



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**SÍNTESIS DE ÉSTERES DE MELDRUM
EN AUSENCIA DE DISOLVENTE Y
EMPLEANDO IRRADIACIÓN
INFRARROJA COMO MEDIO DE
ACTIVACIÓN**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
VANESSA MARCELINO VALENCIA**

ASESOR: DR. RENE MIRANDA RUVALCABA

COASESORA: cDRA. MARÍA OLIVIA NOGUEZ CÓRDOVA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
CUAUTITLAN
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos
comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Síntesis de ésteres de Meldrum en ausencia de disolvente
y empleando irradiación infrarroja como medio de activación.

que presenta la pasante: Vanessa Marcelino Valencia
con número de cuenta: 40402150-2 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en
el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de Noviembre de 2008

PRESIDENTE

Dr. René Miranda Ruvalcaba

VOCAL

Dra. Luisa Martínez Aguilar

SECRETARIO

Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo

PRIMER SUPLENTE

Dr. Benjamín Velasco Bejarano

SEGUNDO SUPLENTE

MC. Enrique Ramos López

Este trabajo se realizó en el Laboratorio L-122 de la Sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas bajo la dirección del Dr. René Miranda Ruvalcaba y la M. C. María Olivia Noguez Córdova.

Se agradece a la DGAPA-UNAM por el apoyo recibido en la realización de éste trabajo de Tesis bajo el proyecto PAPIIT IN213107.

Se agradece al Técnico Académico Draucin Jiménez Celi, del taller de soplado de vidrio, por el apoyo proporcionado en la elaboración del equipo de vidrio empleado durante la experimentación.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres; porque gracias a su cariño, guía y apoyo he llegado a realizar uno de mis anhelos más grandes de mi vida, fruto del inmenso apoyo, amor y confianza que en mi depositaron y con los cuales he logrado terminar mis estudios profesionales que constituyen el legado más grande que pudiera recibir y por lo cual les viviré eternamente agradecida. Con cariño y respeto.

*Gracias por darme la vida..... por su amor, por las caricias, por el dolor, por las sonrisas por el sufrimiento,
por los regaños y por el aliento.....*

*Gracias por enseñarme a crecer, a través del sufrimiento, curándome las heridas y consolándome en mis
lamentos....*

*Gracias por el ejemplo de la honradez, del entusiasmo y la calidez, por
los regaños y desacuerdos, por las verdades y descontentos.....*

A Aby, Sele y Willis; por ser hermanos y amigos en todo momento, gracias por el apoyo que me han dado.

A Adán, por su amistad, confianza, asesoramiento técnico y por su predisposición permanente e incondicional.

A mis sinodales, por el tiempo dedicado y la colaboración en el mejoramiento de éste trabajo

A mi abuelita, tíos y primos, por hacerme saber que cuento con su apoyo y estar pendientes de mí.
Gracias.

A mis amigos, especialmente a Miguel, Dario, Marisol, Elvia, Sergio, Patty, Denisse, Gabby e Iris; gracias por estar ahí y seguir a mi lado, gracias por entenderme y apoyarme. ¡Los quiero mucho!.

La amistad que yo les ofrezco quizás no será la mejor, pero estará aquí esperando por ustedes en las buenas y en las malas, siempre con una palabra cierta y sincera sin ocultar lo que realmente sucede en nuestras vidas.

Recuerden que siempre estaré presente para brindarles cariño, o un buen abrazo, y en todo el tiempo posible decirles lo mucho que los quiero.

A mis compañeros de Laboratorio, especialmente a Joel, por tu apoyo incondicional brindado, por tus regaños y consejos, además de hacerme sentir parte de la Sección, GRACIAS!!, a Lupita, Rodrigo, Ivan, Diana, Cony por brindarme su amistad y apoyo durante todo éste tiempo.

A Gerardo, por todo el cariño y comprensión que me has dado, y por todos los momentos que hemos pasado juntos.

Índice

Glosario.....	i
Índice de figuras.....	iii
Índice de tablas.....	iv
Introducción.....	v
Antecedentes	
<i>Hipertensión.....</i>	1
<i>Canales de calcio.....</i>	4
<i>Antagonistas de canales de calcio.....</i>	6
<i>Química Verde.....</i>	12
<i>Condiciones no convencionales de reacción.....</i>	17
<i>Infrarrojo.....</i>	18
Hipótesis.....	24
Objetivos	
Objetivo general.....	25
Objetivos Particulares.....	25
Procedimiento Experimental	
<i>Materiales químicos.....</i>	26
<i>Procedimiento general para la preparación de los productos 5a–5j...</i>	26
Resultados.....	28
Discusión de Resultados.....	36
Conclusiones.....	42
Referencias.....	43

Anexos

<i>Anexo 1. Procedimiento general para la preparación de ácido de Meldrum</i>		47
<i>Anexo 2. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C correspondientes a las 3,4-DHP'd 5a-5j</i>		48
<i>Anexo 3. Espectros de masas correspondientes a las 3,4-DHP'd 5a-5j</i>		69

Glosario

aCA	Antagonistas de los canales de calcio
<i>aMI</i>	Ácido de Meldrum
ASC	American Society Chemistry
°C	Grados centígrados
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
CONACyT	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
δ	Desplazamiento químico
DHP'd	Dihidropiridonas
DHP	Dihidropiridinas
DMSO- <i>d</i> 6	Dimetilsulfóxido deuterado
EMIE	Espectrometría de masas por Impacto electrónico
EPA	Enviromental Prevention Agency
IR	Irradiación infrarroja
M^{+}	Ión molecular
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
NSF	National Science Foundation
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPPT	Office of Pollution Prevention Agency
ppm	Partes por millón

P.M.	Peso molecular
SBIR	Small Business Innovation Research
SSA	Secretaria de Salud
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear protónica
TMS	Tetrametilsilano

Índice de figuras

- Figura 1. Ácido de Meldrum
- Figura 2. Canales de calcio
- Figura 3. Fármacos bloqueadores de los canales de calcio
- Figura 4. Ejemplo de la clasificación de fármacos bloqueadores de los canales de calcio según la OMS
- Figura 5. Comparación estructural de las 1,4-DHP y las 3,4-DHP'd
- Figura 6. Espectro electromagnético
- Figura 7. Diagrama electro-mecánico del reactor de radiación infrarroja
- Figura 8. Dos vistas diferentes del reactor de irradiación infrarroja
- Figura 9. Síntesis de 1, 3, 5-trioxanos a partir de aldehídos
- Figura 10. Obtención de 1,3-dihidropirimidinas
- Figura 11. Síntesis de bencildenmalonatos de dietilo (a), malonitrilos (b) y ácidos bencildenbarbituricos (c)
- Figura 12. Procedimiento experimental
- Figura 13. 3,4- DHP'd sintetizadas
- Figura 14. Condensación de Knoevenagel
- Figura 15. Formación de la enamina
- Figura 16. Mecanismo de reacción para la obtención de las 3,4-DHP'd

Índice de tablas

- Tabla 1. Fármacos empleados en el tratamiento de hipertensión arterial
- Tabla 2. Algunas Leyes creadas para la protección del medio ambiente.
- Tabla 3. Rendimiento correspondiente a los compuestos de la figura 9
- Tabla 4. Rendimiento correspondiente a los compuestos de la figura 10
- Tabla 5. Puntos de fusión y rendimiento de los productos sintetizados
- Tabla 6. Nomenclatura de los compuestos en estudio
- Tabla 7. Datos seleccionados de RMN ^1H
- Tabla 8. Datos seleccionados de RMN ^{13}C
- Tabla 9. Resultados de EMIE

Introducción

En los últimos años en la Química de los compuestos orgánicos, ha surgido un nuevo enfoque que tiene por objetivo prevenir o minimizar el daño al ecosistema desde el principio de un trabajo experimental; lo anterior, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación así como los de carácter docente, éste nuevo protocolo se conoce como *Química Verde*.^{1, 2}

Mediante el contexto anterior se trabaja para prevenir la formación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempo y de recursos. Entre las estrategias de este nuevo enfoque para productos ya existentes, se encuentra diseñar pasos sintéticos alternativos que no requieran sustratos o disolventes tóxicos, ni que se generen subproductos tóxicos, así como diseñar nuevas metodologías sintéticas, en las cuales se utilicen fuentes de activación no convencionales como: radiación infrarroja, radiación de microondas o ultrasonido, entre otras, las cuales se han aplicado con muy buenos resultados.^{2, 3, 4}

Mediante el empleo del *Protocolo de la Química Verde* no sólo se reduce o elimina el empleo de disolventes orgánicos, sino también en algunas reacciones orgánicas se aumentan considerablemente los rendimientos, además de incrementarse la rapidez de los procesos.⁵

Por otro lado, la reactividad del ácido de meldrum⁶ (2,2-dimetil-1,3dioxano-4,6-diona), **Figura 1**, específicamente en su unidad de metileno, fue explorada cerca de los años 40, después de su preparación, cuando la estructura fue correctamente atribuida a Davidson y Bernhard, explicándose también su alta acidez.

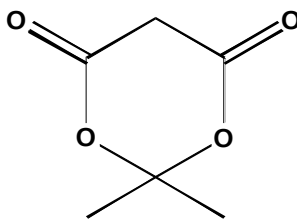


Figura 1. Ácido de Meldrum

Así mismo se conoce que el ácido de Meldrum (*aMI*) sometido a condiciones clásicas de la condensación de Knoevenagel,⁵ con aldehídos aromáticos y hetero aromáticos, se promueve satisfactoriamente a los correspondientes derivados, los cuales son intermediarios útiles tanto para reacciones de cicloadición como para la síntesis de compuestos heterocíclicos con actividad potencial farmacológica.⁷

A su vez, la síntesis de γ -pironas comienza con el ácido de meldrum, el cual es un aducto de la interacción entre acetona y ácido malónico; al respecto es conveniente mencionar que el ácido de meldrum se encuentra comercialmente disponible.⁸

Teniendo como antecedentes los comentarios vertidos con anterioridad surge la razón primordial de el presente trabajo, emplear el ácido de Meldrum para sintetizar diferentes compuestos a partir del mismo; conocidos como 4-aril sustituido-5-alcoxi carbonil-6-metil-3,4-dihidropiridonas, las cuales se denominaran como 3,4-dihidropiridonas (3,4-DHP'd) caracterizadas por su gran semejanza estructural con las ya conocidas 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP), lo anterior empleando irradiación infrarroja como medio de activación y en ausencia de disolvente.⁹

Transcurrido el tiempo de activación, se procedió a la purificación en placa de cada una de las moléculas, empleando sistemas de disolvente hexano: acetato de etilo (60:40 ó 80:20), una vez purificadas se procedió a la caracterización de las mismas por medio de Espectrometría de masas por Impacto electrónico (EMIE) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para ¹H y ¹³C respectivamente.

Al respecto es apropiado mencionar que la investigación sobre los sistemas 1,4 DHP es de actual interés debido a sus excepcionales propiedades como bloqueadores de los canales de calcio, debiéndose resaltar que la sustitución sobre el anillo aromático de las 1,4 DHP ha sido ampliamente estudiada,^{7, 10, 11} por lo cual se piensa que la serie de 3,4-DHP'd sintetizadas puedan tener características semejantes a las 1,4-DHP.

Antecedentes

Hipertensión

La hipertensión se define como una presión arterial sistémica elevada de forma crónica. Los criterios de hipertensión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son una presión sistólica de 160mmHg ó más, o una presión diastólica de 95mmHg o más.¹²

La hipertensión es uno de los padecimientos más comunes y más graves en la actualidad. En 1993 la Secretaria de Salubridad y Asistencia (SSA) realizó una encuesta nacional en la que se estableció que el 24% de las personas sufren hipertensión. Un dato aún más alarmante es que aproximadamente el 90% de las personas que padecen hipertensión, desconocen que la padecen y por consiguiente no llevan ningún tipo de tratamiento.¹³

Las complicaciones graves de la hipertensión son las siguientes:

- Accidente vascular cerebral
- Cardiopatía (cardiomegalia y cardiopatía coronaria)
- Insuficiencia renal

En la mayoría de los pacientes no se conoce la causa de la hipertensión; sin embargo, no hay duda que la hipertensión está relacionada con factores genéticos y ambientales. La obesidad y el consumo de alcohol también contribuyen.^{12, 13}

Terapéutica de la hipertensión. El reto intelectual que representa el diagnóstico etiológico de la hipertensión arterial ofrece más interés que el esfuerzo continuado que requiere el tratamiento efectivo de una enfermedad crónica como la hipertensión. Éste debe contemplarse como un factor de riesgo vascular y tratarse junto con los demás factores de riesgo: obesidad, hiperglucemia, tabaco, hiperlipemias, entre otras. En principio, obtendrá más beneficio de un tratamiento eficaz un paciente joven que un paciente de más de 60 años. Cualquier tratamiento es correcto si se comprueba su eficacia continuada con mínimos efectos secundarios. El objetivo es alcanzar y

mantener una presión sistólica por debajo de 140 mmHg y una diastólica inferior a 90 mmHg.

Medidas generales. Si bien estas medidas pueden solucionar algunos casos de pacientes con hipertensión leve, deben considerarse coadyuvantes del tratamiento farmacológico. Entre ellas se incluyen las siguientes:

1. Evitar, en lo posible, el estrés emocional y ambiental; las técnicas de relajación no han demostrado su eficacia a largo plazo.

2. Restricción moderada de la sal de la dieta (4-6 g/día).

La restricción estricta de sodio difícilmente será mantenida largo tiempo por el paciente. Se logra mayor eficacia a largo plazo con una dieta de restricción moderada y la administración de un diurético. Sin embargo, muchos pacientes, sobre todo jóvenes, tienen una hipertensión que no es sensible a los niveles de ingesta sódica. La dieta hiposódica potencia la acción de todos los fármacos hipotensores. En caso de sobrepeso, se requiere además una dieta hipocalórica. Muchos obesos obtendrán descensos tensionales significativos sólo con reducir el peso. Del mismo modo, deben tratarse los trastornos del metabolismo lipídico. Reduciendo la ingesta de colesterol y de grasas saturadas pueden disminuirse las complicaciones arterioscleróticas. Además, la ingesta alcohólica debe ser inferior a 30 g/día.

3. El ejercicio regular moderado, 3-5 veces por semana, está indicado dentro de los límites del estado cardiovascular del paciente. La inactividad es un factor de riesgo cardiovascular. El ejercicio isotónico es mejor que el isométrico, ya que éste puede inducir ascensos tensionales.

4. Reducir los demás factores de riesgo. Es importante que el paciente hipertenso se abstenga de fumar, ya que es un factor multiplicador del riesgo, puede desencadenar la fase maligna de la hipertensión y acelera la ateromatosis.

Actualmente existen una gran cantidad de fármacos empleados para el tratamiento en la hipertensión arterial; conocidos como fármacos hipotensores, algunos de estos fármacos se pueden observar en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Fármacos empleados en el tratamiento de hipertensión arterial ¹⁴			
Acción	Fármacos	Dosis (mg/día)	Administración
Diuréticos	Amilorida	5-10	Oral
	Bendroflumetiazida	2,5-5	Oral
	Bumetanida	0,5-5	Oral y parenteral
	Clortalidona	12,5-50	Oral
	Espironolactona	25-100	Oral
	Furosemida	20-320	Oral y parenteral
	Hidroclorotiazida	12,5-50	Oral
	Indapamida	2,5-5	Oral
Bloqueadores betadrenérgicos	Atenolol	25-200	Oral
	Bisoprolol	5-20	Oral
	Betaxolol	5-40	Oral
	Carteolol	2,5-20	Oral
	Metoprolol	50-200	Oral
	Nadolol	40-240	Oral
	Oxprenolol	30-240	Oral
	Propranolol	30-240	Oral
	Timolol	20-40	Oral
Bloqueadores alfa y beta	Labetalol	200-2.400	Oral y parenteral
	Carredilol	25-100	Oral
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina	Benazepril	10-40	Oral
	Captopril	12,5-150	Oral
	Fosinopril	10-40	Oral
	Lisinopril	5-40	Oral
	Perindopril	2-16	Oral
	Quinapril	5-80	Oral

Antagonistas del calcio	Amlodipino	2,5-10	Oral
	Diltiazem	60-360	Oral
	Felodipino	5-20	Oral
	Lacidipino	2-4	Oral
	Nicardipino	60-120	Oral
	Nifedipino	30-120	Oral
Vasodilatadores	Hidralazina	50-300	Oral y parenteral
	Minoxidilo	2,5-80	Oral
Bloqueadores alfadrenérgicos	Prazosín	1-20	Oral
	Doxazosina	1-16	Oral
Agonistas alfa centrales	Clonidina	0,1-1,2	Oral
	Metildopa	250-3.000	Oral

Sin embargo, en el presente trabajo se relaciona de manera muy importante a los fármacos antagonistas de los canales de calcio; los fármacos antagonistas de los canales de calcio son un conjunto de fármacos caracterizados por disminuir el calcio intracelular al inhibir, sobre todo, sus canales lentos. Este efecto en la fibra muscular lisa arteriolar provoca vasodilatación, pero primero se debe de considerar que son los canales de calcio, cual es su función y así comprender de una mejor manera como es que actúan este tipo de fármacos.³

Canales de Calcio

El calcio desempeña una función única, ya que actúa como un mensajero intracelular, se enlaza a proteínas sensoras y dispara procesos celulares, tales como contracción muscular, secreción de neurotransmisores, actividad neuronal, la modulación de la excitabilidad de la membrana, expresión genética, entre otras, es un activador de varias enzimas, puede actuar como un catión libre o después de la formación de un complejo con algunas macromoléculas. (Figura 2)¹⁵

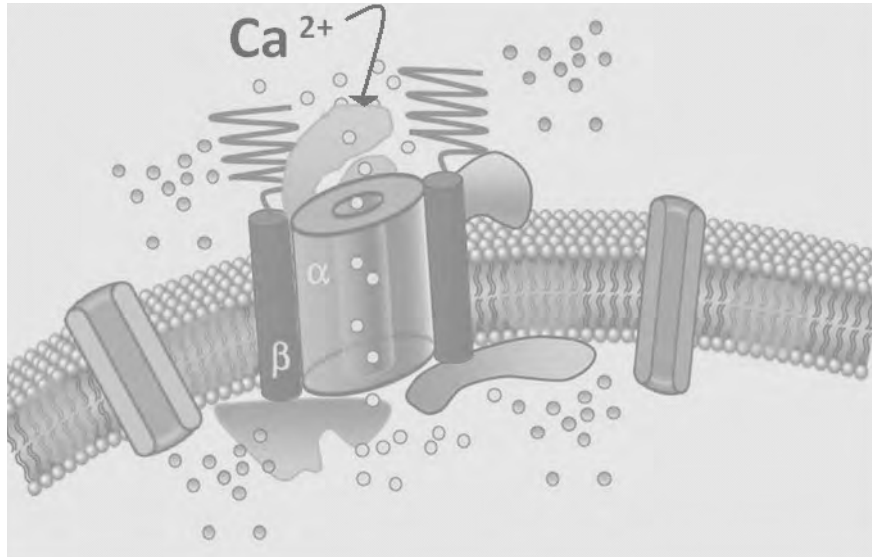


Figura 2. Canales de calcio ¹⁶

La vía más importante para la entrada de Ca^{2+} en las células excitables (células musculares, neuronas y células de glándulas neuroendocrinas) son los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. Al abrirse, permiten el flujo selectivo de iones Ca^{2+} a través del poro del canal, iniciándose una variedad de procesos celulares.

Existen tres clasificaciones de los canales de calcio dependientes de voltaje; la primera clasificación se basó en los perfiles farmacológicos y electro fisiológicos, describiéndose seis tipos funcionales de canales de Ca^{2+} denominados T, L, N, P, Q y R

La segunda clasificación se desarrolló en 1980 y se basó en la clonación de tipos de canales individuales que codifican cDNAs.¹⁶

La tercera clasificación, es la más utilizada y se basa en el intervalo de voltaje necesario para su activación, los activados a voltaje alto (HVA) y los activados a bajo voltaje (LVA).^{17, 18} Dentro de los canales de calcio activados a voltaje alto se encuentran los L, N, P, Q y R y los activados a voltaje bajo los tipo T.¹⁹

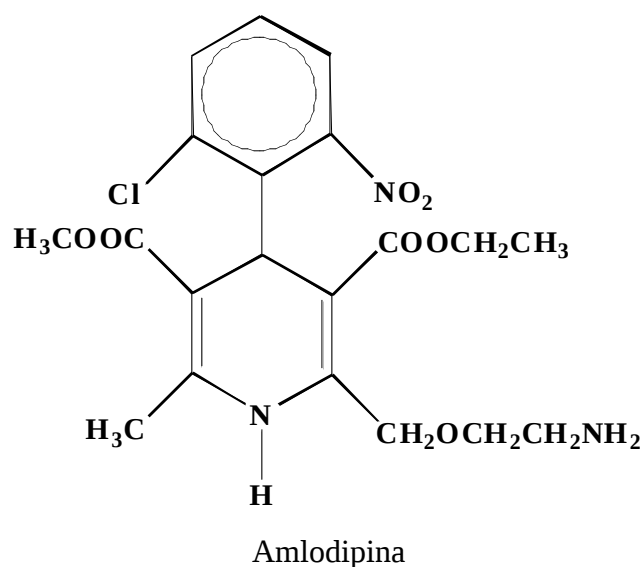
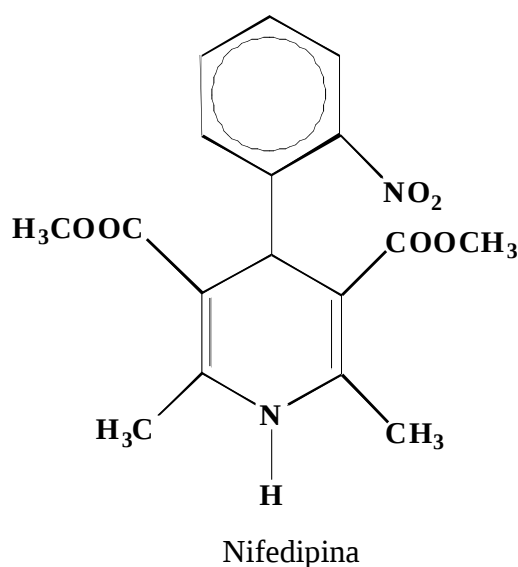
Antagonistas de los canales de calcio (aCA)

En 1962, Hass y Hartfelder observaron que el verapamilo, un derivado del espasmolítico papaverina, poseía efectos vasodilatadores coronarios y efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos. La nitroglicerina, sin embargo, otro potente vasodilatador coronario, carecía de esos efectos cardíacos.

En 1967, Fleckenstein sugirió que dichos efectos se debían a la inhibición del proceso de acoplamiento excitación-contracción, como consecuencia de la reducción de la entrada de Ca^{2+} desde el exterior hacia el interior del miocito cardíaco, a través de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje.²⁰

Fleckenstein en 1982, introdujo el término antagonistas de calcio para describir la acción de los fármacos que bloquean específicamente el acoplamiento de la excitación contracción, dependiente de calcio.

