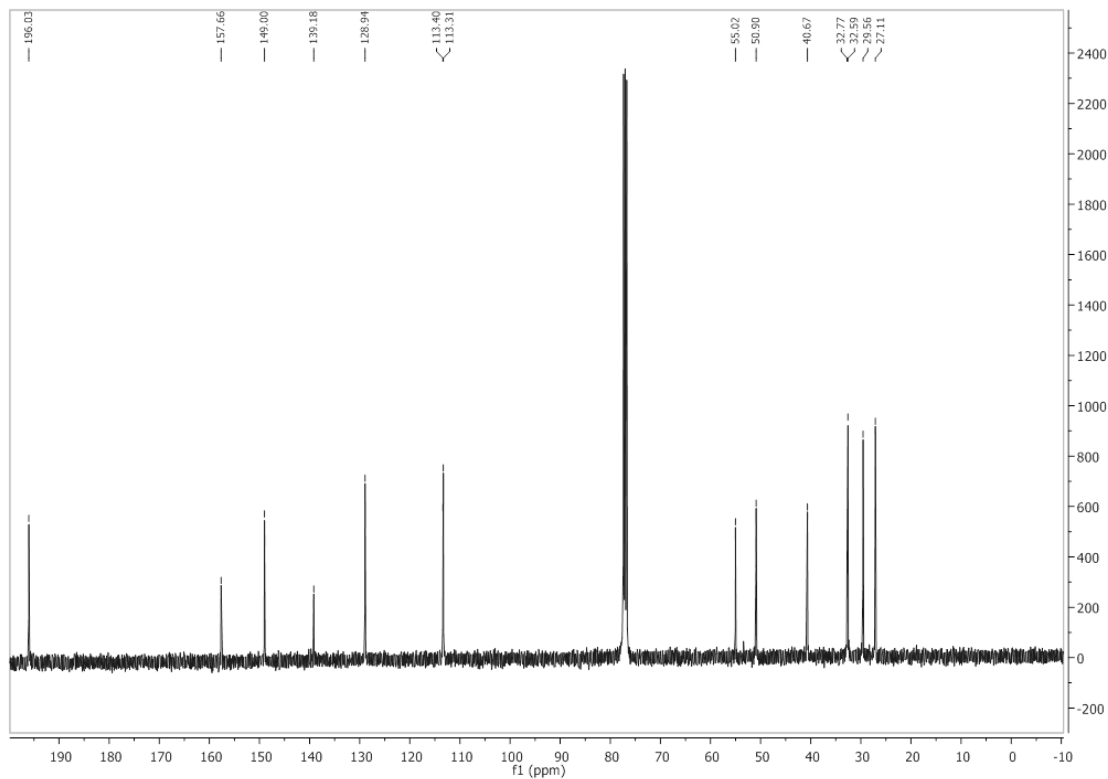
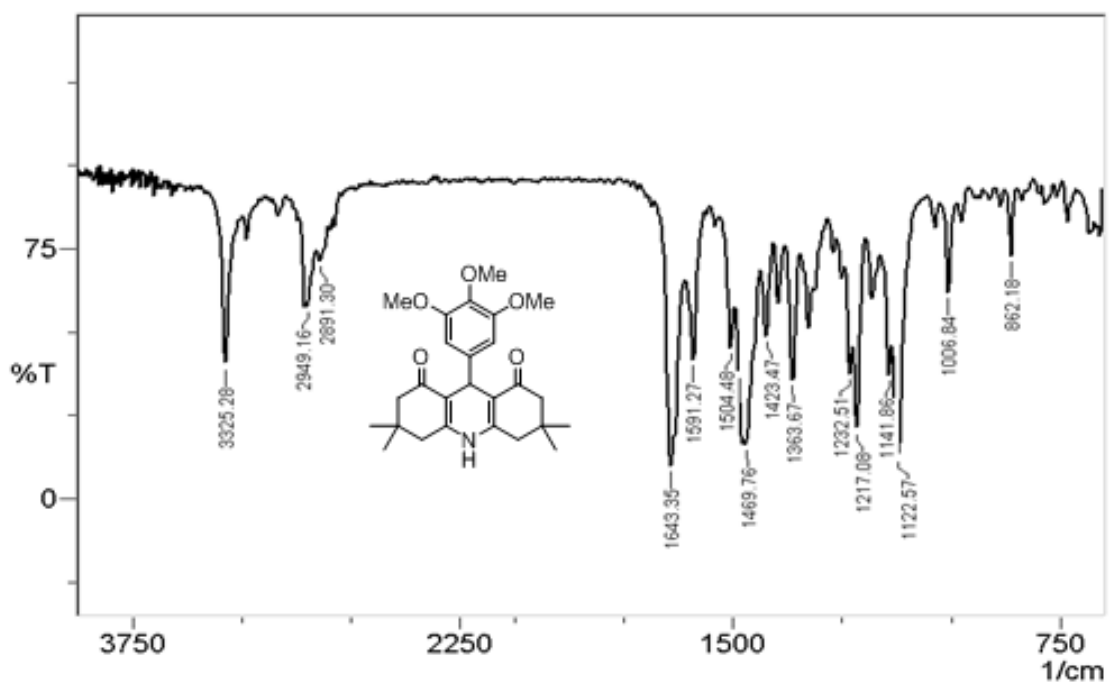
## B. Anexo: Espectros decahidroacridin-1,8-diona(12-22)

### 2.1. Espectro IR de 12



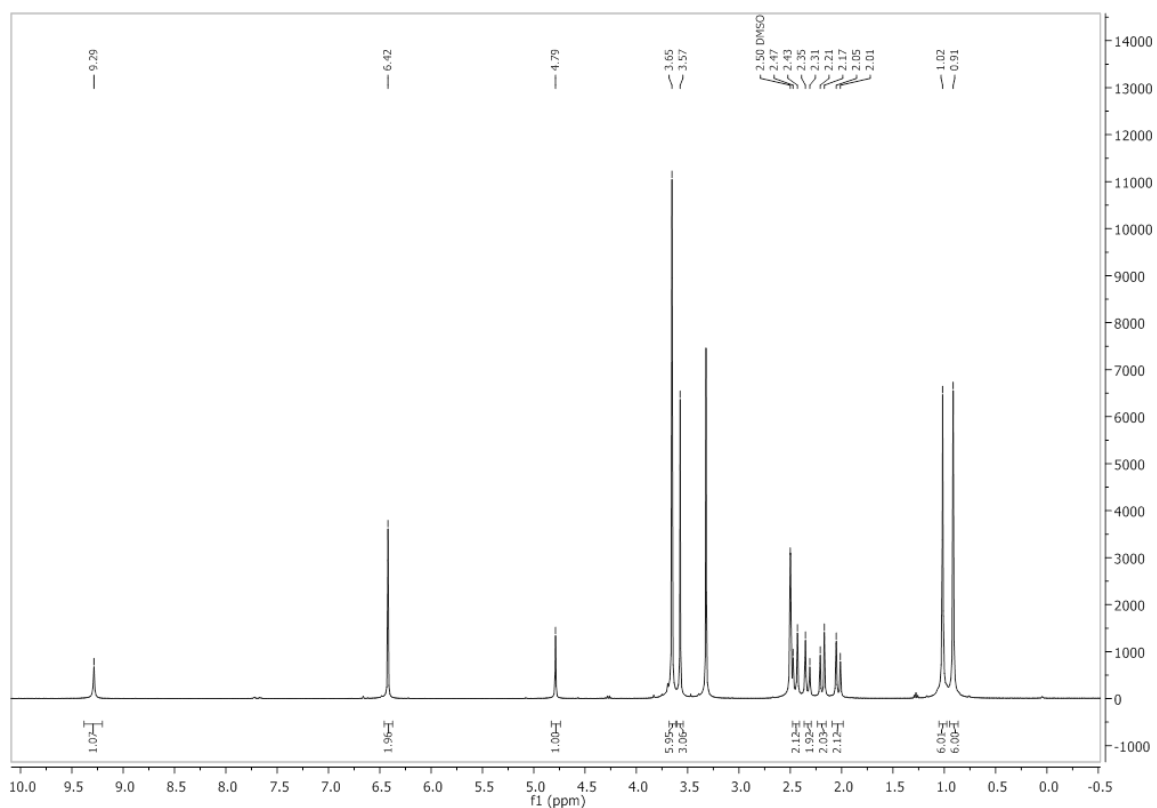
### 2.2. Espectro $^1\text{H}$ RMN de 12 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).



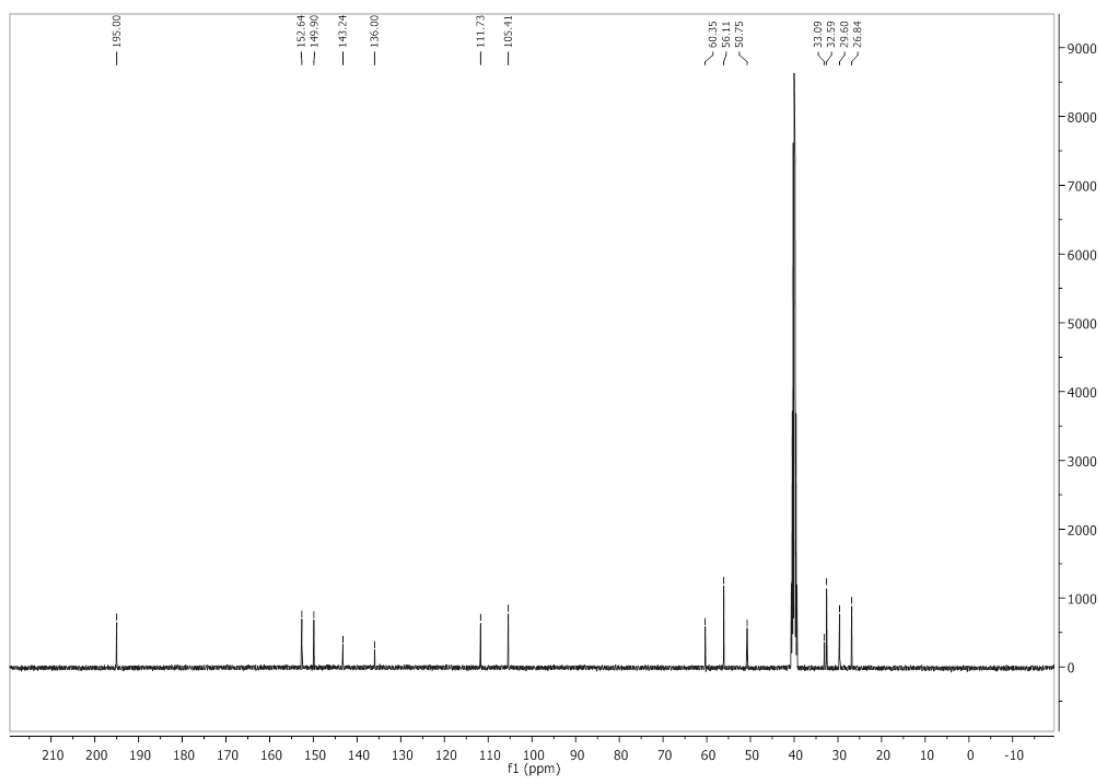
**2.3. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 12 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).****2.4. Espectro IR de 13**



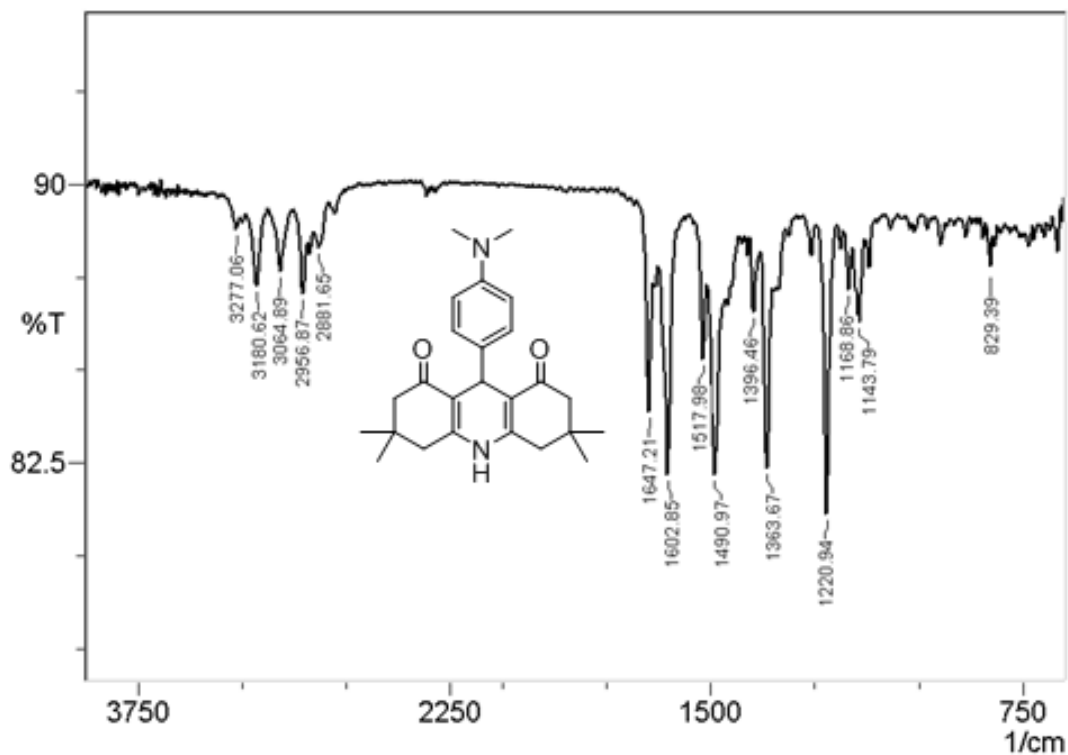
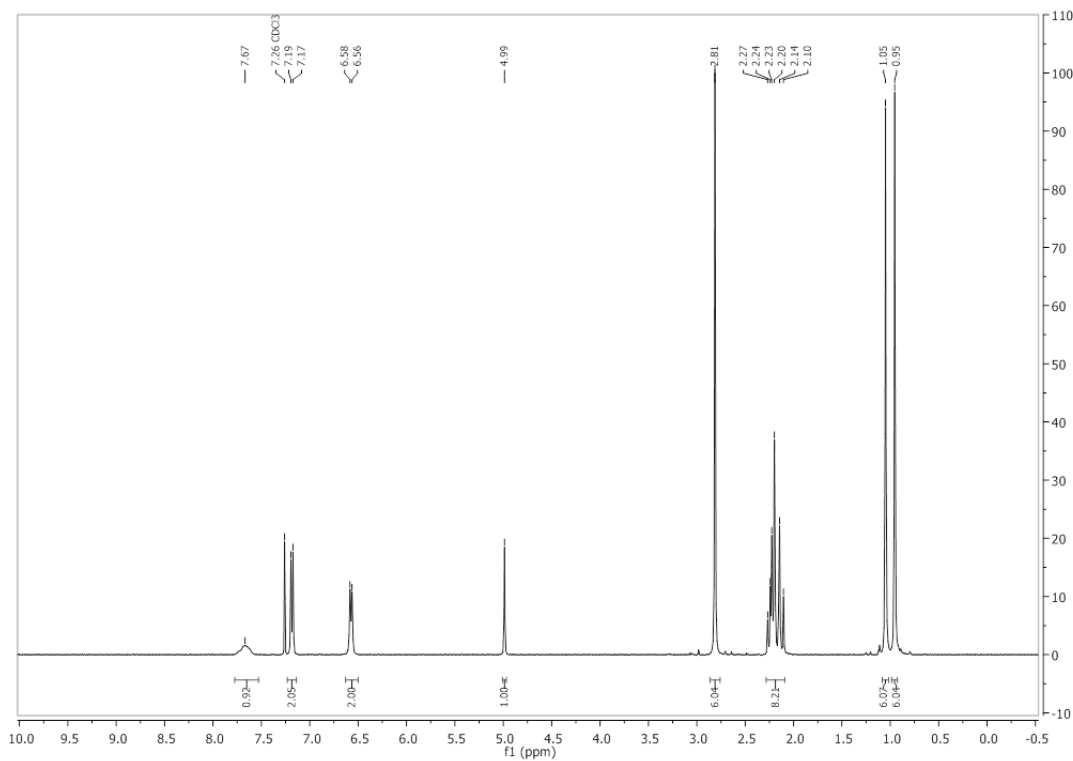
## 2.5. Espectro $^1\text{H}$ RMN de 13 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).



