



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**OBTENCIÓN DE AMIDAS DEL ÁCIDO
MALÉICO MEDIANTE EL PROTOCOLO DE
LA QUÍMICA VERDE**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

P R E S E N T A

pQ. ELIZABETH MARTÍNEZ LIMÓN

ASESOR: DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio L-122 de la *Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán* de la Universidad Nacional Autónoma de México, con la dirección del Dr. René Miranda Ruvalcaba, con el apoyo del Proyecto PAPIME EM 201703.

DEDICATORIAS

- ◆ Principalmente a *Dios* por concederme la vida y el privilegio de haber tenido una buena familia, buenos amigos y buenos profesores que me alentaron a concluir este proyecto.

- ◆ A la Universidad Nacional Autónoma de México, y en particular a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por permitir mi formación académica así como por brindarme la oportunidad de ser parte de ellas.

- ◆ A mi Esposo *José y mi pequeñín Miguel Ángel* que son mis grandes tesoros pues me estimulan a seguir con mis metas y propósitos de vida.

- ◆ A mis Padres *Ángel y Patricia* que me apoyaron con su amor, consejo continuo y su paciencia a lo largo de mi trayectoria académica.

- ◆ Por último a mis hermanos *Ángel, Gabriel y Eduardo* que son mis compañeros de juego, recreación y colaboración pues endulzaron con sus alegrías y satisfacciones mi vida.

AGRADECIMIENTOS

- ◆ Al Dr. René Miranda Ruvalcaba por la confianza y la desinteresada amistad, depositadas en mi persona, durante **los meses** de colaboración.
- ◆ A los sinodales, por lo atinado de sus comentarios y en especial por su paciencia durante la revisión del trabajo escrito de tesis.
- ◆ Al M.C. Hulme Ríos y al M.C. Pablo Hernández pues contribuyeron con sus aportaciones técnicas ya que son los que nos instruyen en la elaboración de los espectros (EM y RMN)
- ◆ Durante el largo recorrido, empleado para cumplir con esta meta, me encontré con personas que influyeron de tal manera que siempre les estaré agradecida: Dr. Gabriel Arroyo Razo, Dra. Olivia Noguez Córdova, Q. Laura Gomes Anzaldo, M.C. Roberto Osnaya y M.C. Eva Gódinez
- ◆ Finalmente a mis amigos y amigas que estuvieron a lo largo de la profesión por que me ayudaron, brindaron lecciones y apoyo cuando lo necesite: Violeta, Teresa, Josefina, Mónica, Fernando, Federico y Delfino.

ÍNDICE

GLOSARIO	i
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	4
<i>Enfermedad de Alzheimer</i>	5
<i>Ácidos Carboxílicos</i>	16
<i>Amidas</i>	20
<i>Química Verde</i>	23
<i>Fuente de Energía de Activación</i>	32
<i>Irradiación Infrarroja.</i>	34
HIPÓTESIS	42
OBJETIVOS	44
General	45
Particulares	45
EXPERIMENTAL	46
Resultados	47
Discusión de Resultados	69
CONCLUSIONES	74
APÉNDICE	iv
Tablas de rendimientos y puntos de fusión	v

GLOSARIO

Å	Amstrong
AcOEt	Acetato de etilo
βA	Péptido amiloide
βAPP	Proteína precursora de la β-amiloide
°C	Grados centígrados
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterasa
ACS	American Chemical Society
APOE	Proteínas transportadoras de colesterol
BChE	Butirilcolinesterasa
cf	Cromatografía en capa fina
Ce(SO₄)₂	Sulfato cérico
ChAt	Colinacetiltransferasa
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA	Enfermedad de Alzheimer
EM	Espectrometría de masas
eV	Electronvolt
FDA	Food and Drug Administration
G1	Monómero de AChE
G2	Dímero de AChE
G4	Tetrámero de AChE
Glu	Ácido glutámico
His	Histidina
IE	Impacto electrónico
IR	Irradiación infrarroja
ISO	Infrared Space Observatory
M	Muscarínico
M⁺	Ion Molecular
nm	Nanómetros
NPM	Maleimida
NMDA	N-metil-D-aspartato
P.M.	Peso molecular
p-ABA	Acido <i>para</i> -aminobenzoico
Phe	Fenilalanina
ppm	Partes por millón
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece

R y Rζ	Radicales orgánicos
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear protónica
UNAM	Ácido ribonucleíco mensajero
Ser	Serina
SN$_1$	Sustitución nucleofílica intramolecular
SN$_2$	Sustitución nucleofílica bimolecular
SN$_2^T$	Sustitución nucleofílica bimolecular mediante intermediario tetraédrico
TAU	Proteína intracelular
Trp	Triptófano

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer¹ es una condición progresiva que destruye las células del cerebro, las personas que padecen ésta, pierden lentamente la capacidad de aprender y de recordar; su causa es todavía desconocida.

Algunos factores de riesgo que hacen posible contraer esta enfermedad son: a) Edad: 60 años de edad y mayores, b) Lesiones cerebrales previas, c) Síndrome de Down u otros tipos de retraso mental y d) Antecedentes familiares.

Por otro lado, los químicos y en particular los químicos orgánicos, se han dado a la tarea de emplear métodos no convencionales para llevar a cabo transformaciones químicas a efecto de obtener productos de interés biológico; algunos aspectos principales son los siguientes: a) Realizar reacciones en ausencia de disolventes, b) Utilizar fuentes alternas de activación (microondas, infrarrojo, ultrasonido, ultravioleta y láser)²⁻⁴ y c) Emplear materiales sólidos como medios de reacción (alúmina, sílice, celita, zeolitas y arcillas)⁵.

Asimismo, es conveniente mencionar que la [Química Verde](#)⁶, un contexto nuevo de la química, es el diseño de productos o procesos que reducen o eliminan el uso o la producción de sustancias peligrosas para el humano y el medio ambiente; ésta, ofrece alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente, cuya peligrosidad es mayor y que son empleados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, promoviendo la prevención de la contaminación en el ámbito molecular.

¹ Nibaldo C. Inestrosa, Ariel E. Reyes, Marcelo A. Chacón, Waldo Cerpa, Aldo Villalón, Juan Montiel, Genevieve Merabachvili, Rebeca Aldunate, Francisco Bozinovic and Francisco Aboitiz. *Neurobiology of Aging*, **26**, 7, 1023-1028, (2005).

² Varma R. S., *J. Green Chem.*, **43**, (1999).

³ Radoiu M. T., Hájek M., *J. Mol. Cat., A: Chemical*, **186**, 121, (2002).

⁴ Mason T. J., *Chem. Soc. Rev.*, **26**, 443, (1997).

⁵ Miranda, R.; Arroyo, G. A.; Penieres, G.; Salmón, M.; Cabrera, A.; Álvarez, C.; Delgado, F. *Heterocyclic Preparative Chemistry 1980-2003, Research Trends*. **9**, 195-246, (2003). Miranda R.; Ríos, H.; Delgado, F.; Castro, M.; Cogordan, A.; Salmón, M. *Appl. Catal. A General*, **244**, 217, (2003).

⁶ Anastas P. T., Warner J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, (1998).

Por otro lado, es adecuado mencionar que, recientemente nuestro grupo de trabajo informó de la capacidad inhibitoria de la acetilcolinesterasa *ex vivo*, para una serie de amidas e imidas, obtenidas a partir del ácido *p*-aminobenzoico⁷.

En consecuencia, teniendo como antecedentes todo lo anterior, surgió el objetivo general de este trabajo: “Sintetizar moléculas relacionadas con las amidas del ácido maléico mediante el protocolo de la química verde: ausencia de disolvente y empleando irradiación infrarroja como fuente de activación al método clásico que es el tratamiento térmico mediante mechero, baño de aceite o arena así como con mantillas”.

⁷ J. Trujillo-Ferrara^{*1}, José Correa-Basurto¹, Judith Espinosa¹, Jazmín García¹, Francisco Martínez² and Rene Miranda³. Solvent free synthesis of arylamides and arylimides, analogues of acetylcholine. *Synthetic Communications*. **15**, 1-7, (2005).

ANTECEDENTES

La enfermedad de Alzheimer (EA), ha sido ampliamente estudiada neuroquímicamente en los últimos años¹. Como se discutirá posteriormente, en muchos casos es difícil establecer que anomalía o cambio molecular puede ser parte de los fenómenos etiológicos y cuáles corresponden a importantes epifenómenos que en conjunto ayuden a comprender su fisiopatología.

A continuación se describirán los diferentes cambios encontrados en la EA, que sustentan las múltiples opciones para mitigar esta enfermedad.

Los síntomas de la enfermedad de Alzheimer aparecen gradualmente. Empiezan como lapsos leves de pérdida de la memoria, y progresan a pérdida profunda de la función. La enfermedad de Alzheimer se divide en tres fases: temprana, intermedia y grave.

Los síntomas incluyen:

- Aumento de dificultad para recordar cosas, tales como:
 - Cómo llegar a lugares familiares
 - Los nombres de amigos y de miembros de la familia
 - Donde se guardan normalmente objetos comunes
 - Matemáticas simples
 - Cómo realizar tareas, tales como cocinar, vestirse, bañarse, etc.
 - Dificultad para concentrarse en las tareas
 - Dificultad para terminar las frases, debido a la pérdida u olvido de palabras (progresiva hasta una completa incapacidad para hablar)
 - Incapacidad para recordar la fecha, la hora del día, la estación del año
 - Cambios de humor
 - Abandono, pérdida de interés por actividades usuales
 - Caminar arrastrando los pies, lentamente
 - Mala coordinación

¹ E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell. Principios de Neurociencia. 1ª. Ed. Mc. Graw-Hill-Interamericana. España. (2001).

- Lentitud y posterior pérdida de movimiento voluntario

Eventos bioquímicos de la fisiopatología de EA.- Los diferentes hallazgos más relevantes de la EA son:

- a) Alteraciones de la neurotransmisión cerebral por abiotrofia de determinados circuitos neuronales, con un papel preponderante de la ACh cerebral².
- b) Formación de placas neuríticas con un núcleo de βA ³.
- c) Defectos en la expresión genética de la proteína precursora de la beta-amiloide (βAPP) o en la enzimas que generan la proteína βA ⁴.
- d) Hiperfosforilación de la proteína TAU ocasionando la desestabilización de los microtubulos con las consecuentes fallas en el citoesqueleto y transporte axonal que termina en la formación de ovillos neurofibrilares o neurofilamentos⁵.
- e) Alteraciones en la proporción entre determinadas proteínas transportadoras de colesterol (APOE)⁶.
- f) Mayor susceptibilidad al daño excitotóxico por estrés oxidativo, a consecuencia de una falla bioenergética que produce un alteración en los mecanismos de homeostasis del Ca^{+2} , así como por un déficit en los mecanismos secuestradores de radicales libres⁷.

Es difícil de interpretar la coexistencia de fenómenos tan variados, que a menudo están relacionados entre sí, que no siguen el mismo curso con la evolución de la enfermedad, y no siempre pueden ser vinculados con un mecanismo secuencial lógico que, como se señaló anteriormente, algunos tienden a ser aspectos etiológicos y otros son sólo epifenómenos.

Sistemas colinérgicos en la EA.- El síndrome de demencia por la disfunción colinérgica central es el hecho más aceptado, aún cuando no se ha podido establecer una correlación totalmente confiable entre la severidad clínica de la demencia y magnitud del déficit colinérgico.

² R. T. Bartus, R. L. Deam, B. Beer, A. S. Lippa. *Science*, **217**, 408-417, (1982).

³ J. A. Hardy, G. A. Higgins. *Science*, **256**, 184-185, (1992).

⁴ S. A. Farber, R. M. Nitsch, J. G. Schulz, R. J. Wurtman. *J. Neurosci*, **15**, 7442-7451, (1995).

⁵ C. M. Clark, J. Q. Trojanowski, M-YL. Lee. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. In: J. D. Brioni, M.W. Decker, eds. *Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease: Molecular and Neurobiological Foundations*. New York, Wiley-Liss, 217-238, (1997).

⁶ A. M. Saunders, W. J. Strittmatter, D. Schmechel, P. H. George-Hyslop, M. A. Pericak-Vance, S. H. Joo. *Neurology*, **43**, 1467-1472, (1993).

⁷ A. Doble. *Pharmacol., Ther.*, **81**, 163-221, (1999).

Lo anterior se sustenta con estudios en animales que han sido lesionados selectivamente en núcleos colinérgicos centrales⁸, apoyando así esta teoría que aún es objeto de discusión. La farmacología de los sistemas colinérgicos, especialmente el uso de antagonistas muscarínicos, refrenda el papel de la neurotransmisión colinérgica en los procesos de memoria y aprendizaje.

La hipótesis colinérgica de la EA emergió entre los años 1976-1977 como resultante de la publicación de tres trabajos que daban cuenta de una marcada reducción de la colinacetiltransferasa (ChAT) en la neocorteza e hipocampo de pacientes con EA, esta enzima cataliza la síntesis de ACh a partir de colina y acetilcoenzima A, hasta hoy se considera un excelente marcador de actividad colinérgica así como de supervivencia de la neuronas colinérgicas⁹.

Posteriormente se estableció que el origen de la mayor parte de las proyecciones colinérgicas a la corteza cerebral se halla a nivel del núcleo basal de Meynert ubicado en el cerebro basal anterior, y en algunos núcleos septales vecinos. Estudios de necropsia han informado pérdidas de 25 a 90% de las células a nivel núcleo basal en pacientes con EA; las neuronas sobrevivientes por su parte presentan anormalidades vacuolares y degeneración neurofibrilar¹⁰

Al respecto, Wurtman ha postulado la hipótesis del autocanibalismo de las neuronas colinérgicas. Las neuronas colinérgicas poseen una característica única respecto a la utilización de colina: ésta no solamente es el sustrato de componentes básicos de la membrana neuronal como fosfatidilcolina, sino que también es el sustrato limitante en la síntesis del neurotransmisor y reparación de membranas. Pero si se produce una situación de déficit de colina, la neurona privilegia la síntesis de ACh llegando incluso a degradar la propia membrana para obtener el sustrato. Esto llevaría a la exposición de proteínas de membrana como la β APP y a la acción de proteasas calcio-dependiente con el consecuente aumento de β A y por lo tanto amiloidogénesis.

Las evidencias que reflejan un trastorno metabólico de las neuronas centrales colinérgicas de axón largo en la EA se puede sintetizar así:

⁸ S. B. Dunnett, B. J. Everitt, T. W. Robins. *Trends Neurosci*, **14**, 494-501, (1991).

⁹ P. Kasa, Z. Rakonczay and K. Gulya. *Prog Neurobiol*, **52**, 511-535, (1997).

¹⁰ B. Braak and E. Braak. "Pathology of Alzheimer's disease" (Comp.) *Neurodegenerative diseases*, Filadelfia, Saunders, 585-613, (1992).

- a) La fosfatidilcolina está en un régimen de recambio acelerado.
- b) La disponibilidad de colina está marcadamente disminuida en pacientes con EA.
- c) Los metabolitos de fosfolípidos de la membrana como glicerofosfocolina y glicerofosfoetanolamina están aumentados. Es especialmente destacable que estos hallazgos no se encuentran en el síndrome de Down, a pesar de mostrar abundantes placas seniles y ovillos neurofibrilares.
- d) El transportador de colina a través de la barrera hematoencefálica disminuye con la edad.
- e) A nivel de las neuronas colinérgicas del núcleo basal se ha encontrado una disminución de ácido ribonucleico mensajero (RNAm) que codifica para el receptor del factor de crecimiento neural.

Por otra parte la poca distancia existente entre el aparato de Golgi y la terminación nerviosa en las neuronas colinérgicas de axón corto permitirían que los fosfolípidos del cuerpo neuronal contrarrestando el déficit de colina a nivel terminal, explicando así la inmunidad del daño¹¹.

Es interesante destacar, por su importancia fisiopatológica y terapéutica, que algunas de las neuronas colinérgicas exhiben co-neurotransmisión con el péptido galanina. Se ha descrito inmunoreactividad para el péptido de 29 aminoácidos galanina en las neuronas que también muestran inmunoreactividad positiva para ChAT ubicadas en el núcleo basal de Meynert, las cuales proyectan a la neocorteza y en las neuronas de los núcleos septales mediales que proyectan al hipocampo. Esta evidencia que apoya la co-neurotransmisión ACh-galanina en algunas neuronas de los núcleos mencionados, puede tener gran importancia fisiopatológica y eventualmente terapéutica, pues se ha establecido mediante estudios bioquímicos, neurofisiológicos y conductuales que la galanina actúa como modulador inhibitorio de la función colinérgica central.

La coexistencia de galanina con otros neurotransmisores, aparte de ACh, está bien documentada en el cerebro de mamíferos de hecho coexiste con noradrenalina en el locus cerúleo, con serotonina en el rafe dorsal, con dopamina en la eminencia media, con histamina en el núcleo arcuato, etc. Sin embargo, su papel fisiológico de modulador inhibitorio de ACh y coexistencia con ésta en los sistemas colinérgicos que degeneran en la EA, la hacen objeto de interés especial.

¹¹ R. J. Wurtman. *Trends Neurosci*, **15**, 117-122, (1992).

Se ha encontrado que la galanina, bloquea indirectamente (vía segundos mensajeros) a los receptores tipo M1, M2 y M3. Otro estudio demostró que en los pacientes con EA, las neuronas que liberan galanina, están incrementadas en número y tamaño en las regiones colinérgicas, potencializando el bloqueo colinérgico¹².

Sistemas glutamatérgicos en la EA.- En estos pacientes los niveles de glutamato en el SNC están disminuidos, correlacionado con pérdida de neuronas glutamatérgicas a nivel de hipocampo, corteza temporal y núcleo caudado. También se ha encontrado disminuidos los receptores de NMDA. No se encuentra explicación alguna para este fenómeno, sin embargo es probable que sea ocasionado por el autocanibalismo cruzado con el sistema colinérgico. La degradación de fosfolípidos genera L-fosfoserina, la cual es un análogo estructural del glutamato y actúa como inhibidor de los receptores NMDA lo cual podría explicar la disfunción glutamatérgica. Este receptor es inhibido indirectamente por ACh por un mecanismo indefinido, lo que explica que cuando las concentraciones de ACh disminuyen, el flujo de Ca^{2+} intracelular se incrementa considerablemente¹³.

Bioquímica de la amiloidosis en la EA.- El depósito de la proteína βA es el elemento principal de la neuropatología de la EA. En la EA de tipo familiar se ha establecido la existencia de mutaciones de gen que codifica la βAPP ubicado en el cromosoma 21 (codones 717 y 670/671). La mutación del codon 717 forma una proteína grande e insoluble (41-43 aminoácidos) que el fragmento soluble (41-40 aminoácidos) que produce fibrillas amiloides insolubles¹³.

También se ha encontrado que alteraciones en el cromosoma 14 causan la sobreexpresión de βAPP , talvez por una exagerada expresión de enzimas (prenesilinas) que participan en la síntesis de esa proteína¹⁴.

Se ha propuesto que la βAPP funciona como receptor en la membrana neuronal para las taquininas. Además tiene efecto trófico en células de cultivo, y es inductor de crecimiento neural.

¹² J. N. Crawley, G. L. Wenk. *Trends in Neurosci*, **12**, 278-281, (1989).

¹³ T. Myhrer. *Neurosci Biobehav Rev*. **23**, 131-139, (1998).

¹⁴ D. J. Selkoe. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **98**, 11039-11041, (2001).

Probable mecanismo de neurotoxicidad del β A.- El mecanismo de toxicidad aún es desconocido sin embargo se ha demostrado que la toxicidad es inducida cuando esta proteína se asocia a otras macromoléculas como sulfato de heparan, α 1-antraquimotripsina y APOE, formando complejos filamentosos que hacen que las células sean más vulnerables a agentes nocivos como los aminoácidos excitatorios o radicales libres, que termina en incremento del Ca^{2+} citosólico. Otros trabajos han demostrado que el β A bloquea canales de K^+ de alta conductancia, particularmente en pacientes con EA¹⁵.

Apoproteína E y proteína TAU en la EA.- Se sabe que el daño al cromosoma 19 incrementa la APOE-4, esta APOE se caracteriza por conferir mayor toxicidad al β A, debido a la formación de un complejo insoluble.

Existen varias isoformas de APOE (2, 3 y 4), predominando la de tipo 3, sin embargo la de tipo 4 es la más neurotóxica dada su mayor afinidad con el β A que la APOE2 y 3. Se considera a la APOE4 como un marcador de la EA¹⁶.

La proteína intracelular (TAU) se encuentra normalmente en el citoesqueleto de las neuronas, asociada a los microtúbulos que dan estabilidad a las células. En los pacientes con EA, TAU se encuentra hiperfosforilada, lo que causa desestabilidad estructural y de transporte. Se ha encontrado también que la APOE3 se fija en la TAU, potenciando el daño¹⁷.