El término antagonistas de calcio se suele aplicar a fármacos que bloquean la entrada de Ca^{2+} al impedir la apertura de los canales de calcio tipo L y T regulados por voltaje y que a su vez poseen estructuras químicas muy diversas (**Figura 3**).^{20, 21}



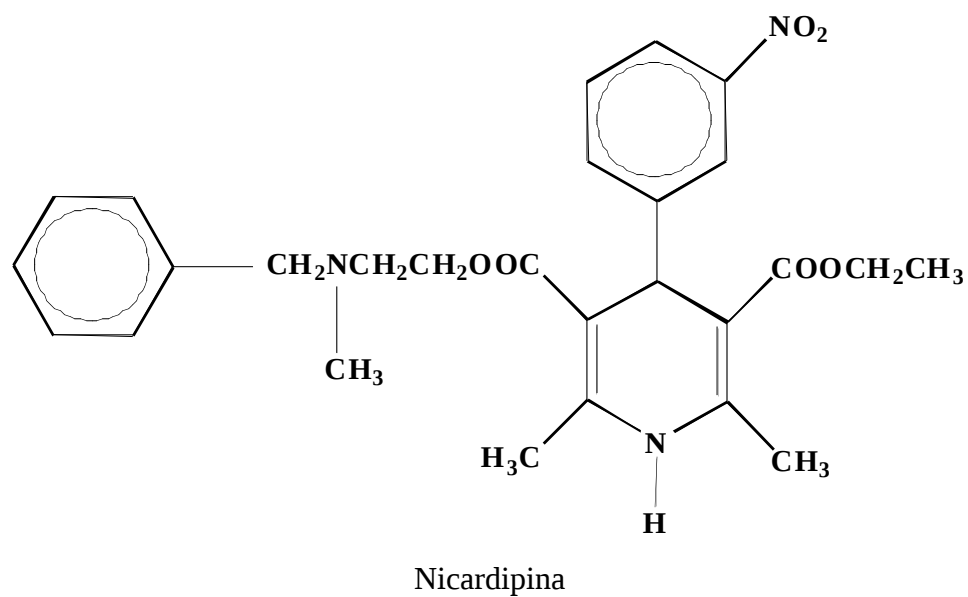
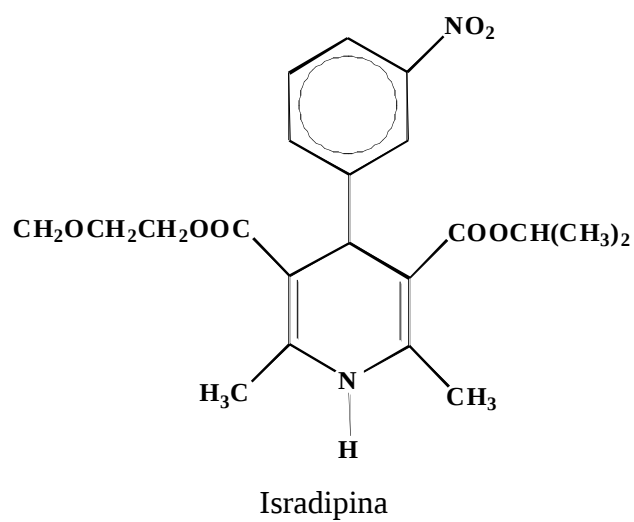
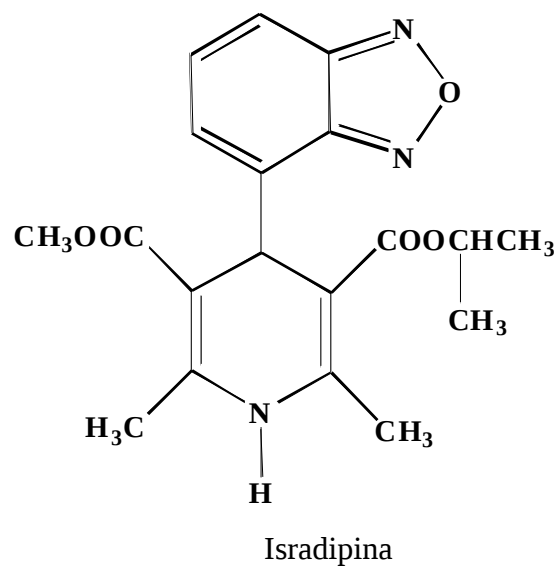
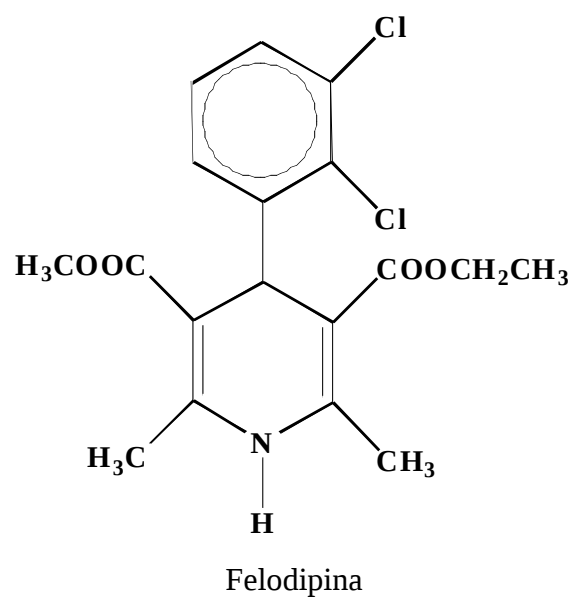
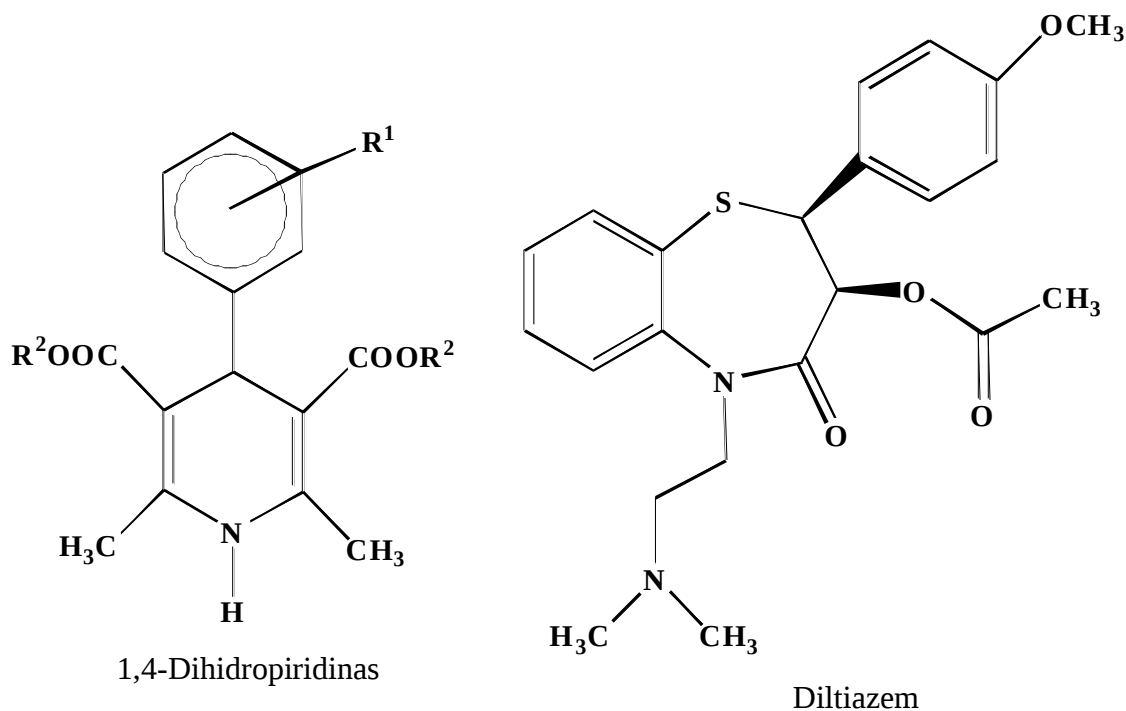


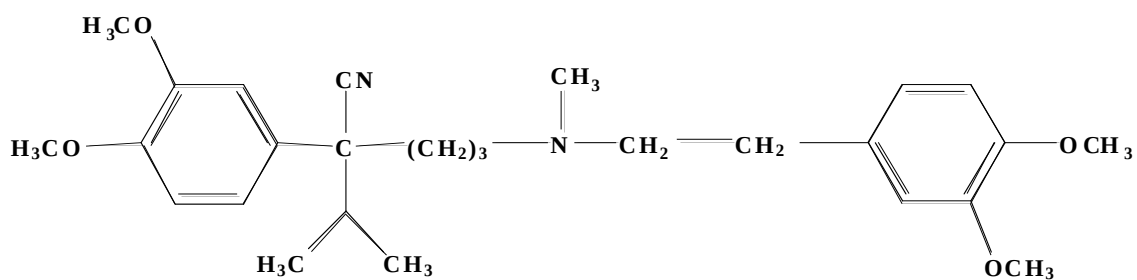
Figura 3. Fármacos bloqueadores de los canales de calcio²⁰

Desde un punto de vista terapéutico, el diseño de *bloqueadores* de los canales de calcio ha adquirido una enorme importancia por su utilidad potencial como fármacos *anti arrítmicos*, en la regulación del ritmo de la contracción cardíaca, *hipotensores*, por su capacidad para relajar el músculo cardíaco y la fibra lisa de los vasos sanguíneos y *antianginosos*, por su capacidad para contrarrestar la isquemia coronaria asociada a la angina de pecho.

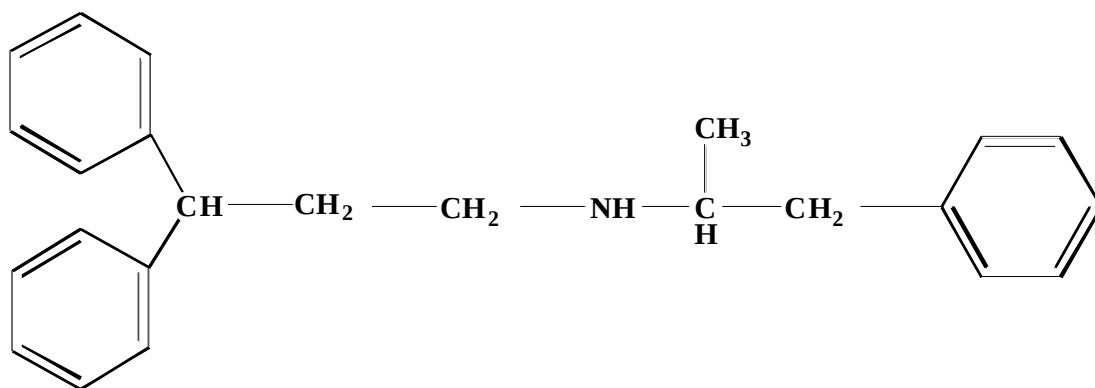
De acuerdo con la clasificación de la OMS (1985), los bloqueadores de los canales de iones calcio pueden agruparse en cuatro familias estructurales:¹⁰

- 1) 1,4-Dihidropiridinas (1,4-DHP), cuyo cabeza de serie es la *nifedipina*.
- 2) Fenilalquilaminas, representadas por el *verampamilo*.
- 3) Benzotiazepinas, cuyo fármaco más representativo es el *diltiazem*.
- 4) Difenilmetilalquilaminas, representadas por la *prenilamina* y por la *flunarizina*.(Figura 4)

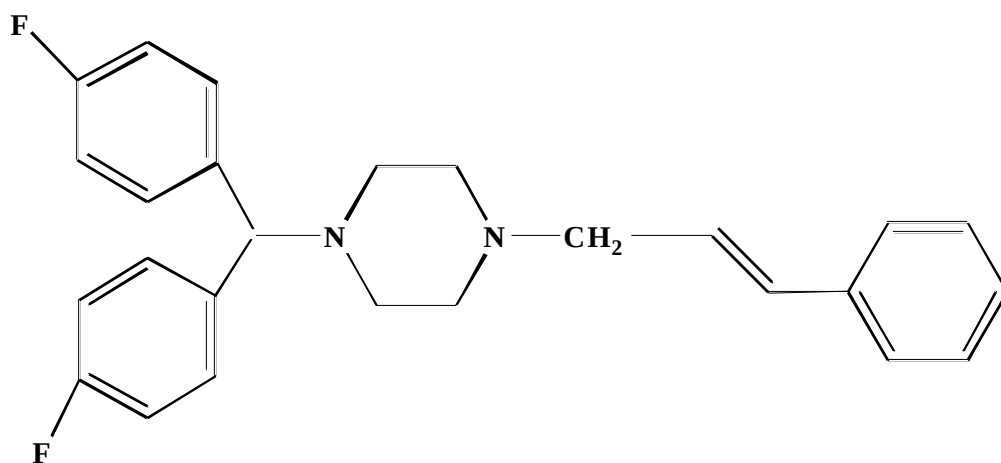




Verapamilo



Prenilamina



Flunarizina

Figura 4. Estructuras químicas de fármacos bloqueadores de los canales de calcio según la OMS ¹⁰

La clasificación estructural indicada se ha llevado a cabo atendiendo a las evidencias observadas en relación con las distintas zonas de unión con los canales mostrados por cada una de las dichas familia. Por otra parte, también se observan diferencias notables a nivel farmacológico. Así las dihidropiridinas son selectivas frente a la musculatura lisa vascular, cuyo tono también está regulado por los iones calcio, por lo que se emplean como hipotensores. Por otra parte, las benzotiazepinas y las fenilalquilaminas actúan preferentemente a nivel de la fibra del miocardio y se emplean como fármacos antiagregantes.

En el presente trabajo, se hablará específicamente de las 1,4-DHP, debido a su semejanza estructural con los compuestos obtenidos experimentalmente (4-aril sustituido-5-alcoxi carbonil-6-metil-3,4-dihidropiridonas); a las cuales denominaremos 3,4-dihidropiridonas (3,4-DHP'd).

La relación estructura-actividad en la serie de las 1,4-dihidropiridinas comparadas con las 3,4-DHP'd se pueden observar en la **Figura 5**. Son destacables la presencia de grupos atrayentes de electrones sobre el anillo aromático, un grupo éster en la posición 3 del sistema de dihidropiridina y la necesidad de que el átomo de nitrógeno de la posición 1 no esté sustituido; así, si se observa la estructura de las 3,4-DHP'd; se dice que tal vez estas puedan tener el mismo efecto farmacológico que las 1,4-DHP.

10, 22

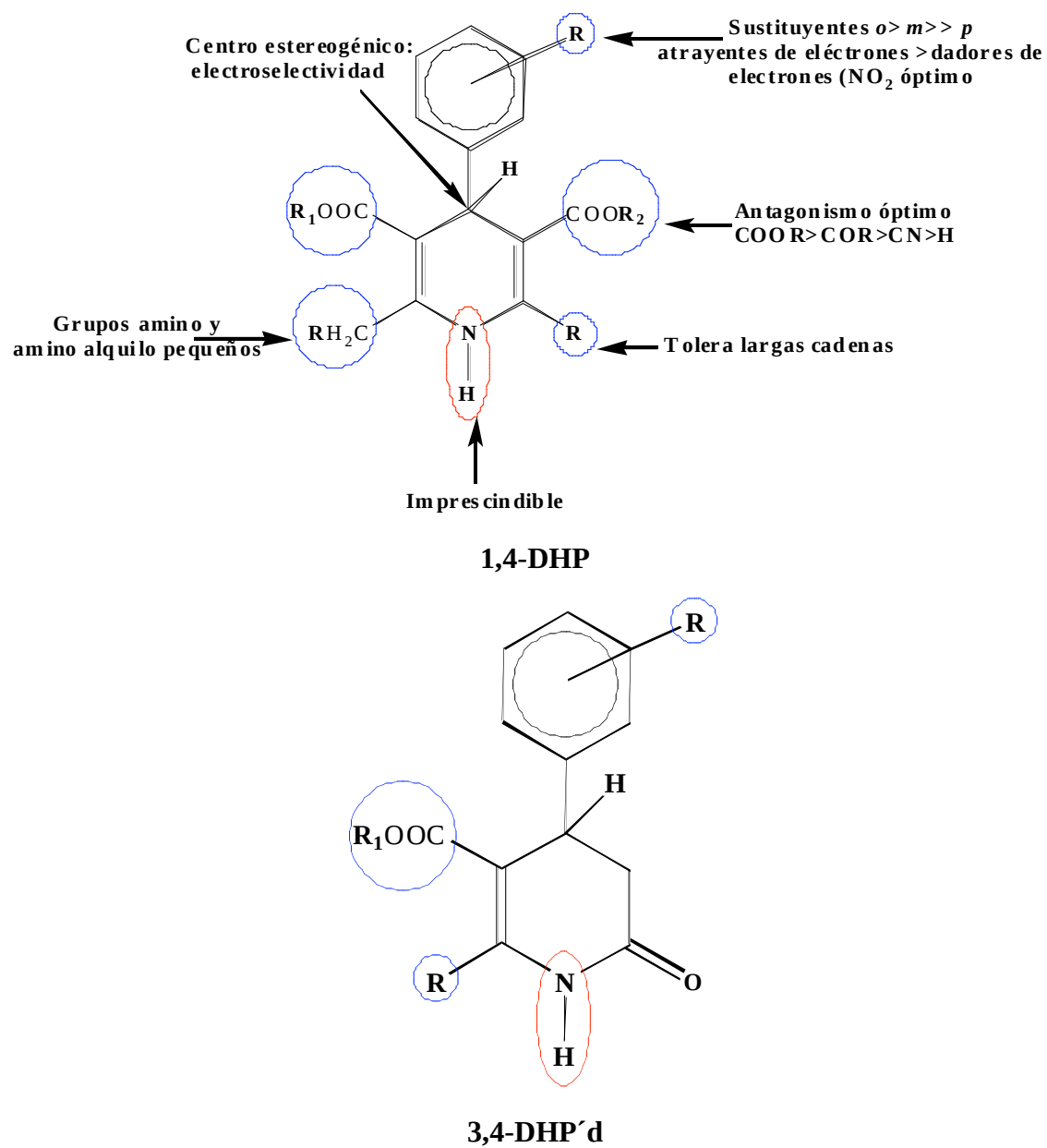


Figura 5. Comparación estructural de las 1,4-DHP y las 3,4-DHP'd ^{10, 20}

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 del medio ambiente; a este respecto, a partir de los años 60`s, se han implementado una serie de leyes relacionadas a la protección del mismo. ¹⁶ (**Tabla 2**)

Tabla 2. Algunas Leyes creadas para la protección del medio ambiente ¹⁶		
Año	Decreto	Observaciones
1970	Ley del aire limpio	Relacionada a la regulación y la emisión de contaminantes a la atmosfera.
1972	Ley del agua limpia	Establece programas de subvenciones para la construcción de plantas de tratamiento de agua residuales, regula y aplica la ley del vertido de contaminantes sobre las aguas en los Estados Unidos.
	Ley federal de insecticidas, fungicidas y rodenticidas	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.
1976	Ley sobre el 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.
1980	Ley sobre la respuesta, compensación y responsabilidad general del medio ambiente	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.
1990	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.

La ley de Prevención de la Contaminación instituyó una política a nivel nacional en los Estados Unidos de América para la prevención o reducción de la contaminación en la fuente productora, cuando ello es factible. Asimismo, dicha ley proporcionó la oportunidad de ir más allá de los programas tradicionales de la EPA (Environmental Prevention Agency) al idear estrategias creativas para proteger la salud humana y al medio ambiente.

Poco después de haberse aprobado la ley de prevención de la Contaminación en 1990, la oficina de prevención de la contaminación y sustancias tóxicas de la EPA (Office of Pollution Prevention and Toxics, OPPT), empezó a explorar la idea de desarrollar productos y procesos químicos nuevos o mejorar a los ya existentes para reducir el peligro a la salud humana y al medio ambiente. Así, en 1991, la OPPT puso en marcha el programa moderno de subvenciones a la Investigación “Rutas Sintéticas, Alternativas para la Prevención de la Contaminación”. Es así como nace el concepto de la **Química Verde** (*Green Chemistry*):

La química verde es el uso de la química para prevenir la contaminación. En particular, es el diseño de productos o procesos que reducen o eliminan el uso o la producción de sustancias peligrosas.

Al ofrecer alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos actuales cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, la química verde promueve la prevención de la contaminación a nivel molecular.^{1, 23}

Las tecnologías de química verde pueden ser clasificadas en una o más de las tres aéreas de enfoque:

- ⤴ La utilización de rutas sintéticas alternativas basadas en química verde
- ⤴ La utilización de condiciones de reacción alternativas basadas en química verde.
- ⤴ El diseño de sustancias químicas que sean, por ejemplo, menos tóxicas que las disponibles actualmente o inherentemente más seguras con respecto a su potencial de accidentes.

La química verde representa una vía sumamente efectiva en la prevención de la contaminación mediante la puesta en práctica de soluciones científicas innovadoras para resolver problemas ambientales reales a través de programas voluntarios de colaboración. Este método innovador de prevención de la contaminación a través del diseño ambientalmente compatible de productos y procesos químicos, representa el enfoque central del Programa de la química verde.

La meta del programa de la química verde de la EPA es promover la investigación, el desarrollo y la puesta en práctica de tecnologías químicas innovadoras que posean buenos fundamentos, tanto científicos como económicos. Para alcanzar sus metas el Programa de química verde otorga reconocimiento y apoyo a tecnologías químicas que reducen o eliminan el uso o producción de sustancias peligrosas en el diseño, preparación y utilización de sustancias y procesos químicos. En particular, el Programa de la química verde apoya la investigación básica en el área de química de mayor compatibilidad ambiental, así como toda una variedad de actividades educativas, iniciativas internacionales, congresos, conferencias y herramientas de química verde. El programa está integrado de cuatro áreas que incluyen la investigación en química verde, el Certamen Presidencial sobre química verde, educación en química verde y programas científicos de extensión en los Estados Unidos de América.²³

Principios básicos de la Química Verde. Son los desarrollados por Anastas y Warner,¹ 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

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 diseñaran de manera que mantengan su eficiencia y baja toxicidad.
5. Evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en este 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.
9. Considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivos posible y de preferencia de origen natural.
10. Los productos químicos se diseñaran 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.

Investigación en química verde. En 1992 la EPA otorgó seis subvenciones para financiar proyectos de investigación básica en los cuales se consideraba el impacto del diseño de síntesis química en la salud humana y en el medio ambiente.

En 1992 y 1994, la OPPT y la Oficina de Investigación y Desarrollo de la EPA, respectivamente, firmaron un Memorándum de Acuerdo con la Fundación Nacional de la Ciencia (*National Science Foundation*, NSF) para financiar conjuntamente la investigación en química verde. Estas actividades fueron el inicio del establecimiento de una serie de oportunidades de investigación que, hasta la fecha, han implicado el otorgamiento de decenas de millones de dólares en subvenciones para la investigación básica en química verde. Estas oportunidades abarcan a cierto número de asociaciones entre industrias, universidades y el gobierno. Además, el Programa sobre Investigación para la Innovación de la Pequeña Empresa (*Small Business Innovation Research*, SBIR) de la EPA incluye el tema de química verde en su convocatoria para subvenciones, al igual que la convocatoria de la EPA y NSF sobre el tema “Tecnología para un medio ambiente sustentable” que se abre cada 1 -2 años.^{15,23}

Avances en el desarrollo de la química verde en México. En México se han realizado diversas actividades para el desarrollo de tecnología, así como para la optimización de procesos mediante el uso de sustancias químicas amigables con el ambiente, tanto por instituciones de investigación públicas o privadas, motivadas principalmente por incentivos económicos a través de los programas del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

En el sector industrial también se han desarrollado programas para la mejora de procesos o sustitución de sustancias peligrosas, con la finalidad de reducir la generación de residuos peligrosos, mejorar el rendimiento de los procesos, y eliminar gastos por el manejo de residuos y optimizar el consumo de materias primas.²⁴

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 materiales, lo anterior de acuerdo al código de conducta de la ASC:

“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”

Esta preocupación por las cuestiones del medio ambiente 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 dentro de otras actividades importantes. 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.¹⁶

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, siendo algunos de los casos principales los siguientes:^{25,}

26

- Realizar reacciones en ausencia de disolventes
- Utilizar fuentes alternas de activación (microondas, infrarrojo, ultrasonido, ultravioleta).
- Emplear materiales sólidos como medios de reacción (alúmina, sílice, celita, zeolitas y arcillas).

Así mismo, se han venido desarrollando nuevos métodos de síntesis amigables con el medio ambiente y al 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, se resalta el caso de los disolventes, ya que éstos comúnmente se utilizan en forma cuantiosa como medios de reacción; y es así que han surgido como aspectos relevante su empleo mínimo y, de ser posible, omitirlo.²⁷

Así, 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,^{28,29} infrarrojo y ultrasonido.³⁰

Entre los aspectos ponderables para recurrir a nuevas fuentes de energía resaltan los siguientes:¹⁶

- ✧ No se requiere disolvente
- ✧ Generalmente, las condiciones son más suaves
- ✧ En la mayoría de los casos, los tiempos de reacción son más cortos
- ✧ Suelen presentarse mejores rendimientos
- ✧ Las reacciones, regularmente resultan ser limpias

Infrarrojo

La radiación infrarroja es una emisión que se localiza en el espectro electromagnético entre la radiación visible y la energía de microondas. La acción primaria de la radiación infrarroja es el calor o radiación térmica. Tradicionalmente, el intervalo de la radiación infrarroja se divide en tres regiones:³¹

- ✧ 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 $\lambda = 3 \times 10^{-6}$ a 3×10^{-7} m

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 al microondas. (**Figura 6**)

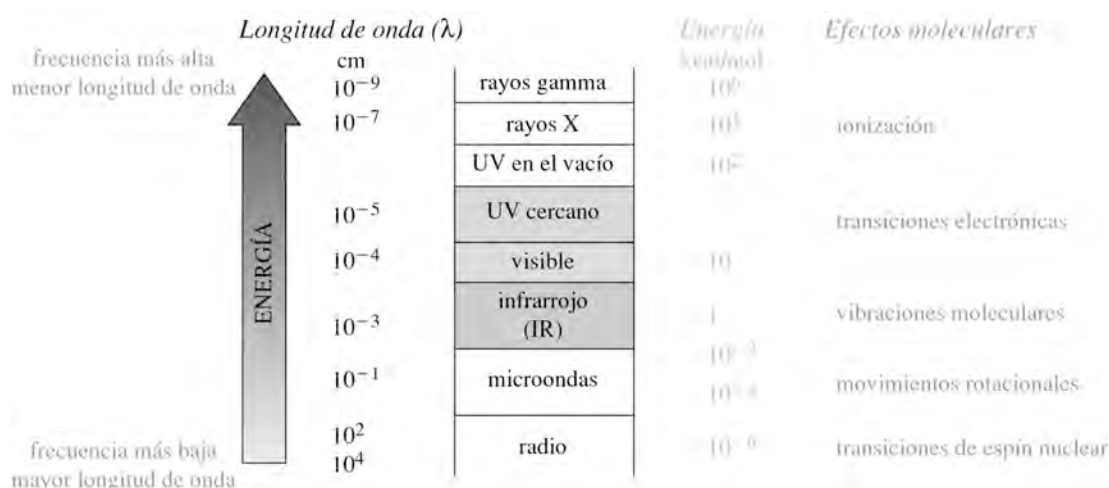


Figura 6. Espectro electromagnético ³²

Es conveniente aclarar que existe de manera comercial, equipos especializados de microondas y ultrasonido para llevar a cabo transformaciones orgánicas; sin embargo, los trabajos publicados que utilizan irradiación infrarroja como fuente de activación no describen a ningún equipo específico para llevar a cabo las reacciones químicas, por ende, dadas las necesidades de trabajo y al no existir en el mercado este tipo de equipo, recientemente se diseñó y construyó un reactor (**Figura 7 y 8**)³³, teniendo como base un equipo casero de microondas (con el magnetrón dañado), en el cuál 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. La utilidad del equipo ha sido finalmente valida, mediante una serie de reacciones recientemente publicadas, que implican irradiación infrarroja como fuente de activación.^{16, 34, 35, 36}

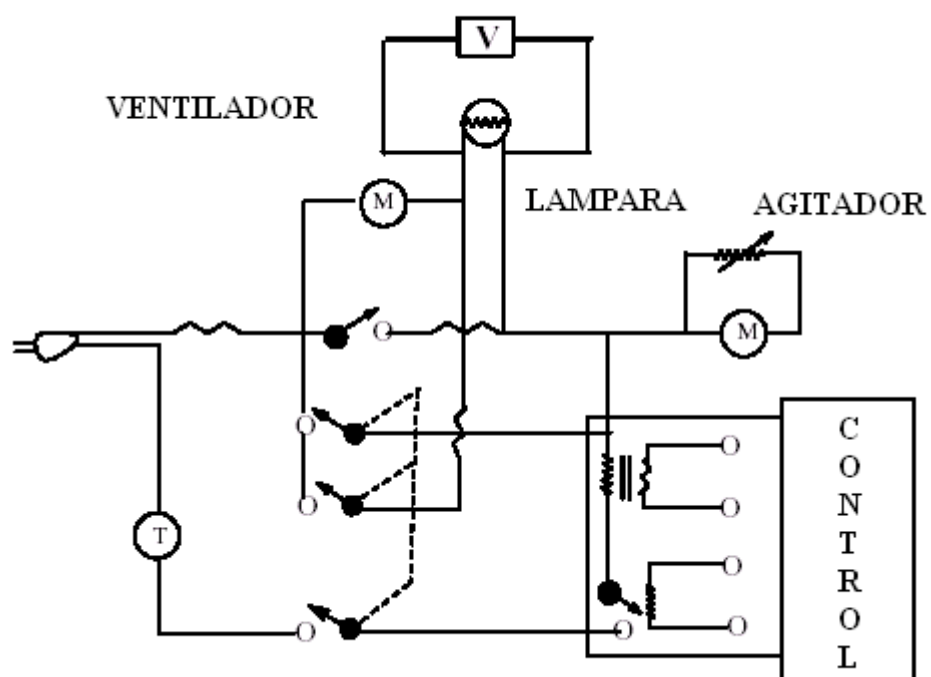


Figura 7. Diagrama electro-mecánico del reactor de radiación infrarroja ³³



APAGADO



ENCENDIDO

Figura 8. Dos vistas del reactor de irradiación infrarroja ³³

Aplicaciones de la radiación infrarrojo. En la actualidad se reportan un gran número de reacciones empleando irradiación de infrarrojo, algunos ejemplos de estas reacciones se presentan a continuación.