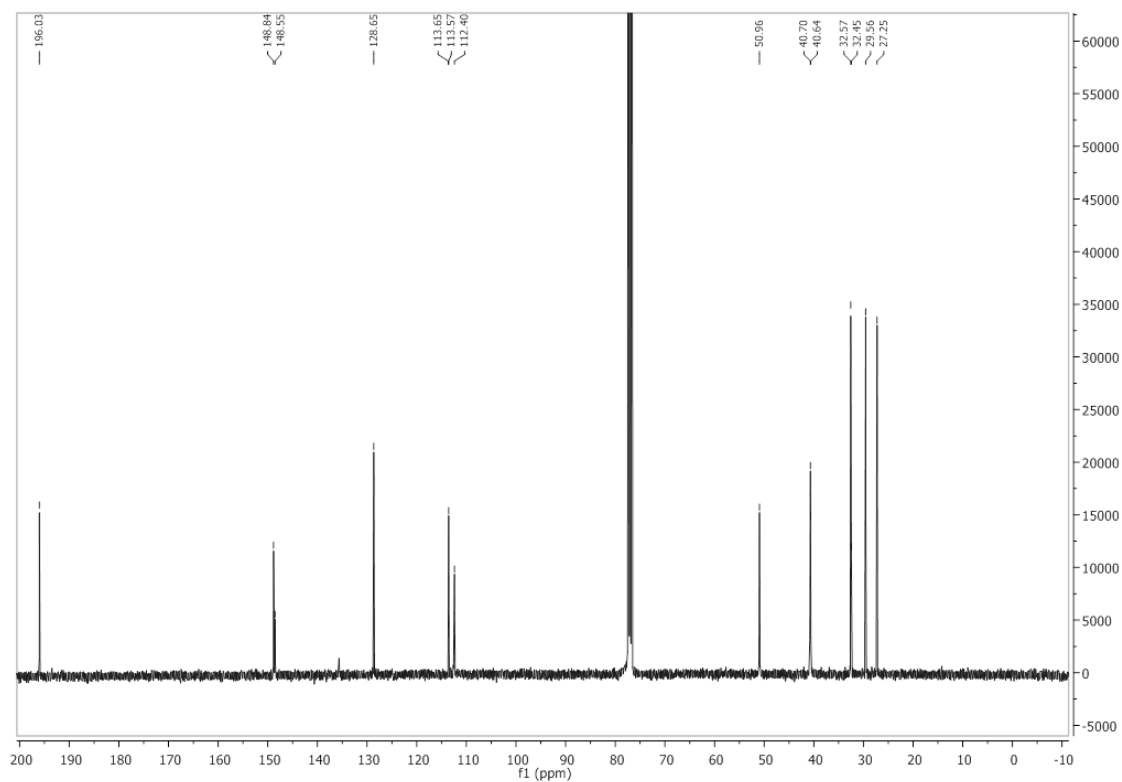
## 2.6. Espectro $^{13}\text{C}$ RMN de 13 (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).



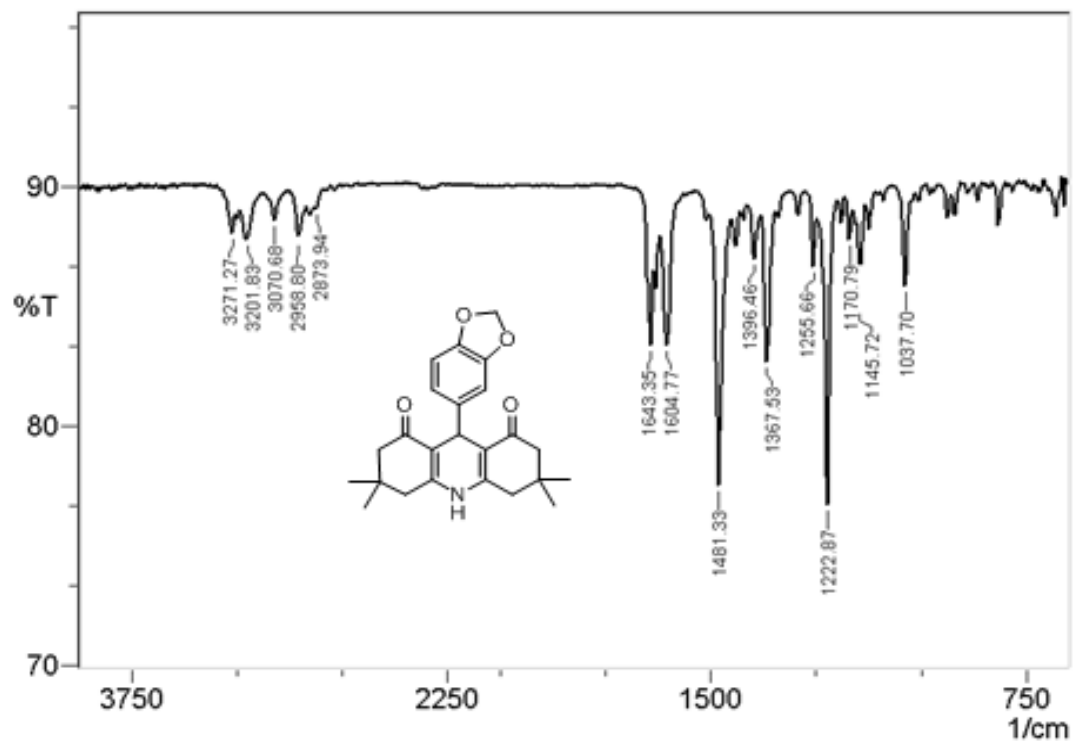
## 2.7. Espectro IR de 14

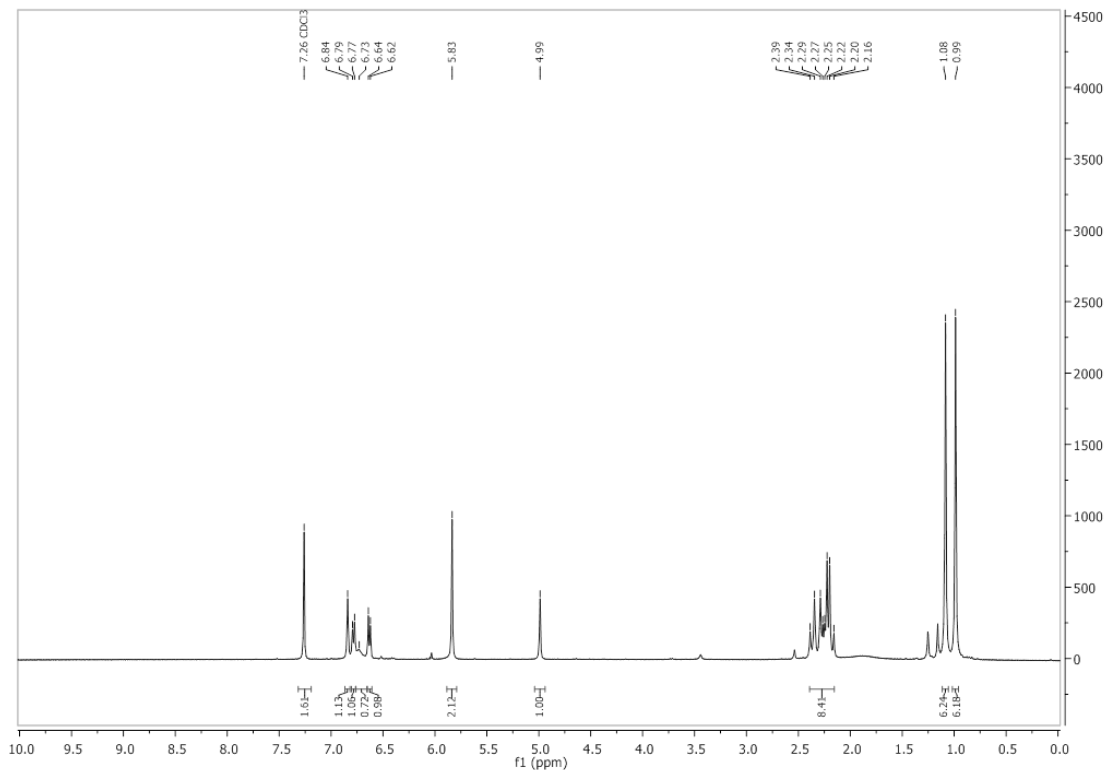
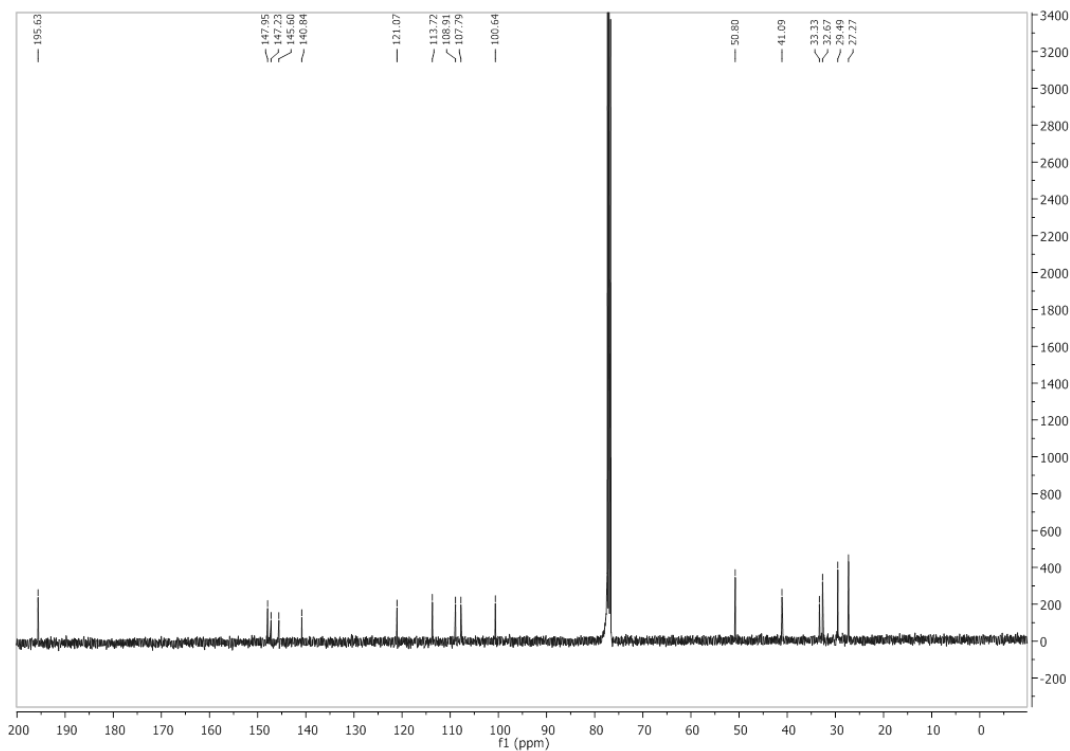
2.8. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 14 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

