

SINTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN DERIVADO DE LA CICLOHEXANONA DE TIPO CHALCONA, COMO UNA EXPERIENCIA INTEGRAL DE LABORATORIO

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A DERIVATIVE CYCLOHEXANONE CHALCONE-TYPE, AS AN INTEGRAL LABORATORY EXPERIENCE

Perla E. Hernández-González¹, Nancy Romero-Ceronio^{1*}, Cuauhtémoc Alvarado-Sánchez¹, Abraham Gómez-Rivera¹, Carlos E. Lobato-García¹, Luis J. Romero-Morán¹

(1) Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias Básicas, Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez Km 1, Cunduacán, Tabasco 86690 - México

*autor de contacto (e-mail: nancy.romero@ujat.mx)

Recibido: 30/10/2014 - Evaluado: 23/11/2014 - Aceptado: 06/01/2015

RESUMEN

Actualmente los profesores de química están en la búsqueda de nuevos modelos que permitan experiencias de laboratorio integradoras, donde convergen conocimientos interdisciplinarios del área de química. Con este marco de ideas este trabajo describe la síntesis y caracterización del compuesto (2*E*,6*E*)-2,6-bis(4-metoxibenzilideno)ciclohexanona, como eje motor del conocimiento, para invitar al alumno a desarrollar sus habilidades cognitivas, como pensamiento crítico y resolución de problemas, así como interpretación y análisis de resultados. Se sintetizó el compuesto por una reacción de condensación de Claisen-Schmidt, involucrando un aldehído aromático y ciclohexanona. El compuesto fue caracterizado espectroscópicamente por RMN, IR, y UV-Vis. Se realizaron pruebas de solubilidad y punto de fusión. La estructura química fue confirmada por difracción de rayos X (RX) de un monocristal. En conclusión, esta experiencia de laboratorio permite a los estudiantes involucrarse con técnicas y procedimientos usados comúnmente en el laboratorio de química orgánica para la síntesis y caracterización de compuestos orgánicos.

ABSTRACT

At present, chemistry teachers are searching new models that allow integrative laboratory experiences, converging interdisciplinary knowledge of the Chemistry field. With this framework of ideas, this work describes the synthesis and characterization of the (2*E*,6*E*)-2,6-bis(4-methoxybenzylidene)cyclohexanone compound as axis of knowledge in order to encourage the students to develop their cognitive skills, such as critical thinking and problem solving, and also interpretation and analysis of results. The compound was synthesized by a Claisen-Schmidt condensation reaction, involving an aromatic aldehyde and cyclohexanone. The compound was characterized spectroscopically by NMR, IR and UV-Vis. Melting point and solubility tests were also performed. The chemical structure was confirmed by single crystal X-Ray diffraction. In conclusion, this laboratory experience allows students to get involved with the techniques and procedures commonly used in the organic chemistry laboratory to the synthesis and characterization of organic compounds.

Palabras clave: chalconas, ciclohexanona, síntesis, caracterización
Keywords: chalcones, cyclohexanone, synthesis, characterization

INTRODUCCIÓN

Las chalconas, también conocidas como bencilidenoacetofenonas, son compuestos polifenólicos de origen natural; son precursores naturales de los flavonoides, y pueden verse como flavonoides de cadena abierta. La estructura química de una chalcona consiste en dos anillos bencénicos unidos por un sistema carbonilo α,β -insaturado. Estos anillos son nombrados por comodidad como anillo A, para el anillo cerca del grupo carbonilo, y anillo B, para el anillo del lado del doble enlace carbono-carbono (Konduru *et al.*, 2013). (ver Fig. 1)

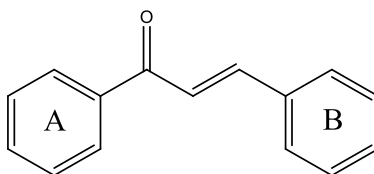


Fig. 1: Estructura base de las chalconas.

Las chalconas, poseen una amplia variedad de actividad biológica, entre las que se encuentran: actividad antibacteriana, antiinflamatoria, antimalárica, antifúngica, antiviral, antioxidante, mutagénica y citotóxica. Algunas de ellas fueron estudiadas y reportadas por diferentes autores (Chimenti *et al.*, 2009; Das *et al.*, 2013).