La síntesis de 1, 3, 5-trioxanos a partir de aldehídos³⁴ la cual es realizadas en tiempos de reacción cortos (**Figura 9 y Tabla 3**)

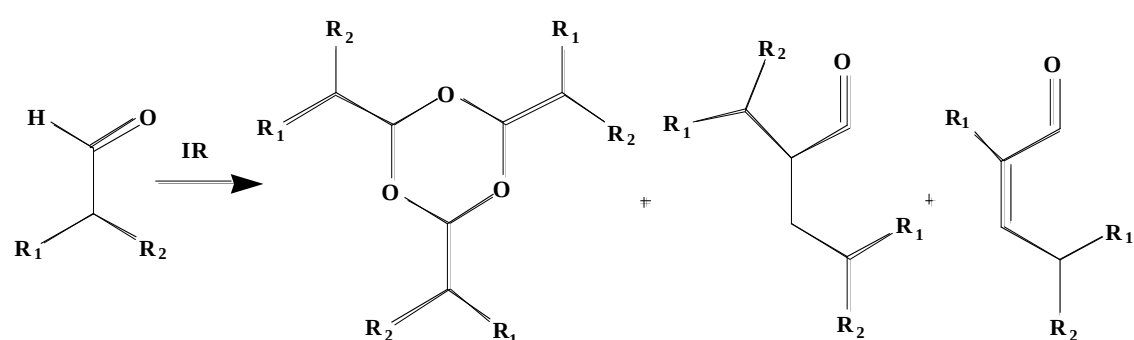


Figura 9. Síntesis de 1, 3, 5-trioxanos a partir de aldehídos

Tabla 3. Rendimiento correspondiente a los compuestos de la figura 9				
Compuesto	R1	R2	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	Me	Me	0.5	90
2	H	Et	8.0	70
3	H	<i>i</i> -Pir	7.0	60
4	Me	<i>p</i> - <i>t</i> BuC ₆ H ₄ CH ₂	24.0	58

Se han llevado a cabo otras reacciones importantes como la de Biginelli en la cual se obtienen 1,3-dihidropirimidinas al utilizar benzaldehídos, urea y acetoacetato de etilo, en aproximadamente 4 horas.³⁵ (**Figura 10 y Tabla 4**)

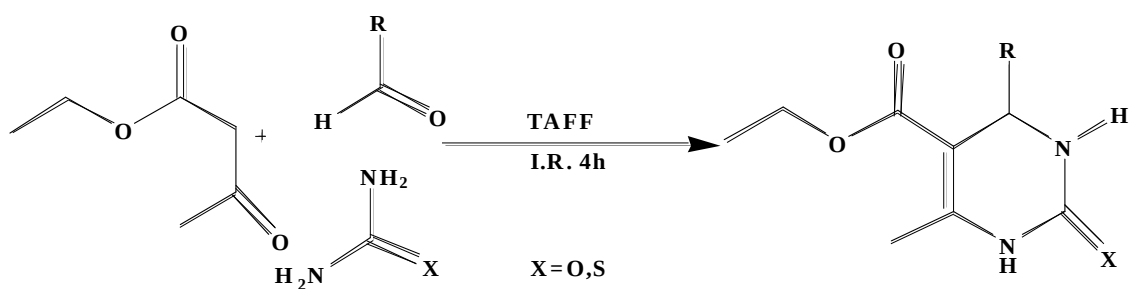


Figura 10. Obtención de 1, 3 dihidropirimidinas

Tabla 4. Rendimiento correspondiente a los compuestos de la figura 10	
DHPM R/X	Rendimiento (%)
Me/S	45
Me/O	60
C ₆ H ₅ /O	55
C ₆ H ₅ /S	45
α -Naf/O	50
C ₂ H ₈ /O	50
o-Cl C ₆ H ₄ /O	60
o-Cl C ₆ H ₄ /O	50

Así mismo, se han publicado diversos casos que ilustran la condensación de Knoevenagel, entre los que resaltan la síntesis de bencildenmalonatos de dietilo **(a)** ³⁷, malonitrilos **(b)** ³⁸ y ácidos bencildenbarbitúricos **(c)** ³⁹ (**Figura 11**)

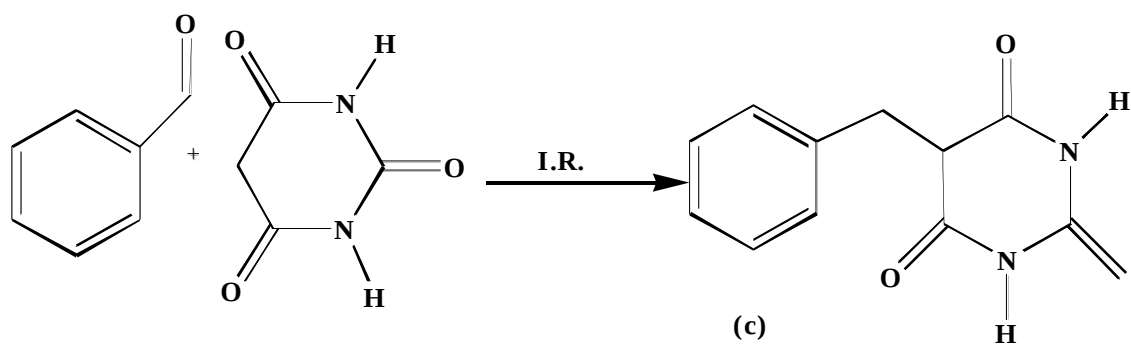
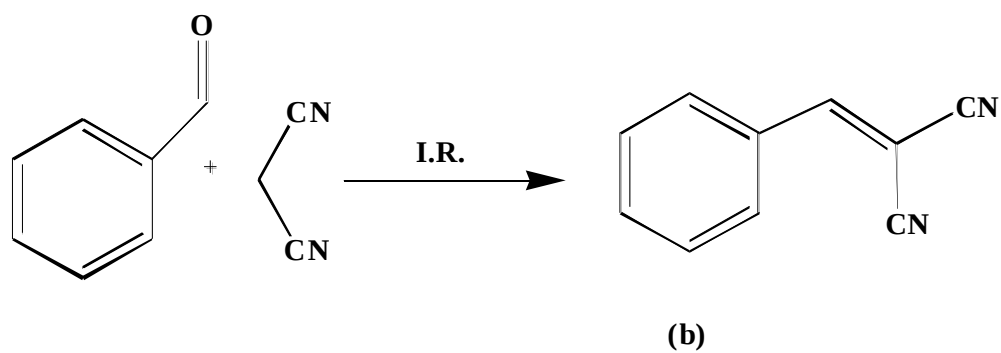
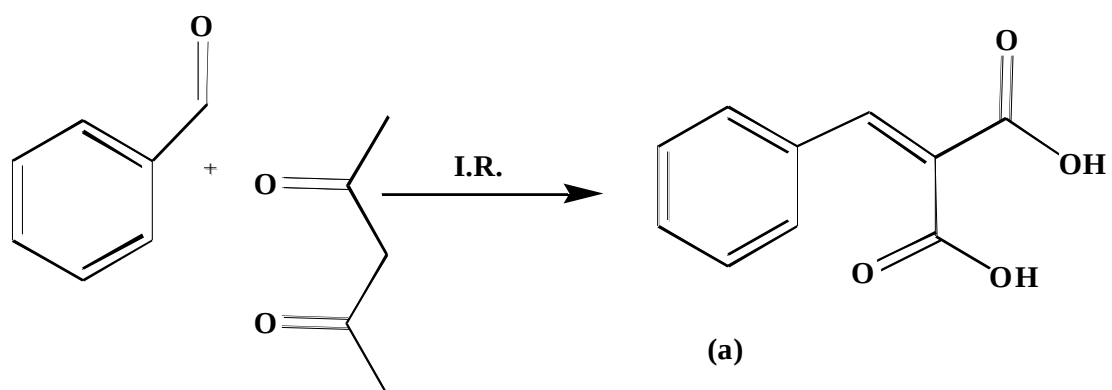


Figura 11. Síntesis de bencildenmalonatos de dietilo (a), malonitrilos (b) y ácidos bencildenbarbituricos (c) ⁴⁰

Hipótesis

La búsqueda sobre las propiedades excepcionales como antagonistas de calcio de las 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP) ha sido ampliamente estudiada, principalmente por el importante efecto que algunos sustituyentes presentan sobre su actividad farmacológica.⁹ Por otro lado, se tiene conocimiento en la actualidad de la Química Verde y del uso de la irradiación infrarroja como fuente de activación alterna a la térmica. En consecuencia:

“Si se emplea irradiación infrarroja, como método para activar sustratos y reactivos para activar la formación de moléculas semejantes a las 1,4-DHP y además no se utiliza disolvente, entonces se podrá generar un método nuevo de síntesis de esta clase de moléculas, en condiciones amigables al medio ambiente”

Objetivos

Objetivo general:

- ◆ Sintetizar una serie de ésteres de Meldrum (1,4-DHP'd) en ausencia de disolvente y utilizando irradiación infrarroja para activar las reacciones contribuyendo de esta manera al acervo de la química verde.

Objetivos particulares:

- ◆ Sintetizar los compuestos propuestos, utilizando benzaldehído monosustituido en presencia de ácido de Meldrum
- ◆ Emplear irradiación infrarroja como medio de activación
- ◆ Realizar las diferentes transformaciones en ausencia de disolvente
- ◆ Identificar los productos obtenidos por medio de RMN (^{13}C , ^1H) y EMIE
- ◆ Contribuir al acervo de la Química Verde

Procedimiento Experimental

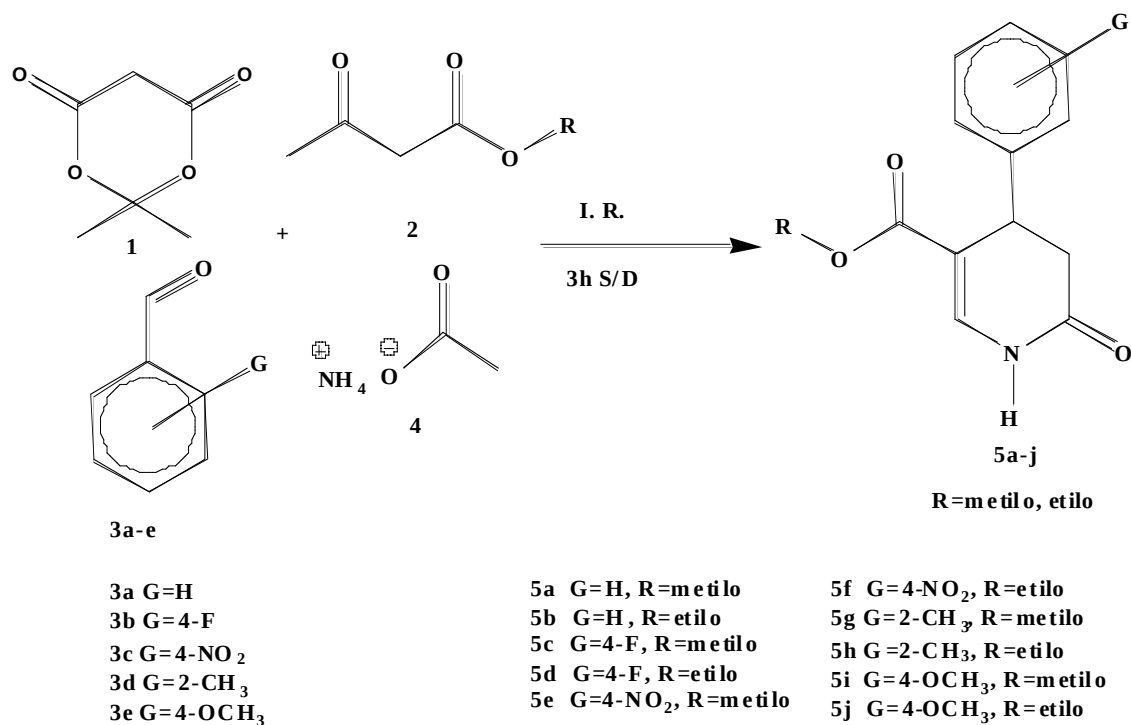
Materiales químicos.

Los reactivos: benzaldehído, *o*-metilbenzaldehído, *p*-nitrobenzaldehído, *p*-fluorobenzaldehído, *p*-anisaldehído utilizados fueron de la marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previo tratamiento, el ácido de Meldrum fue sintetizado en el Laboratorio L-122 de Química Orgánica, FES Cuautitlán, Campo 1, UNAM. (**Anexo 1**). Los disolventes etanol, acetona, acetato de etilo y *n*-hexano, fueron utilizados sin tratamiento alguno. La radiación infrarroja empleada como fuente de activación de las reacciones, fue generada mediante una lámpara de tipo industrial marca Osram 250W/125V acoplada a un reactor.³³ El seguimiento de las reacciones, así como la purificación del producto final se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina utilizando aluminofolios con gel de sílice 60 F₂₅₄, utilizando como fase móvil el sistema *n*-hexano: acetato de etilo (80:20 ó 60:40); el revelado de éstas se llevó a cabo por diferentes métodos: luz ultravioleta (UV), con una lámpara UVP (modelo UVLS-24) y con vapores de yodo. Los productos se caracterizaron por métodos espectroscópicos: Resonancia magnética nuclear (RMN ¹³C, ¹H) y Espectrometría de Masas (EMIE); los espectros de RMN ¹³C, ¹H fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 200, a 200 MHz para ¹H y a 50 MHz para ¹³C, en disolución de Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) usando Tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas MStation MJS-700 JEOL (con potencial de ionización de 70Ev). Los puntos de fusión, sin corregir, se determinaron en un aparato Fisher Johns de la marca Fisher Scientific.

Procedimiento general para la preparación de los productos 5a–5j.

Como se puede observar en la **Figura 12**, se emplea una mezcla de ácido de Meldrum (**1**), acetoacetato de etilo o metilo (**2**), benzaldehído monosustituido (**3**) y acetato de amonio (**4**) en proporciones equivalentes (1 mmol c/u); la mezcla se realiza en un matraz bola de 50 ml, la cual es posteriormente activada por medio de un reactor de irradiación de infrarrojo³³ durante 3 horas.

El seguimiento de la reacción se efectúa mediante *ccf*, empleando como eluyente una mezcla de disolventes (80:20 ó 60:40 *n*-hexano: acetato de etilo).⁴¹



I.R.: Irradiación infrarroja, S/D: Sin disolvente

Figura 12. Procedimiento Experimental

Concluido el tiempo, se determinó la solubilidad del nuevo compuesto (acetona o etanol) para proceder a la separación y purificación por cromatografía en placa preparativa empleando como eluyente una mezcla de disolventes (80:20 ó 60:40 *n*-hexano: acetato de etilo) adecuada para separar el compuesto de interés (3,4-DHPd).

Finalmente, se procede a su identificación física y espectroscópica de los productos: p. f., RMN ¹H y ¹³C, EMIE.⁹

Resultados

Las estructuras de las 3,4-DHP'd sintetizadas en el presente trabajo se muestran en la Figura 13, las cuales fueron confirmadas con los resultados obtenidos de RMN ^1H , ^{13}C así como con la EMIE.

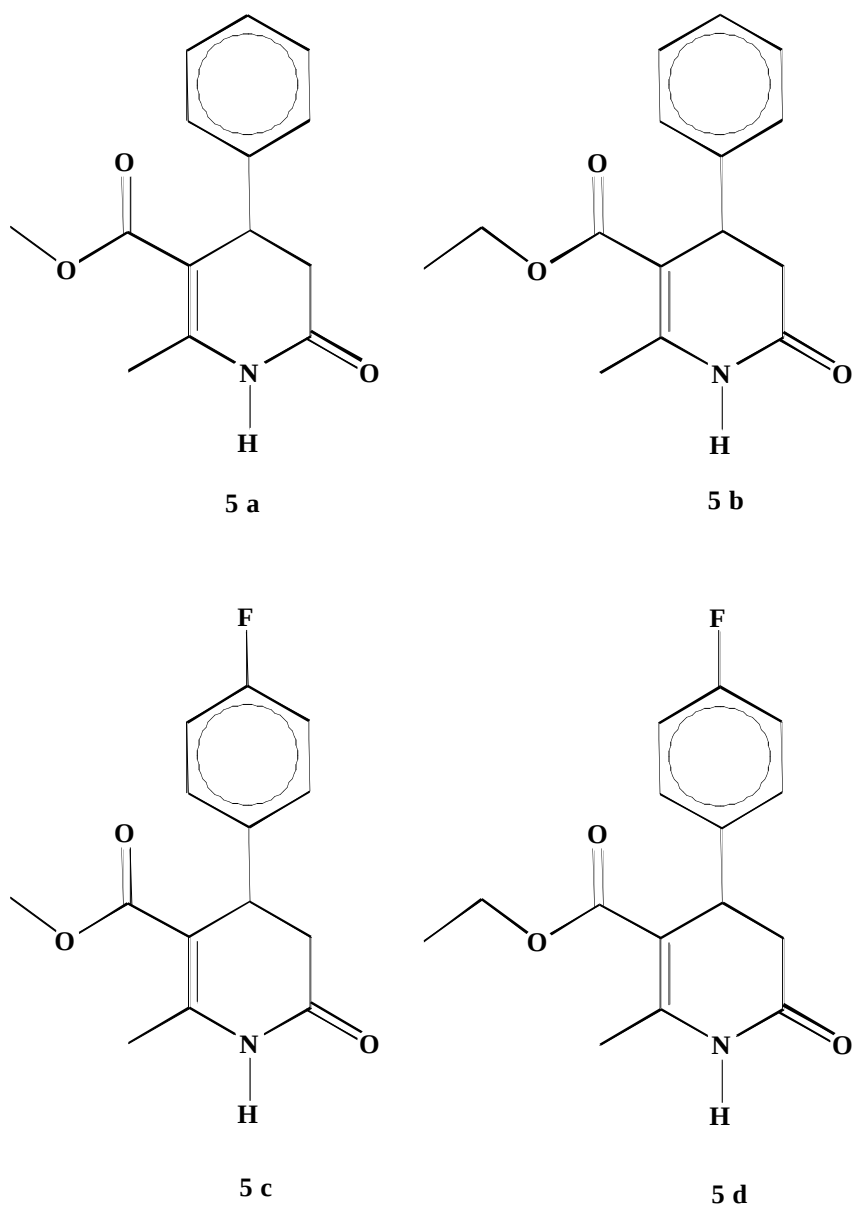
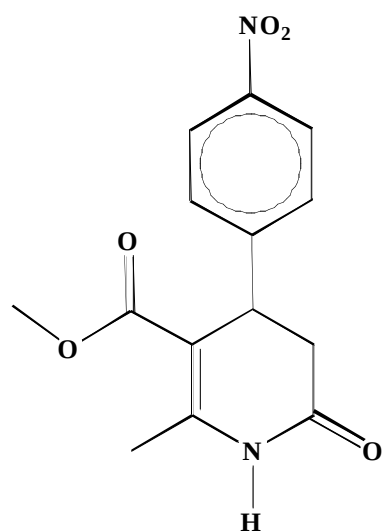
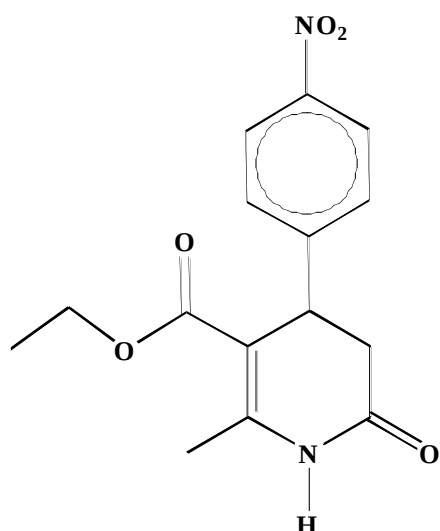


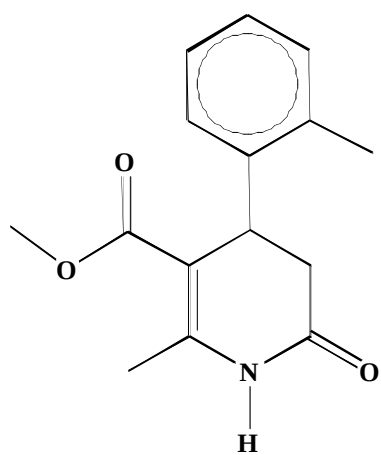
Figura 13. 3,4- DHP'd sintetizadas



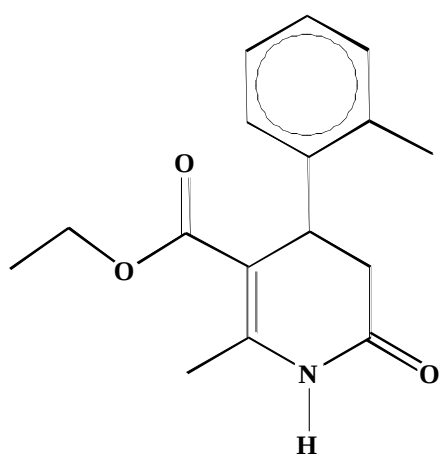
5 e



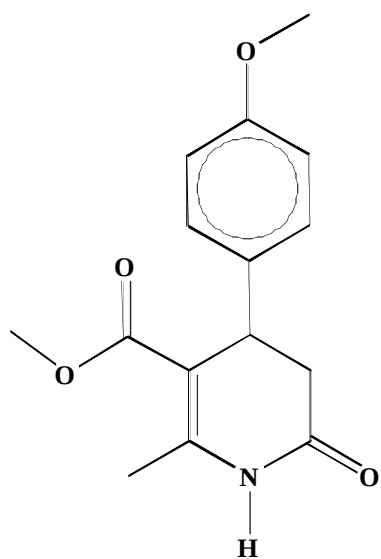
5 f



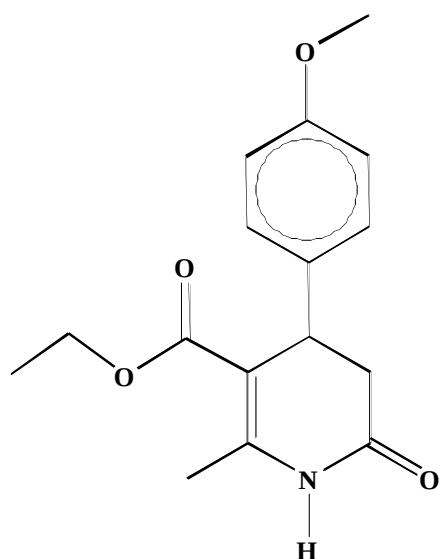
5 g



5 h



5 i



5 j

Figura 13 (continuación). 3,4- DHP'd sintetizadas

El punto de fusión es una propiedad física característica de cada sustancia, en la Tabla 5 se presentan los puntos de fusión obtenidos de cada uno de los productos sintetizados (5a-5j), así como el estado físico y el rendimiento (%) en el que se obtuvieron.

Tabla 5. Puntos de fusión y rendimiento de los productos sintetizados			
Producto	Estado físico	Punto de Fusión (°C)	Rendimiento (%)
5 a	Sólido fino, color blanco	181-185	65
5 b	Sólido fino, amarillo claro	130-133	50
5 c	Sólido fino, amarillo claro	168-171	65
5 d	Semisólido, transparente	-	60
5 e	Semisólido, viscoso, color anaranjado	-	65
5 f	Semisólido, color amarillo canario	-	50
5 g	Sólido fino, amarillo claro	170-175	60
5 h	Cristales transparentes	175-178	50
5 i	Sólido fino, color blanco	180-183	45
5 j	Sólido fino, color blanco	185-188	40

La nomenclatura es un conjunto de reglas que se utilizan para nombrar todas aquellas combinaciones que se dan entre los elementos y los compuestos químicos. Actualmente la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, por sus siglas en inglés) es la máxima autoridad en nomenclatura, la cual se encarga de establecer las reglas correspondientes; así, en base a lo anterior, en la Tabla 6 se presenta la nomenclatura de cada una de las 3,4-DHP'd sintetizadas.⁴¹

Tabla 6. Nomenclatura de los compuestos en estudio	
Compuesto	Nomenclatura
5 a	4-fenil-5-(etanoato de metilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas
5 b	4-fenil-5-(etanoato de etilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas
5 c	4-(4-fluoro)fenil-5-(etanoato de metilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas
5 d	4-(4-fluoro)fenil-5-(etanoato de etilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas
5 e	4-(4-nitro)fenil-5-(etanoato de metilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas
5 f	4-(4-nitro)fenil-5-(etanoato de etilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas
5 g	4-(2-metil)fenil-5-(etanoato de metilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas
5 h	4-(2-metil)fenil-5-(etanoato de etilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas
5 i	4-(4-metoxi)fenil-5-(etanoato de metilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas
5 j	4-(4-metoxi)fenil-5-(etanoato de etilo)-6-metil-3,4-dihidropiridonas

La técnica espectroscópica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) representa una de las técnicas más importantes en la determinación estructural de compuestos orgánicos. Los experimentos de RMN sirven para asignar señales del esqueleto de una molécula orgánica relacionando los picos observados según el tipo de experimento que diseñemos.⁴²

A través de la realización de experimentos de RMN de ^1H y ^{13}C , se obtiene suficiente información estructural para la confirmación de una determinada estructura así como para la identificación y determinación estructural de un determinado compuesto orgánico, derivado de fuentes sintéticas o de fuentes naturales.⁴³

En las Tablas 7 y 8 se muestran resumidos los resultados de los espectros de RMN ^{13}C , ^1H correspondientes a las 3,4- DHP'd sintetizadas (5a-5j) (ver anexo 2); todos los desplazamientos químicos (δ) a que se hace referencia están consignados en partes por millón (ppm) como unidades relativas al TMS.