## 2.9. Espectro $^{13}\text{C}$ RMN de 14 (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).

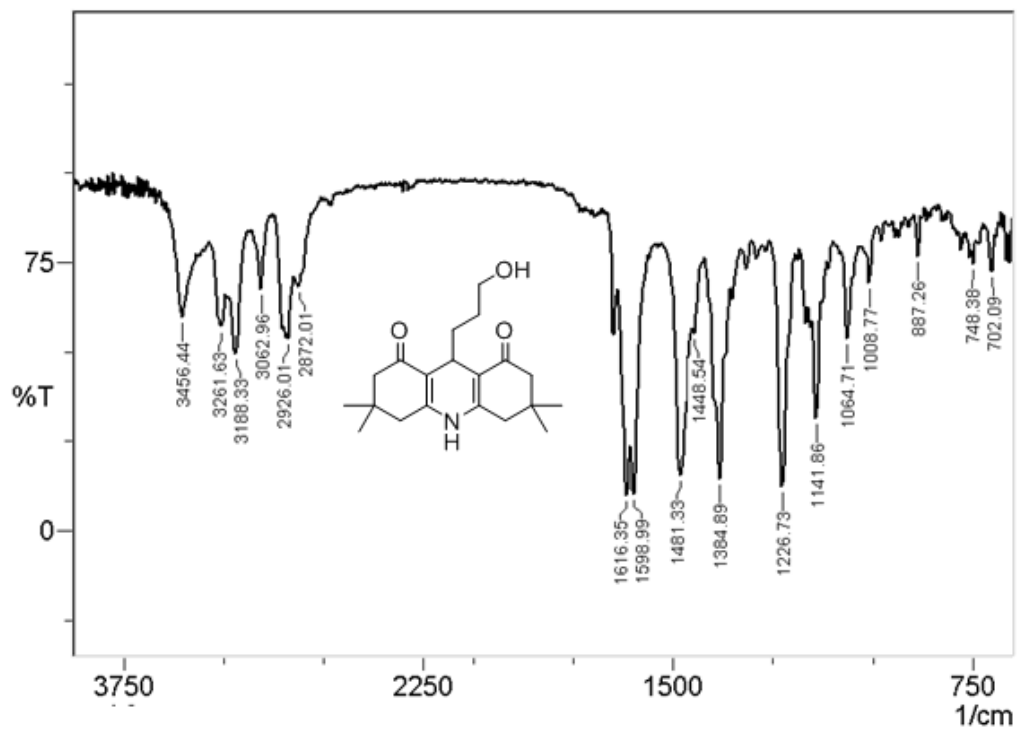
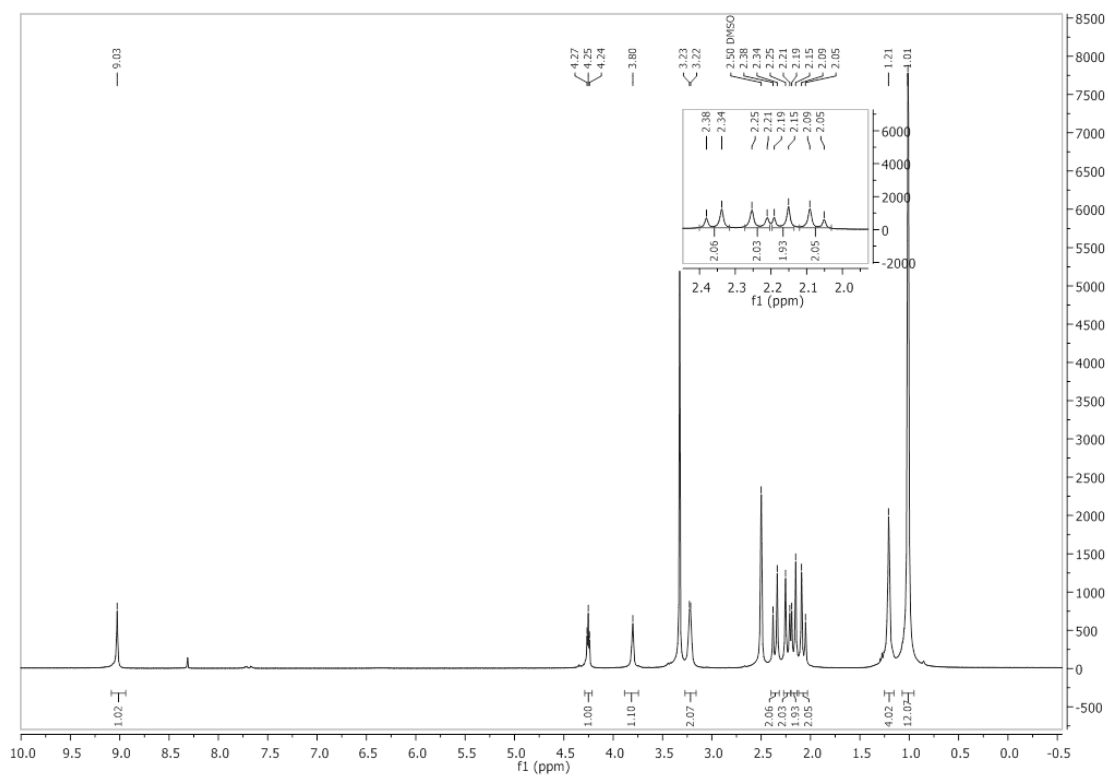


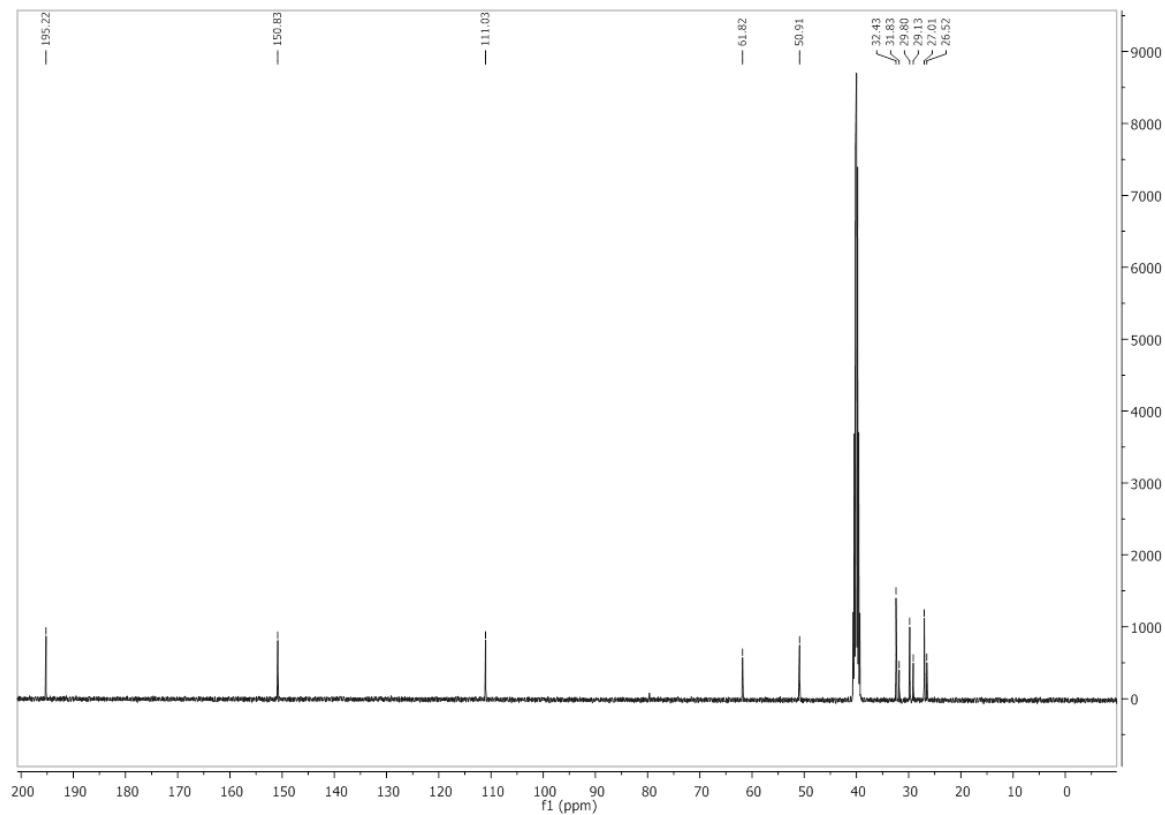
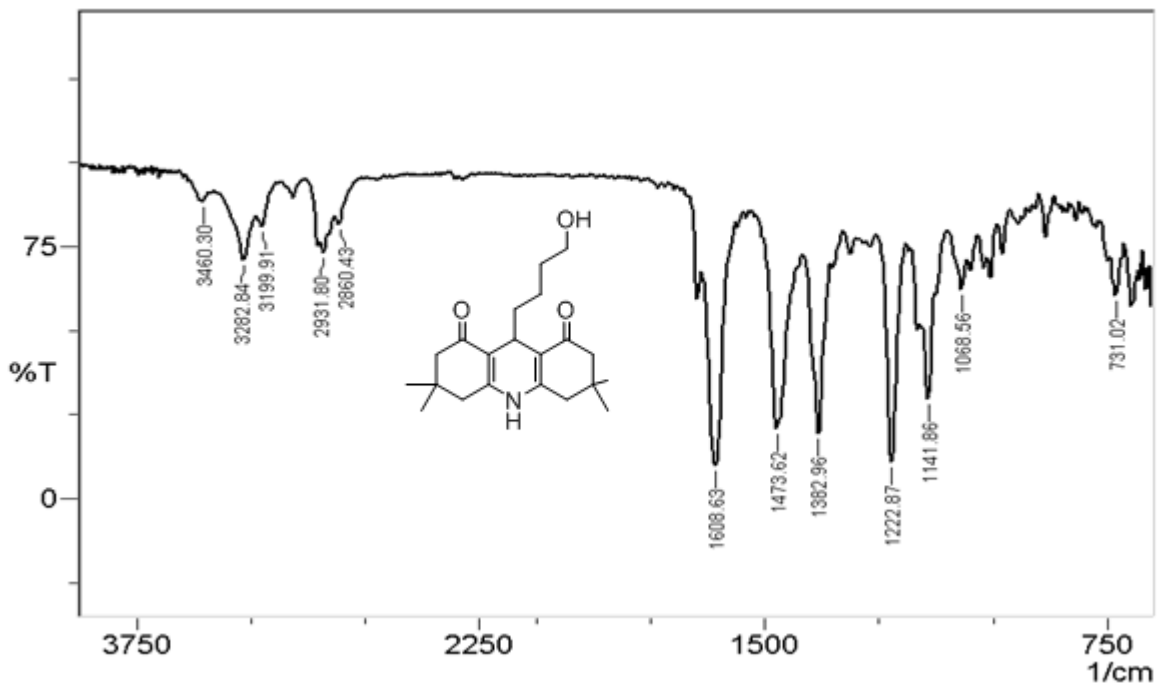
## 2.10. Espectro IR de 15



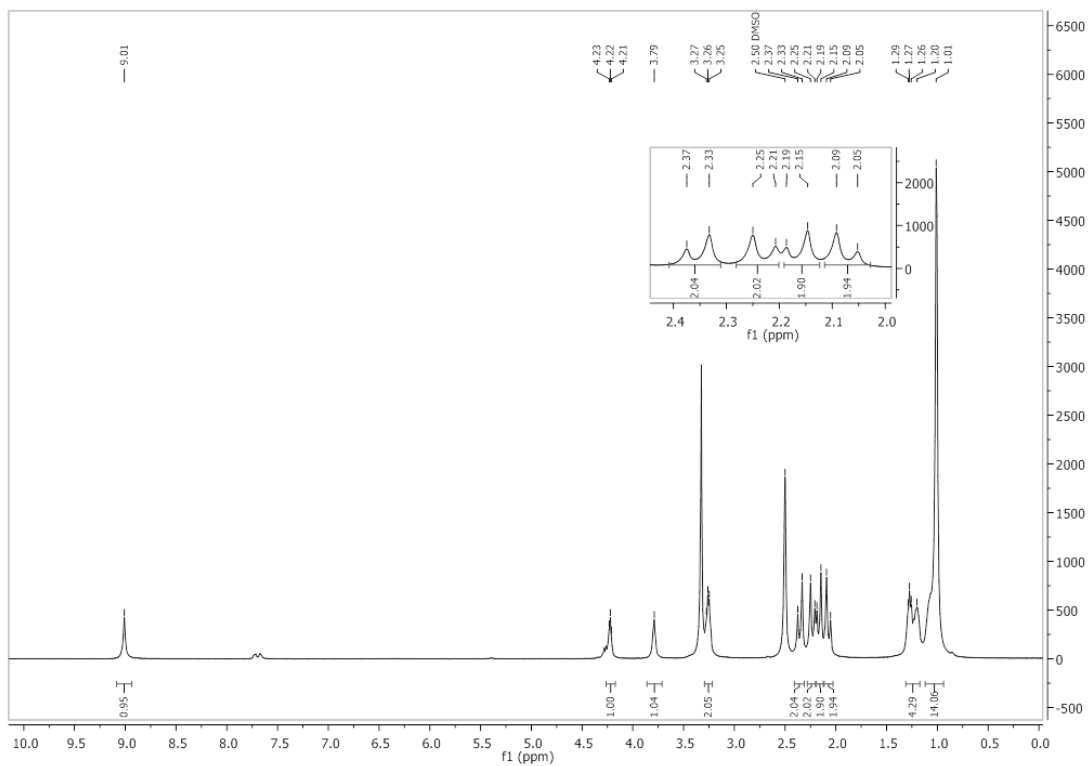
**2.11. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 15 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).****2.12. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 15 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).**

## 2.13. Espectro IR de 16

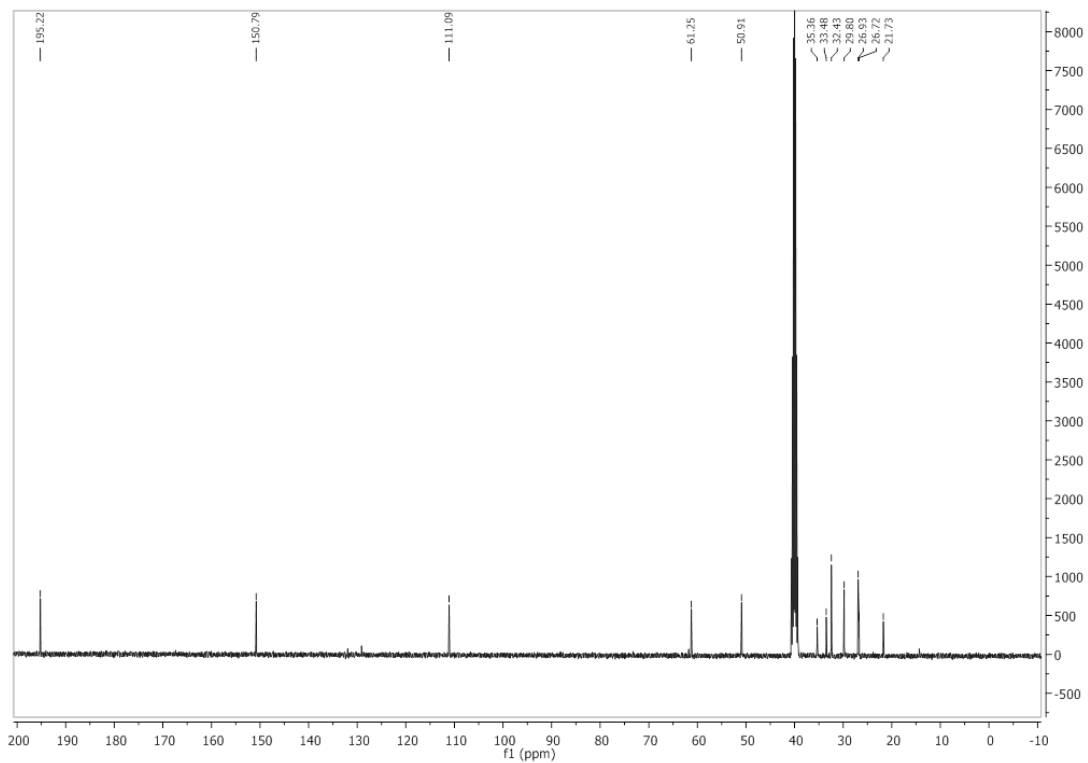
2.14. Espectro $^1\text{H}$  RMN de 16 (400 MHz, DMSO- $d_6$ ).