En la actualidad se han reportado diversas metodologías para sintetizar estos compuestos, dentro de las cuales se ha modificado el tipo de catalizador, el medio y la presencia de disolvente, en búsqueda de condiciones cada vez más de acuerdo con los principios de la química verde (Krishnakumar & Swaminathan, 2011). Las chalconas pueden ser sintetizadas mediante condensaciones de Claisen-Schmidt de forma relativamente fácil con buenos rendimientos, dependiendo de la naturaleza de los reactivos y productos. Actualmente se busca la manera de sintetizarlos mediante técnicas sustentables con el uso del microondas o ultrasonido, como reportan varios autores, por lo cual la síntesis de este tipo de compuestos se proponen en este artículo como una experiencia integradora. Se emplean conocimientos de química orgánica experimental así como conocimientos de química analítica, química de productos naturales, química del estado sólido y espectroscopía; en otras palabras esta experiencia es interdisciplinaria dentro del área de la Química.

El objetivo de este trabajo es diseñar una experiencia integral de laboratorio en la que converjan distintas áreas de la química. La intención es involucrar en la experiencia aspectos de síntesis orgánica con una reacción de condensación clásica de Claisen-Schmidt de manera tradicional siguiendo la metodología reportada (Gómez-Rivera *et al.*, 2013) para la obtención de una chalcona sustituida en la posición cuatro de los dos anillos bencénicos, así como los análisis espectroscópicos necesarios para caracterizar el compuesto obtenido, lo que permite al estudiante una visión integradora de los conocimientos adquiridos en asignaturas aparentemente independientes entre sí. De esta manera, la experiencia sería interdisciplinaria e integradora, con el fin de propiciar el conocimiento significativo en el estudiante.

METODOLOGÍA

La experiencia se divide en trabajo pre-laboratorio, trabajo experimental y pos-laboratorio, todas ellas, se registran por parte de los alumnos de manera individual en una bitácora de trabajo. El trabajo previo al laboratorio o pre-laboratorio, consiste en una serie de actividades que ayudan al alumno a sistematizar la información y apropiarse del trabajo experimental a realizar. Las actividades pre-laboratorio son: tabla de cálculos estequiométricos, tabla de reactivos, mapa conceptual y diagrama de flujo del procedimiento (Anexo 1).

En la tabla 1 se muestra la tabla de cálculos estequiométricos completa, sin embargo, en la práctica ésta se proporciona a los alumnos con algunas celdas en blanco, con el propósito de que ellos hagan uso de los conocimientos previos para calcular los datos faltantes. En la tabla de reactivos el alumno debe presentar en forma sintetizada las propiedades fisicoquímicas de los reactivos a utilizar, las recomendaciones para la manipulación de los mismos y el manejo de desechos.

Tabla 1: Cálculos Estequiométricos

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Gramos (g)	Volumen (mL)	Densidad (g.cm ³)	mmoles	Numero de Equivalentes
Ciclohexanona	98,14	0,10	0,11	0,95	1	1
4-metoxibenzaldehído	136,15	0,31	0,28	1,12	2,3	2
Etanol	46,07	7,9	10	0,79	-	-
Hidróxido de sodio	40	0,11	-	-	3	2,61
Producto	334,4	0,38	-	-	1	1

El mapa conceptual es de tipo araña sobre los flavonoides, en donde se resaltó las fuentes de obtención, características, propiedades biológicas y estructura de los flavonoides. Los pasos a seguir dentro del trabajo experimental se proporcionaron a los estudiantes en prosa, por lo cual ellos deben evidenciar el grado de apropiación de los mismos mediante el diseño del diagrama de flujo correspondiente, un prototipo se anexa como material suplementario.