Estrés oxidante.- En la EA se ha demostrado disminución de la superóxido dismutasa sobre todo en la corteza frontal, hipocampo y cerebelo además de niveles altos de Fe^{2+} , que es un promotor de formación de radicales libres.

El Ca^{2+} juega un papel importante, ya que además de alterar la homeostasis celular por factores electroquímicos, también fomenta algunas reacciones enzimáticas conduciendo a la apoptosis.

Terapéutica de la EA.- Anteriormente la idea de tratamientos efectivos en la EA era esencialmente teórica. Sin embargo, en los últimos años la explosión en el conocimiento de la neurobiología ha sido extraordinaria. Diversos grupos de investigación en el mundo han

¹⁵ C. Soto, A. Golabek, T. Wisniewski, E. M. Castano. *Neuroreport*. **7**, 721-725, (1996).

¹⁶ K. S. Kosik. *Trends in Neurosci*. **14**, 18-19, (1991).

¹⁷ W. R. Markesbery. *Free Radic Biol. Med*. **23**, 134-147, (1997).

diseñado fármacos que prometen tanto en el área conductual como cognitiva, elementos de ayuda efectiva y segura, con algunos logros alentadores.

A fines de 1990, once compañías estaban desarrollando cerca de 16 nuevos medicamentos para la EA. Para 1994, la cantidad de fármacos que estaban en fases II y III, incluyendo los que estaban en el mercado, sumaban ya 57. Sin embargo; a pesar del tremendo esfuerzo los beneficios a nivel de funciones cognitivas no han mostrado su verdadero potencial. Lo anterior se da no, por malos diseños, sino por que la EA tiene múltiples factores que aun son inexplicables.

En un inicio cuando se empezó a comprender la fisiopatología de la EA, se propusieron inhibidores de AChE, pero gracias a los avances científicos que se han alcanzado últimamente sobre la causa y fisiopatología de la enfermedad, se ha propuesto el uso de una tratamiento más amplio, por lo que existen nuevos fármacos en las primeras fases de estudios, pero aún no se tiene el modelo que pueda sustituir a los inhibidores de AChE, siendo hasta el momento los únicos aceptados por la Food and Drug Administration (FDA), para aliviar a la EA¹⁸.

A continuación se enlistan los grandes grupos de fármacos propuestos en la EA como: neuroprotectores¹⁹, antioxidantes (vitamina E, selegina, idebenona, xantinas y Ginkgo biloba)²⁰⁻²¹, bloqueadores de canales de Ca²⁺ (nimodipina), estrógenos, antiavillos-antiplacas, antiinflamatorios (naproxen, indometacina, refecoxif), antagonista de receptores de NMDA²², ondasetran, precursores de ACh, neurotrópicos (factores de crecimiento neural) y vacunas³³.

Terapéutica colinérgica de la EA.- Las medidas farmacológicas son muchas, sin embargo la colinérgica sigue teniendo un fuerte papel.

Acetilcolina.- El núcleo subcortical de Meynert corresponde a la zona magnoelular donde se encuentra la máxima concentración de neuronas colinérgicas. Estudios neuroquímicos han demostrado que en la EA hay deficiencia de ACh y de la enzima que la sintetiza. La corrección de este de este déficit se ha tratado de efectuar racionalmente mediante cuatro mecanismos

¹⁸ S. O. Bachumrin. *Medicinal Research Reviews*. **23**, 48-88, (2003).

¹⁹ G. J. Chen, J. Xu, S. A. Lahousse, N. L. Caggiano, S. M. de la Monte. *J. Alzheimer Dis.* **5**, 209-228, (2003).

²⁰ L. J. Thal. *Neurobiol. Aging*. **19** (suppl 14), 20, (1998).

²¹ S. Bastianetto, W. H. Zheng, R. Quirion. *J. Neurochem.* **74**, 2268-2277, (2000).

²² B. Winblad, N. Poritis. *Int. J. Geriatr Psychiatry*. **14**, 135-146, (1999).

- a) Facilitación de la síntesis a nivel presináptico con precursores colinérgicos²³.
- b) Agonistas de receptores nicotínicos²⁴.
- c) Estimulación directa de receptores para ACh del tipo M1²⁵.
- d) Prevención de la hidrólisis de la ACh usando agentes inhibidores de AChE²⁶.

Los fármacos usados como precursores colinérgicos como es el caso de colinalecitina han fallado irremediablemente.

Agonistas colinérgicos.- Existe interés por los agonistas de los receptores muscarínicos y nicotínicos en el tratamiento de la EA. Los receptores muscarínicos, especialmente los de tipo M1, tienen papel importante en la memoria y aprendizaje. La xanomelina es un agonista selectivo M1 que ha demostrado efecto benéfico en los pacientes con EA muy semejante a los inhibidores de AChE, pero con múltiples efectos adversos²⁷.

La relación inversa entre los fumadores y la incidencia de EA, justifica el uso de agonistas nicotínicos, sin embargo aún está en discusión.

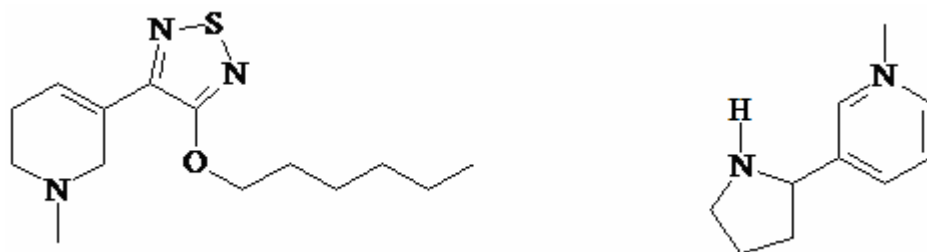


Figura 1. Agonistas muscarínicos (xanomelina, izquierda) y nicotínico (nicotina, derecha).

Acetilcolinesterasa.- La AChE se localiza principalmente en el espacio sináptico, y la función es hidrolizar ACh, terminando así con el impulso nervioso. También se encuentra en plasma y eritrocitos, donde no se conoce su función, aunque es probable que hidrolice ésteres exógenos como lo hace la BChE²⁸.

La hidrólisis genera acetato y colina, este último metabolito es recapturado en la terminal presináptica para ser nuevamente empleado en la síntesis de más sustrato de la AChE.

²³ M. A . Virmani, R. Biselli, A. Spadoni, S. Rossi, N. Corsico, M. Calvani, A. Fattorossi, C. De Simone, E. Arrigoni-Martelli. *Pharmacol Res.* **32**, 383-389, (1995).

²⁴ A. Potter, J. Cowin, J. Lang, M. Piasecki, R. Lenox, P. A. Newhouse. *Phycopharmacology.* **142**, 334-442. (1999).

²⁵ J. H. Growdon. *Life Sci.* **60**, 993-998, (1997).

²⁶ E. Giacobini. *Neurochem. Int.* **32**, 413-419, (1998).

²⁷ A. Chistopoulos, T. L. Pierce, J. L. Sorman, E. E. El-Fakahany. *Mol. Pharmacol.* **53**, 1120-1123, (1998).

²⁸ D. M. Maxwell. *Toxicol Appl. Pharmacol.* **114**, 306-312, (1992).

La AChE existe en varias isoformas (monómeros: G1, dímeros: G2, tetrameros: G4)²⁹⁻³³ acopladas a membranas (G4), colágena (G4), y solubles (G1), cuya variedad depende de su localización^{34, 35}. En el SNC se encuentra principalmente las isoformas G1 y G4, sin embargo en la EA se incrementa la G1. La AChE mas estudiada in vitro es la AChE de torpedo californica³⁶⁻³⁹, la cual es una enzima que hidroliza a 6×10^5 moléculas de ACh por minuto; esto significa que tiene un número de recambio de 150µs.

Se sabe que la Hys-287 juega un papel importante en la selección del sustrato (ACh y butirilcolina), e incluso, es el regulador de la entrada a la garganta tanto de sustratos como de los inhibidores que actúan en la base de ésta. Probablemente la Hys-287 sea el aminoácido que le confiere la capacidad de apertura y cierre a la garganta, así como también es probable que existan inhibidores que actúen a este nivel⁴⁰.

Inhibidores de acetilcolinesterasa.- Por lo tanto y hasta el momento con resultados modestos, se están usando agentes que inhiben a la AChE incrementando así la vida media de la ACh en el espacio sináptico, lo que aumenta la estimulación de los receptores nicotínicos y muscarínicos.

También se ha demostrado que algunos inhibidores de AChE son agentes neuroprotectores, debido a que la AChE y la BChE participan en la génesis del βA.

Fisostigmina.- Es una amina terciaria, carbamato de primera generación de origen natural, fue el primer inhibidor de AChE, aceptado como tal, con algunos usos terapéuticos. Dada sus características químicas, atraviesa eficientemente la barrera hematoencefálica, pero

²⁹ Y. Bourne, J. P. E. Grassi, P. Marchot. *J. Biol. Chem.* **274**, 30370-30376, (1999).

³⁰ G. Huther, H. Lupp. *Histochemistry.* **63**, 115-121, (1979).

³¹ D. Grisaru, M. Sternfeld, A. Eldor, D. Glick, H. Soreq. *Eur. J. Biochem.* **264**, 272-286, (1999).

³² C. Legay. *Microsc. Res. Tech.* **49**, 56-72, (2000).

³³ S. Dasakumar, F. Navaratnam, F. Shama, D. John, G. Kurt, M. Sheila, Clegg, J. Darryl, Pappin, C. Iam and S. David. *J. Neurochem.* **74**, 2146-2154, (2000).

³⁴ L. Fernández, D. Moreno. *J. Neurochem.* **66**, 1335-1343, (1996).

³⁵ W. Salni'kov. Zh. Nevropatol. *Psikhiatr Im SS Korsakova.* **78**, 966-974, (1978).

³⁶ K. M. Gentry, R. D. Morad. *J. Neurochem.* **64**, 842-849, (1995).

³⁷ G. Koellner, G. Kryger, C. B. Millard, I. Silman, J. L. Sussman, T. Steiner. *J. Mol. Biol.* **296**, 713-735, (2000).

³⁸ Lin Gialih, Lai Cheng-Yue, Liao Wie-Cheng. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **7**, 2683-2689, (1999).

³⁹ M. Delfin, R. Gianferri, V. Dubbini, C. Manetti, E. Gaggeli, G. Valensin. *J. Magn. Reson.* **144**, 129-133, (2000).

⁴⁰ D. Braida, M. Sala. *CNS Drug Rev.* **7**, 369-386, (2001).

su vida media es muy corta (30 min), por lo que no fue aceptada por la FDA, para la terapéutica de la EA⁴¹.

Eptastigmina.- La eptastigmina igual que la quilostigmina y rivastigmina, son carbamatos de segunda generación. Es un derivado de la fisostigmina, inhibidor de la AChE de tipo reversible, al administrarlo a pacientes con EA se observa mejoría clínica, sin embargo, induce arritmias cardiacas así como trombocitopenia, por lo que se suspendió el uso de este fármaco⁴².

Rivastigmina.- Esta sustancia fue aprobada por la FDA en 2001, para ser usada en la EA. Es más afín hacia la AChE que la BChE, inhibiendo preferiblemente la isoforma enzimática G1, que es la que predomina en el SNC. Su dosis sostén es de 6 a 10mg por día, se absorbe rápido y por completo por vía oral, no se metaboliza por el CYP450. Tiene una eficacia similar a THA y E2020, sin embargo sus efectos adversos son náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Ya existen carbamatos de tercera generación como: fenserna, RO46-5934, CHF2819 y P10350, que además de inhibir a la AChE, también interactúan con receptores M2 y serotonina. Sin embargo son muy caros y no han pasado las pruebas preclínicas⁴³.

Tacrina.- La tetrahydroaminoacridina (THA) o tacrina, fue el primer fármaco aprobado por la FDA en 1993, sus dosis fue de 80mg por día. Esta sustancia inhibe tanto a la AChE como a la BChE. La aprobación de tacrina por la FDA, se baso en tres estudios multicéntricos, sin embargo en los mismos estudios se observo incremento de transaminasas hepáticas, que se corrigieron una vez suspendiendo el fármaco, lo que ocasiono que se suspendiera su uso en el tratamiento de la EA⁴⁴.

⁴¹J. Briks, V. Iakovidou, M. Tsolaki. *Cochrane database Syst. Rev.* **2**, CD001191, (2000).

⁴²A. S. Alhomida, A. A. Al-Rajhi, M. A. Kamal, A. A. Al-Jafari. *Toxicology.* **147**, 33-39, (2000).

⁴³M. Dooley, H. M. Lamb. *Drugs Aging.* **16**, 199-226, (2000).

⁴⁴A. Melicke, E. X. Albuquerque. *Eur. J. Pharmacol.* **383**, 165-170, (2000).

Donepezilo.- Aprobado por la FDA en 1996 para tratar a la EA, inhibe selectiva y reversiblemente a la AChE tanto G1 como G4, es el primero de una nueva clase de inhibidores de AChE no relacionada químicamente con la THA, su dosis es de 5 a 10 mg por día. Es bien absorbido por vía oral, tiene una vida media de 70h. Es metabolizado por citocromos CYP2D6 y 3A4. Con este fármaco hasta un 80% de los pacientes tiene mejoría clínica. Algunos estudios han documentado que sus principales efectos adversos, son diarrea, vómito, mareo, insomnio, calambres musculares, cansancio y anorexia⁴⁵.

Galantamina.- Es un fármaco que además de inhibir a la AChE es un agonista de los receptores nicotínicos presinápticos, de manera directa, incrementando así la liberación de ACh. Este fármaco ya está aprobado por la FDA, para ser usado en los pacientes con EA⁴⁶.

Butirilcolinesterasa.- La BChE es una enzima con una semejanza de 60% con la AChE, conservando el sitio activo, ubicado en la garganta de 20Å de profundidad como existe en la AChE, sin embargo en este sitio de la AChE los aminoácidos Phe-295 y Phe-297 cambian por Val y Leu en la BChE. El papel fisiológico de la BChE no es claro, se sabe que hidroliza esteroides exógenos (cocaína), ACh y su sustrato, butirilcolina⁴⁷.

Existen investigaciones que han demostrado que en los pacientes con EA, la BChE está incrementada en actividad y cantidad, lo que favorece la disminución de ACh en el espacio sináptico. Por lo tanto que una propuesta terapéutica, no es solo inhibir a la AChE, sino también a la BChE y esto no es difícil de lograr dada la alta semejanza estructural y funcional entre estas dos enzimas, particularmente el sitio catalítico.

Normalmente la BChE es el SNC efectúa el 20% de la hidrólisis total de ACh, pero existen estudios que demuestran que en pacientes con EA, se puede incrementar hasta 40%. Existen fármacos inhibidores de BChE, que también inhiben a la AChE como: tacrina, rivastigmina. Sin embargo hay inhibidores selectivos sobre la BChE como: cymserina y MF-8622⁴⁸.

⁴⁵ Y. Nicolet, O. Lockride, P. Masson, J. C. Fontecilla-Camps, F. Nachon. *J. Biol. Chem.* **278**, 41141-41147, (2003).

⁴⁶ Q. Yu, H. W. Holloway, T. Utsuki, A. Brossi, N. H. Greig, *J. Med. Chem.* **42**, 1855-1861, (1999).

⁴⁷ E. B. Abdelsalam. *Vet. Hum. Toxicol.* **41**, 290-292, (1999).

⁴⁸ V.S. Pooavala, H. Huan, A. K. Salahuden. *J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 1746-1752, (1999).

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Los **ácidos carboxílicos**⁴⁹ contienen el grupo carboxilo (-COOH o CO₂H). Éste, es el origen de una serie de compuestos orgánicos entre los que se encuentran los haluros de ácido (RCOX), los anhídridos de ácido (RCOOCOR), los ésteres (RCOOR'), y las amidas (RCONH₂), entre otros (Tabla 1).

Tabla 1. Ácidos carboxílicos y derivados

Clase	Fórmula General
ácido carboxílico	
cloruro de ácido	
anhídrido de ácido	
éster	; lactona (éster cíclico)
amida	; lactama (amida cíclica)
amida N-sustituida	
amida N,N-disustituida	
imida	
imida N-sustituida	

⁴⁹ <http://es.geocities.com/qo-22-acidoscarb/> 12/08/2006

τ Reacciones de los ácidos carboxílicos que conducen a sus derivados.

Los ácidos carboxílicos y sus derivados se caracterizan por experimentar reacciones de **adición nucleofílica-eliminación** también conocida como sustitución nucleofílica bimolecular vía intermediario tetrahédrico (SN_2^T), Figura 2.

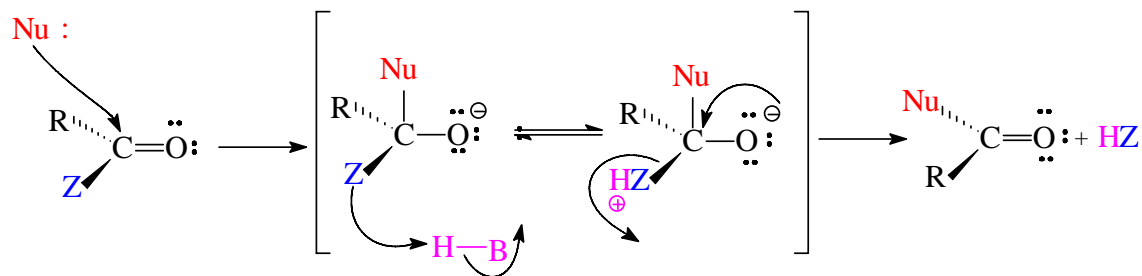


Figura 2. Mecanismos de reacción

Los ácidos carboxílicos y sus derivados se comportan mecanísticamente del modo que se acaba de explicar porque suelen presentarse buenos grupos salientes, o porque una protonación se manifiesta en estos últimos. Así, los cloruros de ácido reaccionan eliminando un ión cloruro, que es una base débil y por tanto un buen grupo saliente. La reacción de los cloruros de ácido con el agua es un buen ejemplo de este proceso de adición nucleofílica-eliminación; en cambio un alcoholilo o amino requiere de la protonación.

τ Reactividad relativa de los derivados de ácido carboxílico.

El orden de reactividad entre las clases de moléculas antes mencionadas se muestra en la Figura 3.

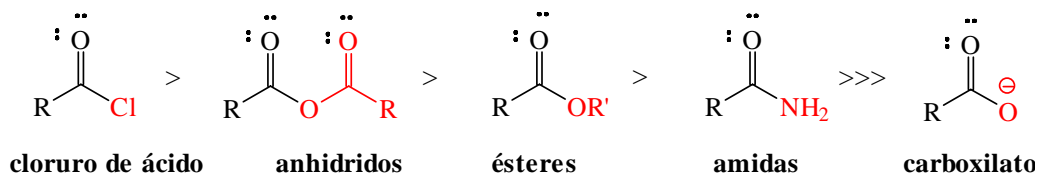


Figura 3. Reactividad de los derivados ácidos

τ Anhídridos de ácidos

Los anhídridos de ácido también permiten la obtención de los otros derivados de ácido que están por debajo de ellos en la escala de reactividad, tal y como se muestra a continuación, Figura 4.

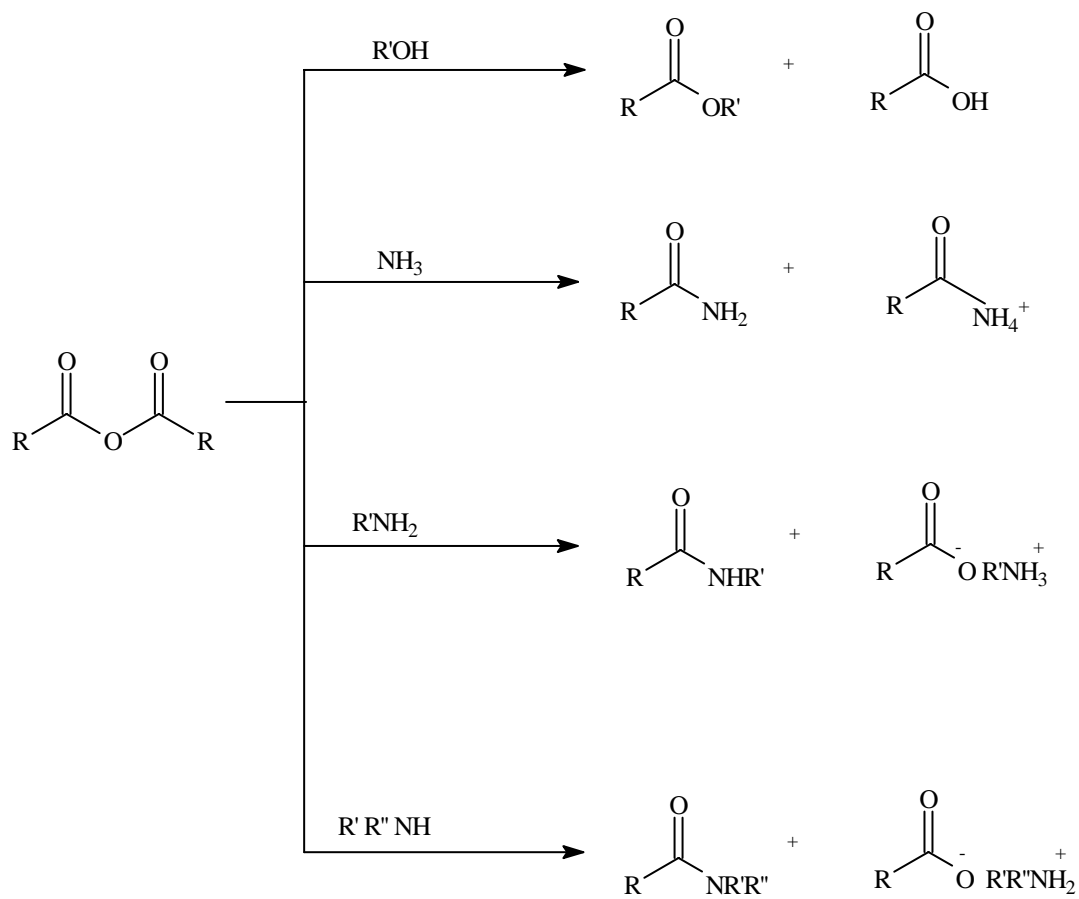


Figura 4. Derivados de Anhídridos Ácidos

AMIDAS

Amida⁵⁰, cada uno de los compuestos orgánicos que se pueden considerar derivados de un ácido carboxílico por sustitución del grupo -OH del ácido por un grupo -NH₂, -NHR o -NRR'. Formalmente también se pueden considerar derivados del amoníaco, de una amina primaria o de una amina secundaria por sustitución de un hidrógeno por un radical ácido, dando lugar a una amida primaria, secundaria o terciaria, respectivamente.