**2.15. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 16 (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).****2.16. Espectro IR de 17**

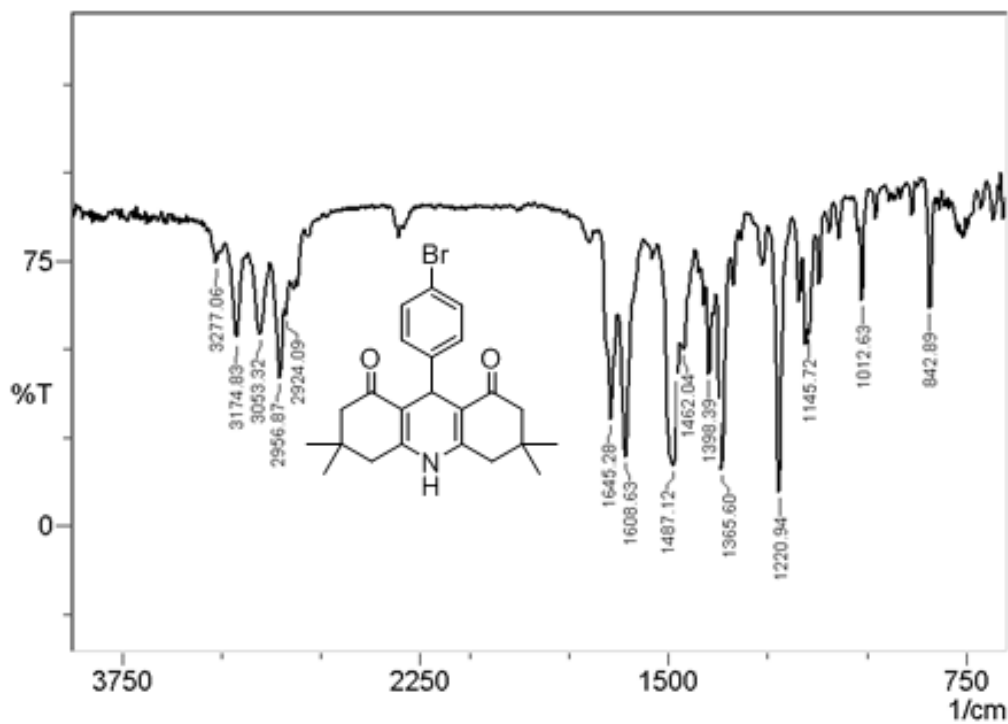
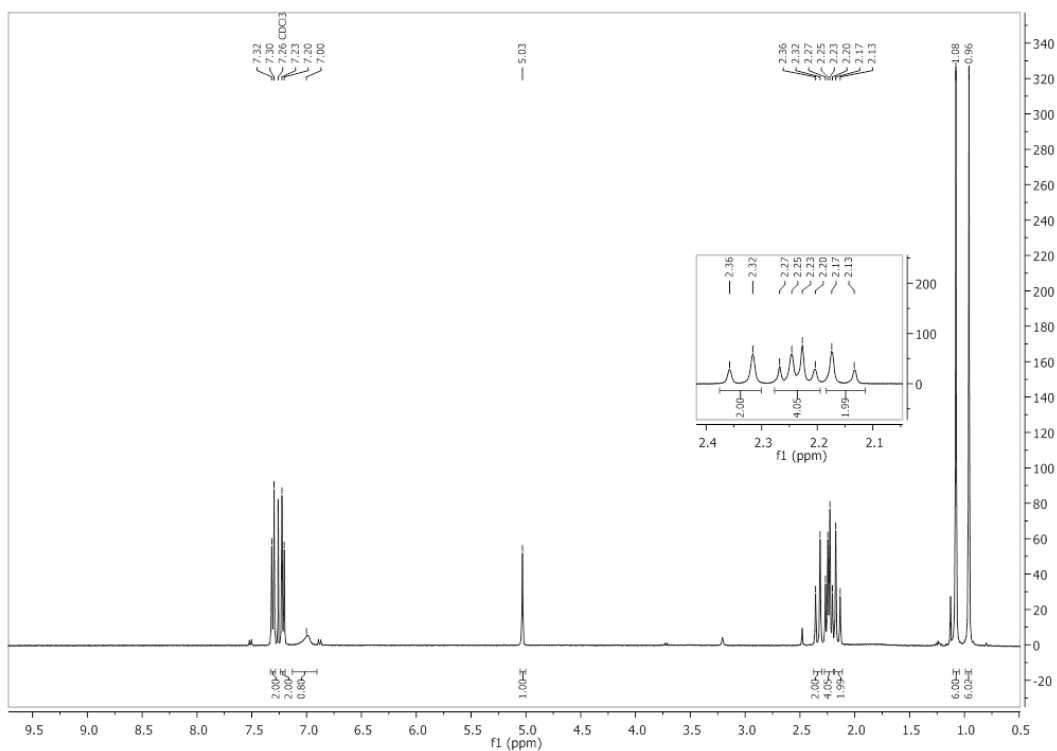
### 2.17. Espectro $^1\text{H}$ RMN de 17 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).



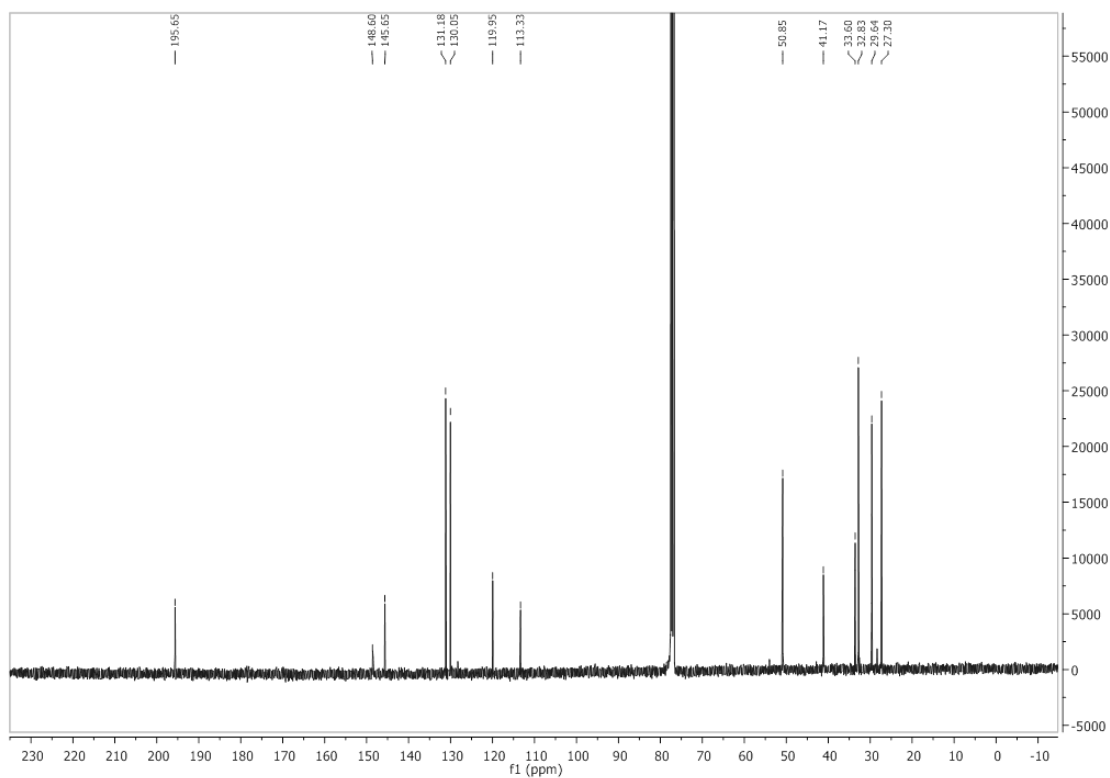
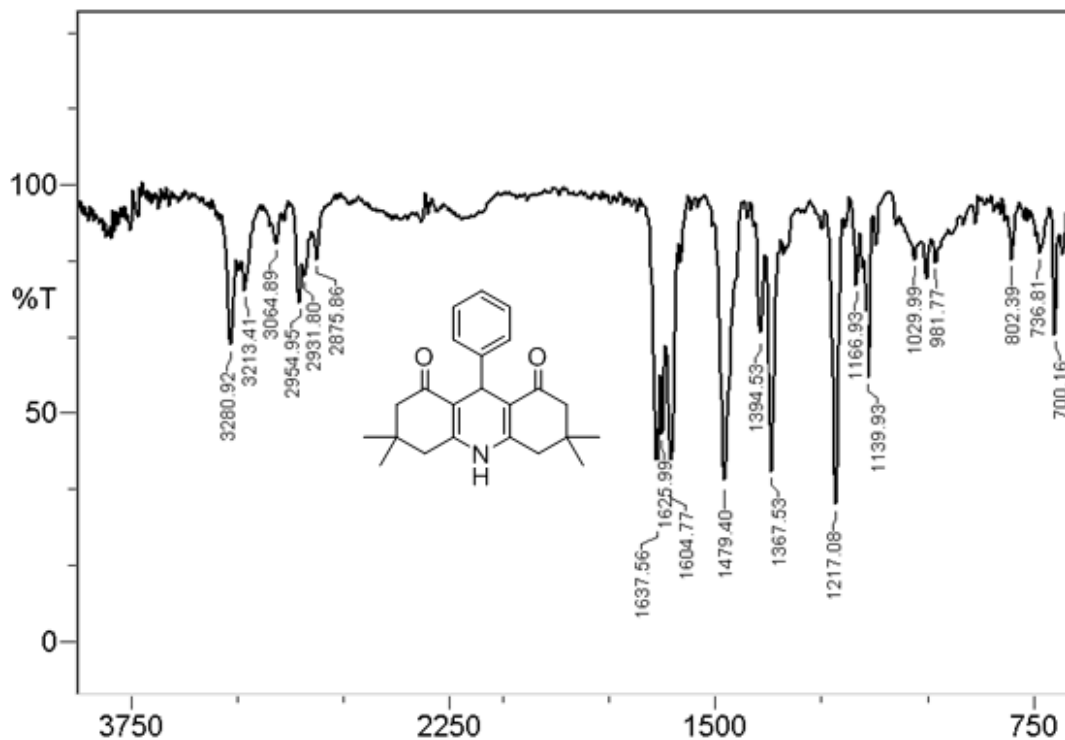
### 2.18. Espectro $^{13}\text{C}$ RMN de 17 (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