Tabla 7. Datos seleccionados de RMN ¹ H									
Compuesto	Desplazamiento químico (δ) en ppm, DMSO d6, 200Mhz.								
	Ar	H1	H3	H4	H7	H9	H10	H16	H17
5 a	7.22	9.93	2.94	4.28	2.33	3.54	-	-	-
5 b	7.22	9.90	2.95	4.13	2.32	3.49	1.09	-	-
5 c	7.19	9.96	2.93	4.73	2.33	4.09	-	-	-
5 d	7.14	9.94	2.91	4.12	2.32	4.01	1.09	-	-
5 e	7.41 8.16	10.09	3.03	4.52	2.35	3.75	-	-	-
5 f	7.43 8.13	10.04	3.02	4.27	2.35	3.97	1.18	-	-
5 g	7.03	9.95	2.95	4.31	2.34	3.50	-	2.36	-
5 h	7.04	9.94	2.94	4.32	2.34	3.93	1.04	-	2.36
5 i	6.84 7.05	9.87	2.89	4.07	2.30	3.99	-	3.70	-
5 j	6.80 7.01	9.79	2.85	4.59	2.27	4.47	1.07	-	3.79

Tabla 8. Datos seleccionados de RMN ¹³ C										
Compuesto	Desplazamiento químico (δ) en ppm, DMSO <i>d</i> ₆ , 200Mhz.									
	5a	5 b	5 c	5 d	5 e	5 f	5 g	5 h	5 i	5 j
C2	170.4	169.3	169.7	169.6	169.9	169.9	169.5	169.4	169.8	169.8
C3	37.9	38.6	38.3	38.3	38.1	38.9	36.9	38.2	38.2	38.3
C4	31.4	36	36.6	36.7	37.1	38.2	33.9	33.8	36.5	36.5
C5	105.1	104.5	106.6	104.9	106	104.5	104.8	104.2	106.3	105.3
C6	149.3	148.3	148.8	148.3	150.3	151.7	158.9	148.5	148	147.9
C7	18.9	15.8	18.9	18.3	18.7	18.9	18.3	18.2	18.4	18.4
C8	167.6	166.2	166.9	166.4	166.9	166.9	166.9	166.4	166.7	166.7
C9	51.8	60.2	52.2	59.5	61.1	59.4	61.1	60.1	53	59.4
C10	143.2	14.8	138.5	141.1	150.4	14	150.4	14.8	134.6	14.2
C11	127.2	141.2	128.4	115.3	144.9	140.7	144.9	149.8	127.7	134.5
C12	129.3	128.7	115.1	128.4	140.8	134.8	140.8	129	114	127.7
C13	126	129.3	164.8	138.9	135.1	130.7	135.1	124.3	158	114
C14	129.3	127.2	115.1	128.5	136.2	126.2	136.2	147.1	114	158
C15	127.2	129.3	128.4	115.3	136.8	125.1	136.6	124.3	127.7	114
C16	-	128.7	-	164.4	28.9	126.5	28.9	129	55	127.7
C17	-	-	-	-	-	18.2	-	-	-	55

Tabla 9. Resultados de EMIE			
Compuesto	M ⁺ <i>m/z</i> (%)	Pico base <i>m/z</i> (%)[*]	Otros fragmentos <i>m/z</i> (%)[*]
5a	245 (68)	186 (100) [M-59] ⁺	230 (11) [M-15] ⁺ , 213 (83) [M-32] ⁺ , 157 (22) [M-88] ⁺ , 131 (18) [M-114] ⁺
5b	259 (71)	213 (100) [M-46] ⁺	230 (11) [M-29] ⁺ , 186 (98) [M-73] ⁺ , 131 (52) [M-128] ⁺
5c	263 (25)	204 (100) [M-59] ⁺	234 (33) [M-29] ⁺ , 232 (23) [M-31] ⁺ , 149 (80) [M-114] ⁺ , 122 (50) [M-141] ⁺
5d	277 (71)	204 (100) [M-73] ⁺	248 (82) [M-29] ⁺ , 231 (51) [M-46] ⁺ , 175 (18) [M-102] ⁺ , 149 (34) [M-128] ⁺
5e	290 (24)	231 (20) [M-59] ⁺	258 (19) [M-32] ⁺ , 203 (11) [M-87] ⁺ , 176 (17) [M-114] ⁺ , 121 (11) [M-169] ⁺
5f	304 (61)	231 (54) [M-73] ⁺	275 (51) [M-29] ⁺ , 259 (34) [M-45] ⁺
5g	259 (52)	200 (62) [M-59] ⁺	244 (11) [M-15] ⁺ , 168 (28) [M-91] ⁺ , 145 (37) [M-114] ⁺ , 115 (39) [M-144] ⁺ , 43 (100) [M-216] ⁺
5h	273 (74)	200 (100) [M-73] ⁺	258 (9) [M-15] ⁺ , 244 (50) [M-29] ⁺ , 227 (61) [M-46] ⁺ , 212 (79) [M-61] ⁺ , 145 (26) [M-128] ⁺ , 115 (13) [M-158] ⁺
5i	275 (83)	216 (100) [M-59] ⁺	260 (9) [M-15] ⁺ , 243 (48) [M-32] ⁺ , 161 (38) [M-114] ⁺ , 121 (13) [M-154] ⁺ , 43 (85) [M-232] ⁺
5j	289 (79)	216 (100) [M-73] ⁺	260 (46) [M-29] ⁺ , 243 (62) [M-46] ⁺ , 187 (16) [M-102] ⁺ , 161 (23) [M-128] ⁺

[*] Asignaciones

Considerando que un espectro de masas es una representación de la abundancia de un ión frente a la relación *m/z* que este ión posee; el espectro de masas contiene las señales másicas correspondientes no solo al ion molecular sino también las relativas a los iones procedentes de fragmentación (el mas abundante se llama pico base).⁴⁴

Lo específico de las fragmentaciones moleculares es que son características de cada compuesto por tanto no hay dos espectros de masas iguales, aunque si semejantes; así, en la Tabla 9 se presentan resumidos los datos obtenidos mediante espectrometría de masas a partir de los espectros de masas de cada uno de los compuestos obtenidos (5a-5j). Los espectros de masas de cada uno de los productos obtenidos se pueden observar en el Anexo 3.

Discusión de Resultados

En el transcurso de los años, se han realizado varios experimentos que han llevado a la síntesis de series análogas de fármacos empleados para contrarrestar los efectos de la hipertensión arterial; sin embargo, algunos de estos tienen efectos secundarios en el tratamiento de la enfermedad. A efecto de acceder en el protocolo de la química verde antes mencionado, en este trabajo de tesis, se hace alusión a una serie de 3,4-DHP'd sintetizadas bajo el contexto de la química verde.

Aprovechando las propiedades de algunos compuestos como es el caso de benzaldehídos aromáticos mono sustituidos y el ácido de Meldrum, y al someterlos con irradiación infrarroja como fuente alterna de activación nos permite que la obtención de las correspondientes 3,4-DHP'd 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 3,4-DHP'd se realizó a microescala con una relación equimolar, obteniéndose las moléculas con rendimientos buenos (40-65%) y puntos de fusión con variaciones entre ± 2 , lo que es indicativo en compuestos puros.

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

A partir de los espectros 1-20 de RMN para ^1H y ^{13}C , correspondientes a las 3,4-DHP'd 5a-j, se determinaron los valores de desplazamiento químico (δ), los cuáles están representados de manera resumida en las tablas 7 y 8.

Para los espectros de RMN de ^1H se observó de manera general la presencia de señales múltiples pertenecientes a los **H** propios del anillo aromático entre valores de 6.881 a 8.210 ppm, un singlete correspondiente al **H 1** equivalente a la amina heterocíclica

entre valores de 9.78-10.09, un cuádruplete procedente de los **H 3** en un intervalo de valores de 2.87-3.09 ppm, un doblete adecuado al **H 4** entre valores de 4.05-4.98 ppm, un singulete procedente de los **H 7** en un intervalo de valores de 2.26-2.35 ppm, señales correspondientes a los **H 9** entre valores de 2.93-4.53 ppm, para el caso de los esteres con etanoato de etilo en la posición 5 de las 3,4-DHP'd, se presentan señales pertenecientes al **H 10** entre 1.00-1.22, para el caso de las moléculas 5g-j la presencia de señales propias de los **H 16** ó **H 17** (según el caso de éster) en un intervalo de valores de 2.27-3.70 ppm.

Para los espectros de RMN de ^{13}C se observó de manera general la presencia de señales simples correspondientes al **C2** entre valores de 169.4-170.4 ppm, para el **C3** desplazamiento químico entre 37.9-38.9 ppm, para el **C4** se presenta un δ entre 31.4-38.2 ppm, para el **C5** valores entre 104.2-106.6 ppm, para el **C6** desplazamiento químico entre 147.9-151.7, para el **C7** valores entre 15.8-18.9 ppm, para el **C8** un δ entre 166.2-167.6, y para el resto de los ^{13}C los valores son variantes de acuerdo a los sustituyentes del anillo aromático, se encuentran a lo largo de la escala.

La caracterización por medio de los espectros de EMIE para las 3,4-DHP'd (5a-j), se observa resumida en la Tabla 9, como se ve en los espectros de masas de cada una, éstos nos brindan información detallada de los fragmentos de las 3,4-DHP'd sintetizadas; como se sabe la relación m/z del ión molecular es igual al peso molecular del producto en cuestión.

De manera general, se logran observar el $\text{M}^{+\cdot}$ de cada una de las 3,4-DHP'd correspondiente a su peso molecular (P.M.); a partir del ión molecular, se observan los diferentes fragmentos a lo largo de la escala, comenzando la fragmentación a partir de los esteres de etilo o metilo, y observándose como pico base para este tipo de moléculas, la formación del catión radical correspondiente al anillo aromático junto con la dihidropiridona.

La reacción para formar las 3,4-DHP'd (5a-j) consiste en una serie de pasos sucesivos (**Figura 16**) con la formación de dos intermediarios; resultados de la condensación de Knoevenagel del ácido de meldrum (**1**) con el benzaldehído monosustituido (**Figura 14**) y la enamina resultado del β -cetoéster y el amonio (**Figura 15**).

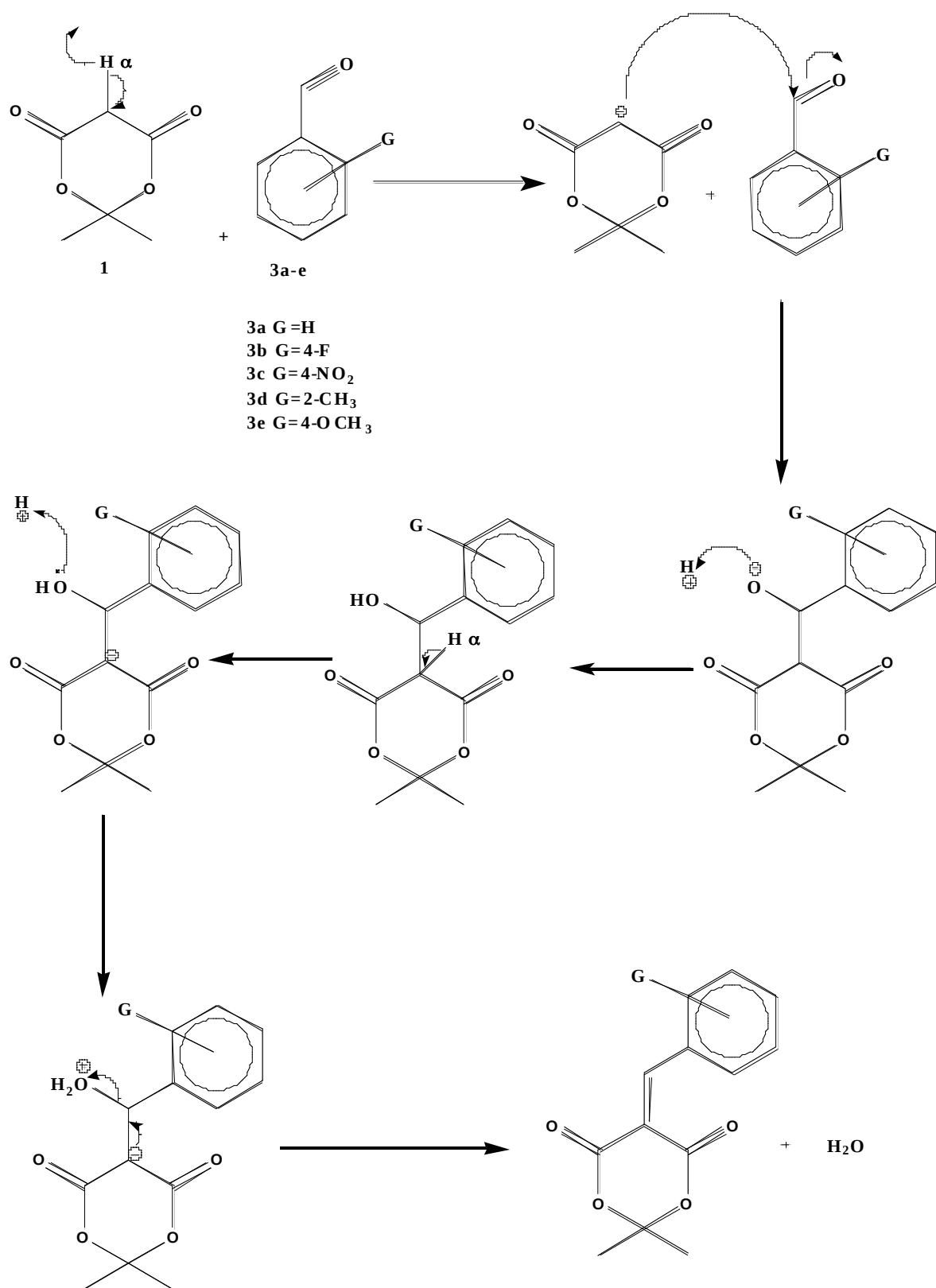


Figura 14. Condensación de Knoevenagel

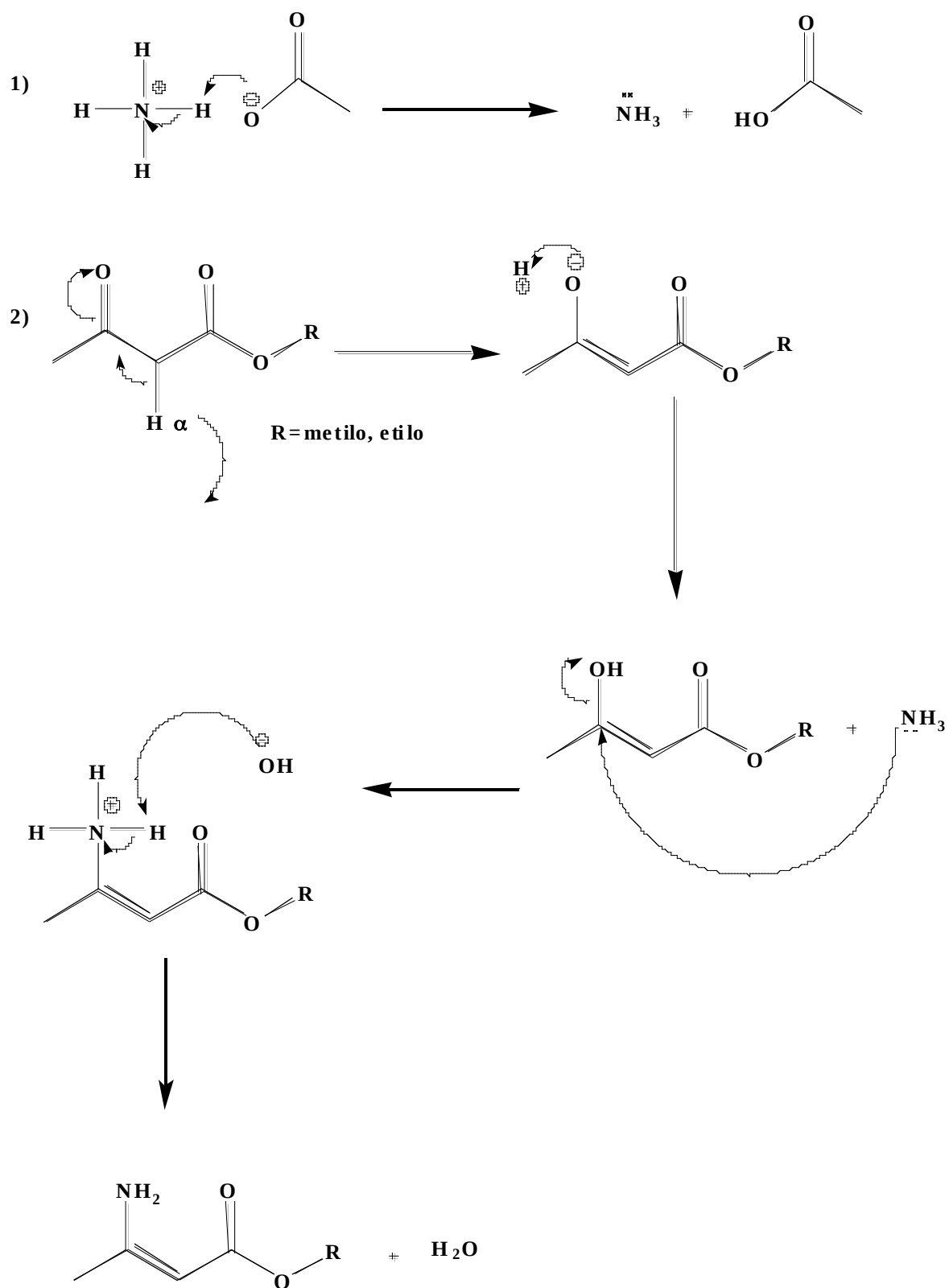
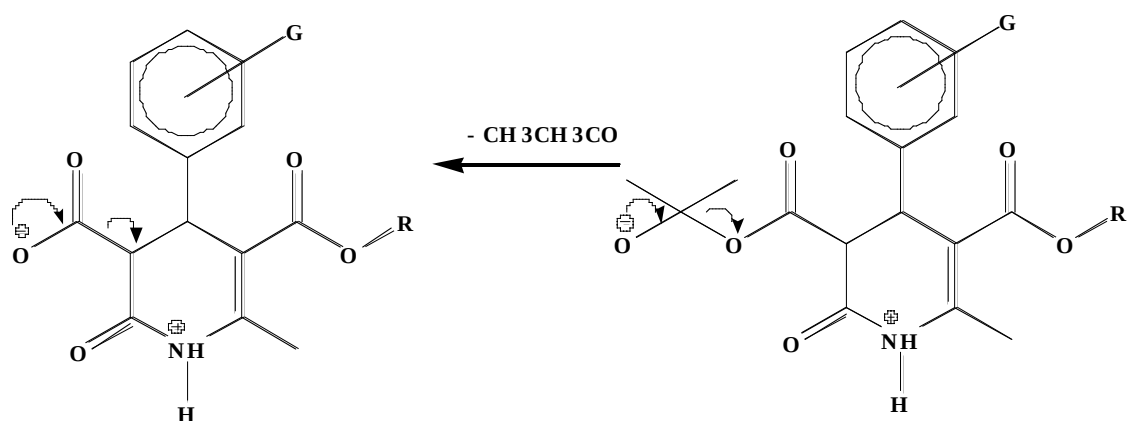
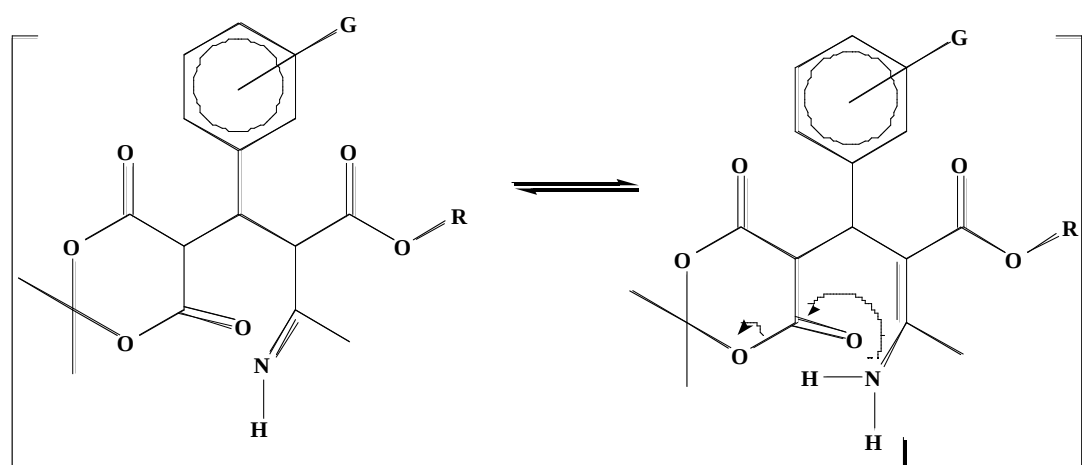
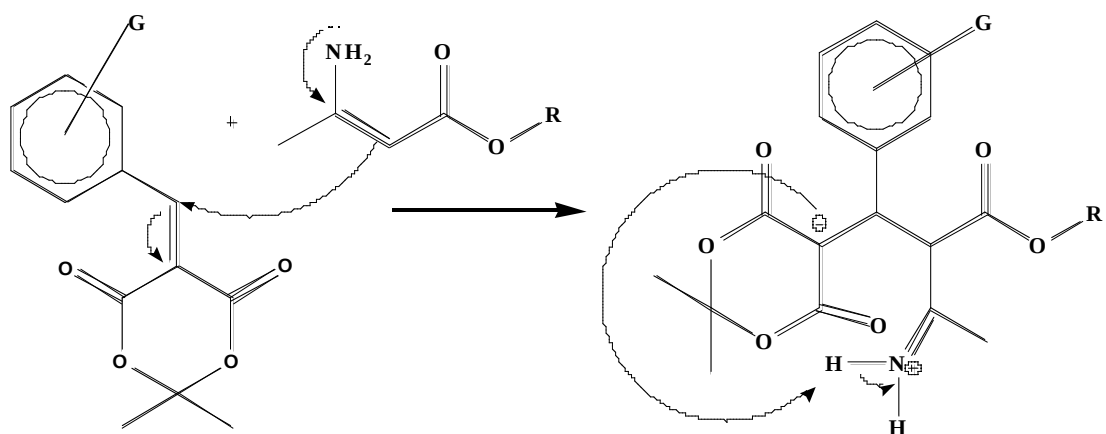


Figura 15. Formación de la enamina



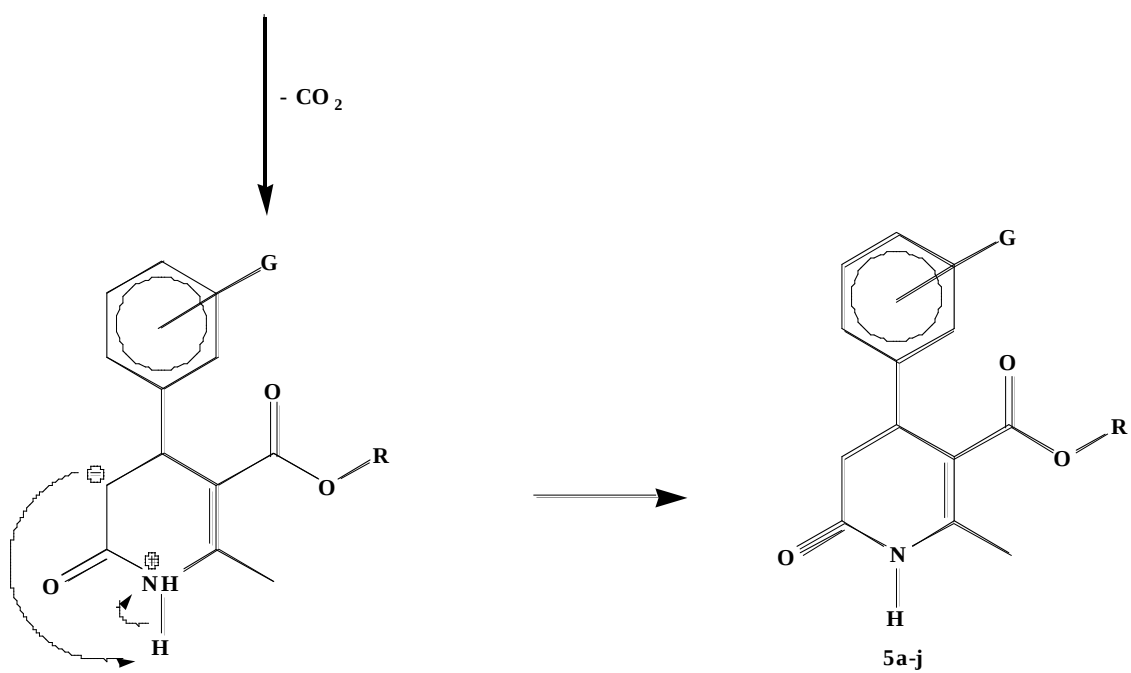


Figura 16. Mecanismo de reacción para la obtención de las 3,4-DHP'd.

Conclusiones

- ❖ En primera instancia, es conveniente resaltar que tanto la Hipótesis, como los objetivos originalmente propuestos, para esta tesis, fueron cubiertos.
- ❖ De la reacción del ácido de meldrum con los diferentes benzaldehídos monosustituídos, acetoacetato de etilo o metilo y acetato de amonio, se obtuvieron las 3,4-DHP'd correspondientes (5a-j).
- ❖ Con respecto al punto anterior, se dice que las moléculas 5a-j se generan mediante un proceso de sustitución en el sentido global, ésta puede explicarse con los mecanismos propuestos en las Figuras 13, 14 y 15, a partir de la condensación de Knoevenagel y la formación de la enamina.
- ❖ Una parte considerable de la experimentación se realizó dentro del contexto de la Química Verde; tal es el caso de la ausencia de disolvente, así como el empleo de la irradiación infrarroja como fuente de activación.
- ❖ Finalmente, y en lo general de la reacción con diferentes benzaldehídos monosustituídos, se generaron diez moléculas nuevas, las cuales fueron caracterizadas con los datos correspondientes de RMN ^1H , RMN ^{13}C y EMIE.

Referencias:

- 1) Anastass, P., William, S.; **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford University. Press London, 1998, 11-19, 30-51.
- 2) Martinez, J.; Velasco B., B.; Delgado, F; Poza, R.; Torres, H.; Trujillo, J.; Arroyo, G.; Miranda, R., **Eco-contribution to the Chemistry of Perezone, a Comparative Study, using Different Modes of Activation and Solventless Conditions**. Natural Products Communication. 3, 2008, 1465-1468.
- 3) Pliego, R.; Ramírez-San Juan, E.; Miranda, R.; Villalobos, R.; Delgado, F.; Osnaya, R. Trujillo, F., **Vasodilator effects of bis-dihydropyridines structurally related to nifedipine**. Medicinal Chemistry, 2, 2006, 527-534.
- 4) Salehi, H.; Qing-Xiang, G.; **Synthesis of substituted 1,4-Dihydropyridines in Water using phase-transfer catalyst under Microwave Irradiation**. Synthetic Communications 34, 2004, 4349-4357.
- 5) Deb, M.; Bhuyan, P.; **Uncatalysed Knoevenagel condensation in aqueous medium at room temperature**. Tetrahedron Letters 46, 2005, 6453–6456.
- 6) Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G., **Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes**. Tetrahedron Letters 42, 2001, 5203-5205.
- 7) Miri, R.; Javidnia, K., Sarkarzadeh, H., Hemmateenejad, B., **Synthesis, study of 3D structures, and pharmacological activities of lipophilic nitroimidazolyl-1,4-dihydropyridines as calcium channel antagonist**. Bioorganic & Medicinal Chemistry 14, 2006, 4842–4849.
- 8) Oettmeier, W., Jäger, J., Masson, K., **Inhibition of photosystem II electron transport by acyl derivatives of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid)**. Biochimica et Biophysica Acta 1757, 2006, 727–729
- 9) Rodríguez, H., M., Suarez, Reyes, O.; Martín, O.; Ochoa, E., **Síntesis no convencionales de heterociclos nitrogenados con potenciales propiedades bioactivas**. Biotecnología Aplicada 24, 2007, 158-160.
- 10) Delgado C., A.; Minguillon L., C.; Joglar, J.; Tomargo. **Introducción a la Química Terapéutica**. Díaz de Santos, España, 2003, 326-329.