Todas las amidas, excepto la primera de la serie, son sólidas a temperatura ambiente y sus puntos de ebullición son elevados, más altos que los de los ácidos correspondientes. Presentan excelentes propiedades disolventes y son bases muy débiles. Uno de los principales métodos de obtención de estos compuestos consiste en hacer reaccionar el amoníaco (o aminas primarias o secundarias) con ésteres.

Las amidas son comunes en la naturaleza, y una de las más conocidas es la urea, una diamida que no contiene hidrocarburos. Las proteínas y los péptidos están formados por amidas. Un ejemplo de poliamida de cadena larga es el nylon. Las amidas también se utilizan mucho en la industria farmacéutica.

τ Síntesis de Amidas

Las amidas se preparan de una amplia variedad de formas, a partir de cloruros de ácido, anhídridos ácidos, ésteres, ácidos carboxílicos y sales carboxílicas. Todos estos métodos incluyen reacciones de sustitución nucleófila con el amoníaco o una amina, en el carbono acilo. Como se podría esperar, los cloruros de ácido son los más reactivos, y los iones carboxilato los menos⁵¹.

τ Amidas a partir de anhídridos carboxílicos

Los anhídridos de ácidos carboxílicos reaccionan con el amoníaco y con las aminas primarias y secundarias para formar amidas a través de reacciones que son análogas a las de los cloruros de acilo (Figura 5).

⁵⁰ <http://www.galeon.com/qui/productos165365.html> (14/08/2006).

⁵¹ Solomons, Graham. Química Orgánica. Limusa Wiley. México, D. F. 2002. 949-955pp.

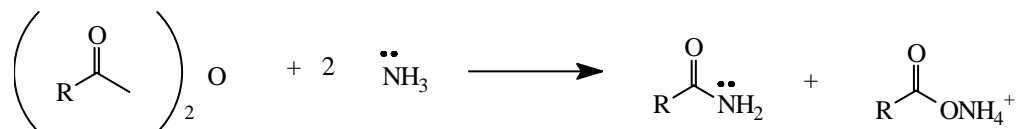


Figura 5. Reacción entre anhídridos de ácido y amoniac.

Los anhídridos cíclicos reaccionan con el amoniac o con una amina en la misma manera general que los anhídridos acíclicos; sin embargo, la reacción genera un producto que es a la vez una amida y una sal de amonio. La acidificación de la sal de amonio da un compuesto que es tanto amida como ácido (Figura 6):

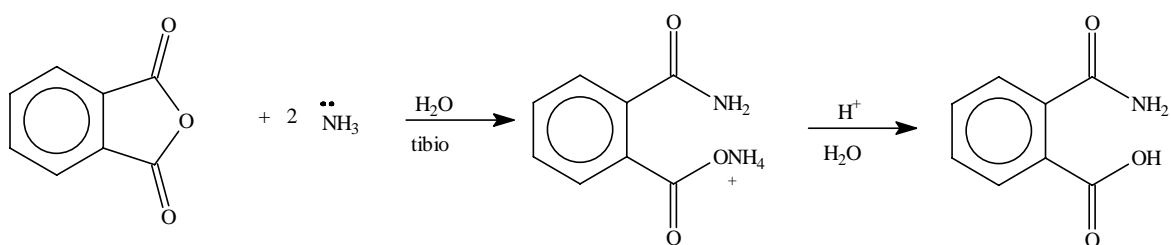


Figura 6. Reacción entre anhídridos cíclicos y amoniac.

QUÍMICA VERDE



El evidente incremento de contaminantes en el planeta, así como los múltiples problemas que se derivan de ello, han obligado al ser humano a preocuparse por la conservación medioambiental; a este respecto, a partir de los años 60's, se han implementado una serie de leyes relacionadas a la protección del mismo, iniciándose así, un gran interés por el tema (Tabla 2).

Tabla 2. Ejemplos de leyes en pro del medio ambiente⁵².

Año	Decreto	Observaciones
1997	Ley del aire limpio	Relacionada a la regulación y la emisión de contaminantes a la atmósfera.
1998	Ley del agua limpia	Establece programas de subvenciones para la construcción de plantas de tratamiento de aguas residuales, regula y aplica la ley del vertido de contaminantes sobre las aguas en los Estados Unidos.
	Ley federal de insecticidas, fungicidas y rodenticidas (2005)	Regula la distribución, venta y uso de estos plaguicidas, los cuales deben ser registrados (bajo licencia) por la EPA.
	Ley sobre el vertido en los océanos	Restringe la evacuación intencionada de materiales sobre los océanos.
2000	Ley sobre control de sustancias tóxicas	Obliga al análisis, regulación y protección de los productos químicos fabricados e importados para los Estados Unidos
	Ley de la conservación de los recursos y su recuperación	Regula los residuos sólidos y peligrosos desde su protección hasta su eliminación.
	Ley de la investigación y desarrollo sobre el medio ambiente	Autoriza los programas de investigación de la EPA.
2001	Ley sobre la respuesta, compensación y responsabilidad general del medio ambiente (superfondo)	Provee los reglamentos federales para la limpieza de lugares abandonados con residuos peligrosos, vertido accidental y otras descargas de contaminantes al medio ambiente, y medidas de prevención.
	Ley sobre el plan de emergencia y actuación de la comunidad	Obliga a las industrias a informar de la emisión de contaminantes y anima a las comunidades locales para planificar un programa de emergencia en caso de emisión química.
2002	Ley de la prevención de la contaminación	Busca la manera de prevenir la contaminación obligando a que las empresas reduzcan la generación de contaminantes mediante cambios, económicamente efectivos en su producción, operación y uso de materia prima.

⁵² <http://www.planeta.com/ecotravel/mexico/ecologia/ecologia.html> (4/09/2007).



Poco después de haberse aprobado la Ley de Prevención de la Contaminación en 1990, la Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancia Tóxicas de la EPA (OPPT), empezó a explorar la idea de desarrollar productos y procesos químicos nuevos o mejorar a los existentes para reducir el peligro a la salud humana y al medio ambiente. Así, en 1991, la OPPT puso en marcha el programa modelo de subvenciones a la investigación “Rutas Sintéticas, Alternativas para la Prevención de la Contaminación”. Este programa proporcionó ayuda para proyectos de investigación que incluyesen la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas. Así nació el concepto de **Química Verde** que se integra formalmente a la EPA; su origen como vocablo proviene del idioma Inglés (*Green Chemistry*) siendo su objetivo principal, la prevención de la contaminación.

La **Química Verde**, es el diseño de productos o procesos que reducen o eliminan el uso o la producción de sustancias peligrosas para el humano y el medio ambiente. Al ofrecer alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, ésta promueve la prevención de la contaminación en el ámbito molecular.

Las tecnologías de **Química Verde** pueden ser clasificadas en una o más de tres áreas: utilización de rutas sintéticas alternativas, empleo de condiciones de reacción alternativas y diseño de sustancias químicas menos tóxicas que las disponibles actualmente o inherentemente más seguras con respecto a su potencial de accidentes. Las anteriores pueden integrarse en cualquiera de las cuatro áreas que comprenden el programa: Investigación, Certamen Presidencial, Educación, Extensión Científica

Investigación en **Química Verde**

El programa de la **Química Verde** de la EPA apoya la investigación básica en **Química Verde** para disponer de los métodos y las herramientas necesarias para el desarrollo de productos y procesos químicos benignos con el medio ambiente. Otorga subvenciones para financiar proyectos de investigación básica. Así, en 1992 y 1994, la OPPT



y la Oficina de Investigación y Desarrollo de la EPA, respectivamente firmaron un memorándum de acuerdo con la *NSF* para financiar conjuntamente la investigación en **Química Verde**. Estas oportunidades abarcan a cierto número de asociaciones entre industrias, universidades y el gobierno.

Certamen Presidencial sobre **Química Verde**

Se promueve la prevención de la contaminación y la ecología en las industrias mediante el programa de Diseño para el Medio Ambiente de la EPA y la industria química. Con reconocimiento y apoyo mutuo a muy alto nivel, el certamen presidencial sobre **Química Verde** fomenta el desarrollo innovador y la utilización de la **Química Verde** para prevenir la contaminación. Dicho certamen reconoce los logros sobresalientes en la **Química Verde** a través de un programa anual de premios.

Educación en **Química Verde**

El programa de **Química Verde** apoya una gran variedad de esfuerzos educativos, los cuales incluyen el desarrollo de materiales y cursos para la capacitación de profesionales químicos en la industria, así como el adiestramiento de estudiantes universitarios. El socio más importante de la EPA en dicha iniciativa es la ACS de los EE.UU.

Programas Científicos de Extensión en **Química Verde**

Para lograr que la **Química Verde** se convierta en la norma de la industria (Figura 11), del ámbito académico y del gobierno, el programa de **Química Verde** de la EPA está laborando para comunicar tanto la conceptualización como las bases científicas a todos los niveles de educación química, como lo son el sector industrial, los dirigentes a cargo de la toma de decisiones y la creación de políticas; y a la comunidad científica en general. El programa apoya una serie de proyectos de extensión que incluyen: organización de reuniones científicas de alta prominencia, congresos, publicaciones en libros y revistas científicas, el desarrollo y diseminación de herramientas de informática y bases de datos, así como la publicación de la revista *Green Chemistry*.



- *Principios básicos de la Química Verde*

Son los desarrollados por Anastas y Warner⁵³, y su fundamento es contribuir a valorar cuan verde puede ser un producto químico, una reacción o un proceso; éstos se indican a continuación:

1. Evitar de preferencia la producción de residuos que tratar de limpiarlo una vez formado.
2. Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que se incorporen al máximo, al producto final, todos los materiales usados durante el proceso.
3. Los métodos de síntesis deberán realizarse para utilizar y generar sustancias que presentan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
4. Los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad
5. Evitar, el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de ser empleadas que sea lo más inocuo posible.
6. Los requerimientos energéticos se catalogan por su impacto al medio ambiente y económico reduciéndose todo lo posible. Se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.
7. La materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Evitar la formación de derivados como grupos de bloqueo, de protección-desprotección, modificación temporal de procesos fisicoquímicos.

⁵³ Anastas P. T., Warner J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, (1998).



9. Considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivos posible y de preferencia de origen natural.
10. Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente y ser preferentemente productos de degradación.
11. Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Es importante elegir las sustancias adecuadas para los procesos químicos y reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.



Figura 7. Considerando las medidas adecuadas para una mayor seguridad, las generaciones sucesivas de plantas químicas podrán incluso parecer simples manufactureras



La Química Verde en la Química Orgánica

La Química Orgánica es una ciencia que aporta una incuestionable contribución a la mejora de la calidad de vida y al bienestar del hombre, ideando soluciones en campos tan diferentes como la salud, la higiene, o la preparación de nuevos materiales⁵⁴, lo anterior de acuerdo al código de conducta de la ACS

*"Los químicos tienen como responsabilidad profesional servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse de la salud y el bienestar de sus compañeros, consumidores y la comunidad, comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo, evitar la contaminación y de proteger el medioambiente"*⁵⁵.

Esta preocupación por las cuestiones medioambientales ha hecho que en los últimos años surja todo un enfoque en el campo de la química, particularmente, en química orgánica, donde su objetivo consiste en prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o de carácter docente, dentro del contexto de la **Química Verde**. Esto supone un paso mucho más allá de lo que sería únicamente el hecho de un correcto tratamiento de los residuos potencialmente contaminantes que puedan generarse; es decir, evitar en la medida de lo posible, la formación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempo y recursos.

Finalmente, es importante señalar que con la aplicación de los doce principios que integran a la **Química Verde** se puede contribuir a reducir los productos contaminantes generados durante las reacciones químicas, así como reemplazar reactivos que dañan al medio ambiente, por ejemplo la sustitución de disolventes por agua, su mínimo empleo o su completa eliminación de las reacciones químicas.

⁵⁴ <http://www.ugr.es/~quiorred/qverde/intro.htm>

⁵⁵ . Kirchof M., Ryan M.A. (Eds), *Química Verde: Experimentos de Laboratorio para un Curso Universitario de Química*, American Chemical Society, Green Chemistry Institute, (2003).



◆ Microescala

La demanda masiva en educación, la crisis económica y, en algunos casos la reducción en los presupuestos destinados a la educación, ha obligado a buscar alternativas para optimizar los recursos tanto renovables como no renovables con los que se cuenta; así como a sensibilizar a los estudiantes en estos aspectos de modo que, a futuro se adquiriera un cambio cultural en la población.

Teniendo en consideración que el laboratorio a nivel docencia es un lugar idóneo para promover y fomentar estos cambios, se ha vuelto necesario y urgente, además del manejo y empleo de los principios básicos de la **Química Verde**, el uso de técnicas a microescala. Se define como química a microescala, aquella que sigue métodos ambientalmente seguros los cuales, además, previenen la contaminación y en la que se realizan procesos químicos usando cantidades pequeñas de reactivos y productos químicos, sin comprometer la calidad y el estándar de usos en la educación⁵⁶.

Las condiciones de trabajo a microescala contemplan tres aspectos principales, a saber, reactivos, disolventes y material. Los experimentos que se realizan en Química Orgánica a microescala se llevan a cabo con cantidades del reactivo principal comprendidas entre 0.005 y 0.5g . Es indispensable el uso de balanzas con al menos dos cifras decimales, e incluso con tres cifras, además, debe tenerse en cuenta que con estas cantidades una desviación de 0.1 g en un reactivo supone porcentualmente un error muy significativo en las proporciones adecuadas de los reactivos que se emplean. Por otro lado, las cantidades de disolvente suelen estar por debajo de los 100 μ L y 5 mL; en este sentido resulta conveniente el uso de micropipetas, pipetas, jeringas o dosificadores, con la graduación y precisión adecuada para cada experimento.

Finalmente, el material empleado en microescala requiere una adaptación a las cantidades usadas, especialmente cuando éstos son inferiores a los 100 mg; dicho material puede presentar diversas configuraciones que van desde material semejante al convencional,

⁵⁶ Centro Nacional de Química a Microescala de EU : <http://www.silvertech.com/microscale/>



con un tamaño adaptado a las necesidades propias de las cantidades y volumen usado en esta técnica o bien material de diseño específico

- *Ventajas*

Las ventajas del uso de técnicas en microescala en los laboratorios de química son muy evidentes, siendo algunas de las más importantes son las mencionadas a continuación:

- ▼ Reducir los costos en cada experimento, permitiendo realizar experimentos que implican la utilización de reactivos más costosos.
- ▼ Posibilitar el aumento del número y repertorio de experimentos con un mismo presupuesto.
- ▼ Mejorar la seguridad en el laboratorio reduciendo la exposición a sustancias potencialmente tóxicas y los riesgos de explosión o incendio.
- ▼ Reducir en forma significativa la cantidad de reactivos usados y consecuentemente los residuos generados.
- ▼ Suponer un menor tiempo de reacción y de experimentación, por lo que se puede dedicar más tiempo al análisis de los resultados.
- ▼ Mejorar el aprovechamiento de los laboratorios.
- ▼ Permitir el desarrollo de nuevas técnicas manipulativas.
- ▼ Requerir un menor espacio de almacenamiento de reactivos y materiales.
- ▼ Promueve el principio de las 3R: Reducir, Reciclar, Recuperar.
- ▼ Mejorar la formación de los alumnos, obligándolos a ser más cuidadosos en todas las etapas⁵⁷.

⁵⁷ <http://www.ugr.es/~quiorred/micro/ventajas.htm> (15/08/2004).

***FUENTES
ALTERNAS DE
ACTIVACIÓN***

◆ Condiciones no convencionales de reacción

En la actualidad los químicos y en particular los químicos orgánicos, se han dado a la tarea de generar y de emplear métodos no convencionales para llevar a cabo transformaciones químicas.

Asimismo, se han venido desarrollando nuevos métodos de síntesis amigables con el medio ambiente y el ser humano, con el propósito de minimizar tanto el empleo de materiales tóxicos como la formación de productos secundarios en una reacción. En este sentido, resalta el caso de los disolventes, ya que éstos comúnmente se utilizan en forma cuantiosa como medios de reacción; y es así, que ha surgido como aspecto relevante su empleo mínimo⁵⁸, y, de ser posible, omitirlo. Muchas reacciones suelen proceder más eficiente y selectivamente en estado sólido que en condiciones convencionales de reacción, ya que la transformación de los materiales suele ser diferentes en un medio líquido en relación a uno sólido.

A este respecto, deben tenerse presentes una amplia diversidad de materiales sólidos como soportes de diversos reactivos y, aun más, como medios y/o catalizadores de reacción en fase sólida, sobresaliendo aquellos de origen natural, como las zeolitas y las arcillas, para las cuales se ha demostrado el nulo impacto que tienen sobre el medio ambiente.

Complementariamente, es obligado recordar que en los últimos años ha surgido, en los químicos, el interés por el uso de fuentes alternas de energía, con respecto a la térmica a efecto de llevar a cabo las transformaciones químicas; tal es el caso de las microondas, láser,⁵⁹⁻⁶⁰ infrarrojo, y ultrasonido⁶¹.

Con respecto al interés de la presente, resalta la propuesta del uso de irradiación infrarroja, para llevar a cabo múltiples transformaciones químicas; aunque hay que tener presente que existen otras opciones como la irradiación de microondas y el ultrasonido. Sin embargo, es necesario tener conocimiento que para generar estos tres tipos de activación se requiere de la energía eléctrica, y que ésta se obtiene de métodos hidroeléctricos ó geotérmicos.

⁵⁸ Tanaka K., Toda F., *Chem. Rev.*, **100**, 1025, (2000).

⁵⁹ Varma R. S., *J. Green Chem.*, **43**, (1999).

⁶⁰ Radoiu M. T., Hájek M., *J. Mol. Cat., A: Chemical*, **186**, 121, (2002).

⁶¹ Mason T. J., *Chem. Soc. Rev.*, **26**, 443, (1997).

***IRRADIACIÓN
INFRARROJA***

Infrarrojo

La irradiación infrarroja es una emisión de energía electromagnética que se localiza en el espectro electromagnético entre la de radiación visible y de la región de microondas; sus ondas presentan longitudes más largas que las de la luz visible, pero más cortas que las microondas y sus frecuencias son menores que las de la luz visible y mayores que las de las microondas. La fuente primaria de la radiación infrarroja es el calor o radiación térmica. Cualquier objeto que tenga una temperatura superior al cero absoluto (-273,15 °C, o 0 °K), irradia ondas infrarrojas. Tradicionalmente el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas* :

- ▼ Infrarrojo lejano: $\lambda = 3 \times 10^{-3}$ a 3×10^{-5} m
- ▼ Infrarrojo medio: $\lambda = 3 \times 10^{-5}$ a 3×10^{-6} m
- ▼ Infrarrojo cercano: $\lambda = 3 \times 10^{-6}$ m a 7800 Å

La absorción de radiación infrarroja se limita en gran parte a las moléculas en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotatorios. Así, una molécula que absorbe este tipo de radiación experimenta un cambio importante como consecuencia de sus movimientos vibratorios y rotacionales.