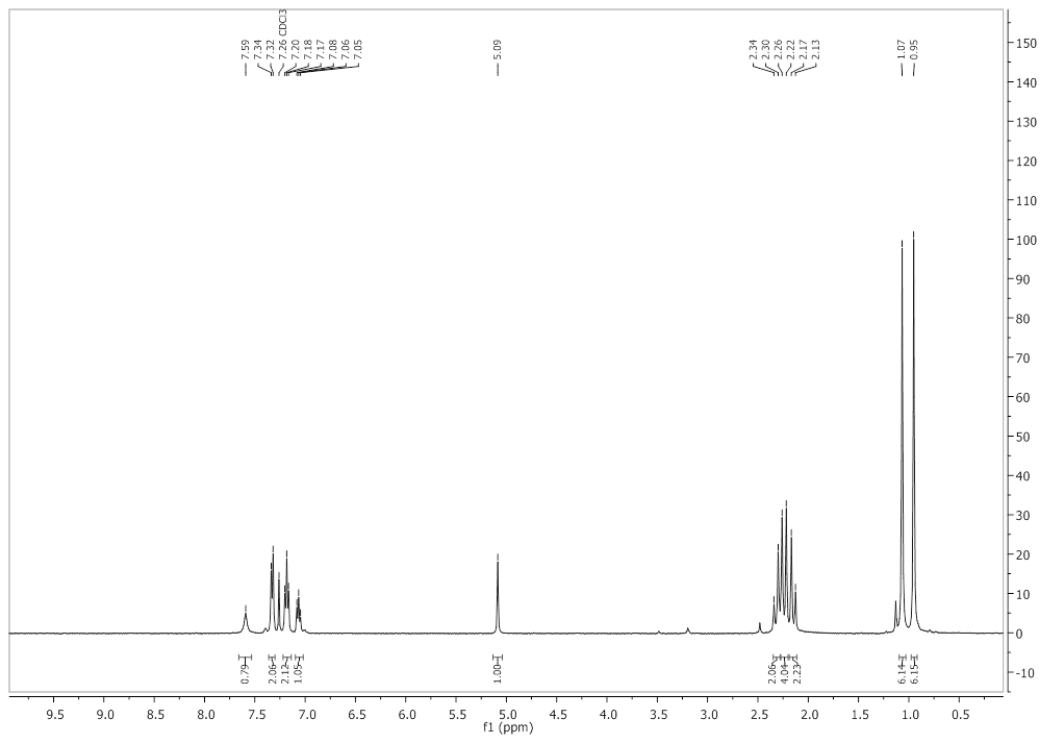
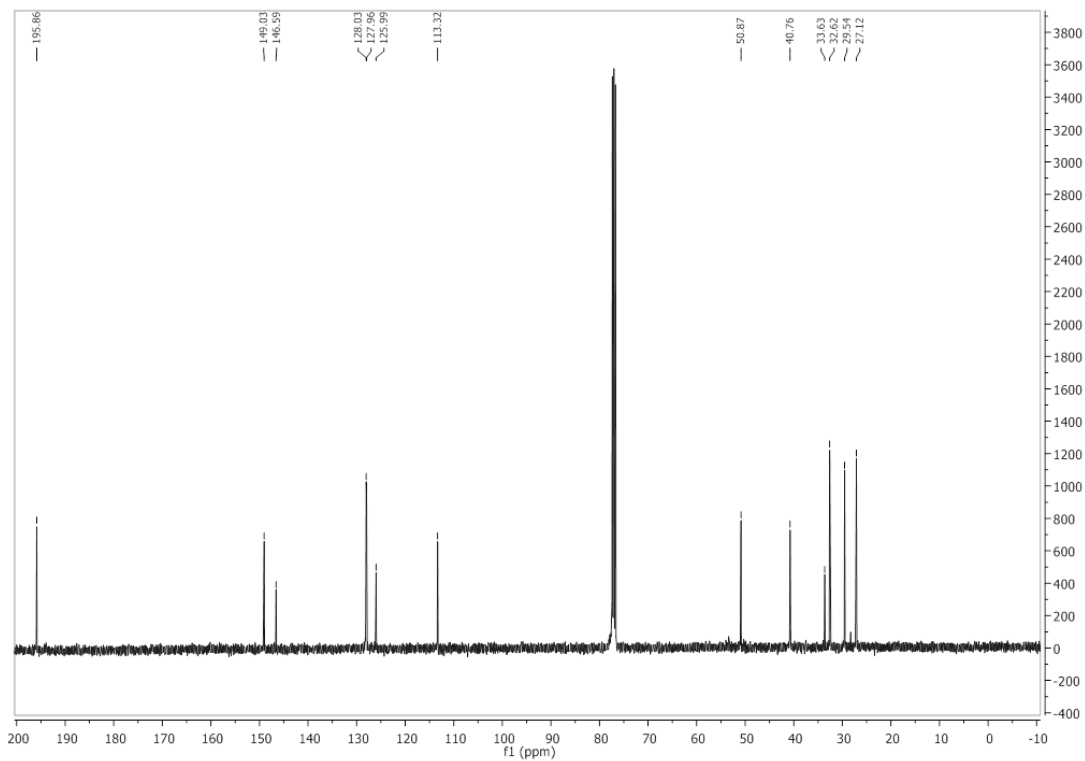


## 2.19. Espectro IR de 18

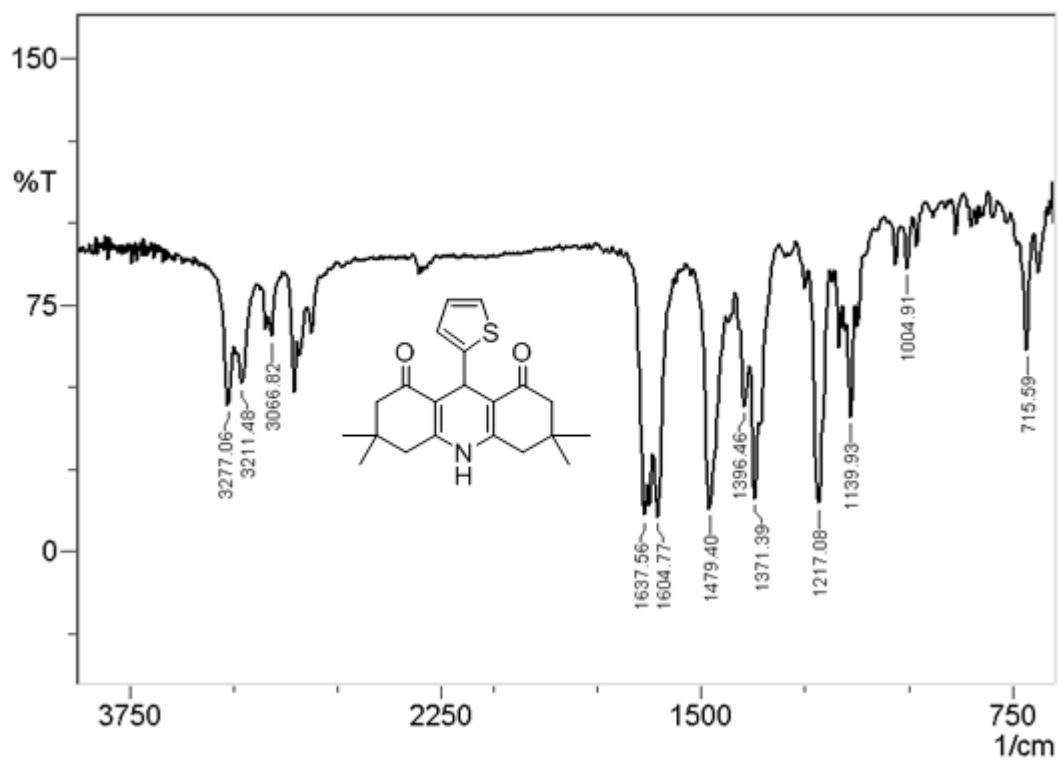
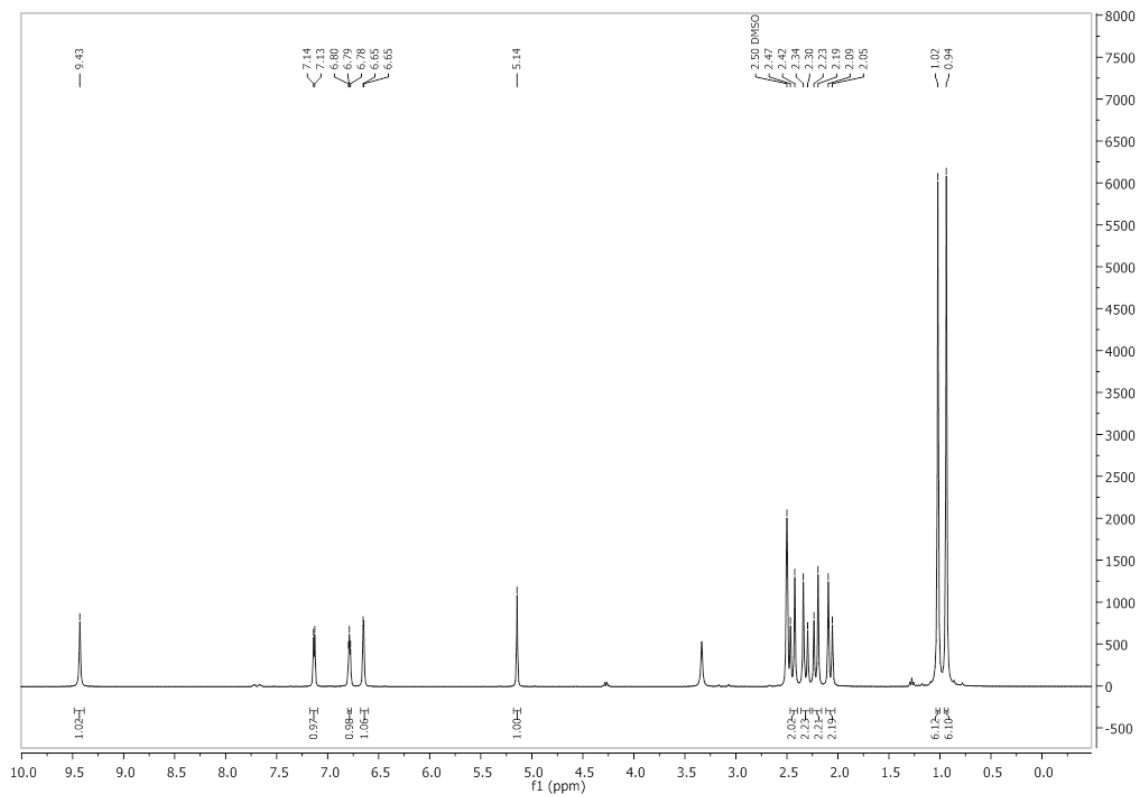
2.20. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 18 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

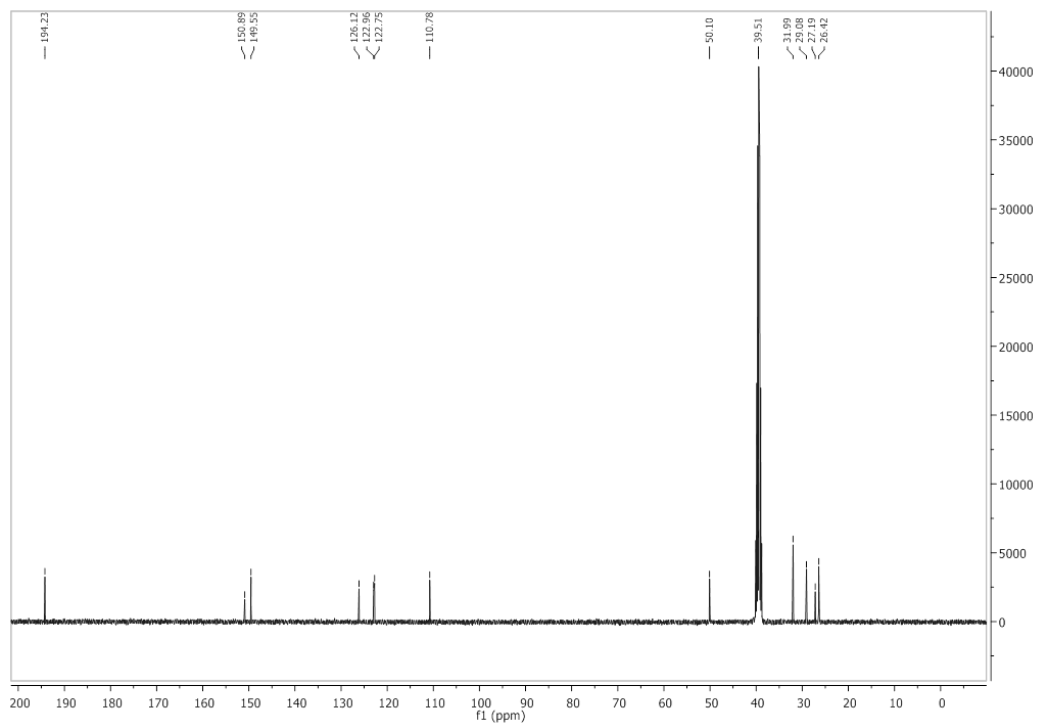
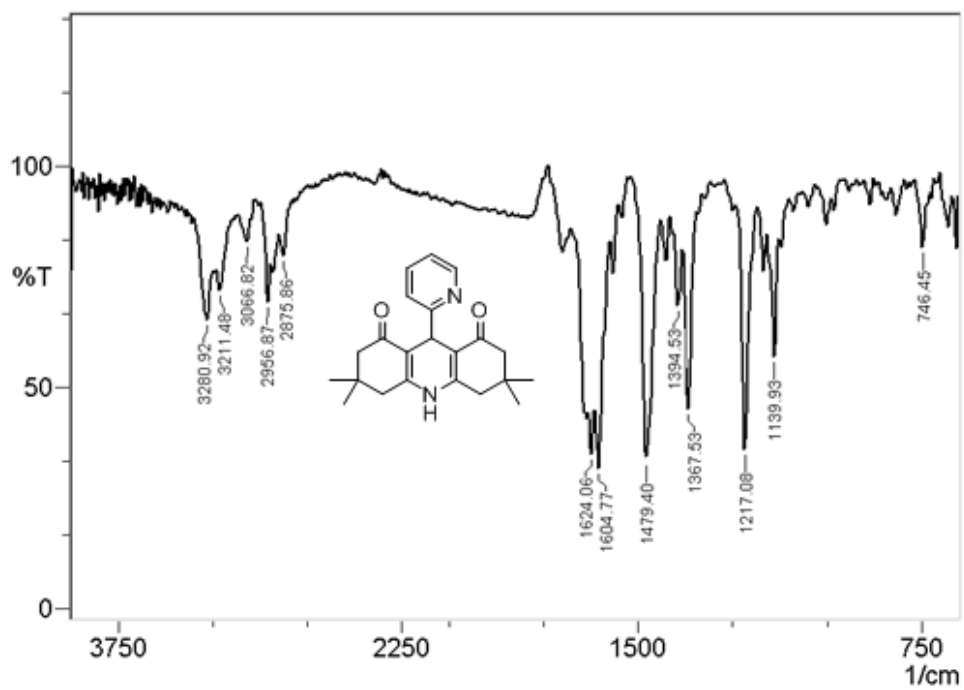


**2.21. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 18 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).****2.22. Espectro IR de 19**