Tabla 2: Material, equipo y reactivos de laboratorio

Materiales	Equipo de laboratorio	Reactivos
Matraz de fondo redondo de 100 mL	Equipo de RMN	Ciclohexanona
Agitador magnético	Equipo de UV-Vis	4-metoxibenzaldehído
Cristalizador	Equipo de Infrarrojo (IR)	Etanol
Pipeta graduada de 1 mL	Equipo para determinar punto de fusión	Hidróxido de sodio
Vidrio de reloj	Equipo de Rayos X	Diclorometano
Espátula	Bomba de vacío	Acetato de etilo
Embudo buchner	Rotavapor	Metanol
Matraz kitazato	Parilla con agitación magnética	Éter de petróleo
Pizeta		Hexano
Tubos de ensayo con gradilla		Agua

La siguiente etapa es el trabajo experimental en el laboratorio, ésta consiste en la síntesis y caracterización del compuesto preparado. En la tabla 2 se presentan los materiales y reactivos necesarios para la realización de esta experiencia de laboratorio. La síntesis del compuesto (2*E*,6*E*)-2,6-bis-4-metoxidibenzilideno ciclohexanona se realizó por una condensación de Claisen-Schmidt entre la ciclohexanona y el 4-metoxibenzaldehído provista en medio básico utilizando hidróxido de sodio y etanol como disolvente.

Se colocó 2,3 mmol de 4-metoxibenzaldehído en un matraz de fondo redondo con etanol (10 mL). Esta mezcla fue enfriada a 0°C mediante un baño de hielo y con agitación constante. Se agregó una mezcla de ciclohexanona (1 mmol) y solución de hidróxido de sodio (0,5 M) en agua (6 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante por 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente la reacción se mantuvo a 0°C durante 24 h. El monitoreo de la reacción se realizó por cromatografía en capa fina (CCF: SiO₂, CH₂Cl₂/éter de petróleo 3:7). Se obtuvo un sólido amarillo que fue filtrado a vacío y lavado con agua fría; el crudo de reacción fue secado en estufa a 55 °C y posteriormente recristalizado por par de disolventes (CH₂Cl₂/ éter de petróleo 3:9) para su purificación.

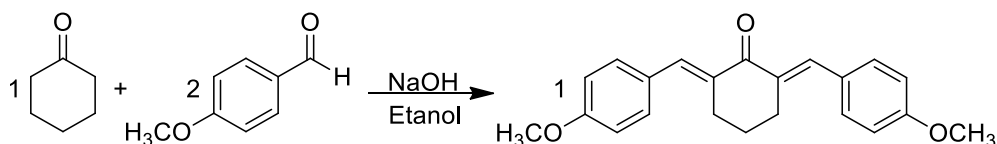


Fig. 2: Esquema de reacción.

Se presume que se obtuvo el compuesto mostrado en la figura 2, sin embargo, para verificar la estructura del producto y confirmar que es el compuesto deseado. El compuesto para su caracterización se sometió a pruebas de solubilidad, punto de fusión y fue analizado por diferentes técnicas espectroscópicas: espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN-¹H) y de carbono 13 (RMN-¹³C), espectroscopia de UV-Vis y difracción de rayos X (RX).

1. Para la obtención del espectro de IR se utilizó 10 mg del compuesto y 20 mg de KBr para la preparación de la pastilla. Se usó equipo Shimadzu Corp 03111 y se expresan en cm⁻¹
2. Para la caracterización del compuesto por RMN de ¹H y de ¹³C los cristales (10 mg) se disolvieron en cloroformo deuterado grado reactivo (CDCl₃ con 0.3% de TMS como referencia interna). Empleando un equipo Varian VX-400 de 400MHz.
3. El espectrofotómetro utilizado para el análisis de UV-Vis fue un Varian modelo Cary Win 300, para la preparación de la muestra, el compuesto obtenido fue disuelto en diclorometano debido a que en este solvente presentó mayor solubilidad.
4. Para la difracción de Rayos X se utilizó un equipo difractor Oxford Diffraction Xcalibur (atlas, Gemini), para difracción de un monocristal.

La actividad pos-laboratorio, consiste en la elucidación de los espectros de IR, RMN ¹H y ¹³C, así como los datos obtenidos de la difracción de RX. Analizar los resultados y llegar a una conclusión de la experiencia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Después de la purificación, se obtuvo un sólido amarillo con un buen rendimiento, los cristales formados se muestran en la figura 3. El punto de fusión determinado fue de 156-157 °C (no corregido). Otros autores reportan el compuesto deseado obtenido mediante una técnica libre de solventes en donde se obtiene con un rendimiento menor y punto de fusión muy cercano al determinado (Davoodnia & Yassaghi, 2012). Sin embargo, otros autores reportan un punto de fusión con una diferencia significativa (Lin *et al.*, 2011; Salehi *et al.*, 2004), ver tabla 3.