Al irradiar una molécula con infrarrojo, ésta absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio y como consecuencia cambia el momento dipolar de ésta. Es conveniente saber que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo, puede producir la ruptura de enlaces químicos; y complementariamente saber que moléculas homonucleares como: O₂, N₂ y Cl₂, entre otras, no absorben radiación infrarroja⁶² debido a que sus enlaces moleculares son muy fuertes y por ende difíciles de romper.

Además, es obligatorio tener conocimiento de que los núcleos de los átomos enlazados por uniones covalentes, experimentan vibraciones u oscilaciones de modo similar a dos

* En otras palabras, el término infrarrojo cercano se refiere a la parte del espectro infrarrojo que se encuentra más próxima a la luz visible, y el infrarrojo lejano implica a la región cercana a las microondas.

⁶² Morcillo R. J., *Espectroscopia Infrarroja*. Organización de los Estados Unidos Americanos, Washington, U.S.A., 11, (1974).

pelotas unidas por un resorte, y que cuando las moléculas absorben radiación infrarroja, la energía adquirida causa una modificación de las vibraciones entre los átomos unidos: la molécula se sitúa en estado vibracional excitado. Esta energía absorbida, posteriormente se disipa en forma de calor, al regresar la molécula al estado basal. La longitud de onda a la que cierto tipo de enlace presenta absorción depende de la energía requerida para realizar esa vibración.

Por lo tanto, diferentes tipos de enlace (C–H, C–C, C–O, O–H, etc.) absorben radiación infrarroja a diferentes longitudes de onda. Dicho de otra manera, un enlace dentro de una molécula puede experimentar tipos diferentes de oscilación y, por consiguiente, éste observará energía a más de una longitud de onda; por ende, para una molécula grande con varios átomos, es posible que existan tres tipos de vibración (flexión o deformación), Figuras 8–10.

- ▼ Estiramiento. Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro y estos movimientos pueden ser simétricos o asimétricos (Figura 8).

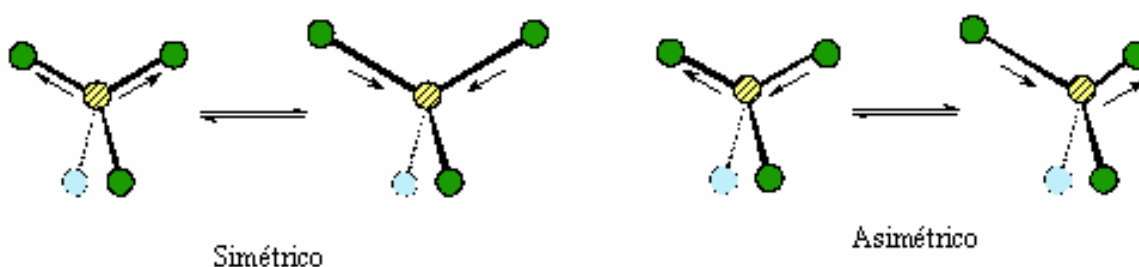


Figura 8.

- ▼ Flexiones sobre el plano. La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro en el plano de simetría de la molécula (Figura 9). Estos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo.

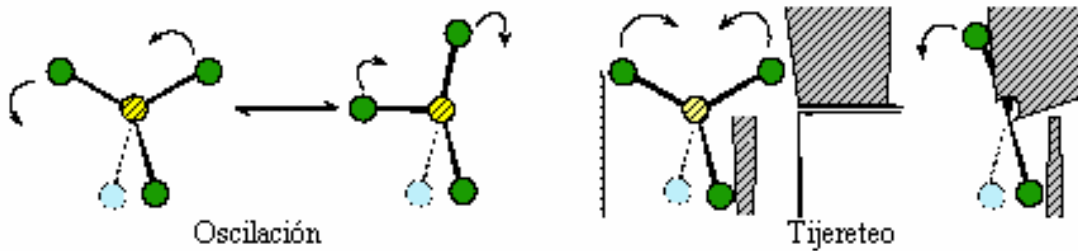


Figura 9.

- ▼ Flexiones fuera del plano. La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro en forma perpendicular al plano de simetría de la molécula (Figura 10). A éste tipo de movimientos se les denomina sacudida y torsión.

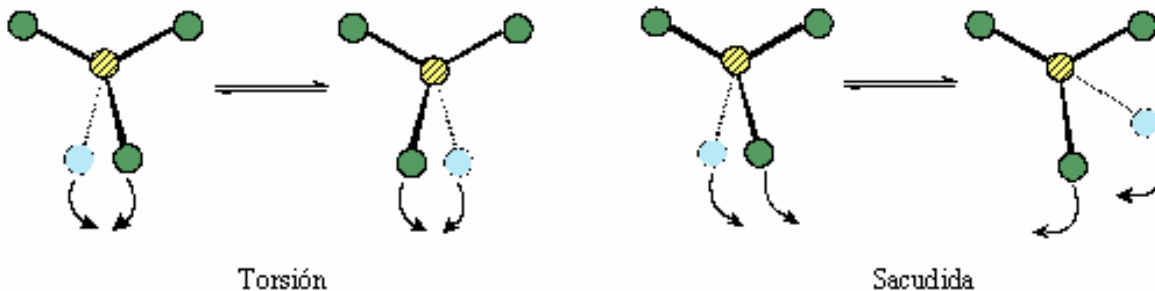


Figura 10.

Para generar las radiaciones infrarrojas se han empleado sustancias refractarias; por ejemplo, el filamento de Nicrom que se calienta, mediante resistencia, hasta la incandescencia. La radiación de estos materiales se emite con una distribución de longitudes de onda características. Entre los filamentos utilizados para generar radiaciones se encuentran el de Nernst, constituido por un tubo de óxido de zirconio o itrio, el cual se calienta eléctricamente a unos 1750°C; y el Globar, que es una barra de carburo de silicio que opera a temperaturas entre 750–1,200°C.

Por último, es conveniente aclarar que existen de manera comercial, equipos especializados de microondas y ultrasonido para llevar a cabo transformaciones orgánicas.

Los trabajos publicados que utilizan irradiación infrarroja como fuente de energía no describen a ningún equipo específico para llevar a cabo las reacciones químicas, por ende, dadas las necesidades de trabajo y no existir en el mercado este tipo de equipo, un grupo de investigación perteneciente a la sección de química orgánica de esta facultad se dió a la tarea de diseñar y construir un reactor (Figura 11 y 12), teniendo como base un equipo casero de microondas (con el magnetrón dañado); en éste, se sustituyó la fuente de microondas por una lámpara de irradiación infrarroja, aprovechando los otros componentes (agitador, ventilador, gabinete, sistemas de control de tiempo y potencia) y complementariamente se instaló un voltímetro a efecto de tener control sobre la corriente eléctrica para finalmente validar la utilidad del equipo, mediante una serie de reacciones recientemente publicadas, que implican irradiación infrarroja como fuente de energía.⁶³⁻⁶⁵

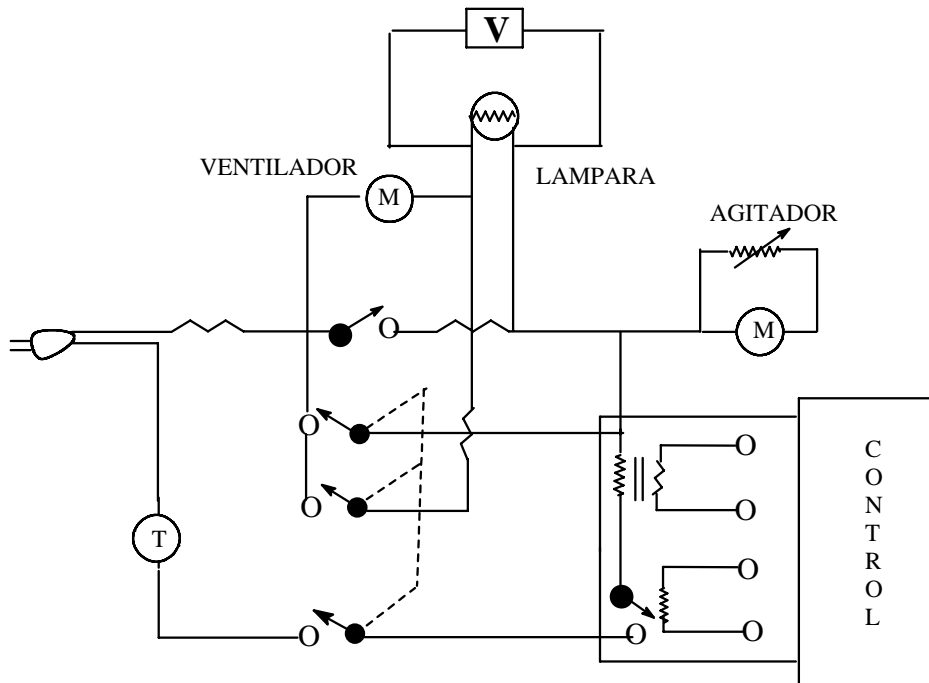


Figura 11. Esquema de la parte interna de un reactor I.R.

⁶³ R. Camarena, A. C. Cano, F. Delgado, N. Zúñiga, C. Álvarez; *Tetrahedron Letters*, **43**, 6857 (1993).

⁶⁴ M. Salmón, R. Osnaya, L. Gómez, G. Arroyo, F. Delgado, R. Miranda; *Synth. Común.*, **45**, 206 (2001).

⁶⁵ B. Velasco, O. Noguez, F. Riovalle, G. Arroyo, B. Torres, G. Merino, R. Miranda. *J. Chem. Ed.*, **in press**, (2007).

se obtienen dihidropirimidinas al utilizar benzaldehído, urea y acetoacetato de etilo, registrándose tiempos de reacción de alrededor de 4h (Figura 14).

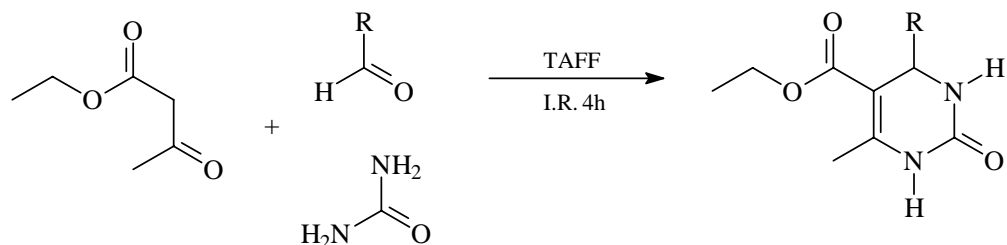


Figura 14. Síntesis de dihidropirimidinas

Asimismo, se han reportado diversos casos que ilustran la condensación de Koevenagel, entre los que resaltan la síntesis de bencilidenemalonatos (**a**)⁶⁸, malononitrilos (**b**)⁶⁹ y ácidos benciliden barbitúricos (**c**)⁷⁰ (Figura 15).

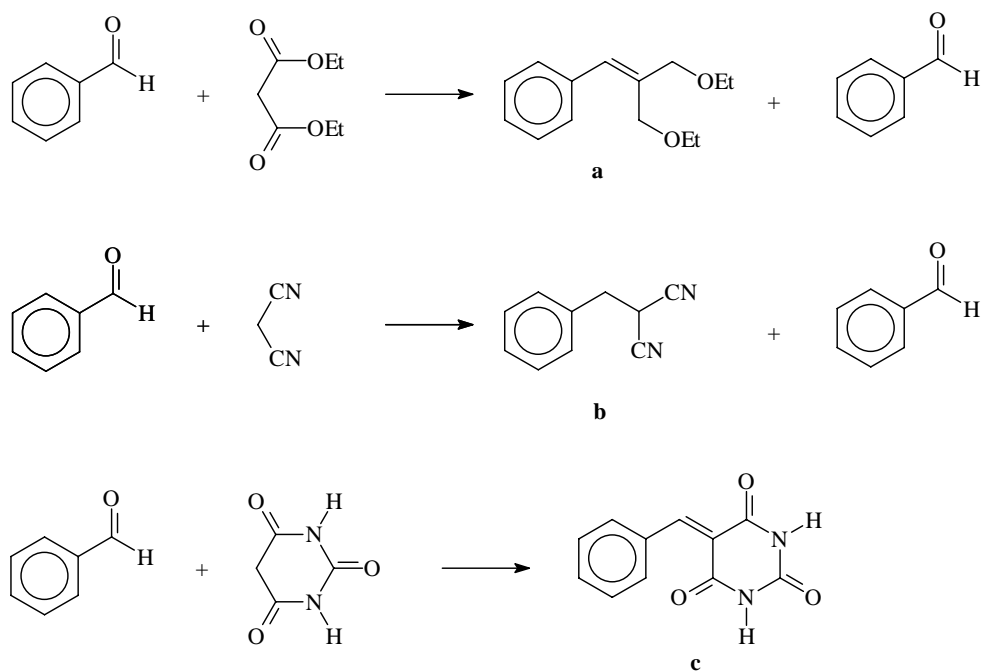


Figura 15. Síntesis de bencilidenemalonatos (a), malononitrilos (b) y ácidos benciliden barbitúricos (c)

⁶⁸ Penieres G., Soto V., Álvarez C., García O., García J., *Heterocyclic Commun.* **4**, 31, (1998).

⁶⁹ R. Osnaya, G. Arroyo, L. Parada, F. Delgado, J. Trujillo, M. Salmón, R. Miranda, *Arkivoc*, **XI**, 112-115, (2003).

⁷⁰ R. Gomez, E. Ramírez, R. Miranda, R. Villalobos, F. Delgado, R. Osnaya, J. Trujillo, *Medicinal Chem.*, **2**, 527-534, (2006).

También, se ha informado de la síntesis de diindolilmetanos⁷¹ a partir de benzaldehído e indol (Figura 16), entre otras aportaciones recientes⁷²⁻⁷³.

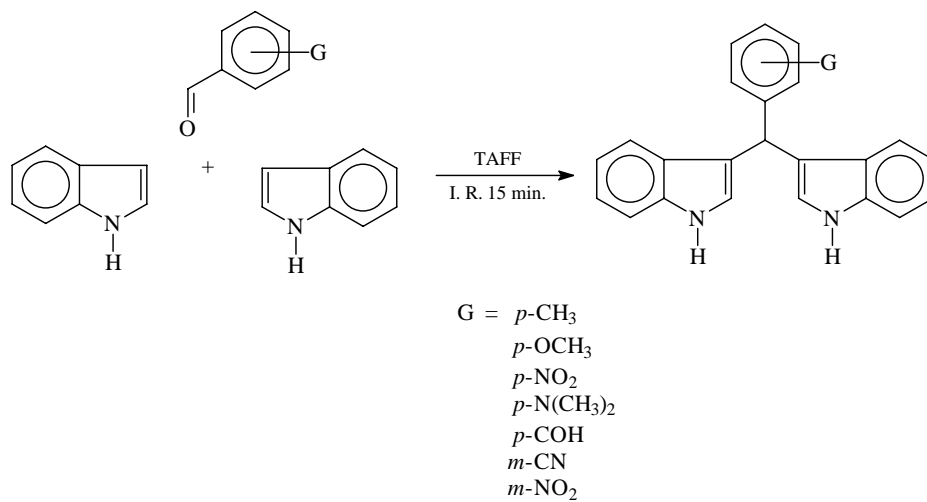


Figura 16. Síntesis de diindolilmetanos

⁷¹ R. Gomez, E. Ramírez, B. Velasco, G. Arroyo, F. Delgado, J. Trujillo, R. Osnaya, R. Miranda, *J. Mex. Chem. Soc.*, **in press**, (2007).

⁷² O. Noguez, A. Cabrera, R. Miranda, *Chem. Letters*, **sent**, (2007).

⁷³ J. Martínez, B. Velasco, F. Delgado, G. Arroyo, J. Trujillo, *Nat. Prod. Commun.*, **sent**, (2007).

HIPÓTESIS

En la literatura química, existen informes referidos al uso de la irradiación infrarroja como fuente de activación alterna a la térmica, lo anterior para realizar transformaciones de compuestos orgánicos; por otro lado, la obtención de las amidas así como de otros derivados del ácido carboxílico. En consecuencia:

“Si se emplea irradiación infrarroja, y no se utiliza un disolvente, como método para activar la formación de una amida entonces se podrá generar un nuevo método de síntesis de esta clase de moléculas, en condiciones amigables al medio ambiente”

OBJETIVOS

- **Objetivo General**

Obtener una serie de amidas derivadas del ácido maléico empleando irradiación infrarroja como medio de activación para generar un método de obtención de esta clase de moléculas acorde al Protocolo de la Química Verde.

- **Objetivos Particulares**

- ▼ Sintetizar los compuestos propuestos, utilizando diversas anilinas y anhídrido maléico.
- ▼ Emplear irradiación infrarroja como fuente de activación.
- ▼ Efectuar las diferentes transformaciones en ausencia de disolventes.
- ▼ Identificar los productos, empleando métodos físicos y espectroscópicos.
- ▼ Contribuir al acervo de la Química Verde.

EXPERIMENTAL

Los materiales empleados, anhídrido maléico y anilinas, están comercialmente disponibles (Aldrich Chemical Co.) y fueron usados sin purificación previa. Con respecto a la irradiación infrarroja, se utilizó un reactor que fue diseñado por el grupo de investigación perteneciente a la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, teniendo como base un equipo base de microondas, en la cual se sustituyó la fuente de microondas por una lámpara de irradiación infrarroja marca (OSRAM de 250W). El desarrollo de las reacciones fue determinada por *ccf*. Los productos fueron visualizados con una lámpara UV a 254 nm, cámara de yodo y disolución sulfúrica de Ce(SO₄)₂. Las moléculas obtenidas se identificaron por RMN ¹H, ¹³C en un espectrómetro Varian Mercury-RX300 usando DMSO-d₆ como disolvente y TMS como referencia interna. En complemento de lo anterior, se empleó espectrometría de masas mediante IE en un espectrómetro de masas MStation MJS-700 JEOL (con potencia de ionización de 70eV). Los productos también se identificaron mediante comparación de sus respectivos puntos de fusión medidos en un aparato Fisher Jones de la marca Fisher Scientific.

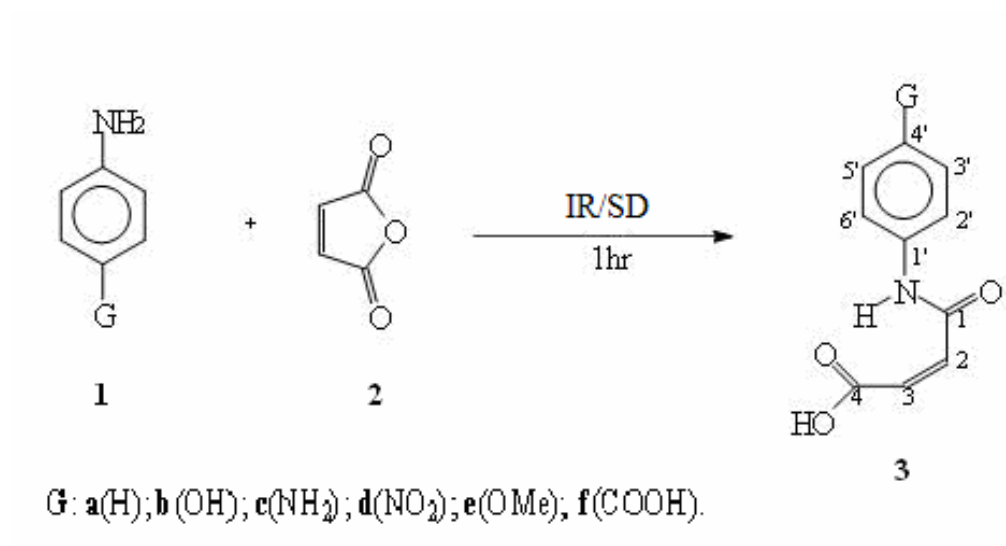
Proceso General de Preparación para los Productos (3a-f).

Cantidades equimolares (1mmol) de anhídrido maléico (**2**), y la correspondiente anilina (**1a-f**) fueron mezclados a temperatura ambiente, sin disolvente (Esquema 1). Las mezclas fueron colocadas en un reactor con irradiación infrarroja durante 1h, el avance de cada una de las reacciones se determinó mediante *ccf* (*n*-hexano-acetato de etilo 4:6). Los productos fueron lavados con agua (3x30ml), filtrados y secados a temperatura ambiente; éstos fueron obtenidos con rendimientos del 76-92% (Tabla 3).

Resultados

Con respecto a los comentarios anteriormente vertidos, en este trabajo se da a conocer una nueva forma para obtener compuestos relacionados con la anilina (*p*-nitroanilina, *p*-metoxianilina, *p*-aminoanilina, ácido *p*-aminobenzoico, *p*-hidroxianilina y anilina) y el anhídrido maléico. Las moléculas **3a-f**, se generaron mediante el contexto de la química verde además de utilizar irradiación infrarroja como fuente de activación.

Éstas, se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C (Tablas 4 y 5), en complemento con la Espectrometría de Masas (Tabla 6), así como por correlación, en la literatura, de sus correspondientes puntos de fusión (Tabla 3).