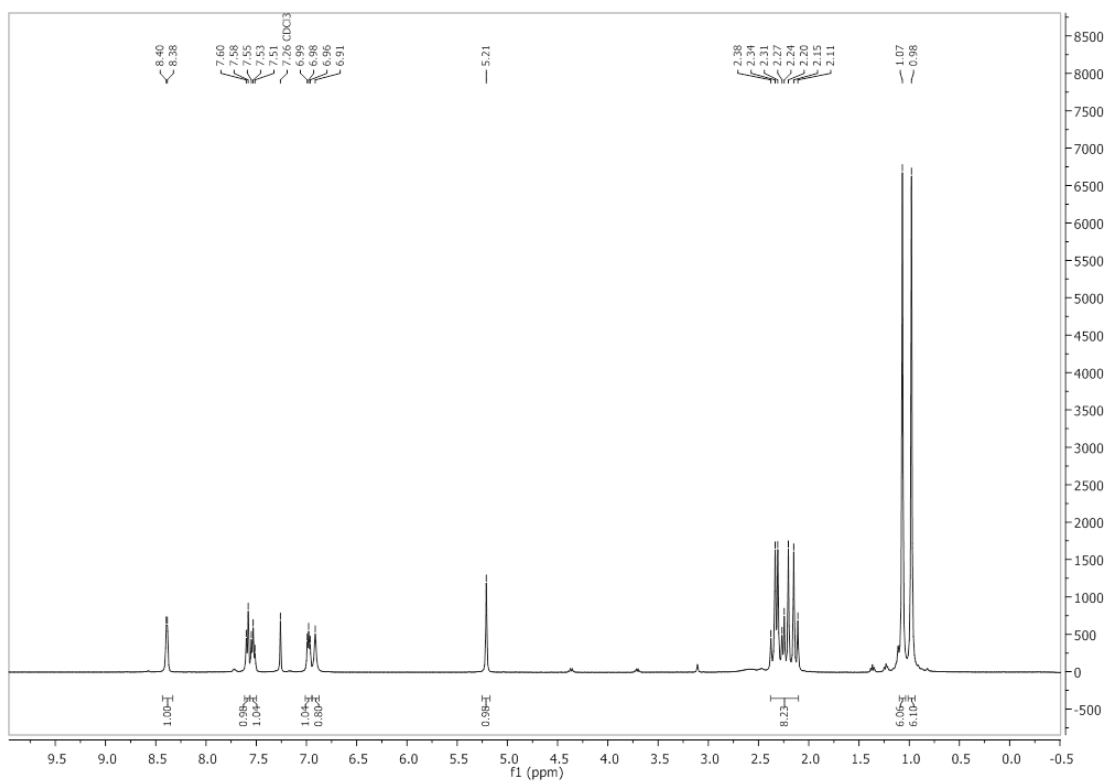
**2.23. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 19 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).****2.24. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 19 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).**

## 2.25. Espectro IR de 20

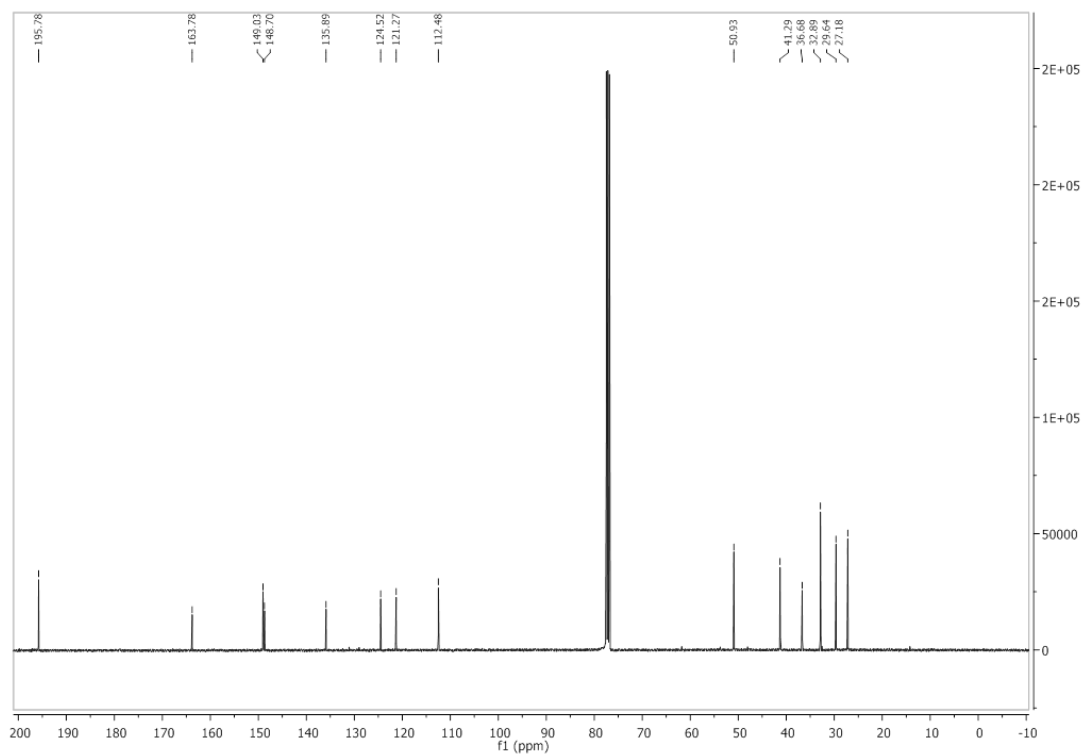
2.26. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 20 (400 MHz, DMSO- $d_6$ ).

**2.27. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 21 (101MHz, DMSO- $d_6$ ).****2.28. Espectro IR de 21**

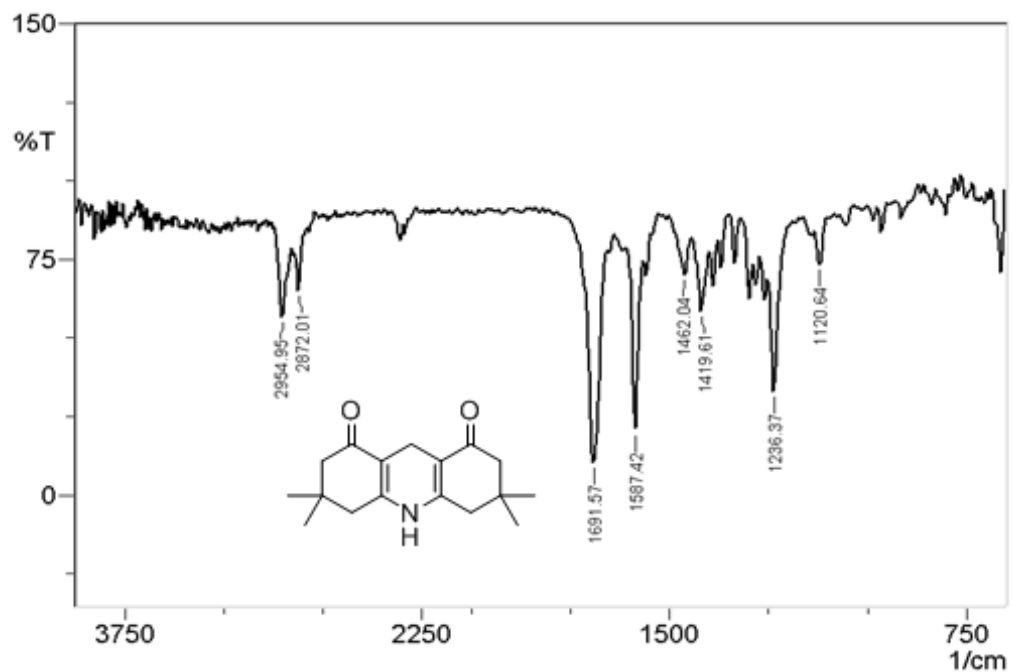
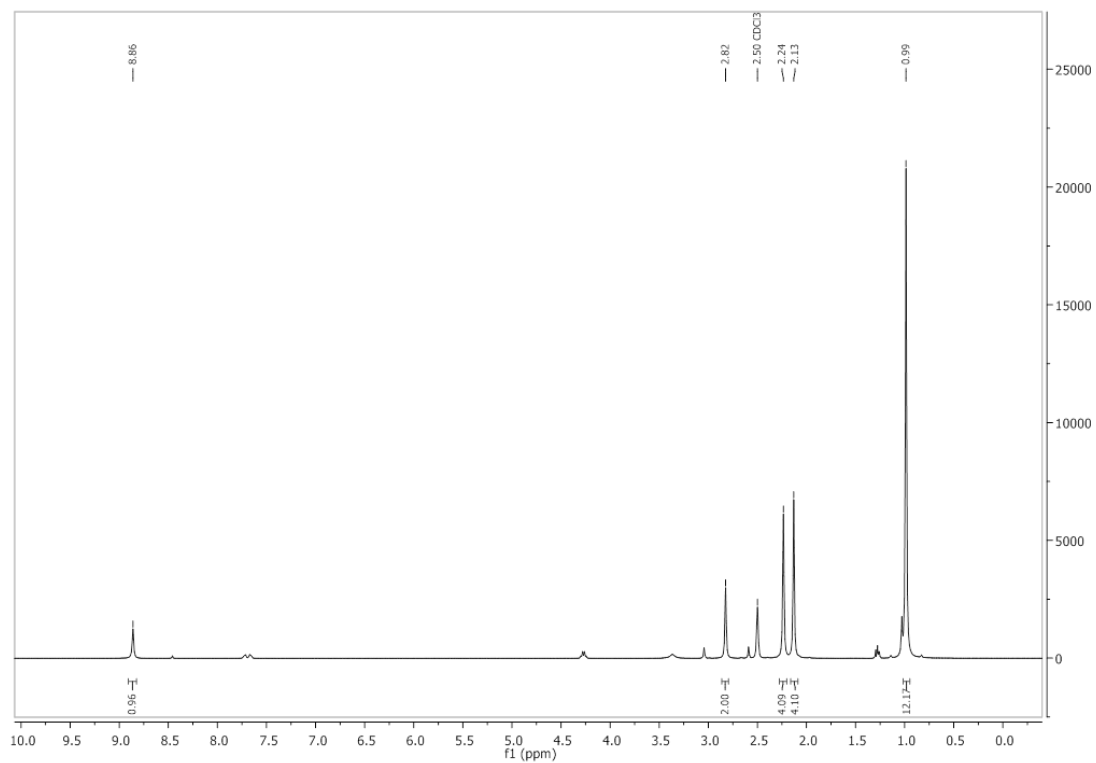
### 2.29. Espectro $^1\text{H}$ RMN de 21 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).

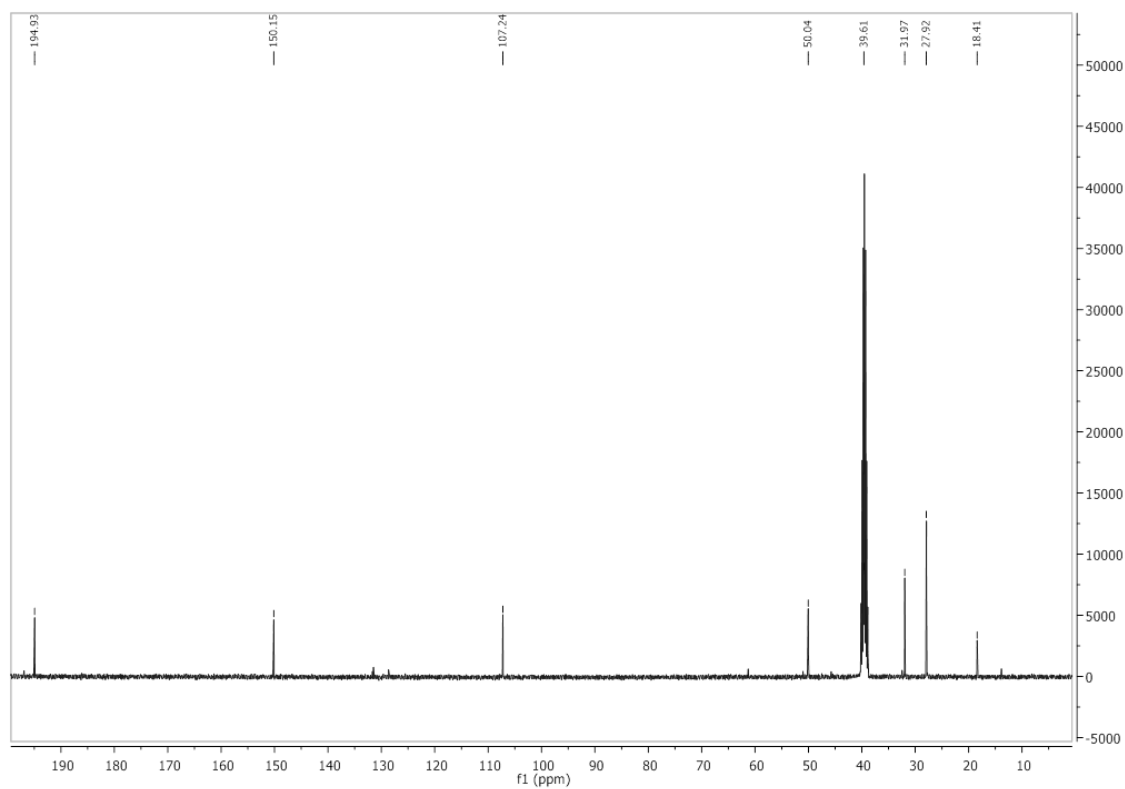


### 2.30. Espectro $^{13}\text{C}$ RMN de 21 (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).



## 2.31. Espectro IR de 22

2.32. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de 22 (400 MHz, DMSO- $d_6$ ).