Tabla 3: Comparación de puntos de fusión y rendimientos

	Determinado	Reportado		
		Davoodnia & Yassaghi, 2012	Lin et al., 2011	Salehi et al., 2004)
Rendimiento	90,3%	89%	83,2%	89%
Punto de fusión	156-157 °C	161-163 °C	202-203 °C	202-204 °C



Fig. 3: Cristales de la chalcona obtenida.

La determinación del punto de fusión es una excelente opción para iniciar la caracterización del compuesto obtenido, ya que es un dato concreto que permitió la comparación con los datos ya reportados. Para los análisis siguientes es necesario conocer la solubilidad del compuesto, en la tabla 4 se muestran los resultados de las pruebas de solubilidad a las que se sometió un 1 mg del producto obtenido en 4 mL del disolvente indicado.

Tabla 4: Solubilidad del compuesto en los solventes más comunes

	Solventes					
	Diclorometano	Metanol	Éter de petróleo	Acetato de etilo	Hexano	Agua
Frio	√	o	X	o	X	X
Caliente	√	o	X	o	X	O

√(soluble), o(poco soluble), X(no soluble)

La espectroscopía IR permite identificar los grupos funcionales presentes en una molécula fundamentándose en el hecho de que enlaces diferente vibra a una frecuencia distinta. Una inspección de las bandas de vibración obtenidas en un espectro IR y su comparación con las señales reportadas en la literatura para cada grupo funcional, permitió la identificación de los mismos. En la tabla 5, se muestran la asignación de las principales bandas de vibración presentes en el espectro de IR del compuesto y se comprobó la presencia de los grupos funcionales característicos del compuesto sintetizado.

Tabla 5: Asignación de señales del espectro de IR.

Asignación	Desplazamiento ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1})
C-H Aromático	3000
C=O	1675
C-H ₂	1445
-OCH ₃	1135
Csp ² sist. enona	1550
C-C Aromático	1600
C-H saturado	2925

La espectroscopía de RMN permite identificar los distintos tipos de hidrógenos y carbonos que posee una molécula, con base en el ambiente electrónico que los rodea. De este modo, cada átomo de hidrógeno o carbono magnética o químicamente diferentes muestra una señal distintiva en un espectro de RMN. Esto permite caracterizar casi cualquier compuesto orgánico.

Al analizar la estructura propuesta del compuesto obtenido, los alumnos reconocieron que la molécula es simétrica, es decir, presenta un eje de rotación propia C_2 y un plano de simetría vertical σ_v . En este punto, para la elucidación del espectro de RMN ¹H, el alumno integra los conocimientos de stereoquímica con los conocimientos en espectroscopia, para identificar hidrógenos y carbonos equivalentes.

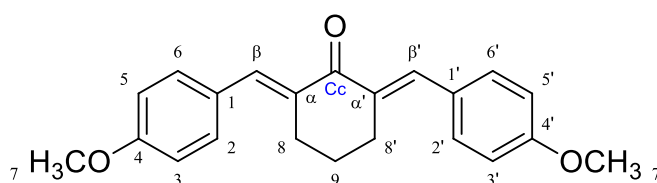


Fig. 4: Estructura con asignación.

La asignación para cada una de las señales va de acuerdo con los números dados a cada posición de la molécula, tanto para el espectro de RMN de protón (¹H) como para el de carbono trece (¹³C). En la figura 4, se muestra la numeración empleada y como estrategia, se identificó con apostrofé a las posiciones equivalentes por simetría.

En el espectro de RMN ¹H, figura 5, se observa una señal simple alrededor de 7,76 ppm, que integra para dos hidrógenos, correspondiente a los hidrógenos vinílicos de la posición β, β'; lo que confirma la sustitución α,α' de la ciclohexanona, el resto de las señales coinciden con la estructura propuesta. Para los hidrógenos de la posición 8 y 8', se esperaría una señal triple, sin embargo, la señal se despliega como un triplete doblete, esta multiplicidad da pauta para integrar los conceptos de hidrógenos enantiotópicos. En la tabla 6, se muestran la asignación de las señales presentes en el espectro de RMN ¹H.