Esquema 1

Tabla 3. Obtención de maleimidias.*

Derivado	\bar{x} p.f. (°C)	\bar{x} Rendimiento (%)
3a	195	92
3b	190	76
3c	188	76
3d	205	83
3e	186	84
3f	228	88

*Los datos presentados son el promedio de tres eventos

Tabla 4. Datos de RMN ¹H para **3a-f***

Compuestos	H-2	H-3	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	NH	CH ₃
3a	6.49	6.27	7.36	7.12	7.63	7.08	7.36	10.46	-----
3b	6.45	6.28	7.22	7.19	5.00	7.19	7.22	10.65	-----
3c	6.45	6.32	7.22	7.19	7.59	7.19	7.22	10.67	-----
3d	6.51	6.33	7.84	7.92	----	7.95	7.85	10.86	-----
3e	6.47	6.31	7.55	6.91	-----	6.91	7.55	10.41	3.72
3f	6.51	6.34	7.74	7.92	-----	7.91	7.73	10.601	-----

*Información capturada y resumida de los espectros de resonancia magnética nuclear

Tabla 5. Datos de RMN ¹³C para **3a-f***

Compuestos	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-1	C-2	C-3	C-4	CH ₃
3a	138.62	123.95	119.54	113.95	119.33	128.90	163.32	131.65	130.62	167.07	----
3b	154.38	122.38	115.34	157.28	116.19	121.62	162.87	131.71	130.32	166.88	----
3c	145.7	119.9	131.4	-----	131.2	118.06	163.04	136.1	134.5	167.0	----
3d	141.98	112.39	130.23	-----	130.45	118.56	163.73	135.63	135.24	167.76	-----
3e	155.82	113.9	130.92	131.45	121.2	113.9	162.83	131.62	130.92	166.7	55.2
3f	142.7	118.7	130.4	125.5	130.2	112.6	163.6	131.6	131.2	167	----

*Información capturada y resumida de los espectros de resonancia magnética nuclear

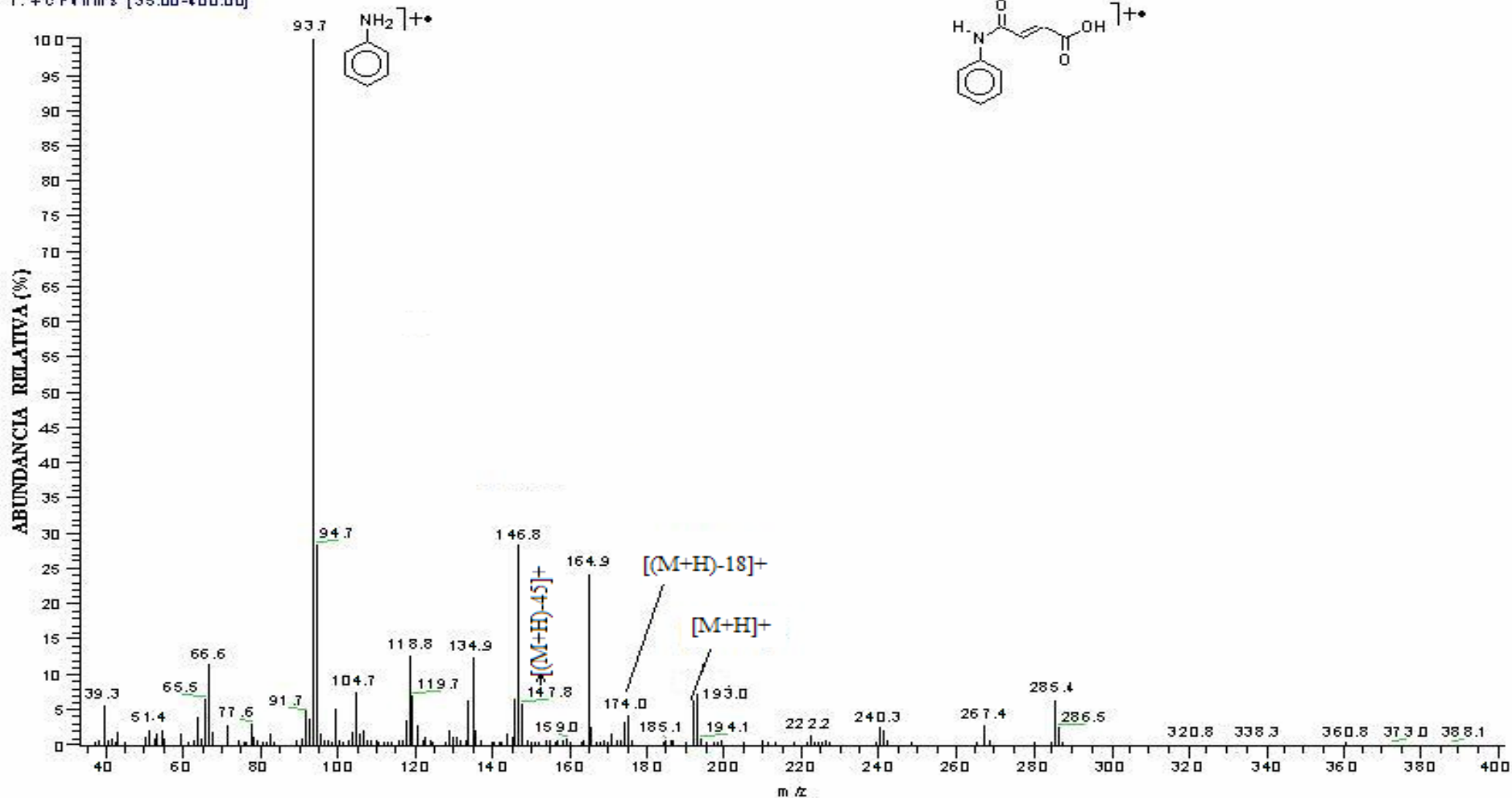
Tabla 6. Datos de EIME para **3a-f**.*

Derivado	EIMS M+ m/z (%ra)	G(C₆H₅NH₂) m/z (%ra)	[M-18]⁺ m/z (%ra)	[M-45]⁺ m/z (%ra)
3a	192 (7)	93 (100)	174 (5)	147(28)
3b	206 (1)	109(100)	188 (1)	161 (1)
3c	207 (1)	108(100)	189 (1)	162 (1)
3d	237 (16)	138(100)	219 (6)	192 (3)
3e	222 (46)	123(100)	204(10)	177(24)
3f	236 (4)	137(100)	218 (7)	191 (4)

*Información capturada de los espectros de masas

NPM#103-106 RT: 0.75-0.77 AV: 4 SB: 29 0.79-0.87, 0.66-0.75 NL: 1.05E7

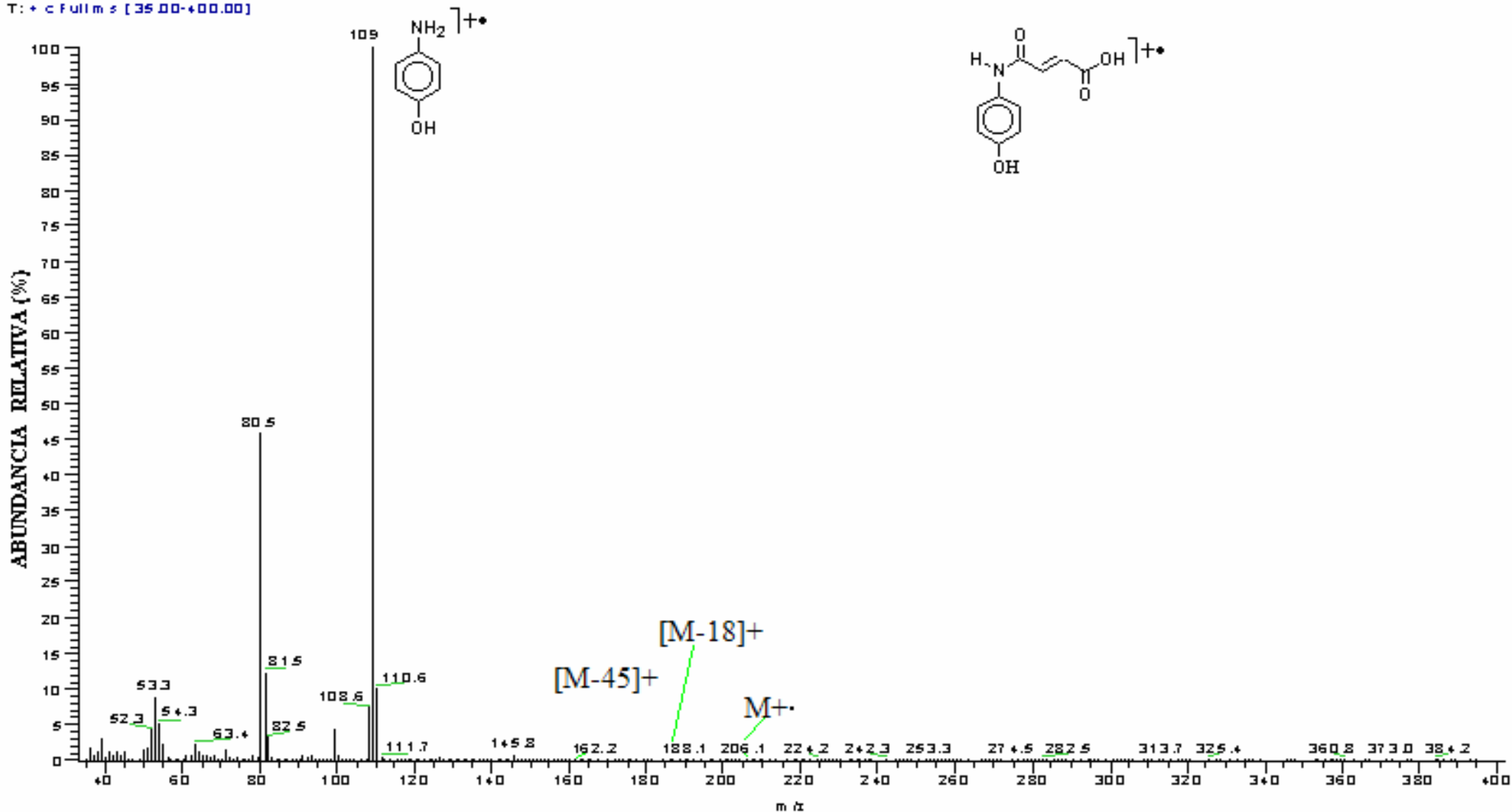
T: +c Fullms [35.00-400.00]



Espectro 1. EMIE del amida **3a**: el pico m/z 192 (7) corresponde al quásion molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento 174 (6) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H₂O; complementariamente el ión m/z 147 (7) proviene de M⁺, mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 93 (100) implica la formación de un catión radical.

NPM-OH#8+-89 RT:0.60-0.63 AV:6 SB:25 0.6+-0.72,0.51-0.60 ML:6.53E+

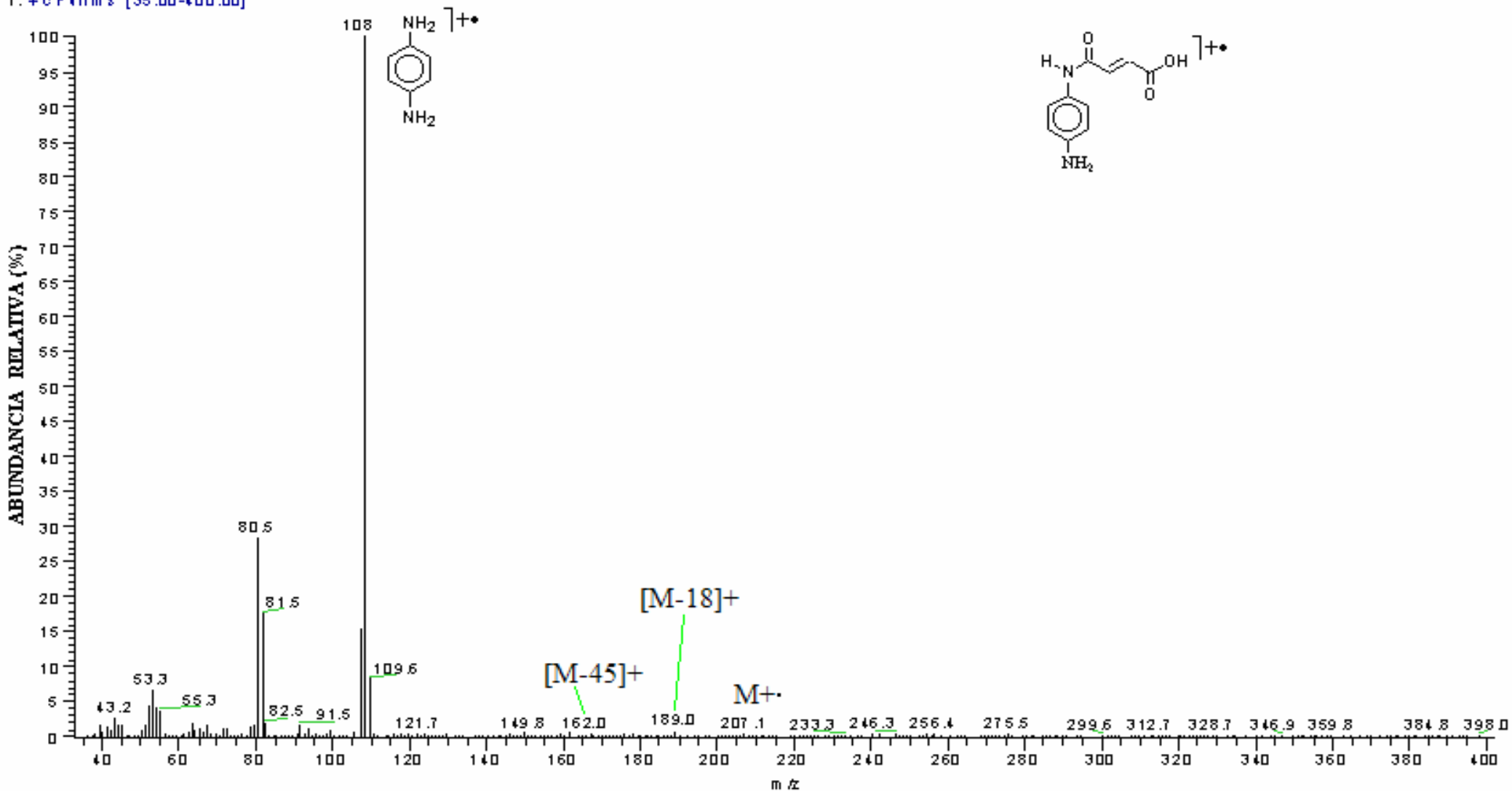
T: + c Fullm s [35.00-+00.00]



Espectro 2. EMIE del amida **3b**: el pico m/z 206 (1) corresponde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 188 (1) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H₂O; complementariamente el ión m/z 161 (1) proviene de M⁺, mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 109 (100) implica la formación de un catión radical.

Npm-12#78-87 RT: 0.57-0.63 AV: 10 SB: 38 0.65-0.76, 0.41-0.55 NL: 1.34E4

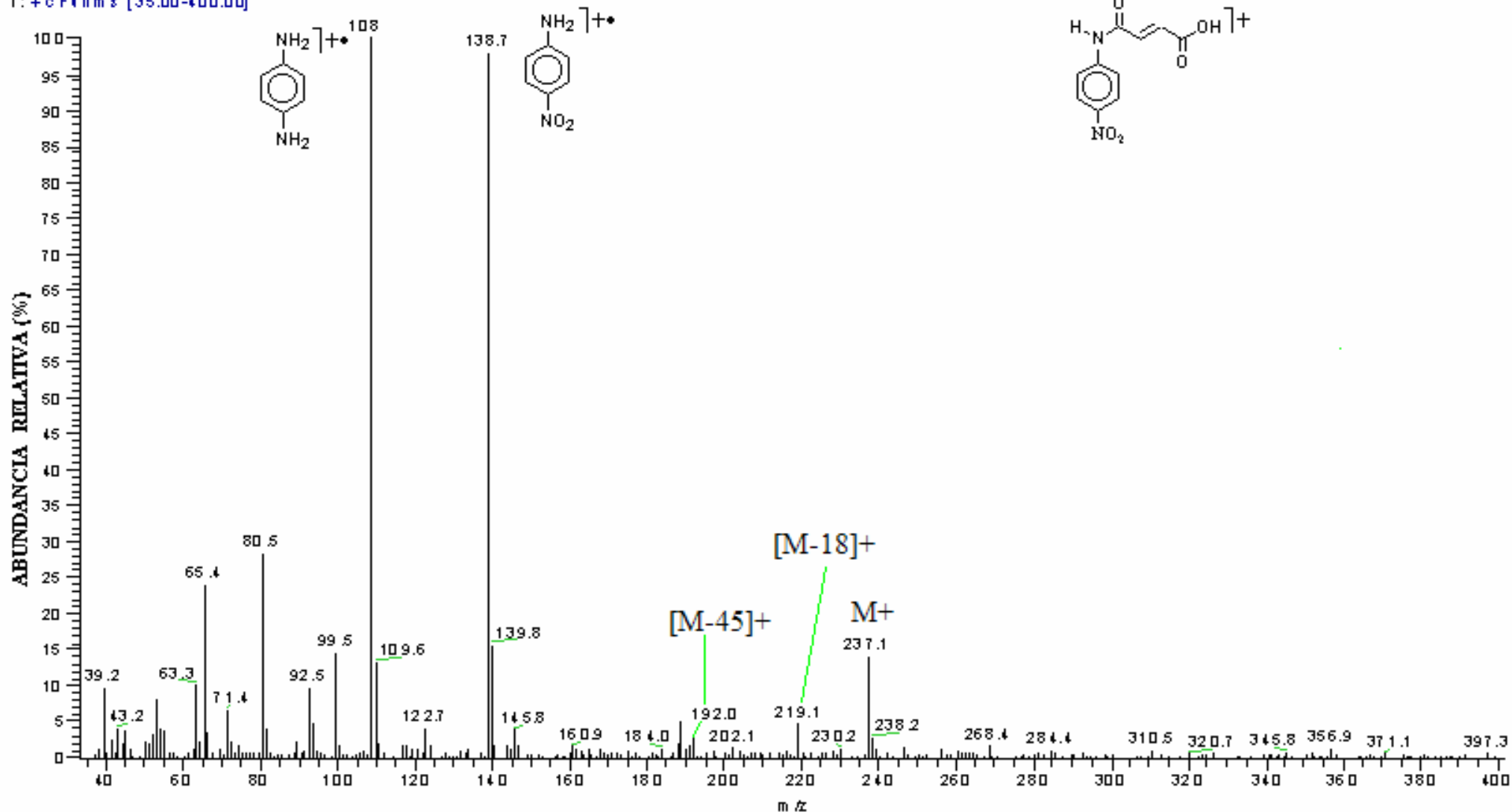
T: +e Fullms [35.00-400.00]



Espectro 3. EMIE del amida **3c**: El pico m/z 207 responde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 189 (1) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H₂O; complementariamente el ión m/z 162 (1) proviene de M⁺, mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 108 (100) implica la formación de un catión radical.