- 11) Toniolo, R.; Tubaro, F.; Ursini, F.; Bontempelli, G.; **An Electroanalytical Investigation on the Redox Properties of Calcium Antagonist Dihydropyridines.** *Electroanalysis*, 15, 2003, 855-861.
- 12) Gaw, A.; Cowan, R.; O'Reilly, D.; Stewart, M.; Sheperd, J.; **Bioquímica clínica.** Harcourt, 2ª, España, 2000, 127-135.
- 13) Cruz, A.; **Hipertensión: El asesino silencioso.** Planeta, México, D.F., 2005, 2-8.
- 14) Ferreraz, Rozman, C.; **Medicina Interna.** 13ª, España, 2002, 198-205.
- 15) <http://www.wikilearning.com/imagescc/6373/synapse.jpg> (18-10-08)
- 16) Gómez P., R.; **“Síntesis y evaluación farmacológica de bis-1,4-dihidropirimidinas análogos de nifedipina”** Tesis, Escuela Superior de Medicina, IPN, México, D.F. 2006, 2-56.
- 17) Hagiwara, S.; Ozawa, S.; Sand, O., **Voltage clamp analysis of two inward current mechanisms in the egg cell membrane of a starfish,** *The Journal of General Physiology*, 65, 1975, 617-644.
- 18) Linas, R., Yarom, Y., **Specific blockade of the low threshold calcium channel by high molecular weight alcohols.** *Society for Neuroscience abstracts*, 12, 1986, 174
- 19) Godfrain, T; Miller, R.; Wibo, M. **Calcium antagonism and calcium entry blockade.** *Pharmacological Reviews*, 38, 1986, 321-416.
- 20) Florez, J.; Armijo, J. A.; Mediavilla, A.; **Farmacología humana.** Masson. 4ª, España, 2004, 21-24.
- 21) Eisenberg, M. J.; Brox, A.; Bestawros, AN, **Calcium channels blockers: an update.** *The American Journal of Medicine*, 116, 2004, 35-43.
- 22) Malgor, L. A.; Valsecia, M. E., **Farmacología Médica.** Edu ar. España, 2002, 135-150.
- 23) http://www.epa.gov/oppt/greenchemistry/pubs/docs/general_factsheet_spanish.pdf (01-10-08)
- 24) www.ine.gob.mx (20-10-08)
- 25) CMQM 2004. Centro Mexicano de Química de Microescala. www.uia.mx/ibero/noticias/nuestracom/00/nc72/9.html. (20-10-08)

- 26) MRPCM 2004. Mesa Redonda para la Prevención de la Contaminación en México. Casos de éxito.
www.pcmexico.org/mrpcespanol/casos/doctos/casos.html. (20-10-08)
- 27) Tanaka, K.; Toda, F.; **Solvent-free organic synthesis** *Chemical Reviews*, 100, 2000, 1025
- 28) Varma, R.S. **Solvent-free organic syntheses using support reagents and microwave irradiation** *Green Chemistry* 1, 1999, 43-55.
- 29) Radoiu, M.T.; Hájek, M., **Effect of solvent, catalyst type and catalyst activation on the microwave transformation of 2-tert-butylphenol**. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 186, 2002, 121-126.
- 30) Mason, T.J. **A new approach to practical acute toxicity testing** *Archives of toxicology*, 54, 1997, 275-287
- 31) Valdez R., J. E. “**Síntesis de compuestos diheterocíclicos derivados de diindolilalcanos (DIA'S) y 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP)**”. Tesis, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, Edo. Méx. 2007, 9-10.
- 32) Rius A., A., **Espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas**. Depto. de química orgánica Facultad de química UNAM, ppt. Septiembre 2007
- 33) Martínez, J. O. “**Estudio de perezona frente a mercaptanos, considerando el empleo de irradiación de microondas e infrarrojo como fuentes alternas de energía**”. Tesis, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, Cuautitlán Izcalli, Edo. Méx. 2006, 13-15, 19.
- 34) Camarena, R.; Cano, A.C.; Delgado, F.; Zúñiga, N.; Álvarez.; Garcia, O., **Synthesis of 1,3,5-trioxanes: A new, simple method using a bentonitic earth as catalyst**. *Tetrahedron Letters*, 34, 1993, 6857-3858.
- 35) Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R. **Contribution to the Biginelli reaction, using a bentonitic clay as catalyst and a solventless procedure**. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 45, 2001, 4
- 36) Roivalle, F.; “**Diseño y construcción de un reactor de infrarrojo para ser usado en Investigación y Docencia**”. Tesis, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, Cuautitlán Izcalli, Edo. Méx., 2004, 50-55.
- 37) Delgado, F.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Landa, M.; Miranda, R.; García, J., **Knoevenagel Condensation catalyzed by a Mexican bentonite using infrared Irradiation**. *Synthetic Communications*, 25, 1995, 753.

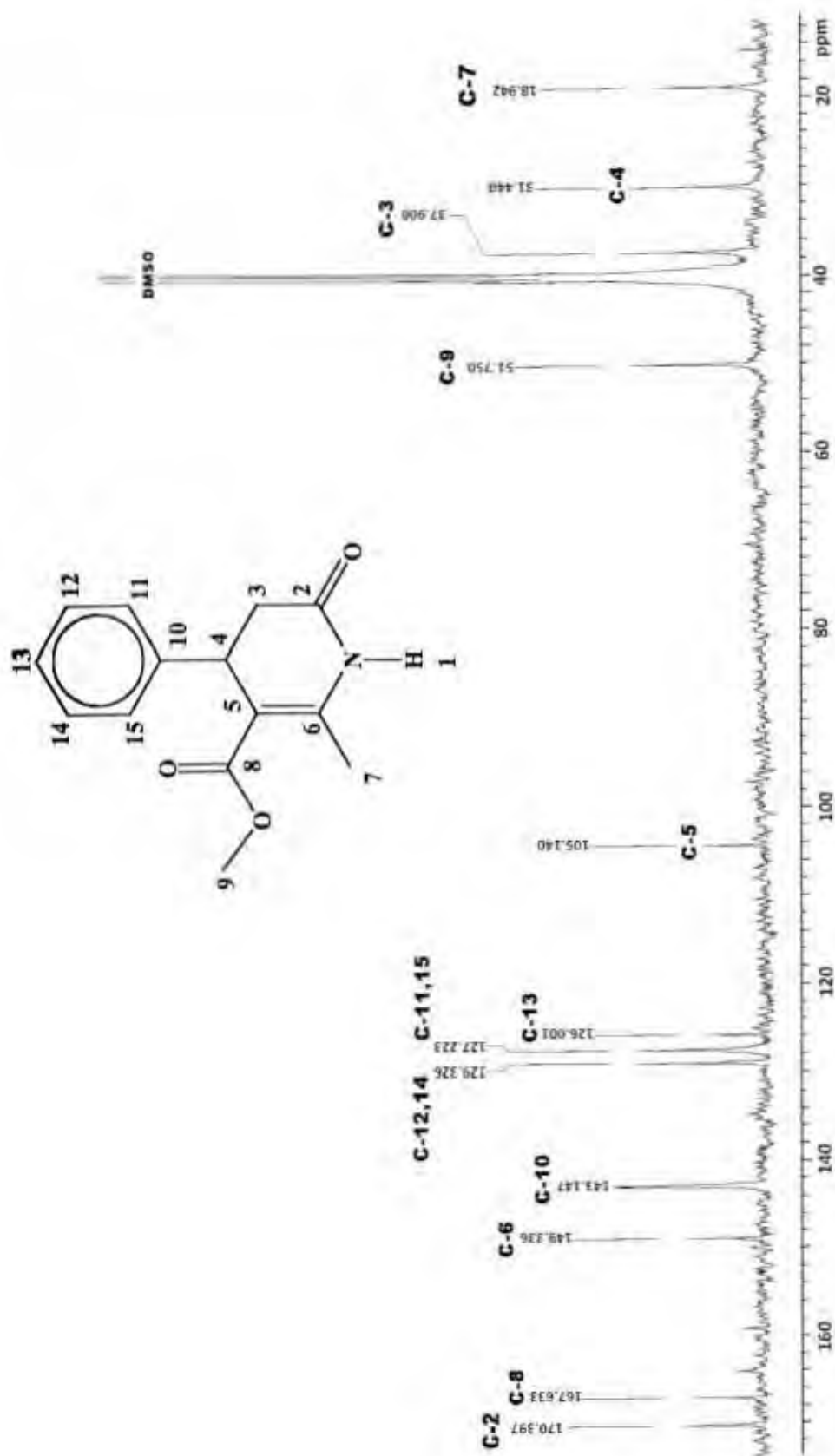
- 38) Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F.; **Knoevenagel Condensation in heterogeneous phase catalyzed by irradiation and tonsil actisil FF.** *Synthetic Communications*, 28, 1998, 4649-4663.
- 39) Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F., **Preparation of benziylidene barbituric acids promoted by infrared irradiation in absence of solvent.** *Synthetic Communications* 30, 2000, 1295-1301.
- 40) Saavedra R., Y. E.; González G., S. A., **“Polimerización de acrilatos mediante el contexto de la Química verde, y empleando microondas como fuente de activación; preparación del polímero floculante N-óxido polidimetil aminoetil metacrilato”.** Tesis, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, Cuautitlán Izcalli, Edo. Méx. 2007, 6-7, 20.
- 41) García B., A.; Bertomeu S., J.; **Nombrar la materia.** El Serbal. Barcelona, 1999, 55
- 42) <http://www.mollabs.com/archivos/quimica%20verde.pdf> (30-09-08)
- 43) <http://www.uma.es/scai/servicios/rmn/rmn.html> (05-10-08)
- 44) <http://www1.us.es/pautadatos/publico/personal/pdi/1790/14328/14%20-%20masas%2006-07.pdf> (30-09-08)

Anexos

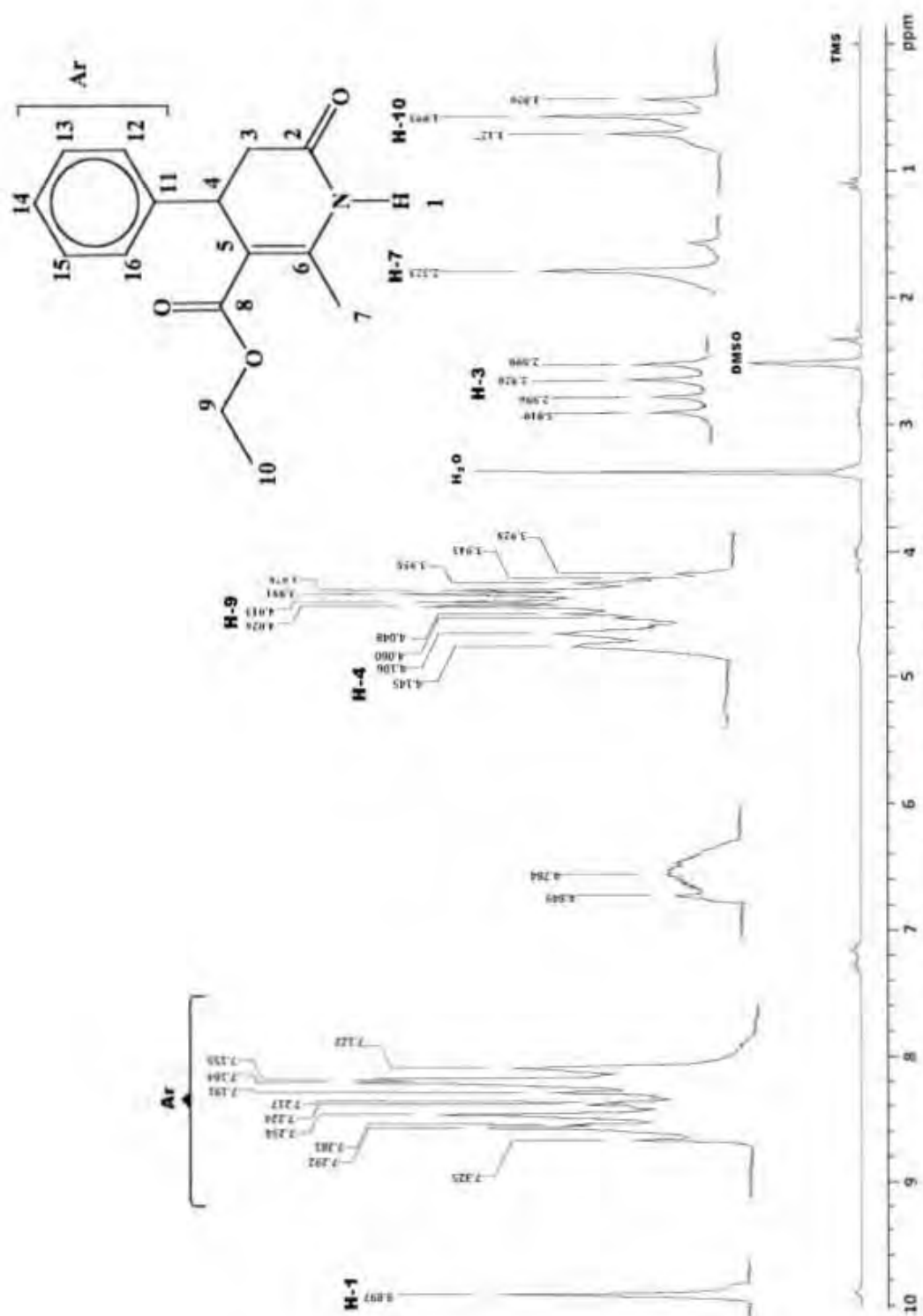
Anexo 1. Procedimiento general para la preparación de ácido de Meldrum

- Pesar 30g de ácido malónico en un matraz bola de 150ml.
- Agregar al ácido malónico 30.85ml de anhídrido acético y agitar con varilla de vidrio.
- Agregar gota a gota 1.028 ml de ácido sulfúrico.
- Agregar 26.05 ml de acetona, agitar suavemente hasta obtener una solución homogénea.
- Colocar el matraz bola en baño de hielo y guardar en congelador durante 24 horas
- Después lavar el precipitado obtenido (ácido de meldrum) con agua destilada hasta eliminar el olor a ácido acético.
- Dejar secar en estufa por aproximadamente 5 minutos.
- Identificar el ácido de meldrum obtenido mediante punto de fusión $\approx 97^{\circ}\text{C}$.
- Guardar en refrigeración muy bien tapado hasta el momento de uso.

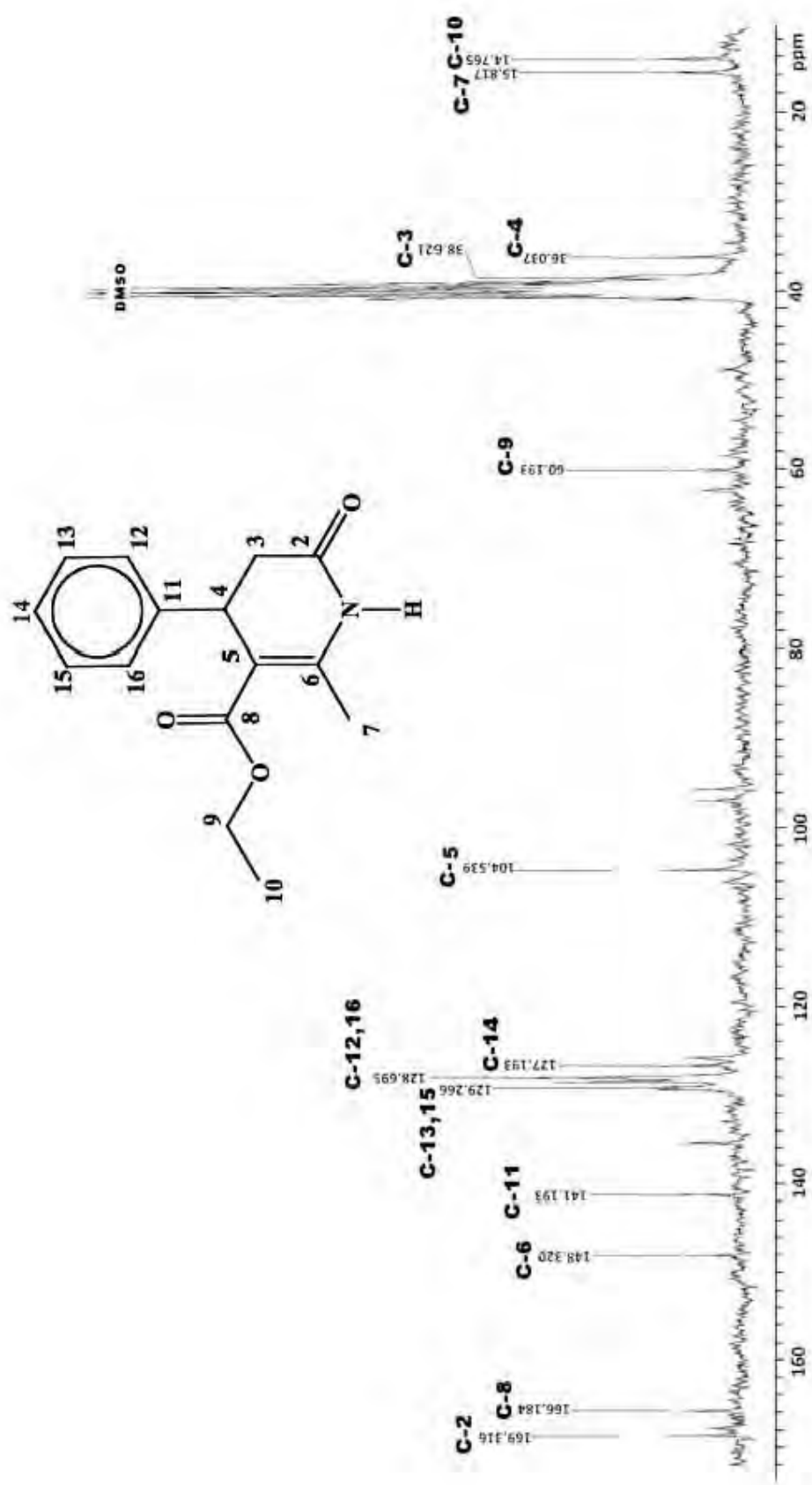
Anexo 2. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C correspondientes a las 3,4-DHP'd 5a-5j



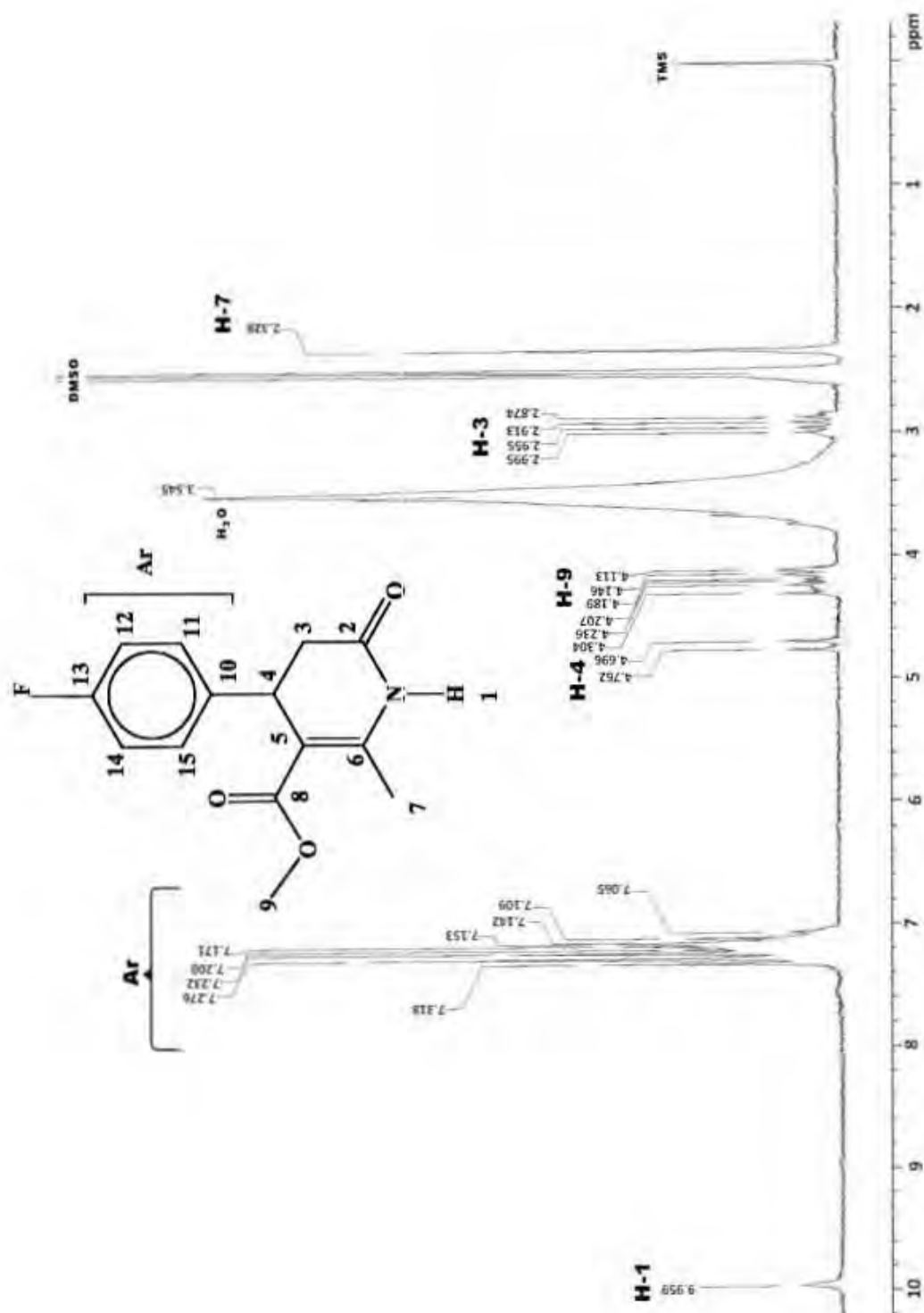
Espectro 2. RMN ¹³C de la DHP-d 5a. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 50 MHz



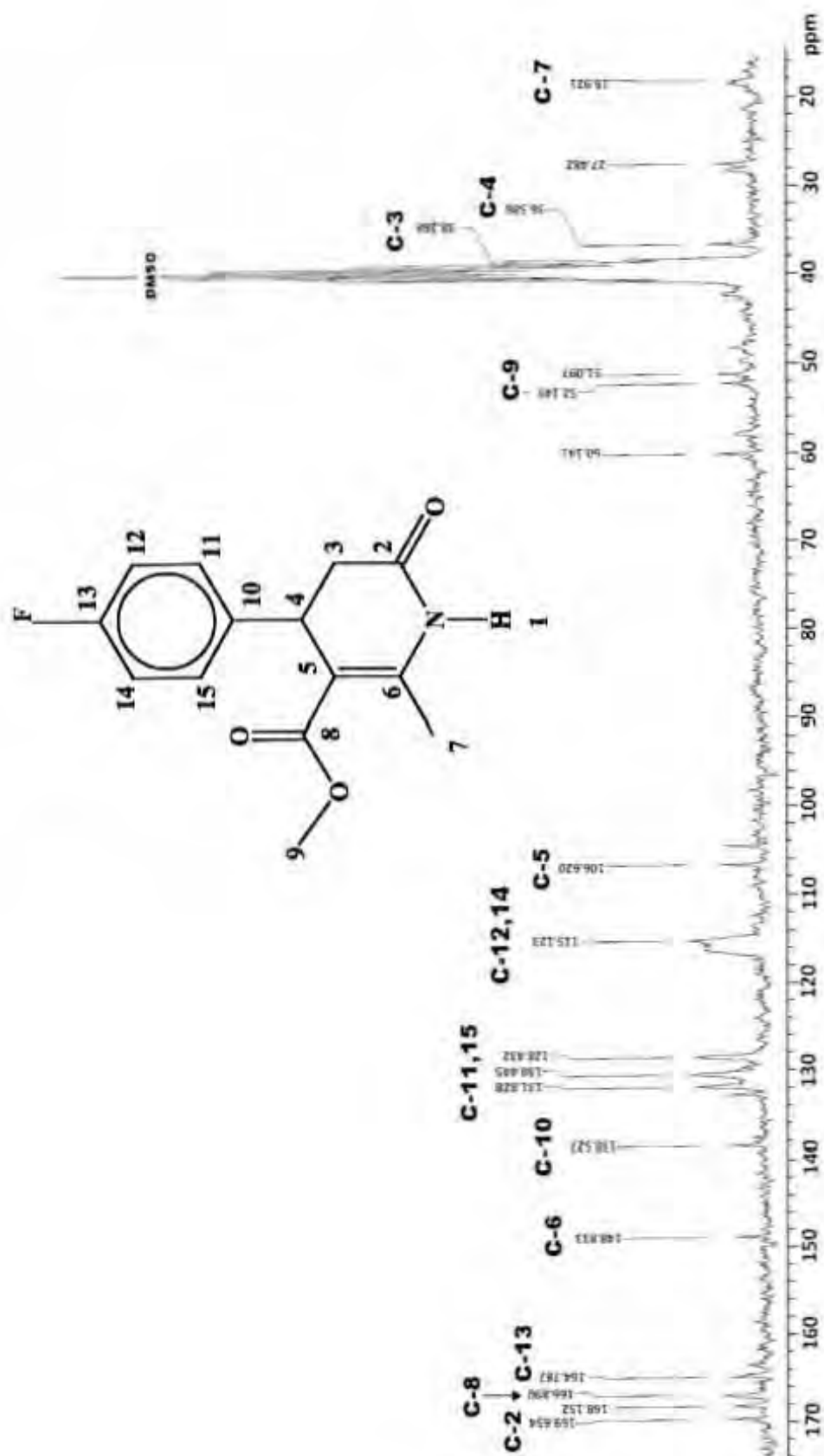
Espectro 3. RMN ¹H de la DHP'd 5b. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 200 MHz.