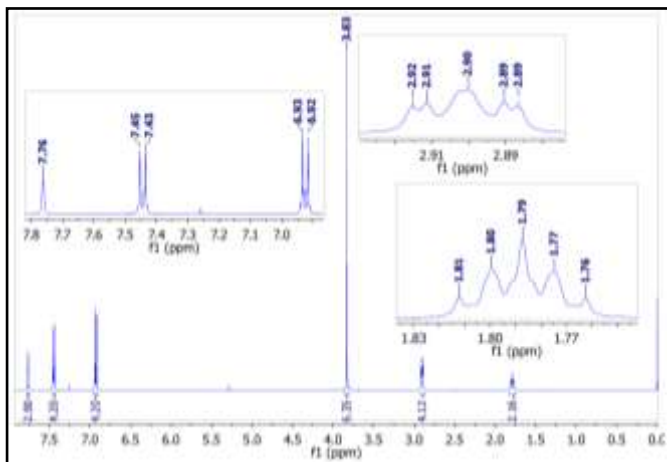


Fig. 5: Espectro de RMN ^1H .

Tabla 6: Asignación del espectro de protón (^1H).

Multiplicidad	δ ppm, (J, Hz)	Asignación
Singlete	7,76	2H, (H., H.)
Doblete	7,44 (8)	4H, (H _{2,6} H _{2',6'})
Doblete	6,92, (4)	4H, (H _{3,5} H _{3',5'})
Singlete	3,83	6H, (3H ₇ , 3H _{7'})
Triplete	2,90 (1.56, 5)	4H, (2H ₈ , 2H _{8'})
Multiplete	1,78 (5, 7.5)	2H, (H ₉)

La elucidación del espectro de RMN ^{13}C , figura 6, permite identificar la presencia del carbono del grupo carbonilo y los carbonos de los anillos aromáticos. En la Tabla 7, se muestran la asignación correspondiente.

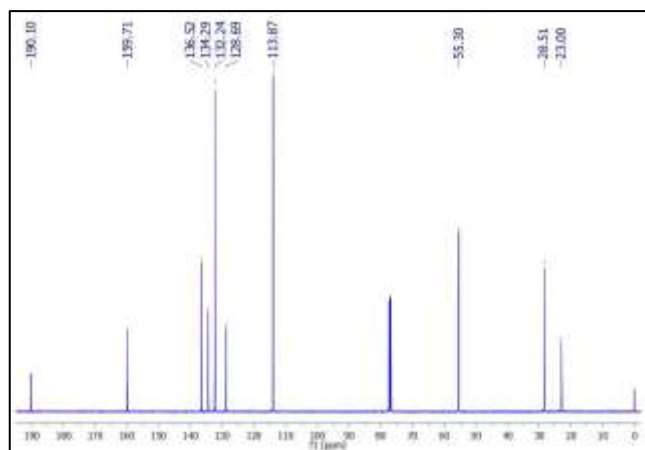


Fig. 6: Espectro de RMN ^{13}C .

Tabla 7: Asignación del espectro de carbono (^{13}C).

δ , ppm	Asignación
190,1	Cc (C=O)
159,8	C-OCH ₃ (4, 4')
136,5	C (α , α')
134,2	C (β , β')
132,2	C (2, 6, 2', 6')
128,6	C (1, 1')
113,8	C (3, 5, 3', 5')
55,2	C (7, 7')
28,5	C (8, 8')
23,0	C (9)

Algunos compuestos pueden interactuar con la luz absorbiendo su energía. El compuesto estudiado tiene dos sitios cromóforos que pueden absorber energía de la luz. Esto puede confirmarse en el equipo de UV-Vis como dos bandas de absorción, una en 243 nm y otra en 353 nm, que de acuerdo con la bibliografía y a otras chalconas reportadas, corresponden al grupo arilo y al sistema enona, respectivamente (Kai *et al.*, 2011). En la Figura 7 se muestra el espectro UV-Vis obtenido, en la tabla 8 se presentan los datos observados y cálculos para la longitud de onda del análisis de UV-Vis.