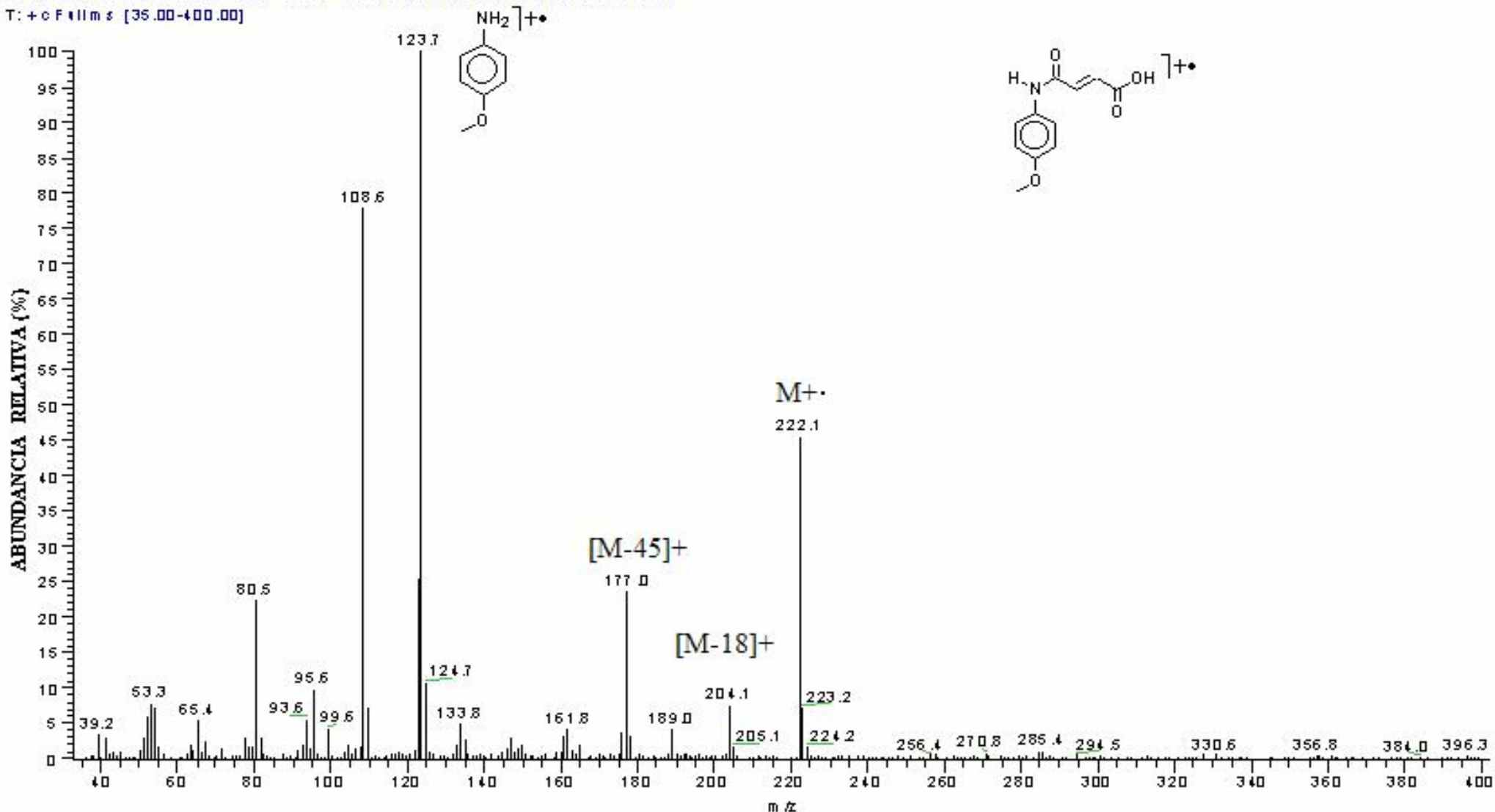
NMP-NO2#82-88 RT: 0.59-0.63 AV: 7 SB: 34 0.64-0.76, 0.49-0.59 NL: 1.34E3

T: +c Film s [35.00-400.00]



Espectro 4. EMIE del amida **3d**: El pico m/z 237 (16) corresponde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 219 (6) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H₂O; complementariamente el ión m/z 192 (3) proviene de M⁺, mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 138 (100) implica la formación de un catión radical.

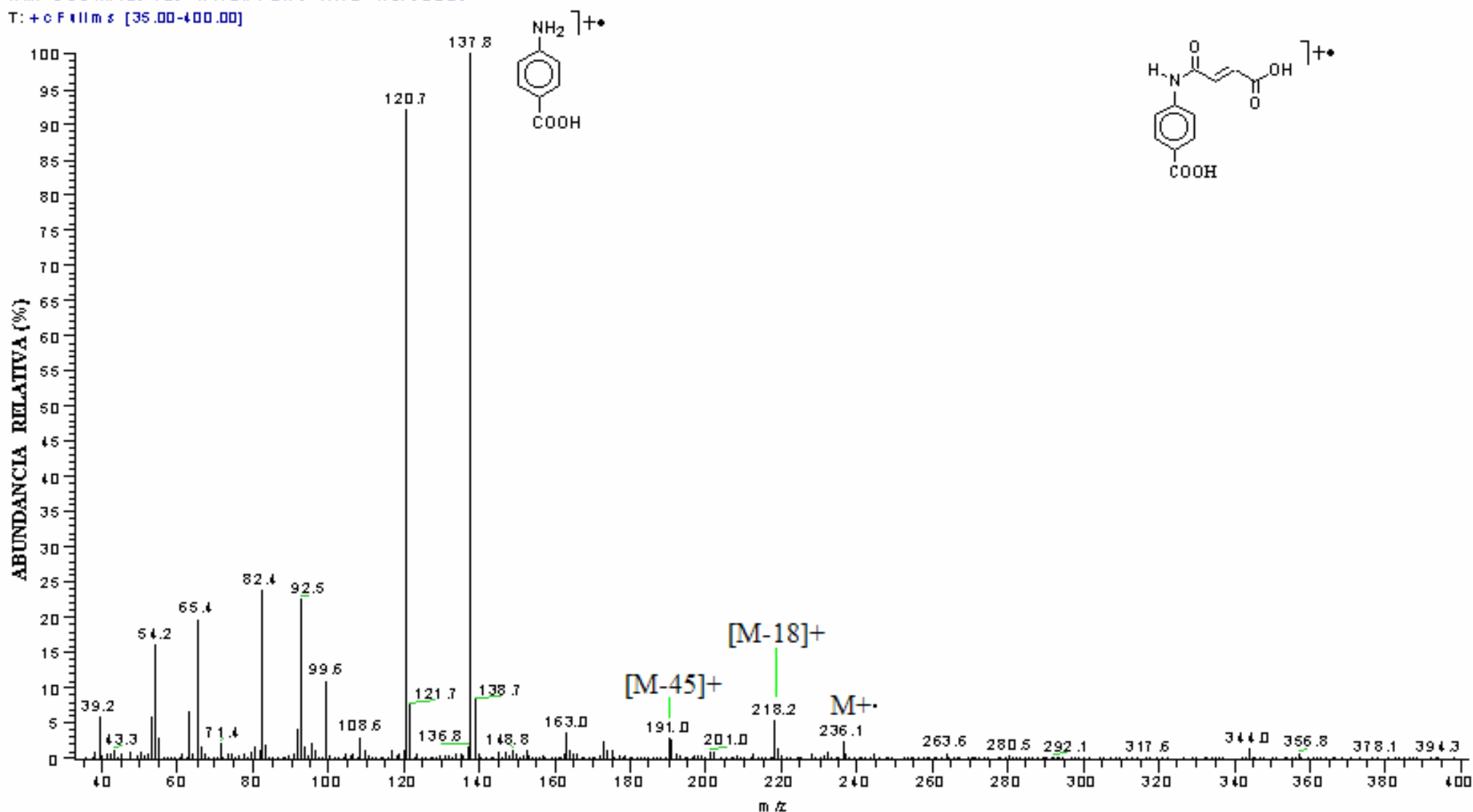
NPM-O Me#95-98 RT: 0.68-0.70 AV: 4 SB: 16 0.70-0.75.0 62-0.67 NL: 1.38E4
T: +c Fullms [35.00-400.00]



Espectro 5. EMIE del amida **3e**: El pico m/z 222 (46) corresponde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 204 (10) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H₂O; complementariamente el ión m/z 177 (24) proviene de M⁺, mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 123 (100) implica la formación de un catión radical.

NMP-COOH#105-106 RT: 0.74-0.75 AV: 2 NL: 6.90E5

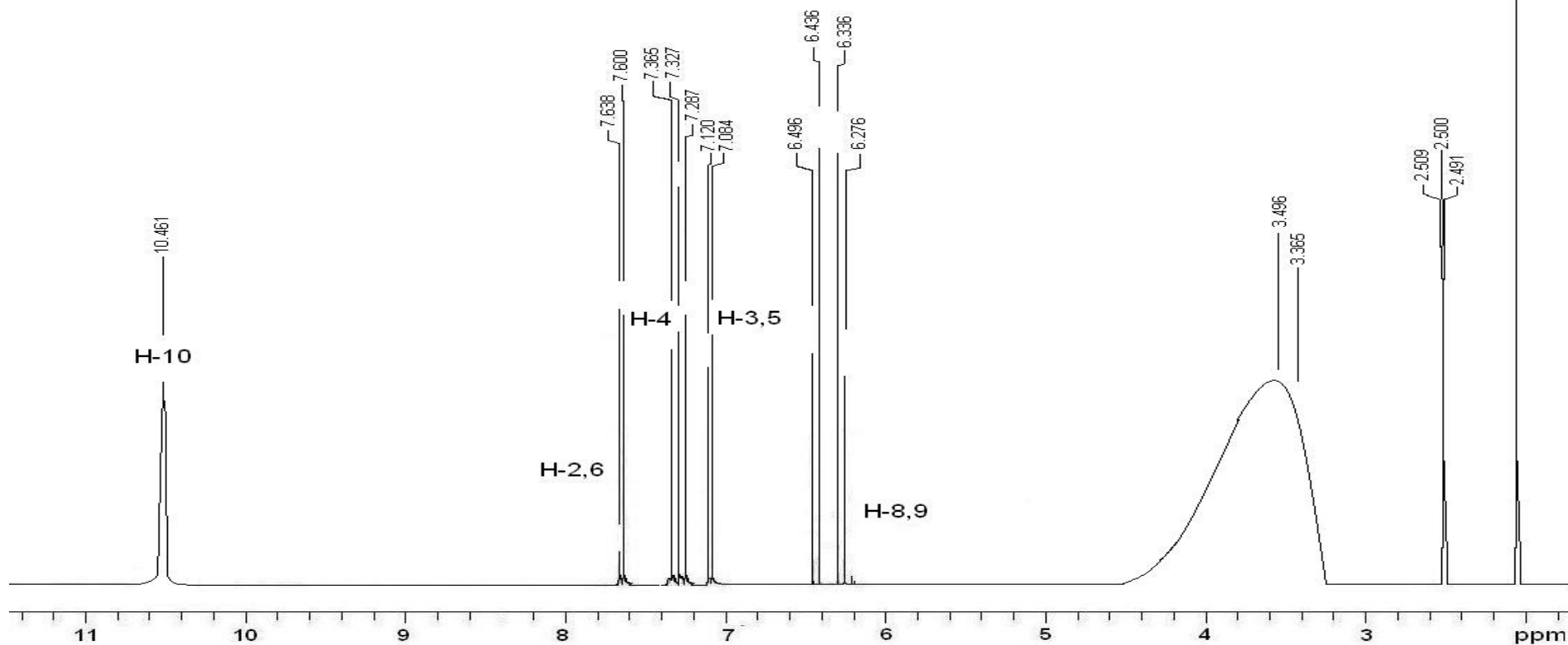
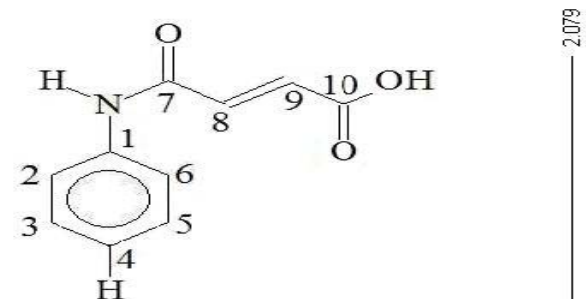
T: +c Fullms [35.00-400.00]



Espectro 6 EMIE del amida **3f**: El pico 236 (4) corresponde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 218 (7) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H₂O; complementariamente el ión m/z 191 (4) proviene de M⁺, mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 137 (100) implica la formación de un catión radical.

Dr. Rene M-Elizabeth
NPM-H (3a)

Pulse Sequence: s2pul
Solvent DMSO
Ambient temperature
Mercury-200 "Mercury200"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 40.0 degrees
Acq. time 1.994 sec
Width 3000.2 Hz
38 repetitions
OBSERVE H1, 199.9760329 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 1 min, 57 sec

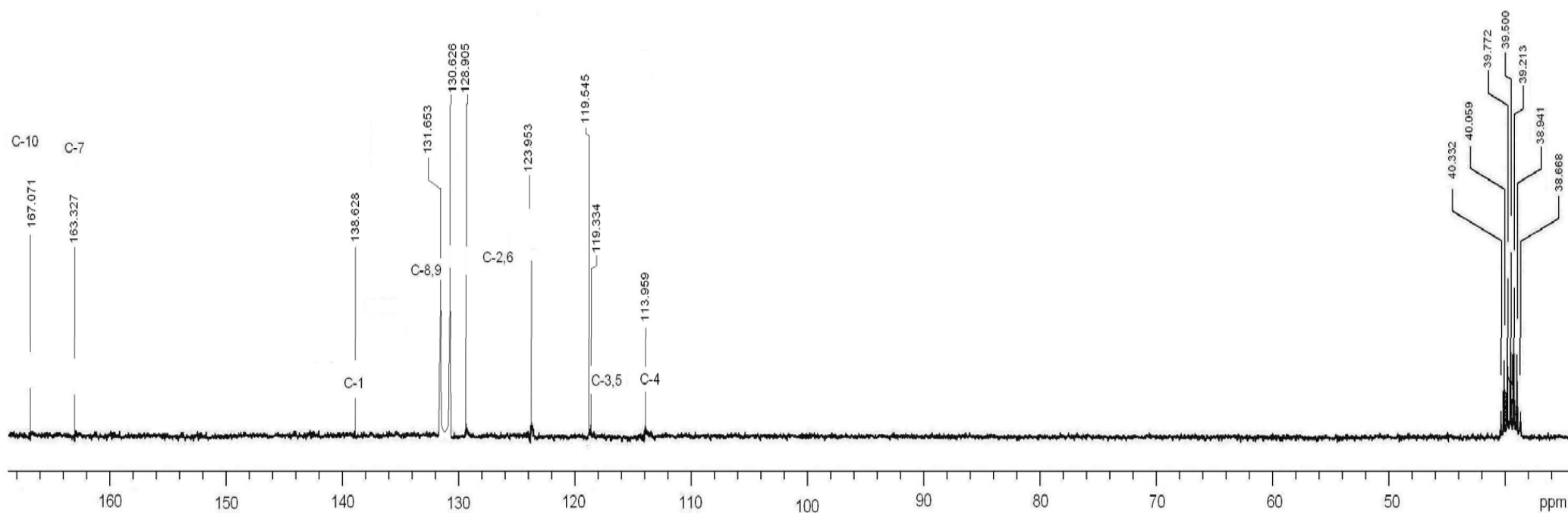
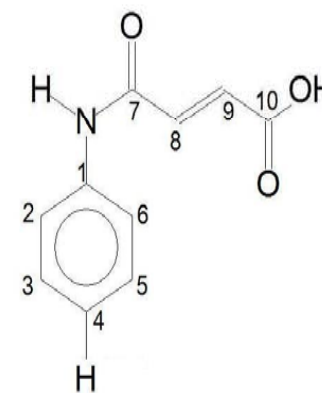


Espectro 7a. RMN ^1H del amida 3a. A frecuencias mayores encontramos las señales de los H para la amida a 10.46ppm. H en posición orto (7.12), meta (7.28) y en posición para (7.63) al grupo G del anillo aromático y a frecuencias menores esta la señal del H correspondientes a los protones vinílicos (6.27-6.49ppm).

Dr. Rene-Elizabeth
NPM-H (3a)

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-200B "mercury200"

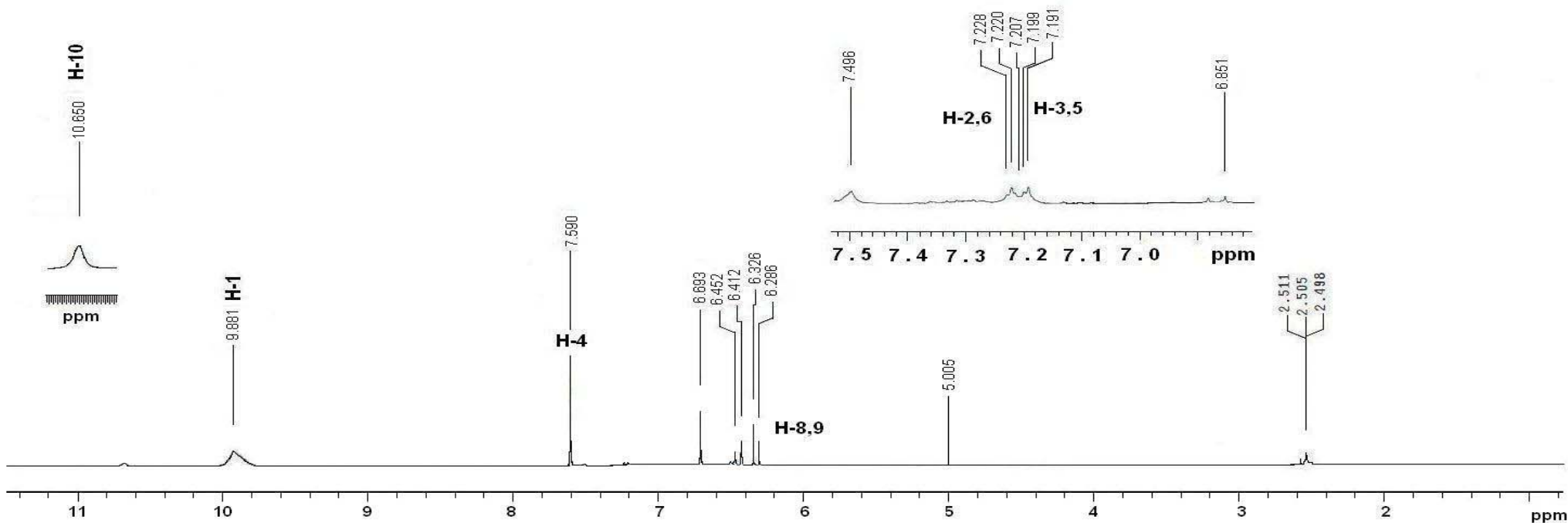
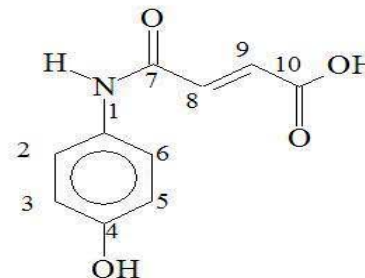
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 50.5 degrees
Acq. time 0.200 sec
Width 12437.8 Hz
1632 repetitions
OBSERVE C13, 50.2840323 MHz
DECOUPLE H1, 199.9770235 MHz
Power 40 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 16384
Total time 14 hr, 25 min, 41 sec



Espectro 7b. RMN ^{13}C del amida 3a. Mientras que a frecuencia de 138.62ppm encontramos el carbonilo de la amida, a 163.32-167.07ppm los carbonilos del acido carboxílico, a 119-128ppm están los C del anillo aromático, y el Csp^2 de la amida a 130.62-131.65ppm.

Dr. Rene M-Elizabeth
NPM-OH (3b)
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-200B "mercury200"

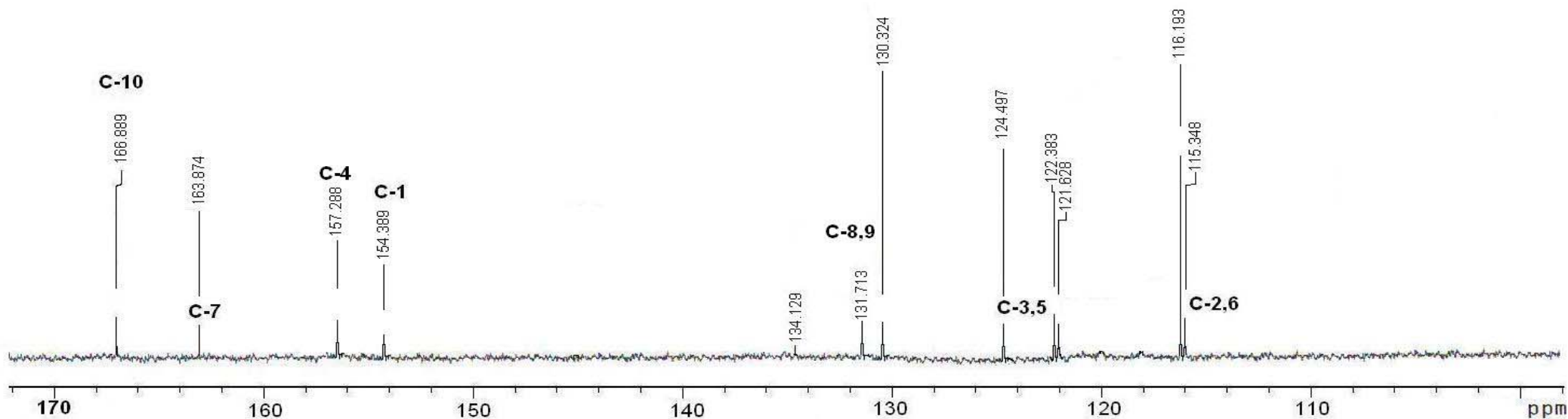
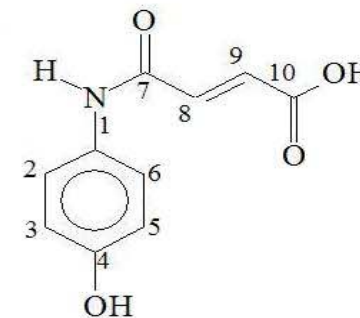
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 40.0 degrees
Acq. time 1.994 sec
Width 3000.3 Hz
80 repetitions
OBSERVE H1, 199.9760225 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
Ft size 16384
Total time 6 min, 34sec



Espectro 8a. RMN ^1H del amida 3b. A frecuencias mayores encontramos las señales de los H para la amida a 10.65ppm. H en posición orto (7.22) y meta (7.19) al grupo G del anillo aromático y a frecuencias menores esta la señal del H correspondientes a los protones vinílicos (6.28-6.45ppm).