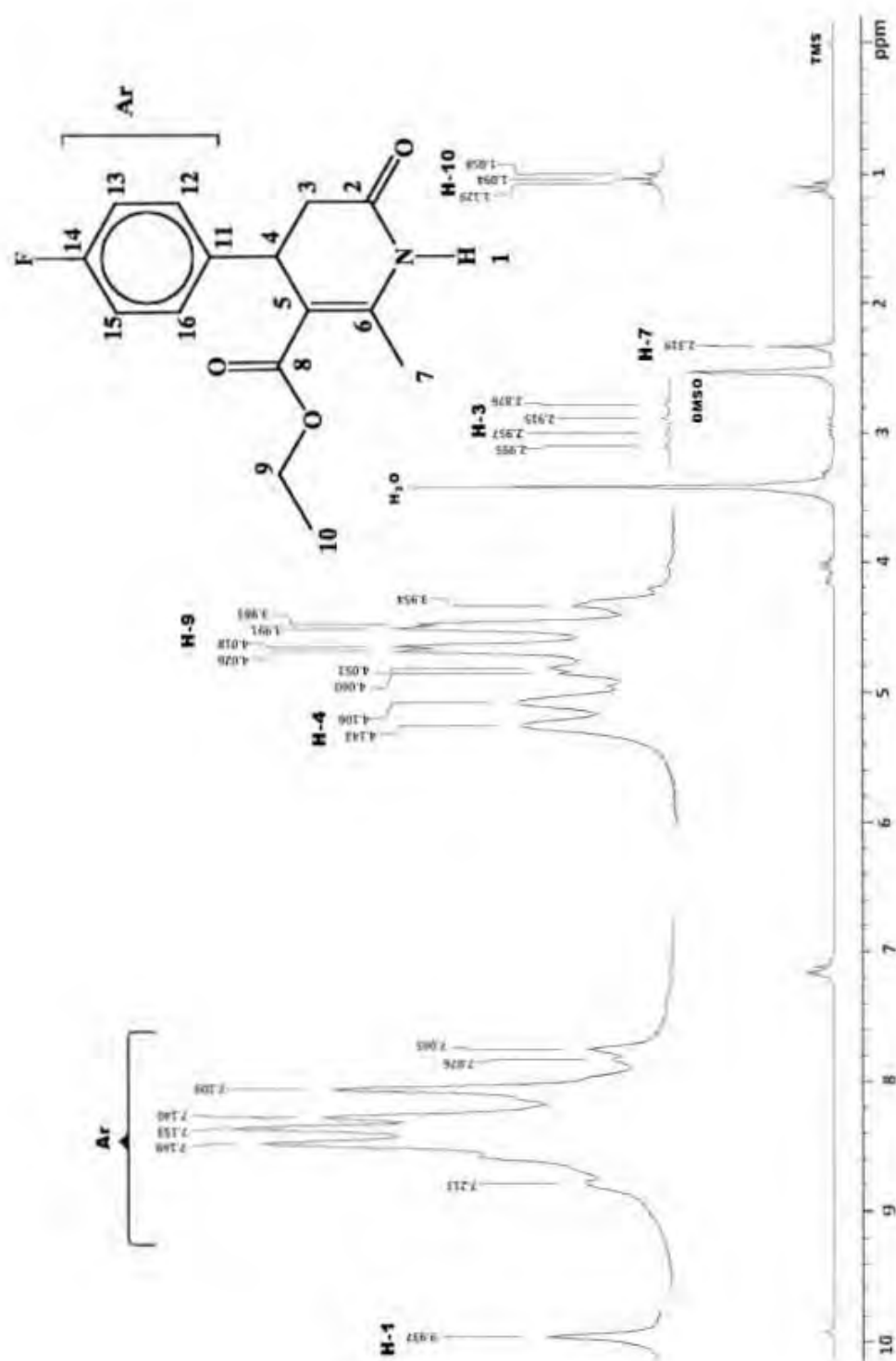
Espectro 4. RMN ¹³C de la DHP'd 5b. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 50 MHz.



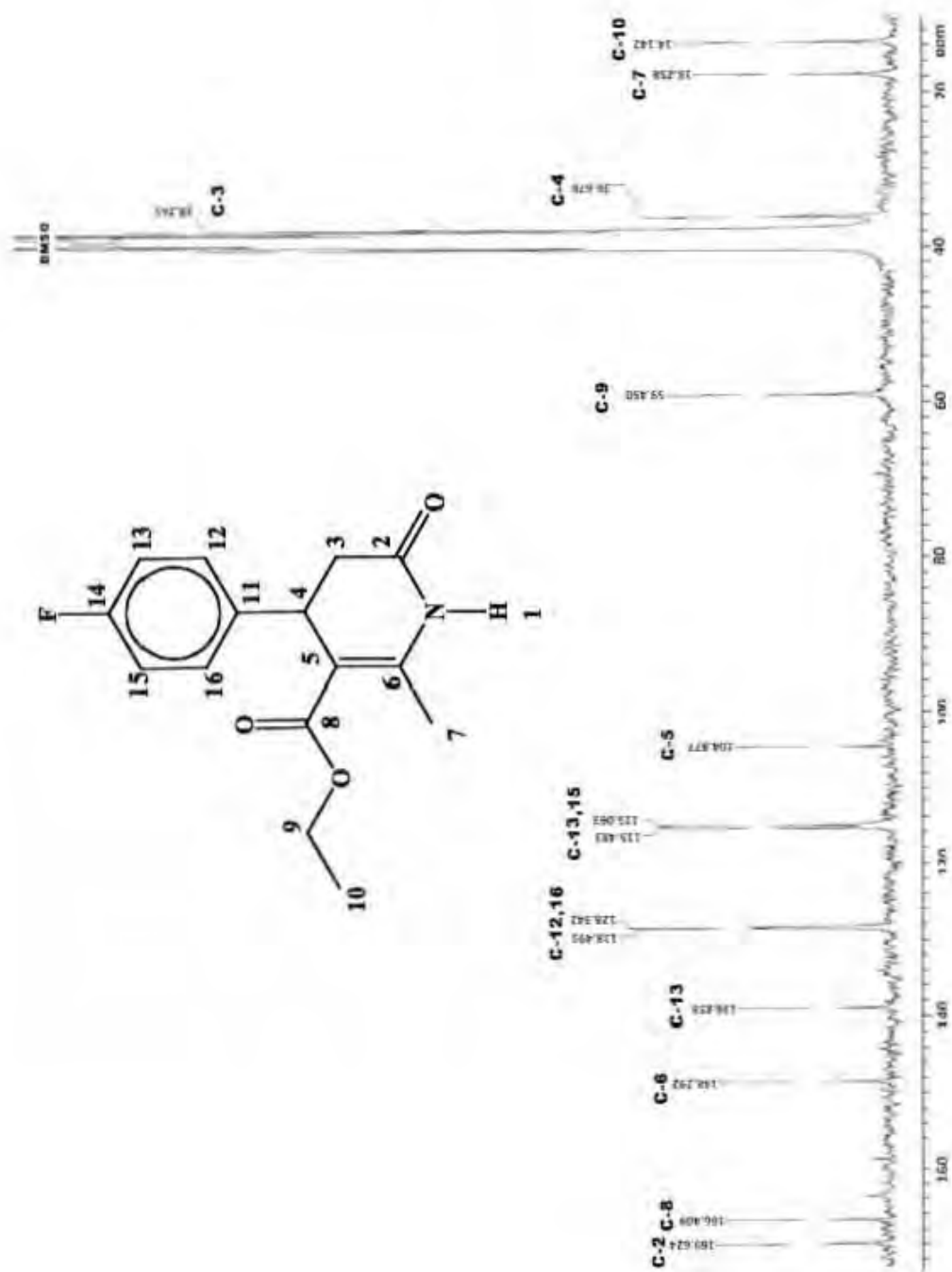
Espectro 5. RMN ¹H de la DHP'd 5c. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 200 MHz.



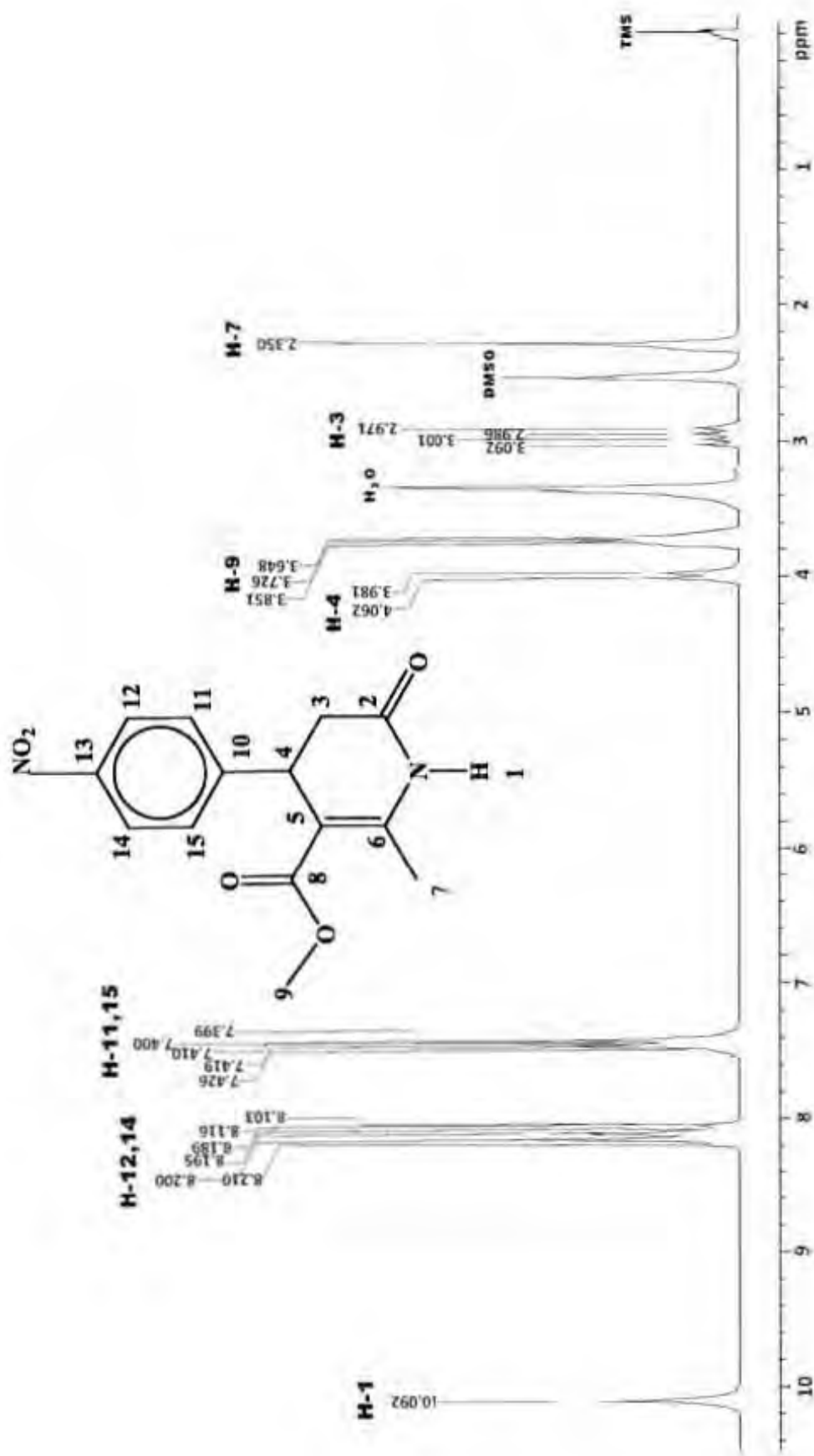
Espectro 5. RMN ^{13}C de la DHP'd 5c. (DMSO- d_6 /TMS), determinado a 50 MHz



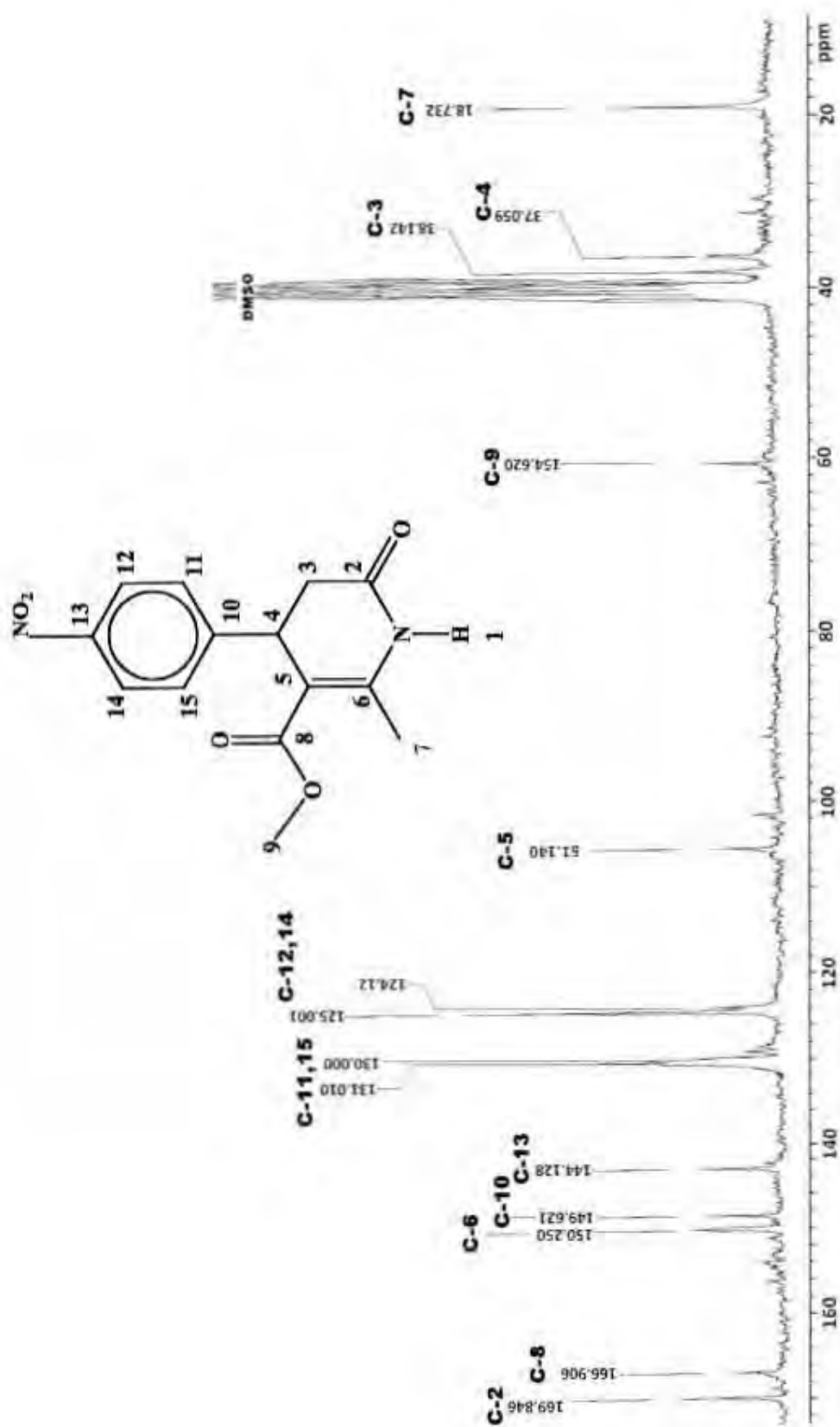
Espectro 7. RMN ¹H de la DHP'd 5d. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 200 MHz.



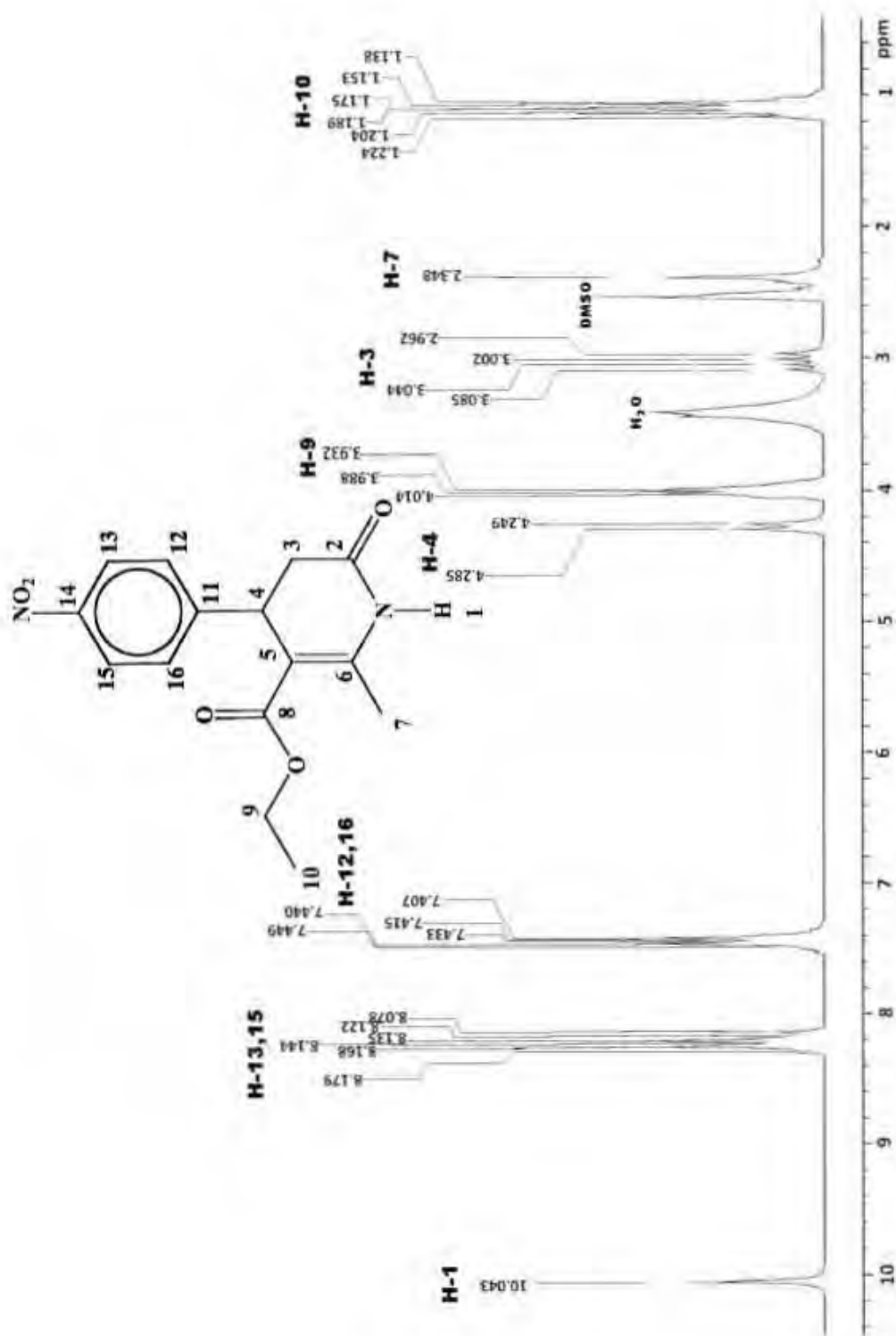
Espectro 8. RMN ^{13}C de la DHP **5d**. (DMSO- d_6 /TMS), determinado a 50 MHz.



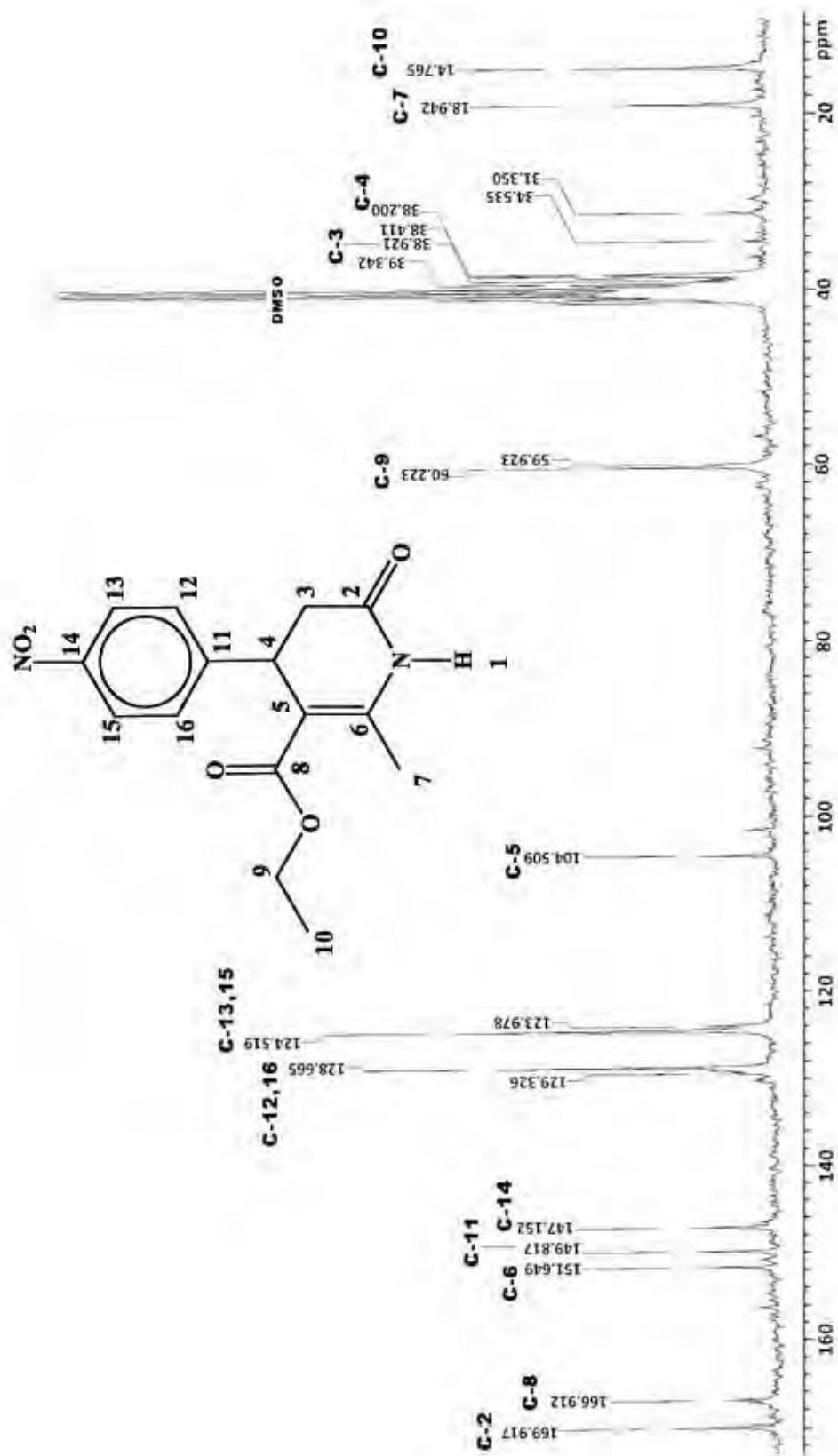
Espectro 9. RMN ¹H de la DHP'd 5e. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 200 MHz



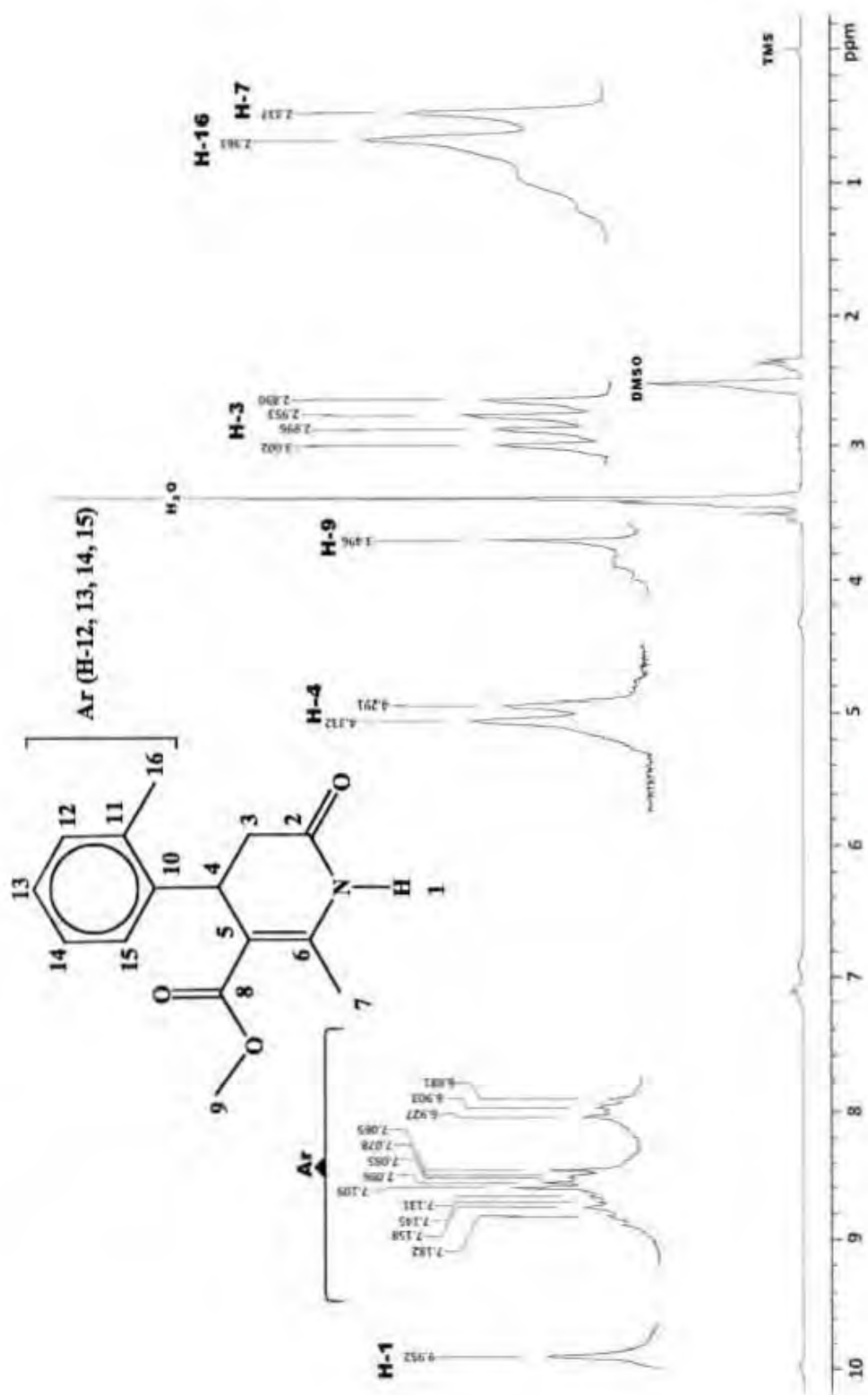
Espectro 10. RMN ^{13}C de la DHP'd 5e. ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$), determinado a 50 MHz