La difracción de rayos X de un monocristal, comprobó la estructura propuesta. La celda unitaria monoclinica que se muestra en la figura 8 y los datos presentados en la tabla 9. Estos resultados concuerdan con la estructura y tipo de celda reportada previamente para este compuesto (Butcher *et al.*, 2006), con pequeñas diferencias no significativas en los parámetros de volumen de la celda ($\sim 50 \text{ \AA}^3$) y el factor R encontrado experimental, tal como se muestra en la tablas 9.

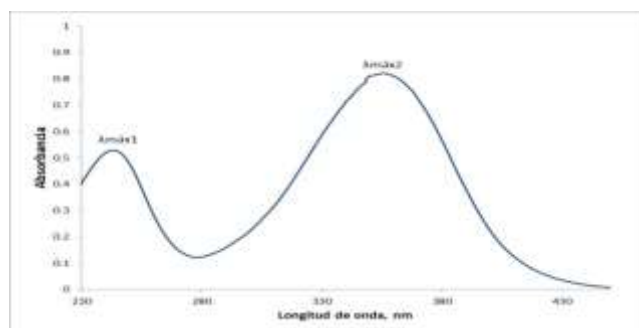


Fig. 7: Espectro de UV-Vis.

Tabla 8: Datos del espectro

	Observado	Calculado
$\lambda_{máx1}$	243 nm	238,5 nm
A_1	0,528	-
ϵ	88,294 L mol ⁻¹ cm ⁻¹	-
$\lambda_{máx2}$	353 nm	344 nm
A_2	0,816	-
ϵ	136,455 L mol ⁻¹ cm ⁻¹	-

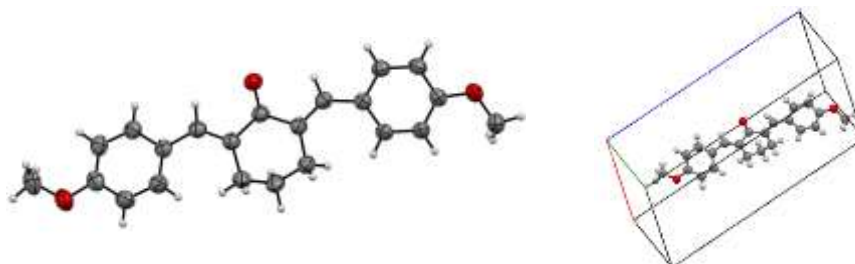


Fig.8: Estructura por difracción de rayos X y celda unitaria.

Tabla 9: Datos cristalográficos.

	Encontrado	Reportado	
Formula	C ₂₂ H ₂₂ O ₃	C ₂₂ H ₂₂ O ₃	
Tipo de celda	Monoclínica	Monoclínica	
Grupo espacial	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c	
Volumen	1747,06501 Å ³	1697,43 Å ³	
Z	4	4	
Factor R	4,7	4,23	
Parámetros de la celda	<i>a</i>	8,9989(2) Å	8,8748 (17) Å
	<i>b</i>	9,5017(2) Å	9,3854(18) Å
	<i>c</i>	20,7847(5) Å	20,698(4) Å
Ángulos de la celda	α	90	90
	β	100,565(2)	100,074 (3)
	γ	90	90

Los alumnos mediante el pensamiento crítico y deductivo en las actividades pos-laboratorio, analizaron en conjunto todos los datos espectroscópicos obtenidos y llegaron a la comprensión de que la molécula sintetizada previamente, coincide con la estructura propuesta.

Esta es una propuesta didáctica que lleva a la integración de conocimientos químicos en una formación interdisciplinaria, con resultados alentadores puesto que se crea en el alumno una conciencia más holística y una formación integral incorporando las diferentes áreas de la química en un punto de encuentro que permite al estudiante llegar a una experiencia dentro de un contexto real. Ya que la complejidad de los problemas a los que la ciencia se enfrenta actualmente ha marcado sin duda un énfasis en la interdisciplinariedad del quehacer científico. Lo que vincula a la enseñanza y aprendizaje de las Ciencias Químicas con las necesidades emergentes en el mundo actual, como lo es, la síntesis de nuevos fármacos a partir de moléculas biológicamente activas.