**2.33. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de 22 (101MHz, DMSO-d6).**





## Bibliografía

1. Levitus, S., Warming of the world ocean. *Science* **2000**, *287*, 2225-2229.
2. Haines, A., Climate Change 2001: The scientific basis. Contribution of working group 1 to the third assessment report of the intergovernmental panel on climate change. *International Journal of Epidemiology* **2003**, *32*, 321-321.
3. Chapman, P. M., Determining when contamination is pollution - weight of evidence determinations for sediments and effluents. *Environment international* **2007**, *33*, 492-501.
4. DeSimone, J. M., Practical approaches to green solvents. *Science* **2002**, *297*, 799-803.
5. Brown, S. K.; Sim, M. R.; Abramson, M. J.; Gray, C. N., Concentrations of volatile organic compounds in indoor air - a review. *Indoor Air* **1994**, *4*, 123-134.
6. Sexton, K.; Adgate, J. L.; Ramachandran, G.; Pratt, G. C.; Mongin, S. J.; Stock, T. H.; Morandi, M. T., Comparison of personal, indoor, and outdoor exposures to hazardous air pollutants in three urban communities. *Environmental Science & Technology* **2004**, *38*, 423-430.
7. Simo, R.; Grimalt, J. O.; Albaigés, J., Dissolved dimethylsulphide, dimethylsulphoniopropionate and dimethylsulphoxide in western mediterranean waters. *Deep sea research part ii: Topical studies in oceanography* **1997**, *44*, 929-950.
8. Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D., Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 854-862.
9. Curzons, A. D.; Constable, D. C.; Cunningham, V. L., Solvent selection guide: a guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection of solvents. *Clean Products and Processes* **1999**, *1*, 82-90.
10. Anastas, P.; Eghbali, N., Green chemistry: principles and practice. *Chemical Society reviews* **2010**, *39*, 301-312.
11. Zhang, W., Fluorous synthesis of heterocyclic systems. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 2531-2556.
12. Hyatt, J. A., Liquid and supercritical carbon dioxide as organic solvents. *The Journal of Organic Chemistry* **1984**, *49*, 5097-5101.
13. Welton, T., Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis. *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 2071-2084.
14. Mikami, K., *Green reaction media in organic synthesis*. Blackwell Publishing Ltd: Oxford, 2005; p 2-7.
15. Butler, R. N.; Coyne, A. G., Water: nature's reaction enforcer--comparative effects for organic synthesis "in-water" and "on-water". *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 6302-6337.
16. Liu, P.; Hao, J.-W.; Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H., Recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in organic reactions. *RSC Advances* **2015**, *5*, 48675-48704.

17. Mulakayala, N.; Murthy, P. V.; Rambabu, D.; Aeluri, M.; Adepu, R.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Prasad, K. R.; Chaitanya, M.; Kumar, C. S.; Rao, M. V.; Pal, M., Catalysis by molecular iodine: a rapid synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and their evaluation as potential anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2012**, *22*, 2186-2191.
18. Shirini, F.; Khaligh, N. G., Succinimide-N-sulfonic acid: An efficient catalyst for the synthesis of xanthene derivatives under solvent-free conditions. *Dyes and Pigments* **2012**, *95*, 789-794.
19. Lü, H.-Y.; Li, J.-J.; Zhang, Z.-H.,  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ : a highly efficient catalyst for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthene derivatives under solvent-free conditions. *Applied Organometallic Chemistry* **2009**, *23*, 165-169.
20. Sunita B. Shinde, A. B. R., Satish A. Dake, Dattarye S. Bhosale, Vinayak S. Sonekar, An expeditious synthesis of bioactive 4-aryl-3,4-dihydropyrimidines using insitu generated HCl. *International Journal of Industrial Chemistry* **2010**, *1*, 46-51.
21. Kappe, C. O.; Stadler, A., The Biginelli dihydropyrimidine synthesis. **2004**, 1-116.
22. Sheldon, R. A., Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chemistry* **2005**, *7*, 267-278.
23. John. A. Gladysz, D. P. C., István T. Horváth, *Handbook of fluorous chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Germany, 2004.
24. Horvath, I. T.; Rabai, J., Facile catalyst separation without water: fluorous biphasic hydroformylation of olefins. *Science* **1994**, *266*, 72-75.
25. P. Barthel-Rosa, L.; A. Gladysz, J., Chemistry in fluorous media: a user's guide to practical considerations in the application of fluorous catalysts and reagents. *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, *190-192*, 587-605.
26. Betzemeier, B.; Lhermitte, F.; Knochel, P., Wacker oxidation of alkenes using a fluorous biphasic system. A mild preparation of polyfunctional ketones. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 6667-6670.
27. Takeuchi, S.; Nakamura, Y.; Ohgo, Y.; Curran, D. P., Catalytic enantioselective protonation of a samarium enolate with fluorous chiral and achiral proton sources in fluorous biphasic systems. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 8691-8694.
28. Haddleton, D. M.; Jackson, S. G.; Bon, S. A. F., Copper(I)-mediated living radical polymerization under fluorous biphasic conditions. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 1542-1543.
29. Baysal, T.; Ersus, S.; Starmans, D. A. J., Supercritical  $CO_2$  Extraction of  $\beta$ -carotene and lycopene from tomato paste waste. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2000**, *48*, 5507-5511.
30. Reverchon, E.; Porta, G. D.; Senatore, F., Supercritical  $CO_2$  extraction and fractionation of lavender essential oil and waxes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1995**, *43*, 1654-1658.
31. Aresta, M.; Dibenedetto, A.; Carone, M.; Colonna, T.; Fragale, C., Production of biodiesel from macroalgae by supercritical  $CO_2$  extraction and thermochemical liquefaction. *Environmental Chemistry Letters* **2005**, *3*, 136-139.
32. Hawthorne, S. B.; Miller, D. J., Extraction and recovery of organic pollutants from environmental solids and tenax-gc using supercritical  $CO_2$ . *Journal of Chromatographic Science* **1986**, *24*, 258-264.
33. Desimone, J. M.; Maury, E. E.; Menciloglu, Y. Z.; McClain, J. B.; Romack, T. J.; Combes, J. R., Dispersion polymerizations in supercritical carbon dioxide. *Science* **1994**, *265*, 356-359.

34. Cooper, A. I., Polymer synthesis and processing using supercritical carbon dioxide. *Journal of Materials Chemistry* **2000**, *10*, 207-234.
35. Du, Y.; Cai, F.; Kong, D.-L.; He, L.-N., Organic solvent-free process for the synthesis of propylene carbonate from supercritical carbon dioxide and propylene oxide catalyzed by insoluble ion exchange resins. *Green Chemistry* **2005**, *7*, 518-523.
36. Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R., Homogeneous catalytic hydrogenation of supercritical carbon dioxide. *Nature* **1994**, *368*, 231-233.
37. Burk, M. J.; Feng, S.; Gross, M. F.; Tumas, W., Asymmetric catalytic hydrogenation reactions in supercritical carbon dioxide. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 8277-8278.
38. Brown, R. A.; Pollet, P.; McKoon, E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Jessop, P. G., Asymmetric hydrogenation and catalyst recycling using ionic liquid and supercritical carbon dioxide. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 1254-1255.
39. Leitner, W., Supercritical carbon dioxide as a green reaction medium for catalysis. *Accounts of Chemical Research* **2002**, *35*, 746-756.
40. Chiappe, C.; Pieraccini, D., Ionic liquids: solvent properties and organic reactivity. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2005**, *18*, 275-297.
41. Sun, W.; Xia, C.-G.; Wang, H.-W., Synthesis of aziridines from imines and ethyl diazoacetate in room temperature ionic liquids. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2409-2411.
42. Chen, J.; Su, W.; Wu, H.; Liu, M.; Jin, C., Eco-friendly synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones in ionic liquids or ionic liquid–water without additional catalyst. *Green Chemistry* **2007**, *9*, 972-975.
43. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eshwaraiah, B.; Anuradha, K., Amberlyst-15®: a novel and recyclable reagent for the synthesis of 1,5-benzodiazepines in ionic liquids. *Green Chemistry* **2002**, *4*, 592-594.
44. Wang, B.; Gu, Y.; Luo, C.; Yang, T.; Yang, L.; Suo, J., Pyrrole synthesis in ionic liquids by Paal–Knorr condensation under mild conditions. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 3417-3419.
45. Peng, Y.; Song, G., Amino-functionalized ionic liquid as catalytically active solvent for microwave-assisted synthesis of 4H-pyrans. *Catalysis Communications* **2007**, *8*, 111-114.
46. Martins, M. A.; Frizzo, C. P.; Tier, A. Z.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G., Update 1 of: Ionic liquids in heterocyclic synthesis. *Chemical Reviews* **2014**, *114*, PR1-PR70.
47. Swatloski, R. P.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D., Ionic liquids are not always green: hydrolysis of 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate. *Green Chemistry* **2003**, *5*, 361-363.
48. Petkovic, M.; Seddon, K. R.; Rebelo, L. P.; Silva Pereira, C., Ionic liquids: a pathway to environmental acceptability. *Chemical Society reviews* **2011**, *40*, 1383-1403.
49. Romero, A.; Santos, A.; Tojo, J.; Rodriguez, A., Toxicity and biodegradability of imidazolium ionic liquids. *Journal of Hazardous Materials* **2008**, *151*, 268-273.
50. Rideout, D. C.; Breslow, R., Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 7816-7817.
51. Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B., "On water": unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 3275-3279.
52. Simon, M. O.; Li, C. J., Green chemistry oriented organic synthesis in water. *Chemical Society reviews* **2012**, *41*, 1415-1427.

53. Breton, G. W.; Hughey, C. A., A Grignard-like organic reaction in water. *Journal of Chemical Education* **1998**, *75*, 85.
54. Breslow, R., Hydrophobic effects on simple organic reactions in water. *Accounts of Chemical Research* **1991**, *24*, 159-164.
55. Ollevier, T.; Nadeau, E.; Guay-Bégin, A.-A., Direct-type catalytic three-component Mannich reaction in aqueous media. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 8351-8354.
56. Leadbeater, N. E.; Marco, M., Ligand-free palladium catalysis of the Suzuki reaction in water using microwave heating. *Organic Letters* **2002**, *4*, 2973-2976.
57. Uozumi, Y.; Kimura, T., Heck reaction in water with amphiphilic resin-supported palladium-phosphine complexes. *Synlett* **2002**, 2045-2048.
58. Zhuang, W.; Jørgensen, K. A., Friedel-Crafts reactions in water of carbonyl compounds with heteroaromatic compounds. *Chemical Communications* **2002**, 1336-1337.
59. Dambacher, J.; Zhao, W.; El-Batta, A.; Anness, R.; Jiang, C.; Bergdahl, M., Water is an efficient medium for Wittig reactions employing stabilized ylides and aldehydes. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 4473-4477.
60. Chanda, A.; Fokin, V. V., Organic synthesis "on water". *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 725-748.
61. Smith, E. L.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S., Deep eutectic solvents (DESs) and their applications. *Chemical Reviews* **2014**, *114*, 11060-11082.
62. Zhang, Q.; De Oliveira Vigier, K.; Royer, S.; Jerome, F., Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chemical Society reviews* **2012**, *41*, 7108-7146.
63. Bi, W.; Tian, M.; Row, K. H., Evaluation of alcohol-based deep eutectic solvent in extraction and determination of flavonoids with response surface methodology optimization. *Journal of Chromatography. A* **2013**, *1285*, 22-30.
64. Pang, K.; Hou, Y.; Wu, W.; Guo, W.; Peng, W.; Marsh, K. N., Efficient separation of phenols from oils via forming deep eutectic solvents. *Green Chemistry* **2012**, *14*, 2398-2401.
65. Nkuku, C. A.; LeSuer, R. J., Electrochemistry in deep eutectic solvents. *The journal of physical chemistry. B* **2007**, *111*, 13271-13277.
66. Wagle, D. V.; Zhao, H.; Baker, G. A., Deep eutectic solvents: sustainable media for nanoscale and functional materials. *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47*, 2299-2308.
67. Parnham, E. R.; Drylie, E. A.; Wheatley, P. S.; Slawin, A. M. Z.; Morris, R. E., Ionothermal materials synthesis using unstable deep-eutectic solvents as template-delivery agents. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *118*, 5084-5088.
68. Sonawane, Y. A.; Phadtare, S. B.; Borse, B. N.; Jagtap, A. R.; Shankarling, G. S., Synthesis of diphenylamine-based novel fluorescent styryl colorants by Knoevenagel condensation using a conventional method, biocatalyst, and deep eutectic solvent. *Organic Letters* **2010**, *12*, 1456-1469.
69. Ilgen, F.; König, B., Organic reactions in low melting mixtures based on carbohydrates and L-carnitine—a comparison. *Green Chemistry* **2009**, *11*, 848-854.
70. Imperato, G.; Eibler, E.; Niedermaier, J.; König, B., Low-melting sugar-urea-salt mixtures as solvents for Diels-Alder reactions. *Chemical Communications* **2005**, 1170-1172.
71. Pawar, P. M.; Jarag, K. J.; Shankarling, G. S., Environmentally benign and energy efficient methodology for condensation: an interesting facet to the classical Perkin reaction. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 2130-2134.

72. Gore, S.; Chinthapally, K.; Baskaran, S.; Konig, B., Synthesis of substituted hydantoin in low melting mixtures. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 5052-5054.
73. Waite, J. G.; Yousef, A. E., Enhanced inactivation of foodborne pathogenic and spoilage bacteria by FD&C Red no. 3 and other xanthene derivatives during ultrahigh pressure processing. *Journal of food protection* **2008**, *71*, 1861-1867.
74. Hafez, H. N.; Hegab, M. I.; Ahmed-Farag, I. S.; el-Gazzar, A. B., A facile regioselective synthesis of novel spiro-thioxanthene and spiro-xanthene-9',2-[1,3,4]thiadiazole derivatives as potential analgesic and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2008**, *18*, 4538-4543.
75. Jamison, J.; Krabill, K.; Hatwalkar, A.; Jamison, E.; Tsai, C., Potentiation of the antiviral activity of poly r(A-U) by xanthene dyes. *Cell Biology International Reports* **1990**, *14*, 1075-1084.
76. Fazzi, D.; Castiglioni, C.; Negri, F., Resistive memories based on Rose Bengal and related xanthene derivatives: insights from modeling charge transport properties. *Physical chemistry chemical physics* **2010**, *12*, 1600-1609.
77. Bernacchi, S., Exciton interaction in molecular beacons: a sensitive sensor for short range modifications of the nucleic acid structure. *Nucleic Acids Research* **2001**, *29*, 1600-1609.
78. Siddiqui, I. N.; Zahoor, A.; Hussain, H.; Ahmed, I.; Ahmad, V. U.; Padula, D.; Draeger, S.; Schulz, B.; Meier, K.; Steinert, M.; Kurtan, T.; Florke, U.; Pescitelli, G.; Krohn, K., Diversonol and blennolide derivatives from the endophytic fungus *Microdiplodia* sp.: absolute configuration of diversonol. *Journal of natural products* **2011**, *74*, 365-373.
79. Dabiri, M.; Baghbanzadeh, M.; Arzroomchilar, E., 1-Methylimidazolium trifluoroacetate ([Hmim]TFA): An efficient reusable acidic ionic liquid for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and 1,8-dioxo-decahydroacridines. *Catalysis Communications* **2008**, *9*, 939-942.
80. Rad-Moghadam, K.; Azimi, S. C., Mg(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> doped in [BMIm][BF<sub>4</sub>]: A homogeneous ionic liquid-catalyst for efficient synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes, decahydroacridines and 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2012**, *363-364*, 465-469.
81. Niknam, K.; Panahi, F.; Saberi, D.; Mohagheghnejad, M., Silica-bonded S-sulfonic acid as recyclable catalyst for the synthesis of 1,8-dioxo-decahydroacridines and 1,8-dioxo-octahydroxanthenes. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2010**, 292-300.
82. Tu, S. G., Y.; Miao, C.; Zhu, S.; Li, T.; Zhang, X.; Shi, D., The reaction of aromatic dialdehyde with dimedone under microwave irradiation. *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 2617-2622.
83. Rostamizadeh, S.; Amani, A. M.; Mahdavinia, G. H.; Amiri, G.; Sepehrian, H., Ultrasound promoted rapid and green synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes derivatives using nanosized MCM-41-SO<sub>3</sub>H as a nanoreactor, nanocatalyst in aqueous media. *Ultrasonics sonochemistry* **2010**, *17*, 306-309.
84. Shakibaei, G. I.; Mirzaei, P.; Bazgir, A., Dowex-50W promoted synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthene and 1,8-dioxo-octahydroxanthene derivatives under solvent-free conditions. *Applied Catalysis A: General* **2007**, *325*, 188-192.
85. Martinez, S. M.; Alzate, D. M.; Rodríguez-Córdoba, W.; Sierra, C. A.; Ochoa-Puentes, C., Competitive one-pot reactions: Simultaneous synthesis of decahydroacridine-1,8-diones and 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and photophysical characterization. *Synthetic Communications* **2014**, *44*, 648-659.

86. Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K., Synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel 4-aryl-5-isopropoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyrimidinones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 367-371.
87. Prashantha, B. R.; Sankar, G.; Nasir Baig, R. B.; Chandrashekar, S., Novel Biginelli dihydropyrimidines with potential anticancer activity: a parallel synthesis and CoMSIA study. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 4192-4198.
88. Kwon, O. W.; Moon, E.; Chari, M. A.; Kim, T. W.; Kim, A. J.; Lee, P.; Ahn, K. H.; Kim, S. Y., A substituted 3,4-dihydropyrimidinone derivative (compound D22) prevents inflammation mediated neurotoxicity; role in microglial activation in BV-2 cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2012**, *22*, 5199-5203.
89. Sehon, C. A.; Wang, G. Z.; Viet, A. Q.; Goodman, K. B.; Dowdell, S. E.; Elkins, P. A.; Semus, S. F.; Evans, C.; Jolivet, L. J.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T.; Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R.; Doe, C. P.; Hu, E.; Lee, D., Potent, selective and orally bioavailable dihydropyrimidine inhibitors of Rho kinase (ROCK1) as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 6631-6634.
90. Kappe, C. O., Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type — a literature survey. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *35*, 1043-1052.
91. Schnell, B.; Strauss, U. T.; Verdino, P.; Faber, K.; Kappe, C. O., Synthesis of enantiomerically pure 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via enzymatic resolution: preparation of the antihypertensive agent (R)-SQ 32926. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1449-1453.
92. Singh, K.; Singh, J.; Deb, P. K.; Singh, H., An expedient protocol of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis using carbonyl equivalents. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12873-12880.
93. Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B., Phenylboronic acid as a mild and efficient catalyst for Biginelli reaction. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 5697-5699.
94. Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Bodaghi Fard, M. A., Silica sulfuric acid: an efficient and reusable catalyst for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2889-2891.
95. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Ramalingam, T., LiClO<sub>4</sub>-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones: An improved protocol for Biginelli reaction. *Synthesis* **2001**, *2001*, 1341-1345.
96. Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S., Vanadium(III) chloride catalyzed Biginelli condensation: solution phase library generation of dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 6497-6499.
97. Li, R.-t.; Sun, Q.; Wang, Y.-q.; Ge, Z.-m.; Cheng, T.-m., A highly efficient solvent-free synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by zinc chloride. *Synthesis* **2004**, 1047-1051.
98. Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. N. B., Bismuth(III)-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones: Improved protocol conditions for the Biginelli reaction. *Synlett* **2001**, *2001*, 863-865.
99. Sabitha, G.; Kumar Reddy, G. S.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S., One-pot synthesis of dihydropyrimidinones using iodotrimethylsilane. Facile and new improved protocol for the Biginelli reaction at room temperature. *Synlett* **2003**, 858-860.
100. Peng, J.; Deng, Y., Ionic liquids catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 5917-5919.

101. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, E. J.; Ramalingam, T., Microwave-assisted efficient synthesis of dihydro pyrimidines: improved high yielding protocol for the Biginelli reaction. *Journal of Chemical Research* **2000**, *2000*, 354-355.
102. Wipf, P.; Cunningham, A., A solid phase protocol of the biginelli dihydropyrimidine synthesis suitable for combinatorial chemistry. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 7819-7822.
103. Gore, S.; Baskaran, S.; Koenig, B., Efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones in low melting tartaric acid-urea mixtures. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 1009-1013.
104. Shchekotikhin, Y. M.; Nikolaeva, T. G.; Shub, G. M.; Kriven'ko, A. P., Synthesis and antimicrobial activity of substituted 1,8-dioxodecahydroacridines. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2001**, *35*, 206-208.
105. Cholewiński, G.; Dzierzbicka, K.; Kołodziejczyk, A. M., Natural and synthetic acridines/acridones as antitumor agents: their biological activities and methods of synthesis. *Pharmacological Reports* **2011**, *63*, 305-336.
106. Yu, X. M.; Ramiandrasoa, F.; Guetzoyan, L.; Pradines, B.; Quintino, E.; Gadelle, D.; Forterre, P.; Cresteil, T.; Mahy, J. P.; Pethe, S., Synthesis and biological evaluation of acridine derivatives as antimalarial agents. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 587-605.
107. Berkan, Ö.; Saraç, B.; Şimşek, R.; Yıldırım, Ş.; Sarıoğlu, Y.; Şafak, C., Vasorelaxing properties of some phenylacridine type potassium channel openers in isolated rabbit thoracic arteries. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *37*, 519-523.
108. Shanmugasundaram, P.; Prabakar, K. J.; Ramakrishnan, V. T., A new class of laser dyes from acridinedione derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1993**, *30*, 1003-1007.
109. Srividya, N.; Ramamurthy, P.; Ramakrishnan, V. T., Solvent effects on the absorption and fluorescence spectra of some acridinedione dyes: determination of ground and excited state dipole moments. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **1997**, *53*, 1743-1753.
110. Li, L.-B.; Ji, S.-J.; Liu, Y., A new fluorescent chemosensor for Cu<sup>2+</sup> based on 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione fluorophore. *Chinese Journal of Chemistry* **2008**, *26*, 979-982.
111. Kazerooni, T.; Asadi, N.; Jadid, L.; Kazerooni, M.; Ghanadi, A.; Ghaffarpasand, F.; Kazerooni, Y.; Zolghadr, J., Evaluation of sperm's chromatin quality with acridine orange test, chromomycin A3 and aniline blue staining in couples with unexplained recurrent abortion. *Journal of assisted reproduction and genetics* **2009**, *26*, 591-596.
112. Thiagarajan, V.; Ramamurthy, P.; Thirumalai, D.; Ramakrishnan, V. T., A novel colorimetric and fluorescent chemosensor for anions involving PET and ICT pathways. *Organic Letters* **2005**, *7*, 657-660.
113. Barret, A.; Tagliavini, F.; Forloni, G.; Bate, C.; Salmona, M.; Colombo, L.; De Luigi, A.; Limido, L.; Suardi, S.; Rossi, G.; Auvre, F.; Adjou, K. T.; Sales, N.; Williams, A.; Lasmezas, C.; Deslys, J. P., Evaluation of quinacrine treatment for prion diseases. *Journal of Virology* **2003**, *77*, 8462-8469.
114. Shi, D.-Q.; Ni, S.-N.; Fang, Y.; Shi, J.-W.; Dou, G.-L.; Li, X.-Y.; Wang, X.-S., An efficient synthesis of polyhydroacridine derivatives by the three-component reaction of aldehydes, amines and dimedone in ionic liquid. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2008**, *45*, 653-660.
115. Nikpassand, M.; Mamaghani, M.; Tabatabaeian, K., An efficient one-pot three-component synthesis of fused 1,4-dihydropyridines using HY-zeolite. *Molecules* **2009**, *14*, 1468-1474.

116. Kidwai, M.; Bhatnagar, D., Polyethylene glycol-mediated synthesis of decahydroacridine-1,8-diones catalyzed by ceric ammonium nitrate. *Chemical Papers* **2010**, *64*, 825-828.
117. Moeinpour, F.; Khojastehnezhad, A., An efficient one-pot synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridines using silica-supported polyphosphoric acid (PPA-SiO<sub>2</sub>) under solvent-free conditions. *E-Journal of Chemistry* **2012**, *9*, 504-509.
118. Fan, X.; Li, Y.; Zhang, X.; Qu, G.; Wang, J., An efficient and green preparation of 9-arylacridine-1,8-dione derivatives. *Heteroatom Chemistry* **2007**, *18*, 786-790.
119. Tu, S.-J.; Lu, Z.; Shi, D.; Yao, C.; Gao, Y.; Guo, C., A convenient synthesis of 9-aryl-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-diones under microwave irradiation without solvent. *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 2181-2185.
120. Rostamizadeh, S.; Amirahmadi, A.; Shadjou, N.; Amani, A. M., MCM-41-SO<sub>3</sub>H as a nanoreactor for the one-pot, solvent-free synthesis of 1,8-dioxo-9-aryl decahydroacridines. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2012**, *49*, 111-115.
121. J.F. Swindells, C. F. S., R. C. Hardy Viscosities of sucrose solutions at various temperatures: tables of recalculated values <http://www.nist.gov/mml/acmd/upload/NBS-Circular-440-1958.pdf> (21/10/2015),
122. Jin, T. S.; Zhang, J. S.; Wang, A. Q.; Li, T. S., Ultrasound-assisted synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthene derivatives catalyzed by p-dodecylbenzenesulfonic acid in aqueous media. *Ultrasonics sonochemistry* **2006**, *13*, 220-224.
123. Kantevari, S.; Bantu, R.; Nagarapu, L., HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> and PPA-SiO<sub>2</sub> catalyzed efficient one-pot Knoevenagel condensation, Michael addition and cyclo-dehydration of dimedone and aldehydes in acetonitrile, aqueous and solvent free conditions: Scope and limitations. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, *269*, 53-57.
124. Fang, D.; Yang, J.-M.; Liu, Z.-L., Eco-friendly synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes catalyzed by ionic liquid in aqueous media. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2011**, *48*, 468-472.
125. Dutta, A. K.; Gogoi, P.; Borah, R., Synthesis of dibenzoxanthene and acridine derivatives catalyzed by 1,3-disulfonic acid imidazolium carboxylate ionic liquids. *RSC Advances* **2014**, *4*, 41287-41291.
126. Karadeniz, F., Main organic acid distribution of authentic citrus juices in turkey. *Turkish Journal Of Agriculture And Forestry* **2004**, *28*, 267-271.
127. Al-Omran, F.; Mohareb, R. M.; El-Khair, A. A., New route for synthesis, spectroscopy, and X-ray studies of 2-[aryl-(6'-hydroxy-4',4'-dimethyl-2'-oxocyclohex-6'-enyl)methyl]-3-hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-enone and 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and antitumor evaluation. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *23*, 1623-1633.
128. Violeta Nour, I. T., Mira Elena Ionica, HPLC Organic Acid Analysis in Different Citrus Juices under Reversed Phase Conditions. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca* **2010**, *38*, 44-48.
129. Li, J.-H.; Zhang, G.-e.; Wang, J.-Y., Investigation of a eutectic mixture of sodium acetate trihydrate and urea as latent heat storage. *Solar Energy* **1991**, *47*, 443-445.
130. El-Bassuoni, A.-M. A. T., Aghareed M. Helwa, Nawal H. Fathy, Amany M., Modification of urea-sodium acetate trihydrate mixture for solar energy storage. *Renewable Energy* **2003**, *28*, 1629-1643.
131. M. Kidwai, S. S., M. Khalilur Rahman Khan, S.S. Thukral, Synthesis of 4-aryl-7,7-dimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazoline-2-one/thione-5-one derivatives and evaluation as antibacterials. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *40*, 816-819.



132. Ilangovan, A.; Malayappasamy, S.; Muralidharan, S.; Maruthamuthu, S., A highly efficient green synthesis of 1, 8-dioxo-octahydroxanthenes. *Chemistry Central journal* **2011**, *5*, 1-6.
133. Jin, T. S.; Zhang, J. S.; Wang, A. Q.; Li, T. S., Solid-state condensation reactions between aldehydes and 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione by Grinding at room temperature. *Synthetic Communications* **2005**, *35*, 2339-2345.
134. Khurana, J. M.; Vij, K., Nickel nanoparticles: A highly efficient catalyst for one pot synthesis of tetraketones and biscoumarins. *Journal of Chemical Sciences* **2012**, *124*, 907-912.
135. Yu, J.-J.; Wang, L.-M.; Liu, J.-Q.; Guo, F.-L.; Liu, Y.; Jiao, N., Synthesis of tetraketones in water and under catalyst-free conditions. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 216-219.
136. Yusof, R.; Abdulmalek, E.; Sirat, K.; Rahman, M. B., Tetrabutylammonium bromide (TBABr)-based deep eutectic solvents (DESs) and their physical properties. *Molecules* **2014**, *19*, 8011-8026.
137. Panyachariwat, N.; Steckel, H., Stability of urea in solution and pharmaceutical preparations. *Journal of cosmetic science* **2014**, *65*, 187-195.