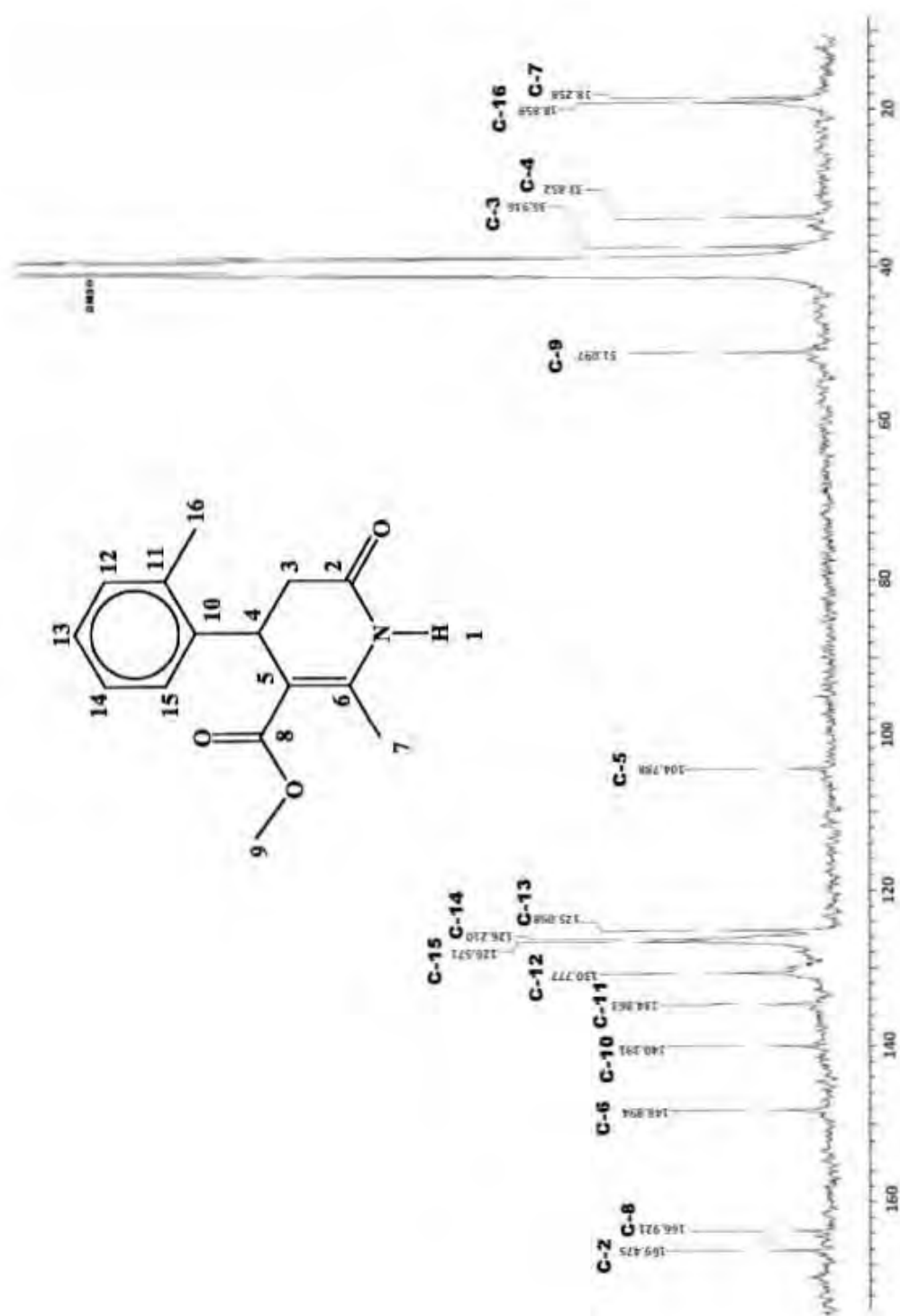
Espetro 11. RMN ¹H de la DHP d 5f. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 200 MHz



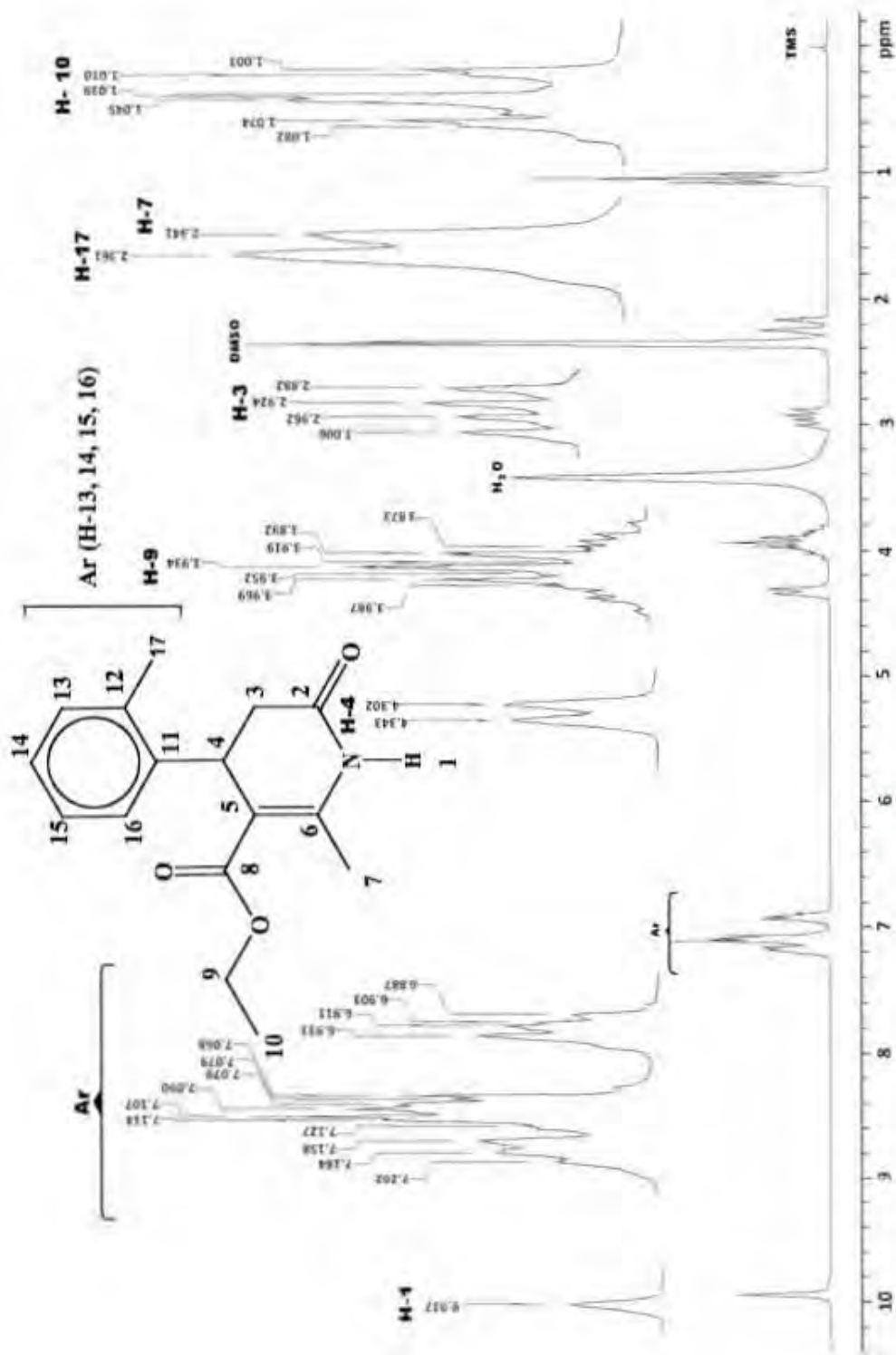
Espectro 12. RMN ¹³C de la DHP^d 5f. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 50 MHz.



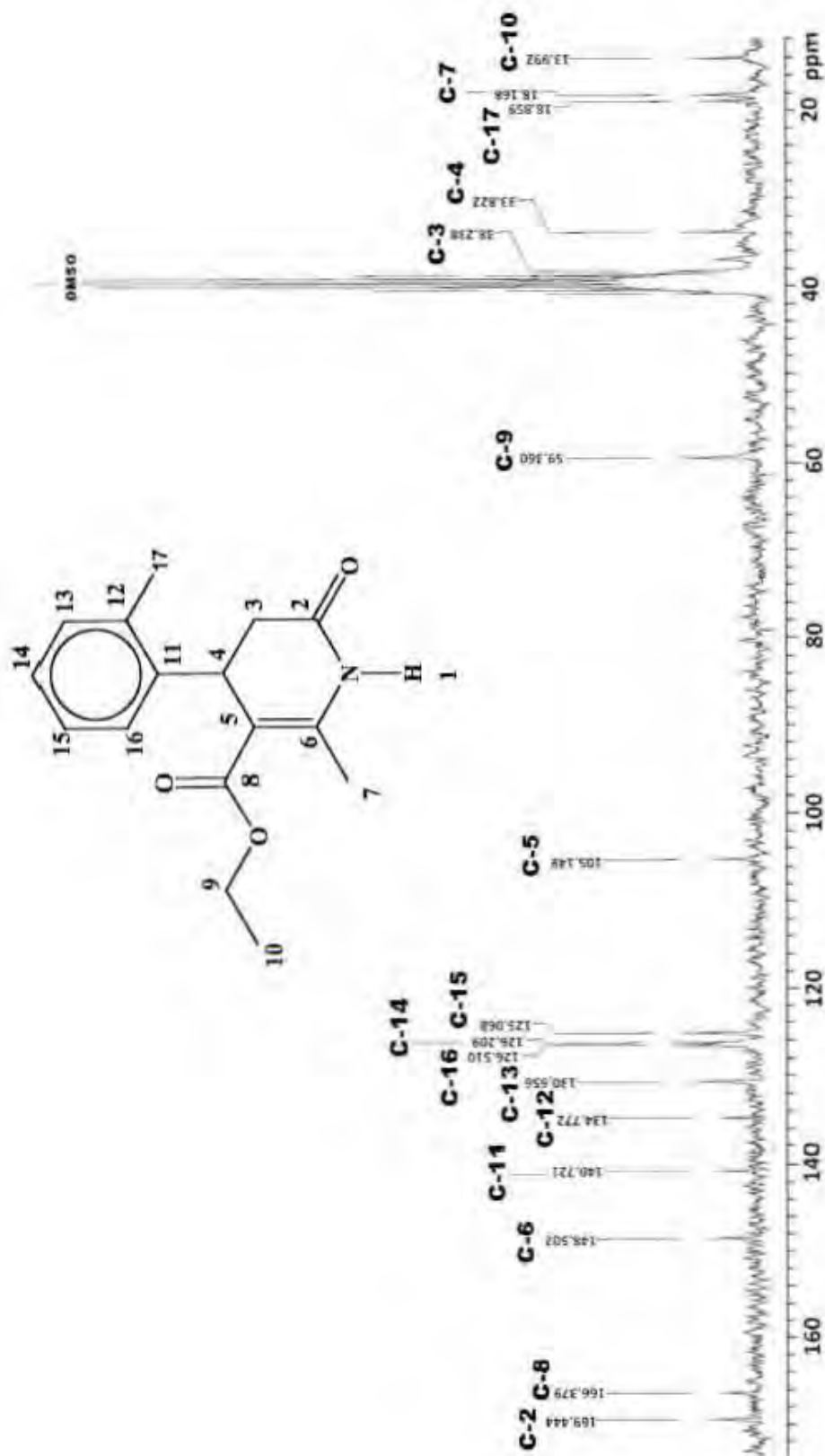
Espectro 13. RMN ¹H de la DHP' d 5g. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 200 MHz



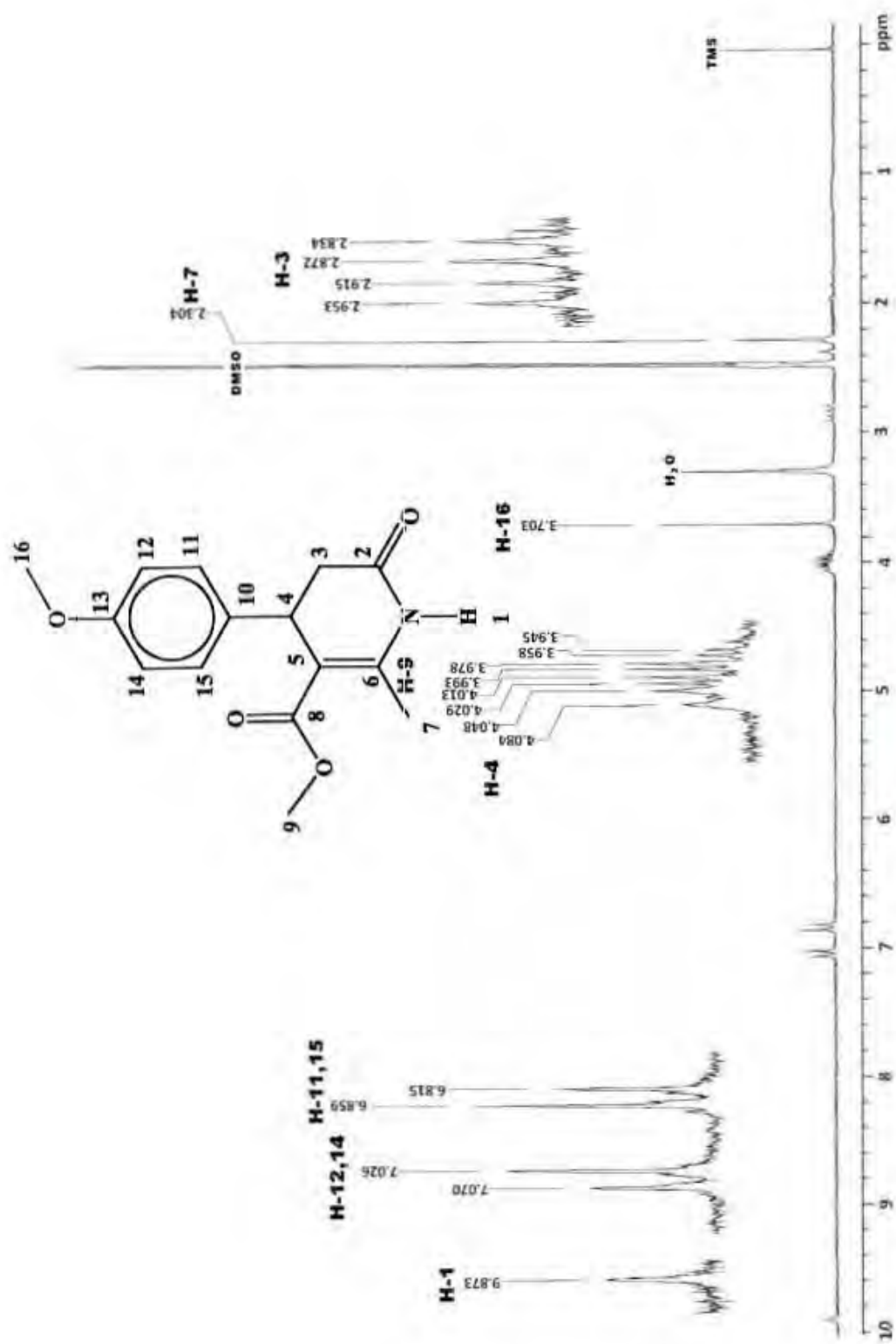
Espectro 14. RMN ^{13}C de la DHP-d 5g. (DMSO- d_6 /TMS), determinado a 50 MHz

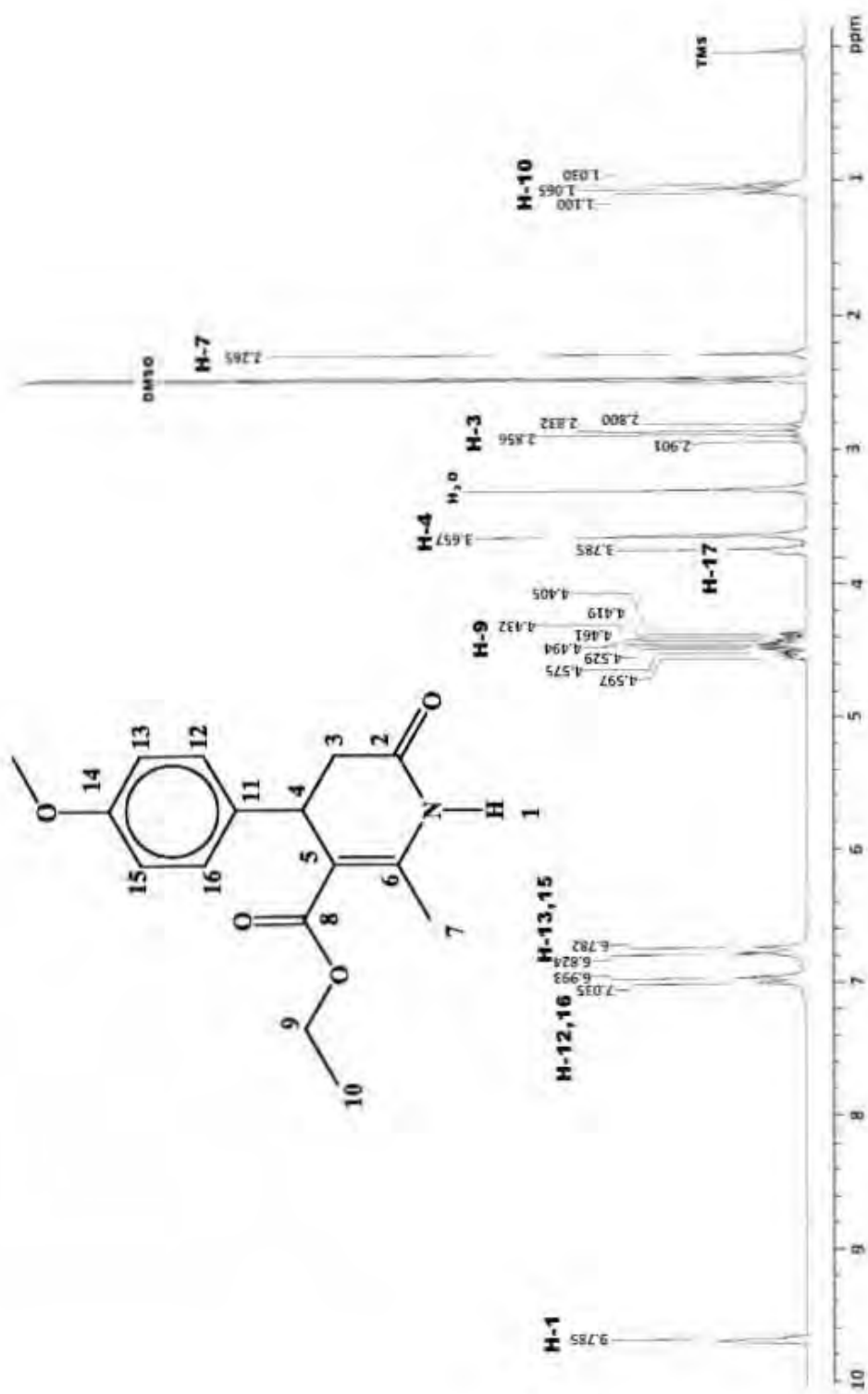


Espectro 15. RMN ¹H de la DHP-d 5h. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 200 MHz.

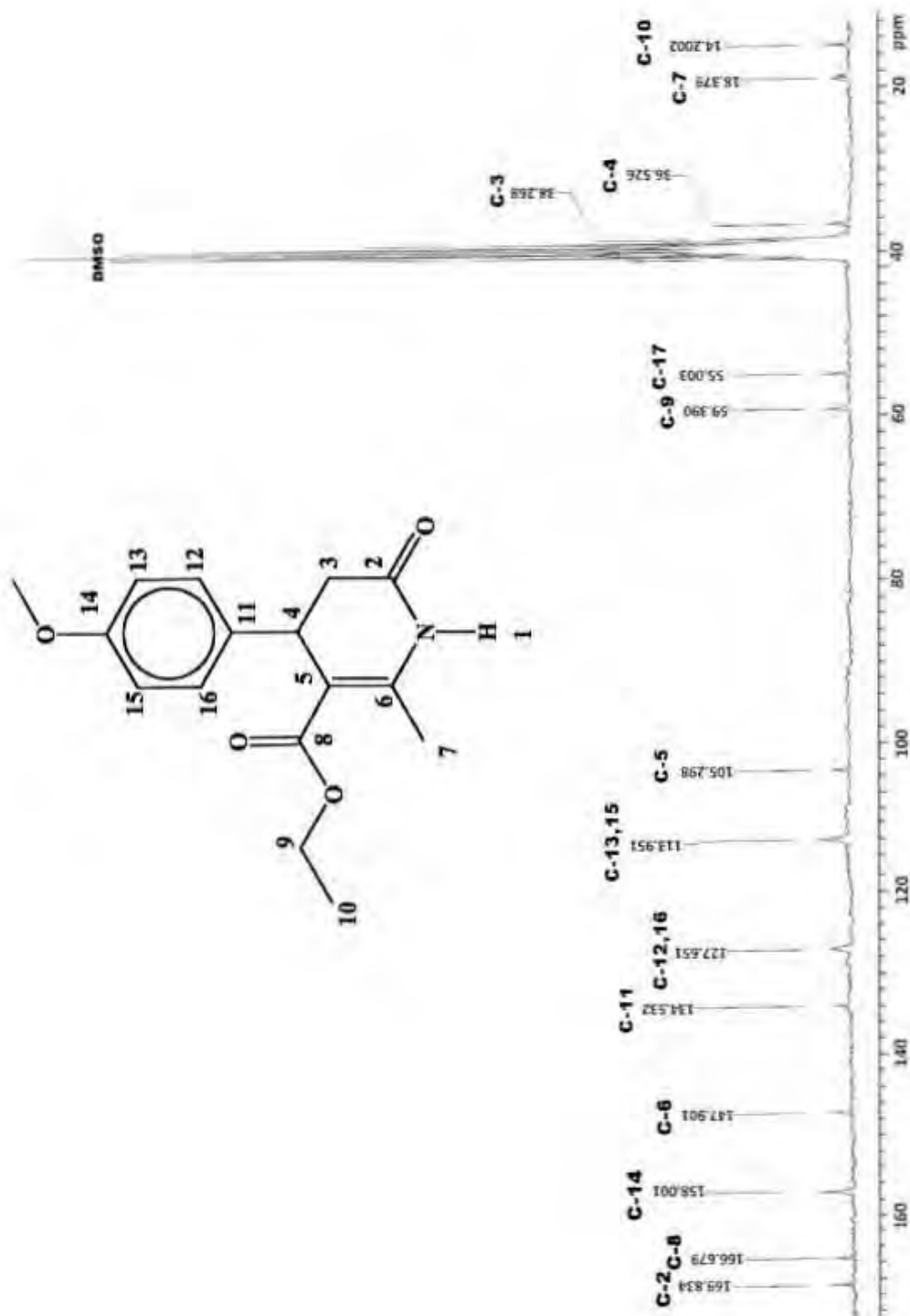


Espectro 16. RMN ^{13}C de la DHP' d 5h. (DMSO- d_6 /TMS), determinado a 50 MHz



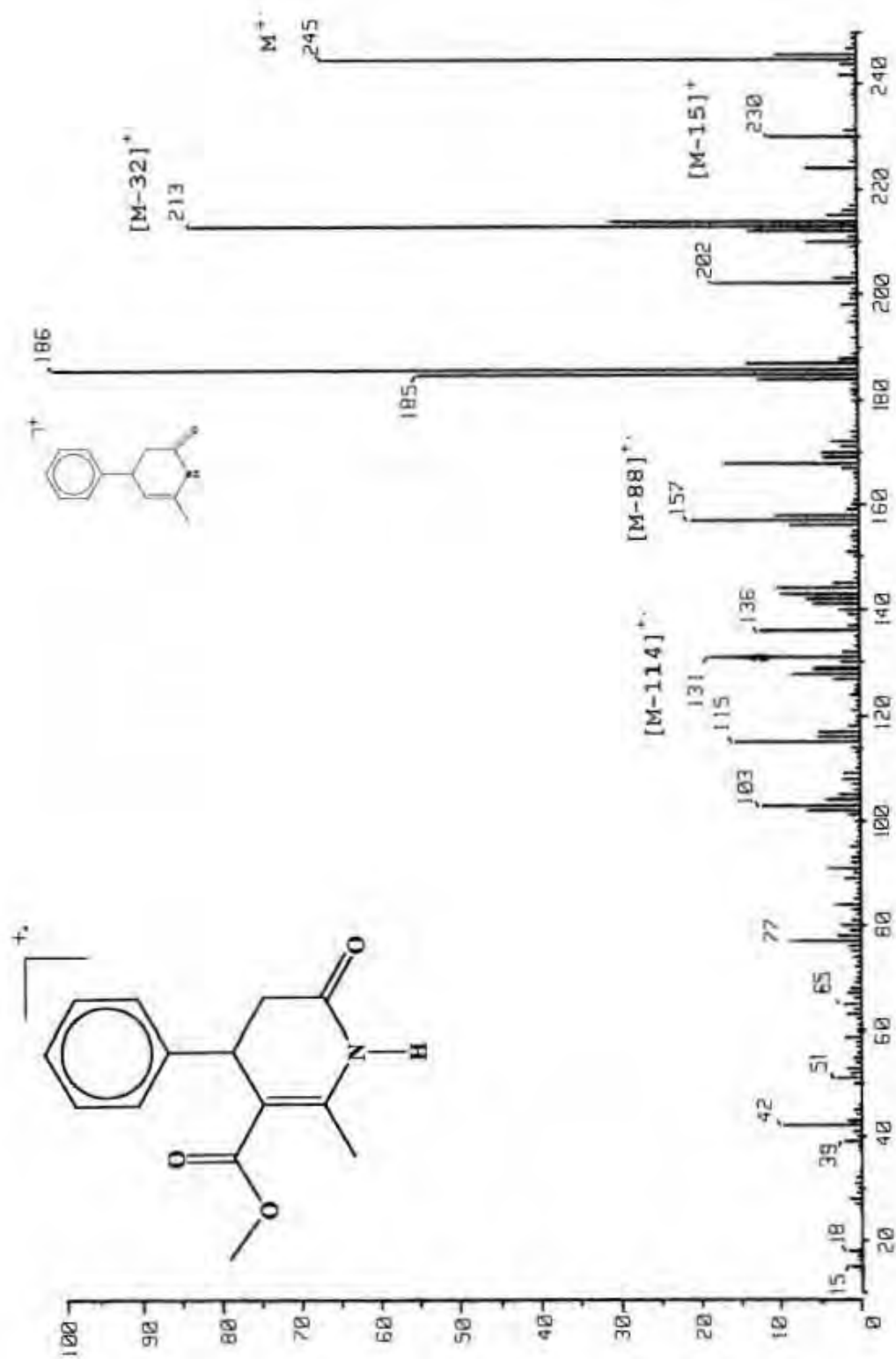


Espectro 19. RMN ¹H de la DHP 1 (5). (DMSO-d₆/TMS) determinado a 200 MHz.