Dr. Rene M-Elizabeth
NPM-OH (3b)
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-200B "mercury200"

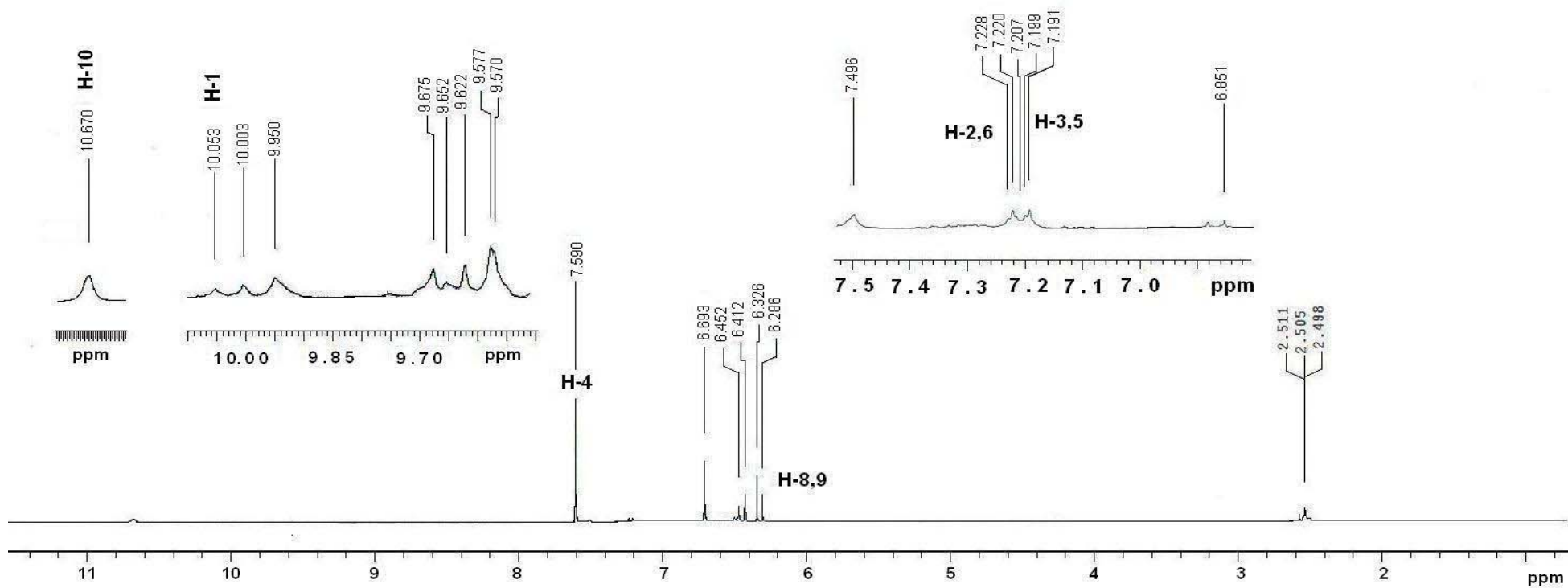
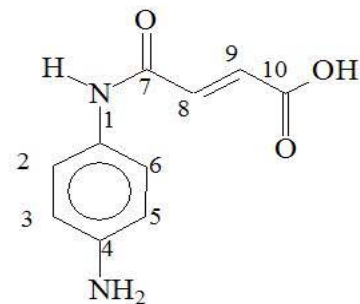
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 50.5 degrees
Acq. time 0.200 sec
Width 12437.8 Hz
6120 repetitions
OBSERVE C13, 50.2840262 MHz
DECOUPLE H1, 199.9770235 MHz
Power 40 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
Ft size 16384
Total time 5 hr, 46 min, 16sec



Espectro 8b. RMN ^{13}C del amida 3b. Mientras que a frecuencia de 154.38ppm encontramos el carbonilo de la amida, a 163.87-166.88ppm los carbonilos del acido carboxílico, a 115-124ppm están los C del anillo aromático, y el Csp^2 de la amida a 130.32-131.71ppm.

Dr. Rene M-Elizabeth
NPM-NH2(3c)
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

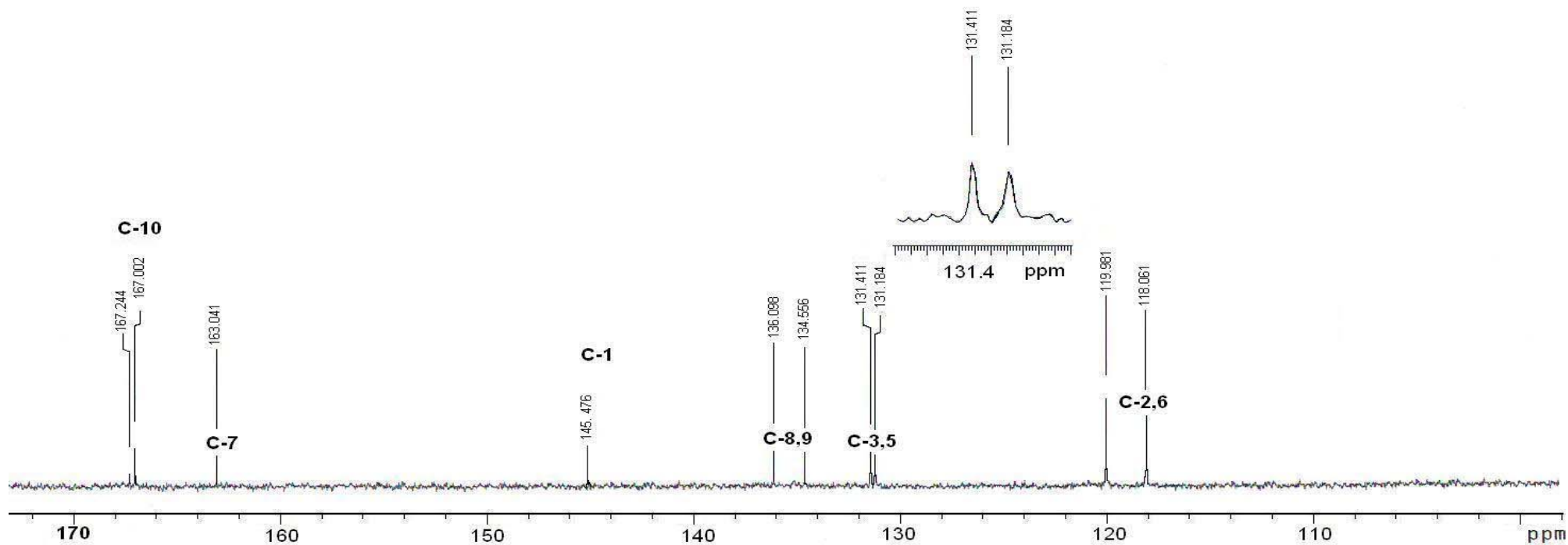
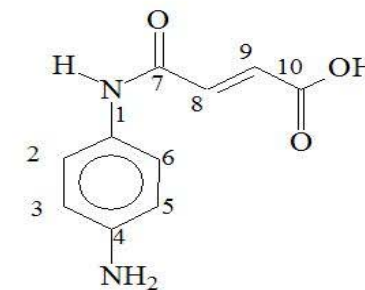
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 60.0 degrees
Acq. time 2.000 sec
Width 4053.5 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0803640
DATA PROCESSING
FT size 131072
Total time 1 min, 39 sec



Espectro 9a. RMN ^1H del amida 3c. A frecuencias mayores encontramos las señales de los H para la amida a 10.53ppm. H en posición orto (7.19) y meta (7.22) al grupo G del anillo aromático y a frecuencias menores esta la señal del H correspondientes a los protones vinílicos (6.32-6.45ppm).

Dr. Rene M-Elizabeth
NPM-NH2 (3c)
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 0.800 sec
Pulse 54.9 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 18691.6 Hz
OBSERVE C13, 75.4552998 MHz
DECOUPLE H1, 300.0820061 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
Ft size 32768
Total time 3 hr, 15 min, 35sec

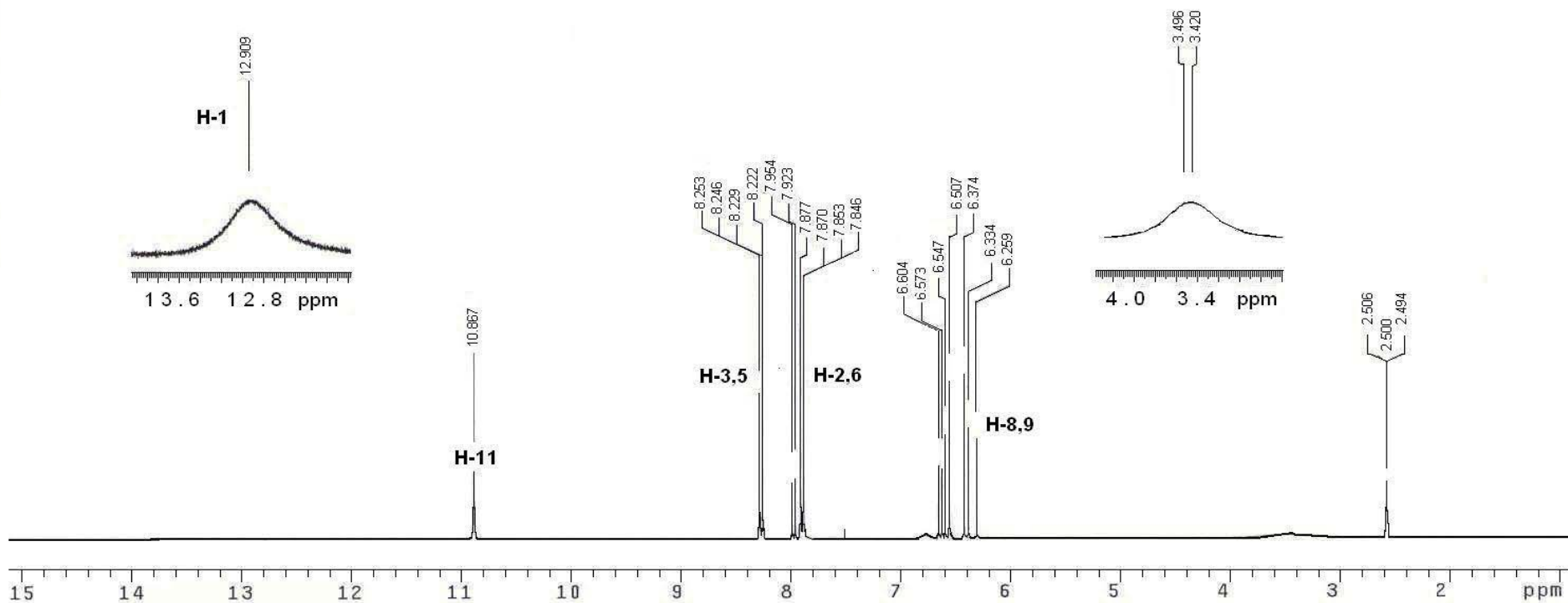
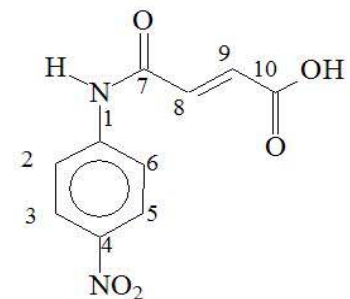


Espectro 9b. RMN ^{13}C del amida 3c. Mientras que a frecuencia de 145.7ppm encontramos el carbonilo de la amida, a 163.04-167.0ppm los carbonilos del acido carboxílico, a 118-131ppm están los C del anillo aromático, y el Csp^2 de la amida a 134.55-136.01ppm.

Dr. Rene M-Elizabeth
NPM-NO2 (3d)

Pulse Sequence: s2pul

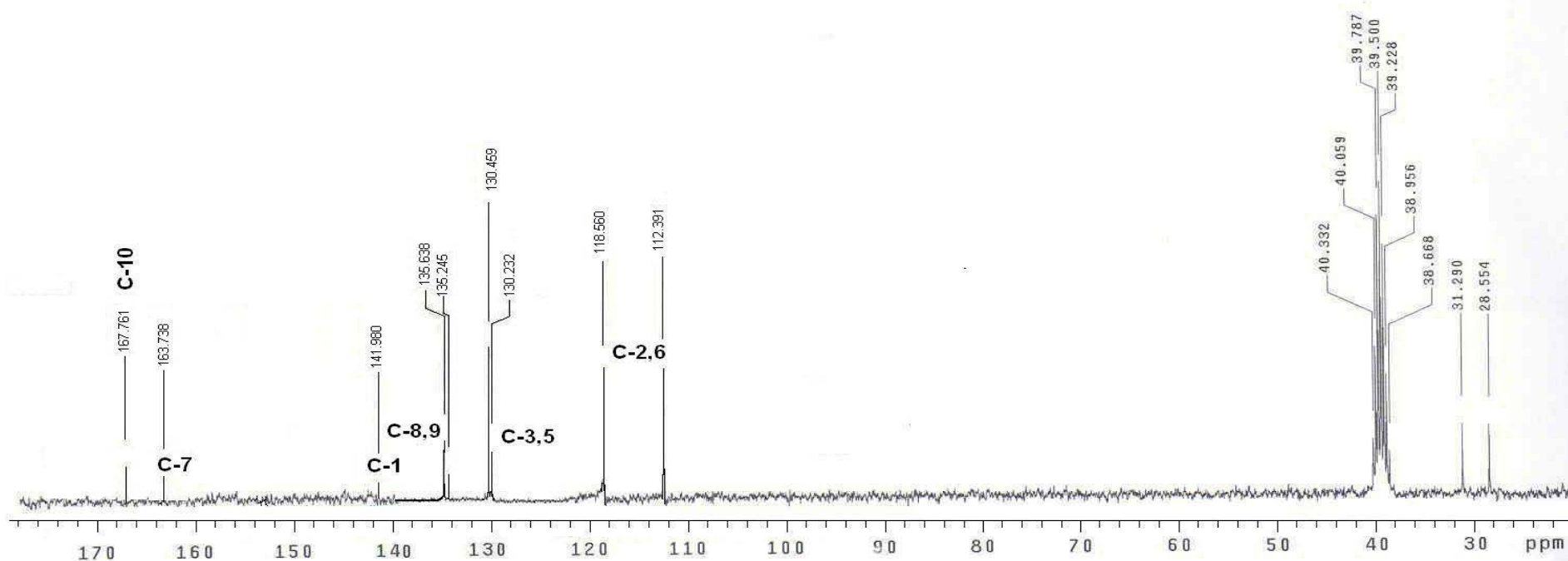
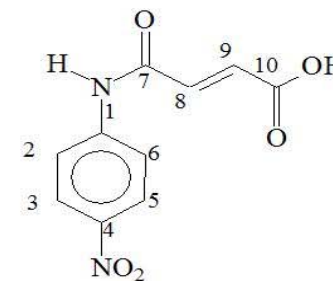
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 60.0 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 4293.7 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0803673 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 1min, 39sec



Espectro 10a. RMN ^1H del amida 3d. A frecuencias mayores encontramos las señales de los H para la amida a 10.86ppm. H en posición orto (7.85) y meta (7.92) al grupo G del anillo aromático y a frecuencias menores esta la señal del H correspondientes a los protones vinílicos (6.33-6.51ppm).

Dr. Rene-Elizabeth
 NPM-NO2
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 54.9 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18691.6 Hz
 704 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4552930 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0827021 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 hr, 15 min, 35 sec

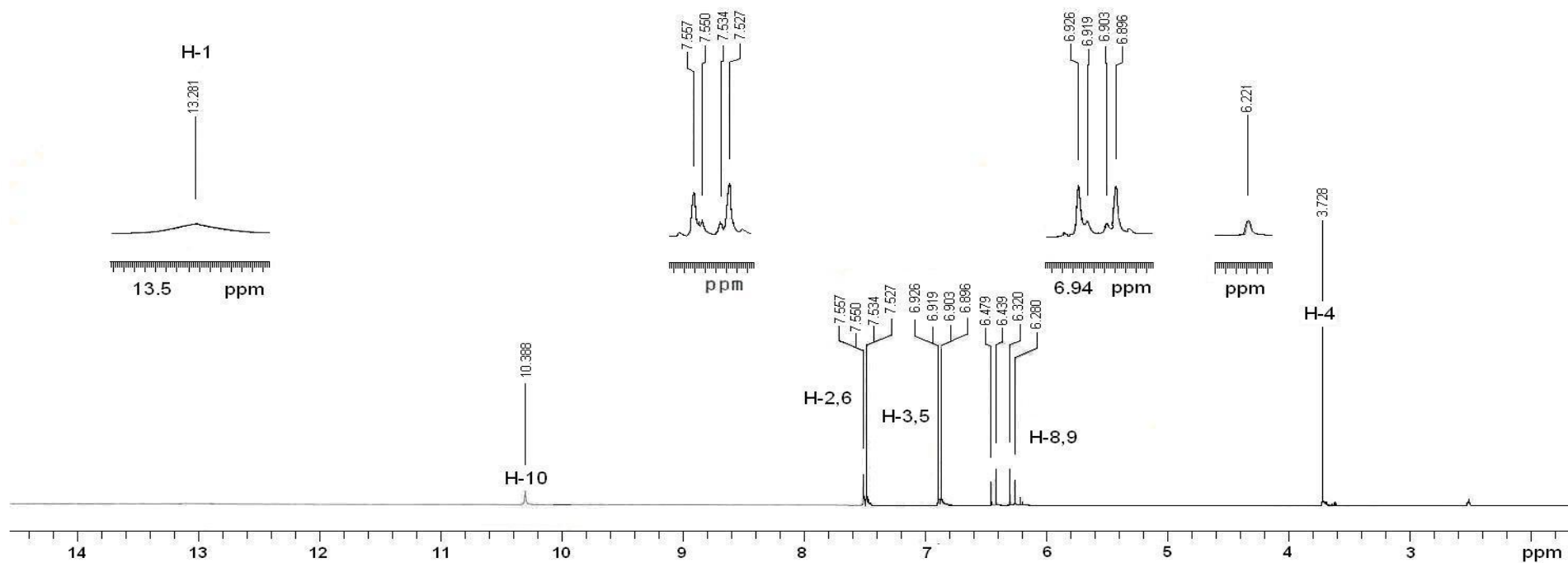
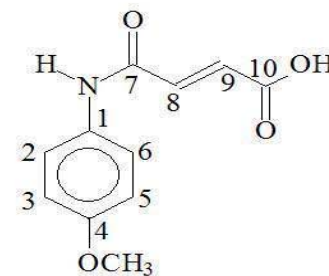


Espectro 10b. RMN ^{13}C de NPM-NO₂ 3d. Mientras que a frecuencia de 141.98ppm encontramos el carbonilo de la amida, a 163.73-167.76ppm los carbonilos del acido carboxílico, a 112.39-130.45ppm están los C del anillo aromático, y el Csp² de la amida a 135.24.135.63ppm.