CONCLUSIONES

La chalcona obtenida es un compuesto sólido lo que facilita su aislamiento, purificación y caracterización. La chalcona se obtuvo con un alto rendimiento y con las diferentes técnicas fue posible corroborar la estructura del compuesto obtenido. Además, fue posible identificar los grupos funcionales característicos de la (2*E*, 6*E*)-2,6-bis-4-metoxidibenzilideno ciclohexanona mediante técnicas espectroscópicas. Para complementar la caracterización se determinaron las propiedades físicoquímicas como el punto de fusión y solubilidad en distintos disolventes. Además, los jóvenes manifiestan su entusiasmo al participar en este tipo de experiencia donde integran conocimientos interdisciplinarios de su área de formación profesional.

Las experiencias integradoras cada vez son más socorridas para contribuir al aprendizaje significativo de los estudiantes. En ese tenor, con esta experiencia de laboratorio se trataron aspectos fundamentales de química orgánica, aprovechándola como una oportunidad para relacionar áreas afines de manera convergente con el propósito de desarrollar un pensamiento complejo y generar competencias de investigación en los estudiantes.

AGRADECIMIENTOS

Al "Programa de Fortalecimiento a la Investigación" de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco por el proyecto financiado: UJAT-2013-IB-13 y al Centro de Química de la BUAP, por la obtención de los espectros de RMN y difracción de RX.

REFERENCIAS

1. Butcher, R.J., Yathirajan, H.S., Sarojini, B.K., Narayana, B. & Indira, J. (2006). 2,6-Bis(4-methoxybenzylidene)cyclohexanone. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, *E62* (5), o1910–o1912.
2. Chimenti, F., Fioravanti, R., Bolasco, A., Chimenti, P., Secci, D., Rossi, F., *et al.* (2009). Chalcones: a valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, *52* (9), 2818–24.
3. Das, U., Singh, R.S.P., Alcorn, J., Hickman, M.R., Sciotti, R.J., Leed, S.E., *et al.* (2013). Bioorganic & Medicinal Chemistry 3,5-Bis(benzylidene)-4-piperidones and related *N*-acyl analogs: A novel cluster of antimalarials targeting the liver stage of *Plasmodium falciparum*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *21*(23), 7250–7256.
4. Davoodnia, A., & Yassaghi, G. (2012). Solvent-Free Selective Cross-Aldol Condensation of Ketones with Aromatic Aldehydes Efficiently Catalyzed by a Reusable Supported Acidic Ionic Liquid. *Chinese Journal of Catalysis*, *33* (11-12), 1950–1957.
5. Gómez-Rivera, A., Aguilar-Mariscal, H., Romero-Ceronio, N., Roa-de la Fuente, L.F., & Lobato-García, C.E. (2013). Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *23* (20), 5519–22.
6. Kai, Z., Qing, S., Min, Z., & Xue, Z. (2011). Novel UV-sensitive bis-chalcone derivatives: synthesis and photocrosslinking properties in solution and solid. *Res. Chem. Intermed.*, *37* (6), 635–646.
7. Konduru, N.K., Dey, S., Sajid, M., Owais, M. & Ahmed, N. (2013). Synthesis and antibacterial and antifungal evaluation of some chalcone based sulfones and bisulfones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *59*, 23–30.
8. Krishnakumar, B., & Swaminathan, M. (2011). Solvent free synthesis of quinoxalines, dipyrrophenazines and chalcones under microwave irradiation with sulfated Degussa titania as a novel solid acid catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, *350* (1-2), 16–25.

9. Lin, P., Li, B., Li, J., & Wang, H. (2011). Synthesis of Sulfonated Carbon Nanocage and Its Performance as Solid Acid Catalyst. *Catalysis Letters*, 141 (3), 459-466.
10. Salehi, P., Dabiri, M., Zolfigol, M. A., Ali, M., & Fard, B. (2004). Short Report Ketones with Aromatic Aldehydes under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Letters*, 15 (5), 773-776.

ANEXO 1

MATERIAL COMPLEMENTARIO: DIAGRAMA DE METODOLOGÍA