Dr. Rene-Elizabeth
NPM-OMe (3e)

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

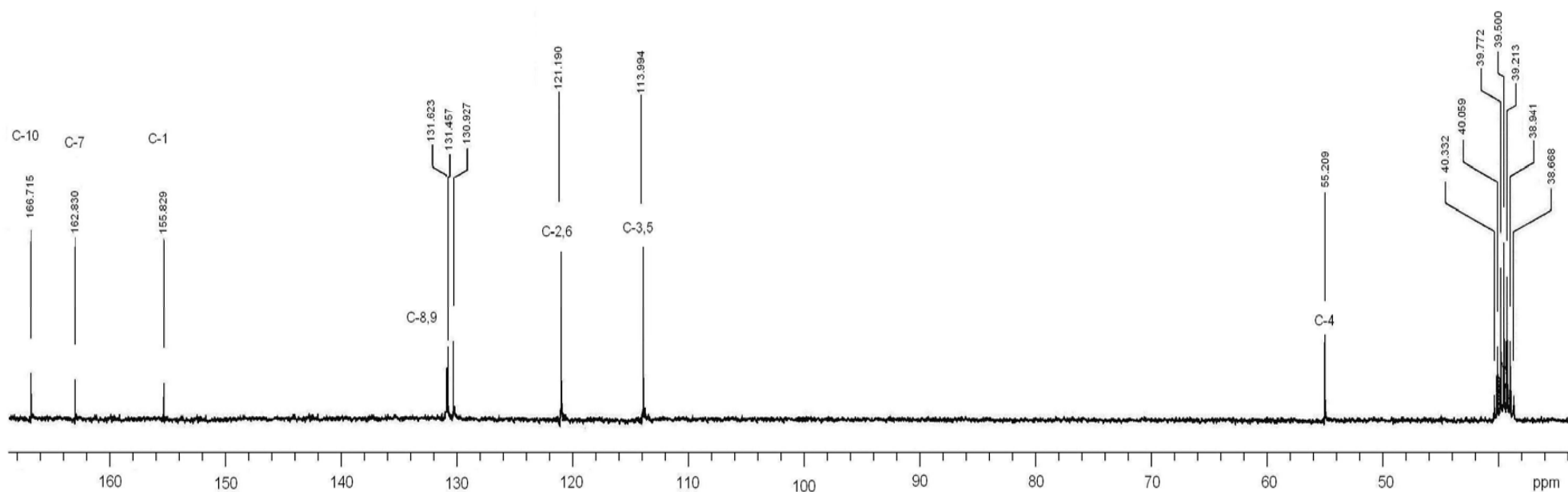
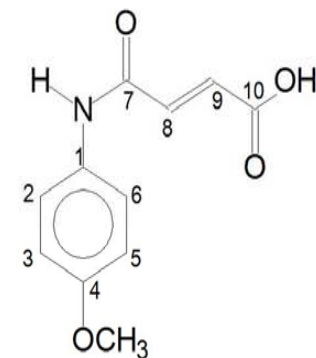
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 60.0 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 3962.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.003687 MHz
DATA PROCESSING
FT size 262144
Total time 1 min, 39 sec



Espectro 11a. RMN ^1H del amida 3e. A frecuencias mayores encontramos las señales de los H para la amida a 10.41ppm. H en posición orto (6.91) y meta (7.55) al grupo G del anillo aromático, a frecuencias menores esta la señal del H correspondientes a los protones vinílicos (6.31-6.47ppm) y a 3.72ppm esta el H del grupo metoxilo.

Dr. Rene-Elizabeth
NPM-OMe (3e)
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

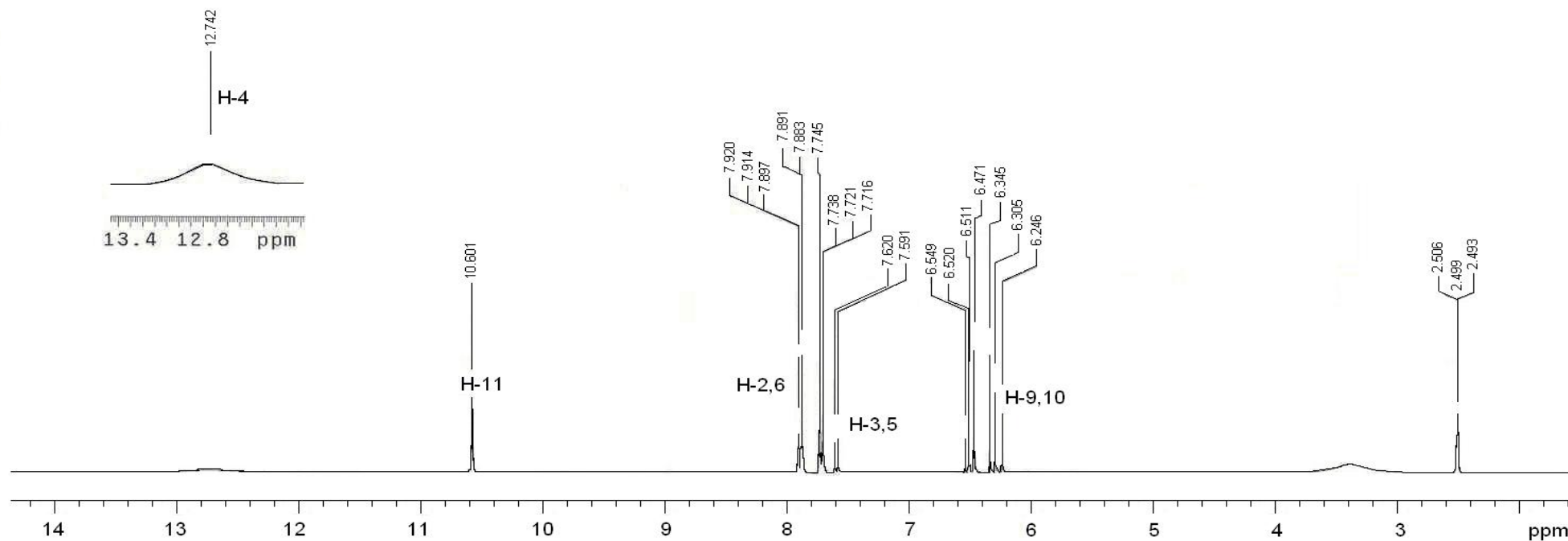
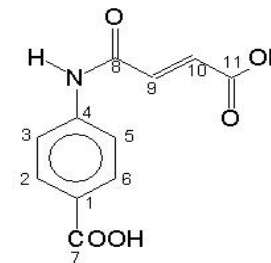
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 54.9 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 18691.6 Hz
704 repetitions
OBSERVE C13, 75.4553021 MHz
DECOUPLE H1, 300.0828440 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 15 min, 35 sec



Espectro 11b. RMN ^{13}C de NPM-OCH $_3$ 3e. Mientras que a frecuencia de 155.82ppm encontramos el carbonilo de la amida, a 162.83-166.7ppm los carbonilos del acido carboxílico, a 113.9-130.92ppm están los C del anillo aromático, y el Csp 2 de la amida a 135.62-131.92ppm; además que el C del grupo metoxilo se encuentra en 55.2ppm.

Dr. Rene-Elizabeth
NPM-COOH (3f)

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambiente temperature
Mercury-300BB "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 60.0 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 3867.0 Hz
36 repetitions
OBSERVE H1, 300.0803681 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min, 52 sec

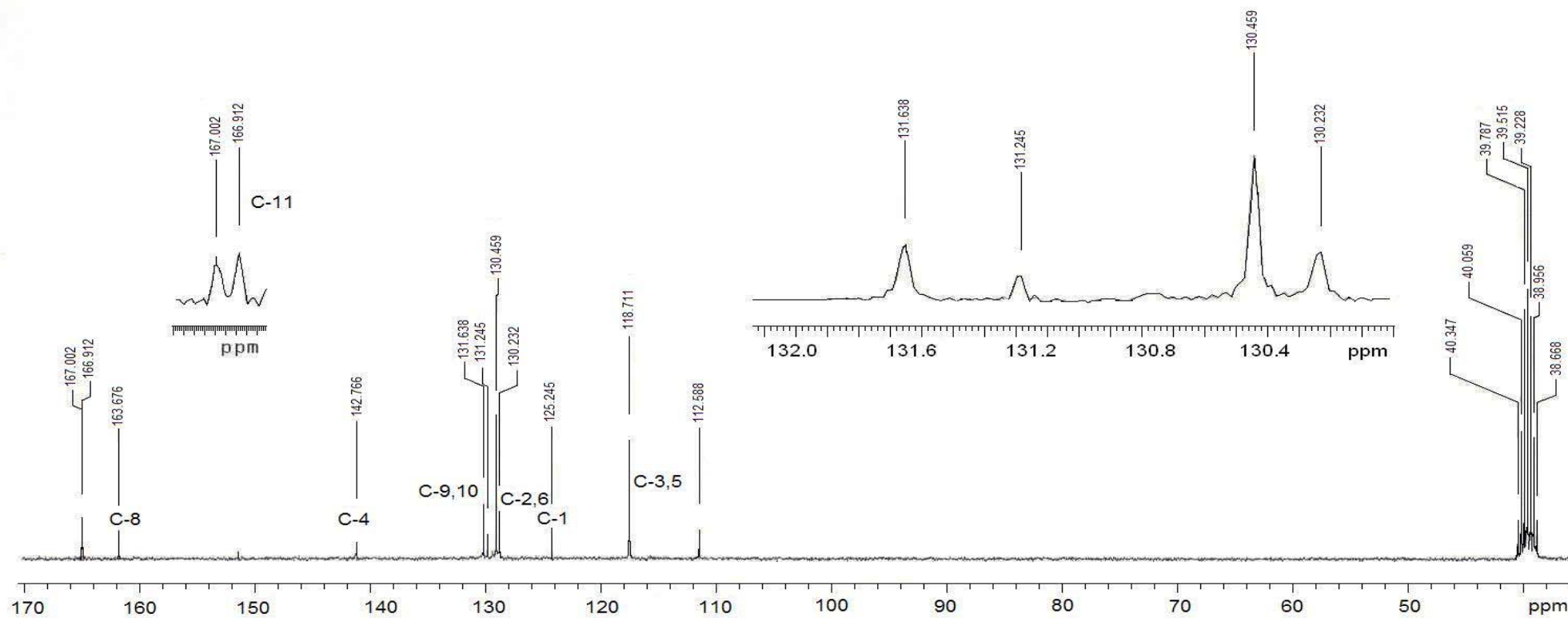
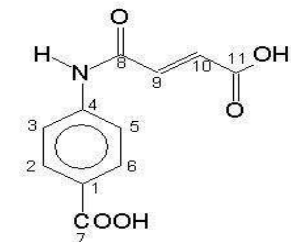


Espectro 12a. RMN ^1H de NPM-COOH 3f. A frecuencias mayores encontramos las señales de los H para la amida a 10.60ppm. H en posición orto (7.72) y meta (7.92) al grupo G del anillo aromático y a frecuencias menores esta la señal del H correspondientes a los protones vinílicos (6.34-6.51ppm).

Dr. Rene-Elizabeth
NPM-COOH (3f)

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relx. delay 0.800 sec
Pulse 54.9 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 18691.6 Hz
3840 repetitions
OBSERVE C13, 75.4553010 MHz
DECOUPLE H1, 300.0827496 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 15 min, 35 sec



Espectro 12b. RMN ^{13}C de NPM-COOH 3f. Mientras que a frecuencia de 142.7ppm encontramos el carbonilo de la amida, a 163.6-167ppm los carbonilos del acido carboxílico, a 112.6-130.4ppm están los C del anillo aromático, y el Csp^2 de la amida a 131.2-131.6ppm.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El estudio sobre la enfermedad de Alzheimer, para controlarla, ha avanzado con los años, debido a la realización de experimentos que han llevado a la síntesis de varias series de fármacos para contrarrestar los efectos de dicha enfermedad; sin embargo y como es sabido, algunos de éstos tienen efectos secundarios en el tratamiento de la enfermedad. A efecto de acceder en el protocolo antes mencionado, en este trabajo de tesis, se hace alusión a una serie de amidas sintetizadas bajo el contexto de la química verde.

Al aprovechar las propiedades de algunos compuestos como es en el caso de los anhídridos y anilinas, al someterlos con irradiación infrarroja como fuente alterna de activación nos permite que la obtención de las correspondientes amidas se lleve en tiempos de reacción cortos y, sobre todo en ausencia de disolvente. De esta manera se incide en algunos de los doce puntos de la Química Verde.

La reacción de obtención de las respectivas amidas se realizó a microescala tres veces con una relación equimolar, obteniéndose las moléculas con rendimientos buenos y puntos de fusión congruentes con los publicados en la literatura, variaciones entre ± 2 lo que es indicativo de la presencia de compuestos puros.

Los compuestos son relativamente polares ya que al realizarse pruebas de solubilidad, éstos se disuelven en medios polares como: el etanol, la acetona y el metanol y parcialmente o no solubles en disolventes no polares como CCl_4 , hexano, acetato de etilo, entre otros. También se complementó la solubilidad de los mismos para correrlos en RMN, resultando que los compuestos fueron solubles en DMSO y por ende, en $\text{DMSO-}d_6$.

Al respecto, los datos de Resonancia Magnético Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C se presentan de manera resumida en las tablas 4 y 5. Como puede observarse, a frecuencias mayores en resonancia protónica se presentan las señales de los hidrógenos base de la amida entre 10.45-10.6 ppm. Mientras que los hidrógenos en posición *orto* (6.69-7.92 ppm) y *meta* (7.43-7.85 ppm) al grupo G del anillo aromático son adecuadamente distinguibles. A su vez, a frecuencias menores se detectan las señales correspondientes a los protones vinílicos (6.3-6.5 ppm). Con relación a la RMN ^{13}C , a frecuencia de 139-155 ppm se determinaron los carbonos de los carbonilos de las amidas, y a 163-165

ppm los carbonilos del ácido carboxílico; mientras que en la región 118-130 ppm se observan las señales pertenecientes a los carbonos del anillo aromático, y finalmente los carbonos vinílicos 130-131 ppm.

Se caracterizaron por Espectrometría de Masas (EM) dando resultados que se observan claramente en la tabla 6; como se ve en los espectros de masas de cada derivado, éstos nos brindan información detallada de los fragmentos de las anilinas empleadas para esta experimentación, así como la diferencia de cada uno de ellos ya que al emplear varias anilinas nos percatamos de algunas similitudes en los picos por lo que creemos que tienen un patrón de fragmentación equivalente. Como se sabe la relación masa/carga del ion molecular es igual al peso molecular del producto en cuestión, esto nos indica que los compuestos así obtenidos son identificados con buena precisión.

Espectro 1. EMIE del amida **3a**: el pico m/z 192 (7) corresponde al quasisión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento 174 (6) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H_2O ; complementariamente el ión m/z 147 (7) proviene de M^+ , mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 93 (100) implica la formación de un catión radical, relacionado con la anilina.

Espectro 2. EMIE del amida **3b**: el pico m/z 206 (1) corresponde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 188 (1) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H_2O ; complementariamente el ión m/z 161 (1) proviene de M^+ , mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 109 (100) implica la formación de un catión radical, relacionado con la *p*-hidroxianilina.

Espectro 3. EMIE del amida **3c**: El pico m/z 207 responde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 189 (1) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H_2O ; complementariamente el ión m/z 162 (1) proviene de M^+ , mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 108 (100) implica la formación de un catión radical, relacionado con la *p*-aminoanilina.

Espectro 4. EMIE del amida **3d**: El pico m/z 237 (16) corresponde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 219 (6) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H_2O ; complementariamente el ión m/z 192 (3) proviene de M^+ , mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 138 (100) implica la formación de un catión radical, relacionado con la *p*-nitroanilina.

Espectro 5. EMIE del amida **3e**: El pico m/z 222 (46) corresponde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 204 (10) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H_2O ; complementariamente el ión m/z 177 (24) proviene de M^+ , mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 123 (100) implica la formación de un catión radical, relacionado con la *p*-metoxianilina.

Espectro 6. EMIE del amida **3f**: El pico 236 (4) corresponde al ión molecular, congruente con el peso molecular esperado; a su vez el fragmento m/z 218 (7) es consistente con la pérdida de 18 una relacionada con H_2O ; complementariamente el ión m/z 191 (4) proviene de M^+ , mediante la pérdida del grupo carboxilo; finalmente el pico base m/z 137 (100) implica la formación de un catión radical, relacionado con el ac. 4-amino benzoico.

En relación al mecanismo de reacción, este debe ser similar al de los cloruros ácidos pues ambos grupos experimentan la sustitución nucleofílica bimolecular vía intermediario tetraédrico (SN^T_2) ya que aprovechamos las características que estos tienen, es decir, la presencia de buenos grupos salientes.

Al hacer uso de la radiación infrarroja sobre una molécula, ocurre la absorción de la misma provocando los movimientos vibratorios y con ello la ruptura de los enlaces químicos. Además, es obligatorio tener conocimiento de que los núcleos de los átomos enlazados por uniones covalentes, experimentan vibraciones u oscilaciones de modo similar a dos pelotas unidas por un resorte, y que cuando las moléculas absorben radiación infrarroja, la energía adquirida causa una modificación de las vibraciones entre los átomos unidos: la molécula se sitúa en estado vibracional excitado. Esta

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

Tal vez la diferencia entre los rendimientos entre cada anilina se deba en parte a su solubilidad pues como mencione anteriormente son solubles en disolventes polares, por lo que, al enjuagarlos con agua pudo irse parte del producto, así que se hace la recomendación de tener cuidado en este paso del experimento para futuras pruebas.

CONCLUSIONES

- Hoy en día los químicos se han dado a la tarea de utilizar técnicas que sean amigables con el medioambiente como lo fue en este trabajo de tesis, se empleo irradiación infrarroja para sintetizar amidas con tiempos cortos de reacción y costos económicos.
- Con este método alterno obtuvimos las correspondientes amidas con buenos rendimientos. Además que los respectivos puntos de fusión son aproximados a los reportados en la literatura consultada previamente, éstos variaron con una precisión de ± 2 .
- Los compuestos se caracterizaron mediante Espectrometría de Masas y RNM ^1H y ^{13}C que son técnicas que sustentan los resultados obtenidos en los experimentos que se realizan en el área de la química sobretodo en esta tesis.
- El trabajo experimental, al considerar uno o más de los doce principios de la **Química Verde** genera, además del conocimiento y comprensión de ésta nueva filosofía, una mejora en el uso de los métodos tradicionales para obtener cualquier compuesto ya que manejan solventes peligrosos y tóxicos para el medioambiente sin embargo con la creación de ésta esto cambio para mejorar las técnicas reduciendo así los daños ocasionados al entorno.
- Las amidas son compuestos que tienen gran importancia en la industria química y farmacológica, éstas pueden usarse para posteriores investigaciones avalando otros proyectos relacionados con el tema u artículos publicados o emplearse como práctica de laboratorio en nuestra facultad.
- Al manipular las sustancias a un nivel micro, se obtendrá de esta manera una reducción en el riesgo, y por tanto un menor número de accidentes; al disminuir la cantidad de desechos tóxicos producidos beneficia al medioambiente y a la humanidad misma. El empleo de la **Química Verde** y el uso de fuentes alternas de activación propicia el empleo racional de los recursos, e induce a reflexionar acerca de la contaminación y conservación del nuestro hábitat.

- La enfermedad Alzheimer ha sido la causa de grandes investigaciones, por lo que los químicos se han interesado en realizar nuevos fármacos para contrarrestar los efectos de la misma ya que los estudios previos han arrojado resultados poco satisfactorios debido a que los fármacos tienen efectos secundarios al usarlos; de ese modo se dio a la tarea de encontrar nuevas sustancias que ayuden al ser humano que padece dicha enfermedad a tener una esperanza de no padecer mas esta enfermedad o en su defecto de tener una mejor calidad de vida.
- A manera de conclusión general, misma que surgió de los resultados obtenidos de las investigaciones realizadas en esta tesis en conjunto con los adquiridos en trabajos anteriores, se debe considerar a la irradiación infrarroja como un método versátil, apropiado para realizar **química verde**, lo cual es requerido en la actualidad dada la creciente problemática de la contaminación ambiental.

APÉNDICE

Tabla 7. Miligramos de los productos obtenidos*

Producto	Producto obtenido (mg)		
	1	2	3
3a	180	180	180
3b	160	160	160
3c	160	160	160
3d	200	200	200
3e	190	190	190
3f	210	210	210

*Datos obtenidos experimentalmente

Tabla 8. Rendimientos y puntos de fusión de los productos obtenidos*

Producto	Rendimiento1 (%)	p.f.1 (°C)	Rendimiento2 (%)	p.f.2 (°C)	Rendimiento3 (%)	p.f.3 (°C)
3a	92	195	92	195	92	195
3b	76	190	76	189	76	190
3c	76	188	76	188	76	188
3d	83	205	83	206	83	205
3e	84	186	84	185	84	186
3f	88	228	88	228	88	228

*Datos obtenidos experimentalmente

Fórmulas que se emplearon para calcular el rendimiento

$$mg \text{ de la amida derivada} = mg \text{ del anhídrido maléico que se peso} \times \frac{PM \text{ de la amida derivada}}{PM \text{ del anhídrido maléico}}$$

$$\% \text{ Rendimiento} = \frac{mg \text{ del porducto obtenido}}{mg \text{ de la amida derivada}} \times 100\%$$

Tabla 9. Promedios de rendimientos y puntos de fusión

Producto	\bar{X} de Rendimiento (%)	\bar{X} de p.f. (°C)	Solubilidades
3a	92	195	+DMSO, +Acetona, -Cloroformo, -CCl ₄ , -Etanol
3b	76	190	+DMSO, ±Etanol, ±Acetona, -Cloroformo, -CCl ₄
3c	76	188	+DMSO, ±Etanol, ±Acetona, -Cloroformo, -CCl ₄
3d	83	205	+DMSO, ±Etanol, -Cloroformo, -CCl ₄
3e	84	186	+DMSO, ±Etanol, ±Acetona, -Cloroformo, -CCl ₄
3f	88	228	+DMSO, +Acetona, -Cloroformo, -CCl ₄

 \bar{X} = promedio. (+)Soluble, (±) Parcialmente Soluble y (-)insoluble

Fórmulas para calcular los promedios del rendimiento y el punto de fusión (p.f.)

$$\bar{X} \text{ de Rendimiento} = \frac{\sum \text{Rendimientos}}{3}$$

$$\bar{X} \text{ de p.f.} = \frac{\sum \text{Punto de fusión}}{3}$$