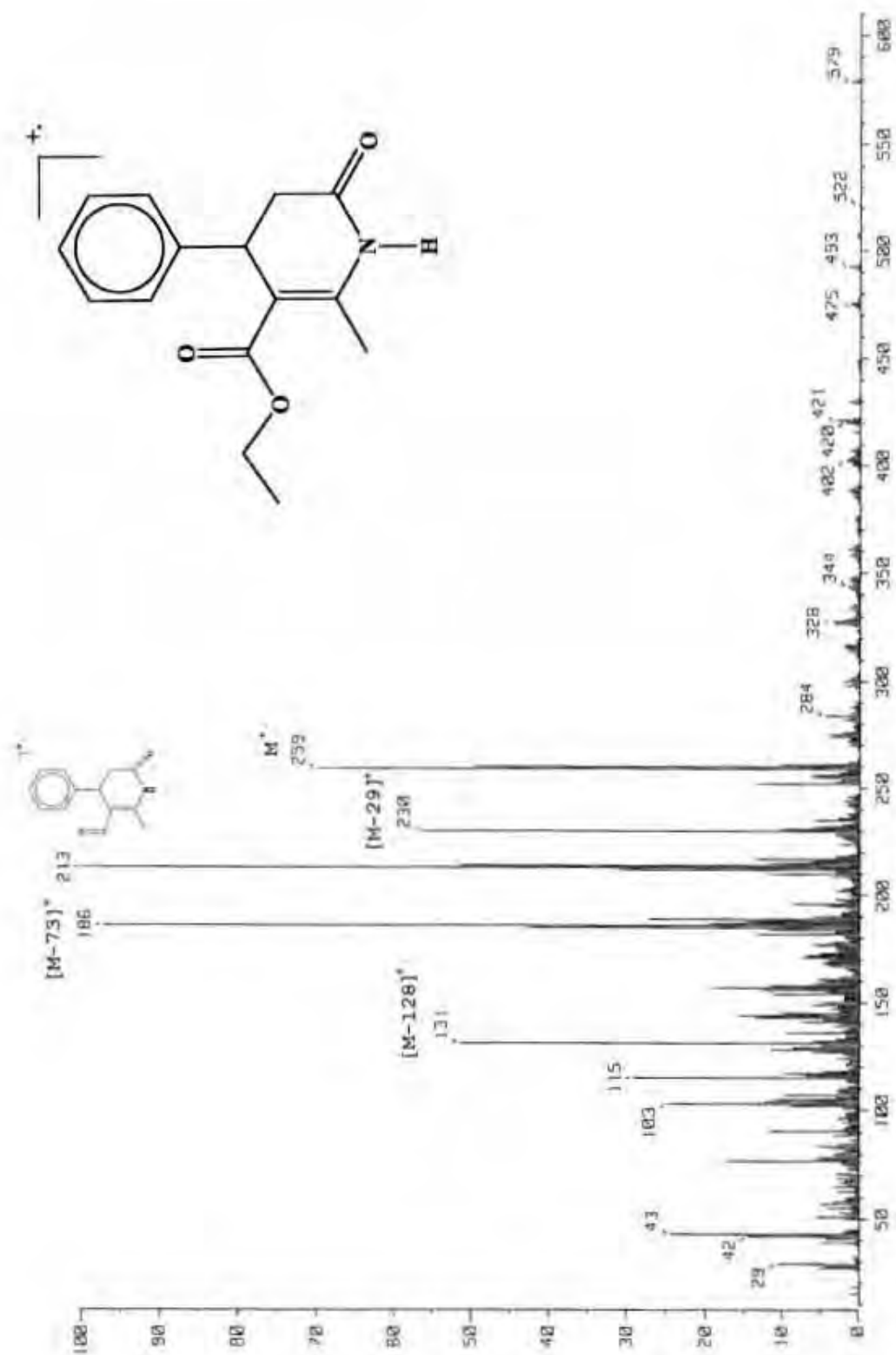


Espectro 20. RMN ¹³C de la DHP d 5j. (DMSO-d₆/TMS), determinado a 50 MHz.

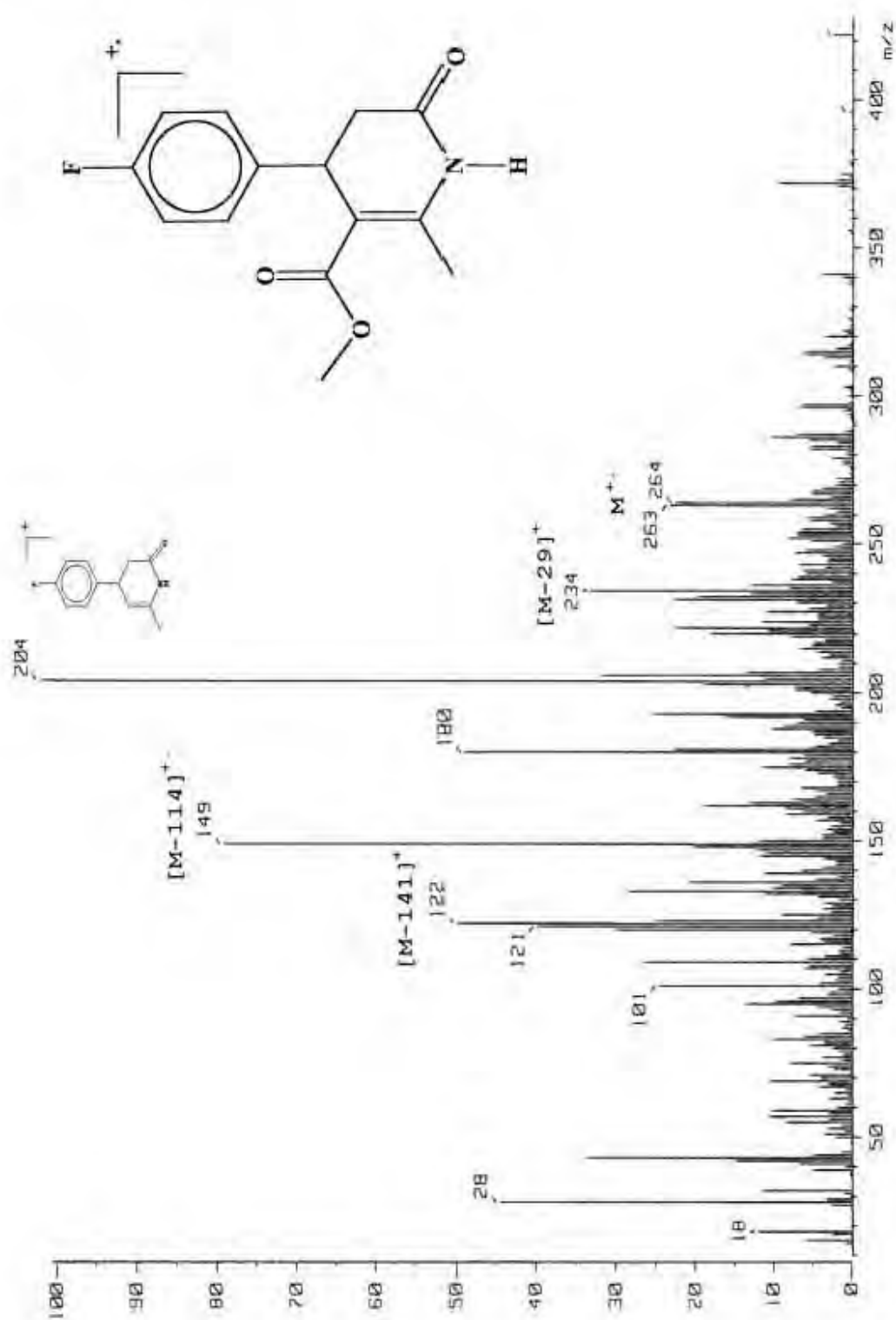
***Anexo 3. Espectros de masas
correspondientes a las 3,4-
DHP'd 5a-5j***



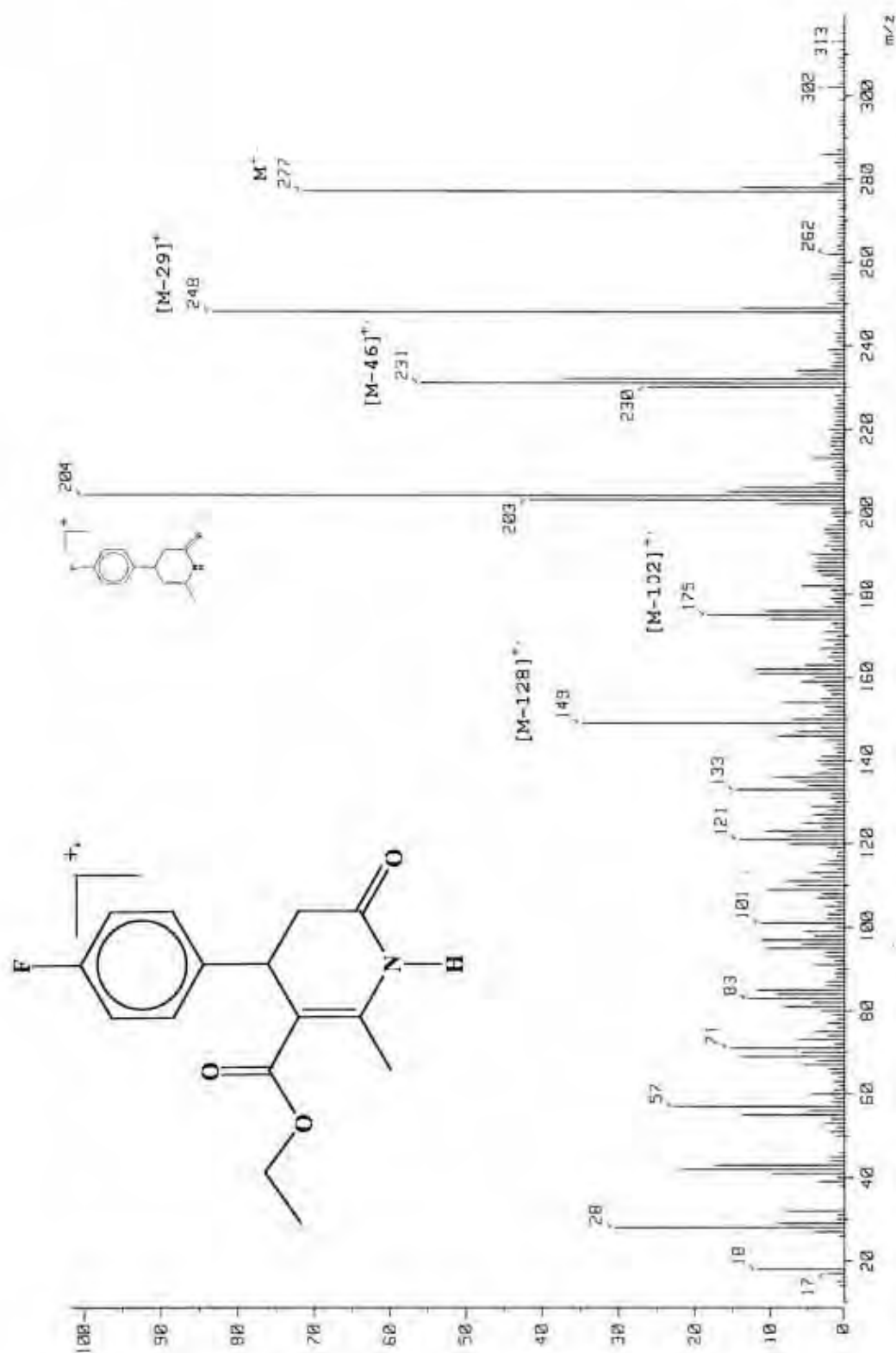
Espectro 21. Espectro correspondiente a 5a obtenido mediante EMIE a 70ev



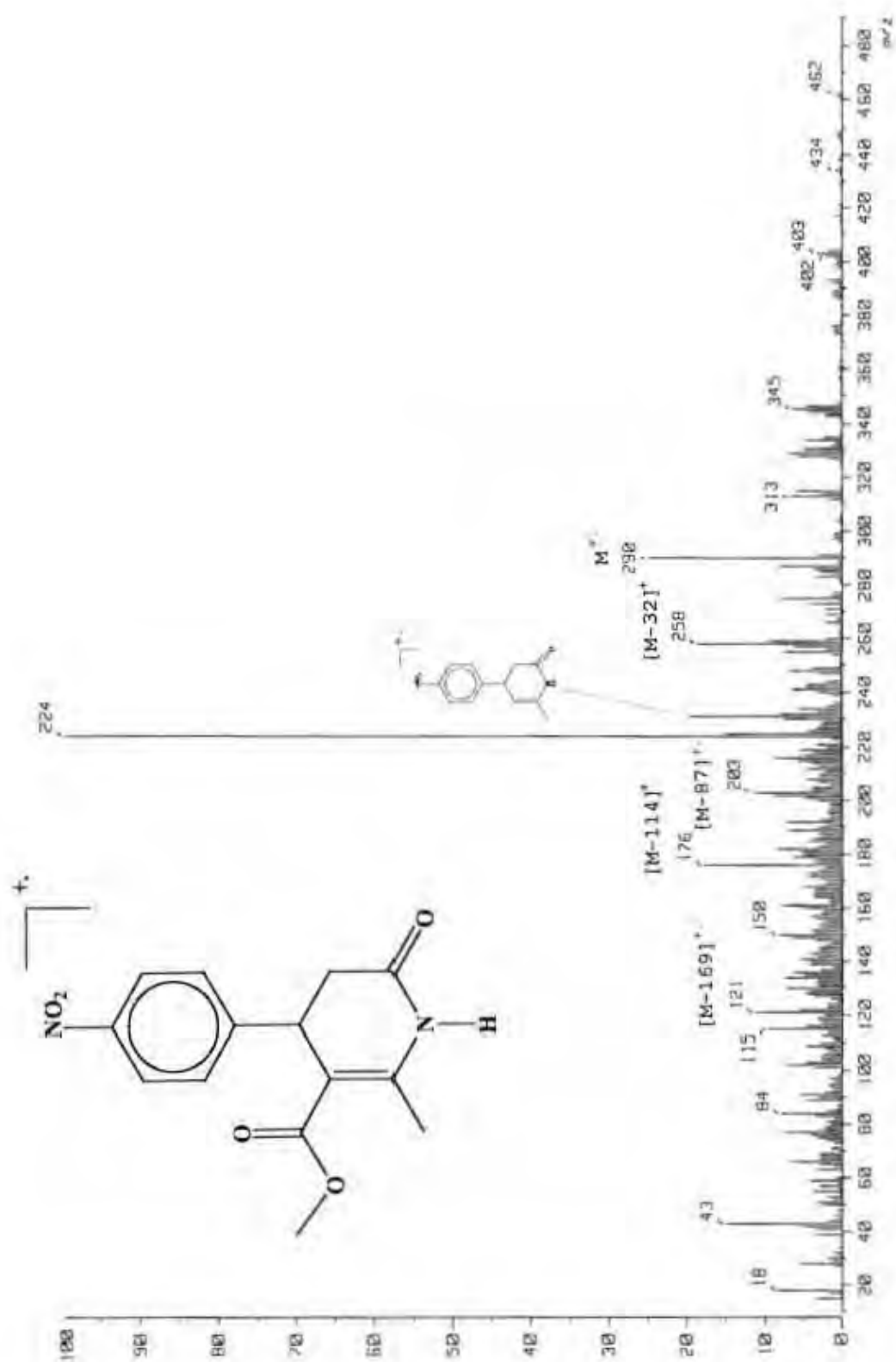
Espectro 22. Espectro correspondiente a 5b obtenido mediante EMIE a 70ev



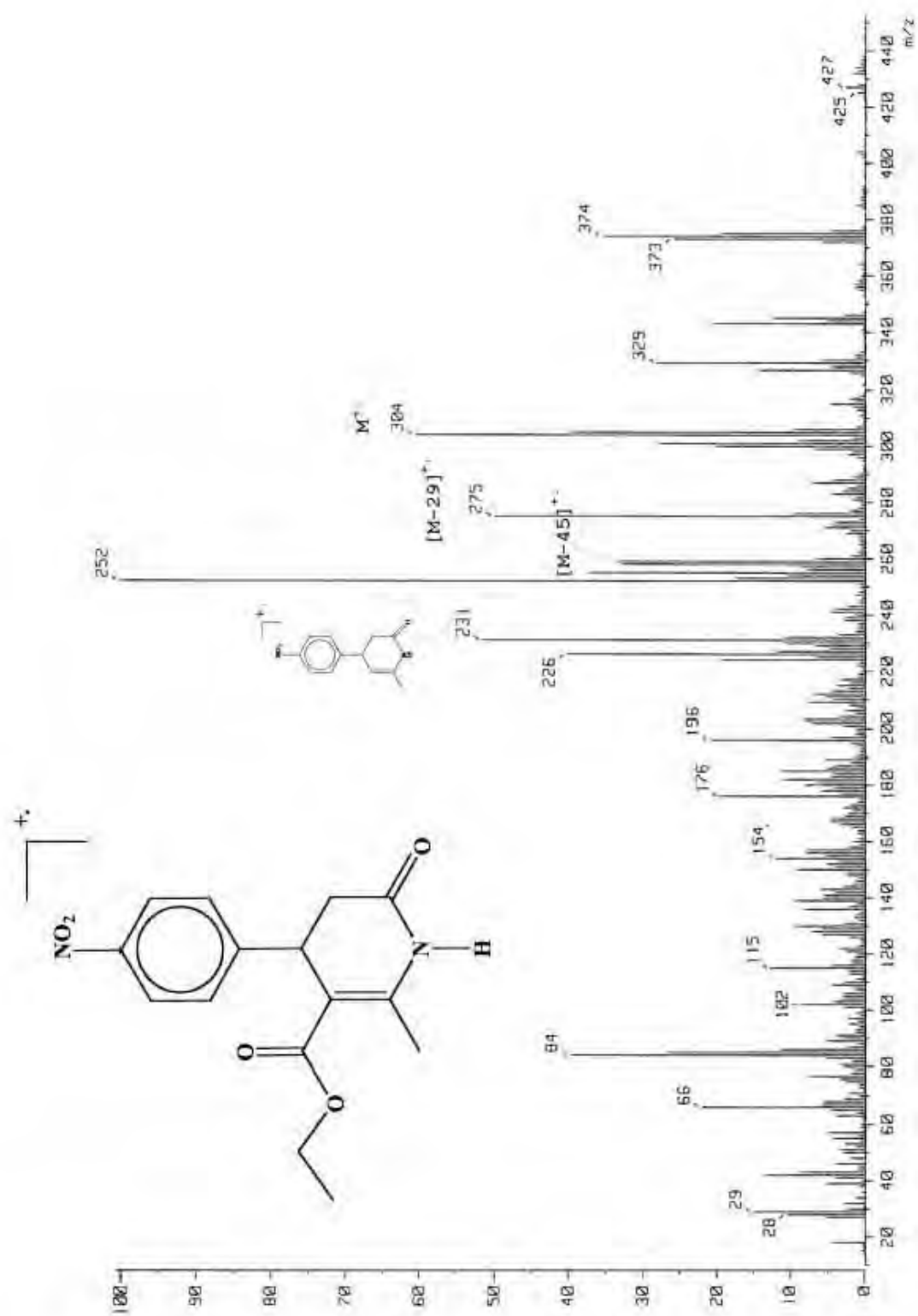
Espectro 23. Espectro correspondiente a 5c obtenido mediante EMIE a 70 eV.



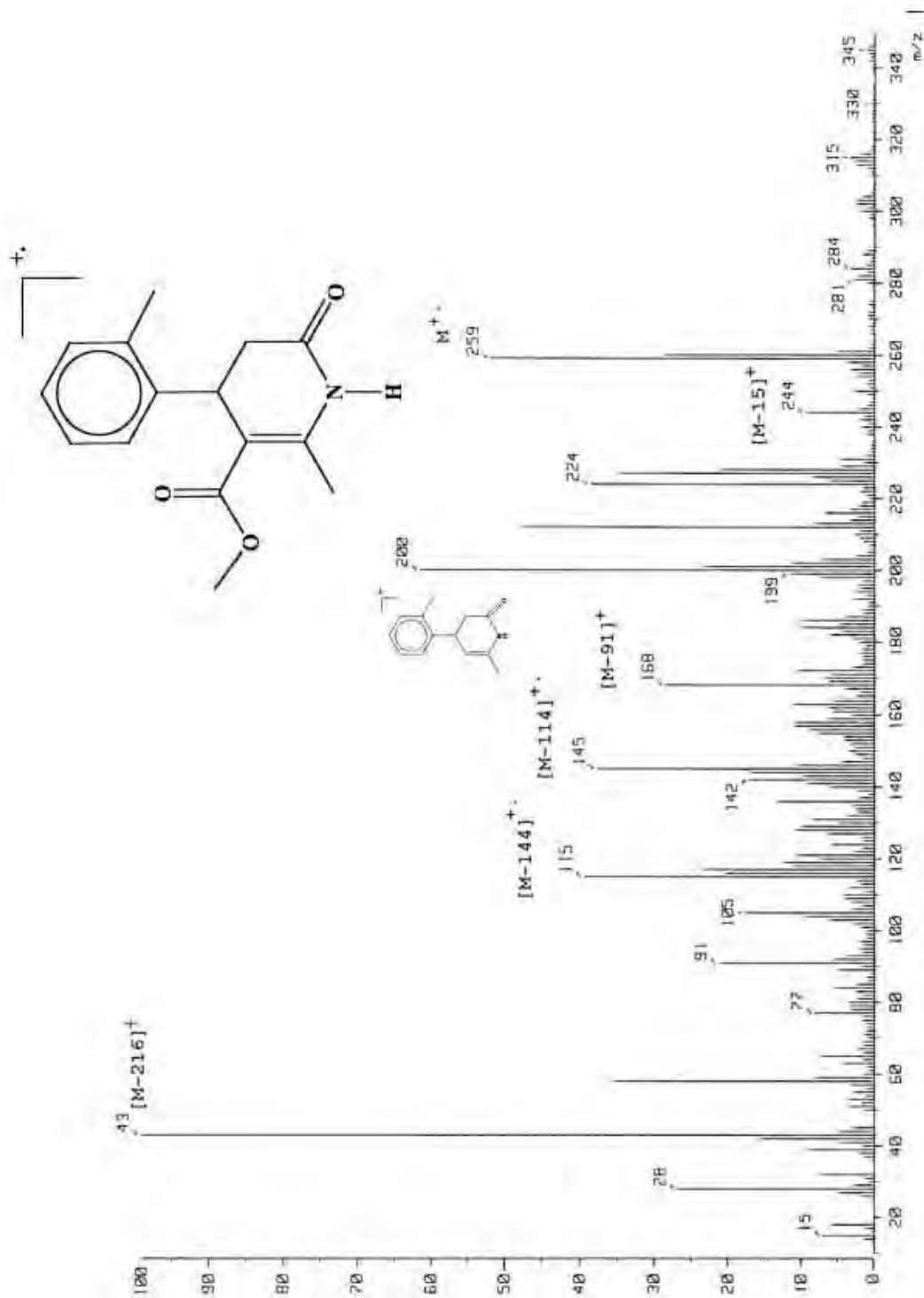
Espectro 24. Espectro correspondiente a 5d obtenido mediante EMIE a 70 eV.



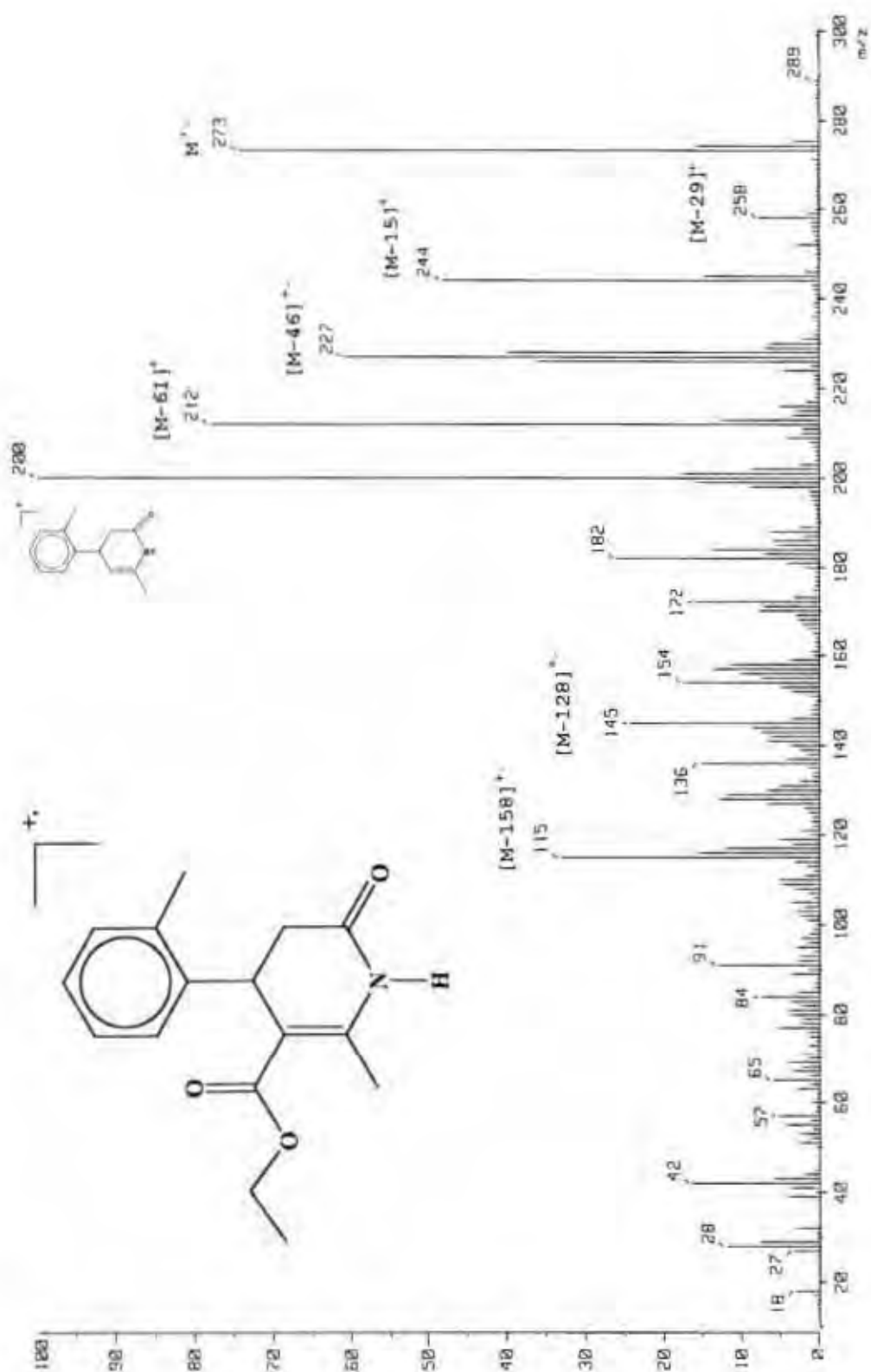
Espectro 25. Espectro correspondiente a 5e obtenido mediante EMIE a 70ev



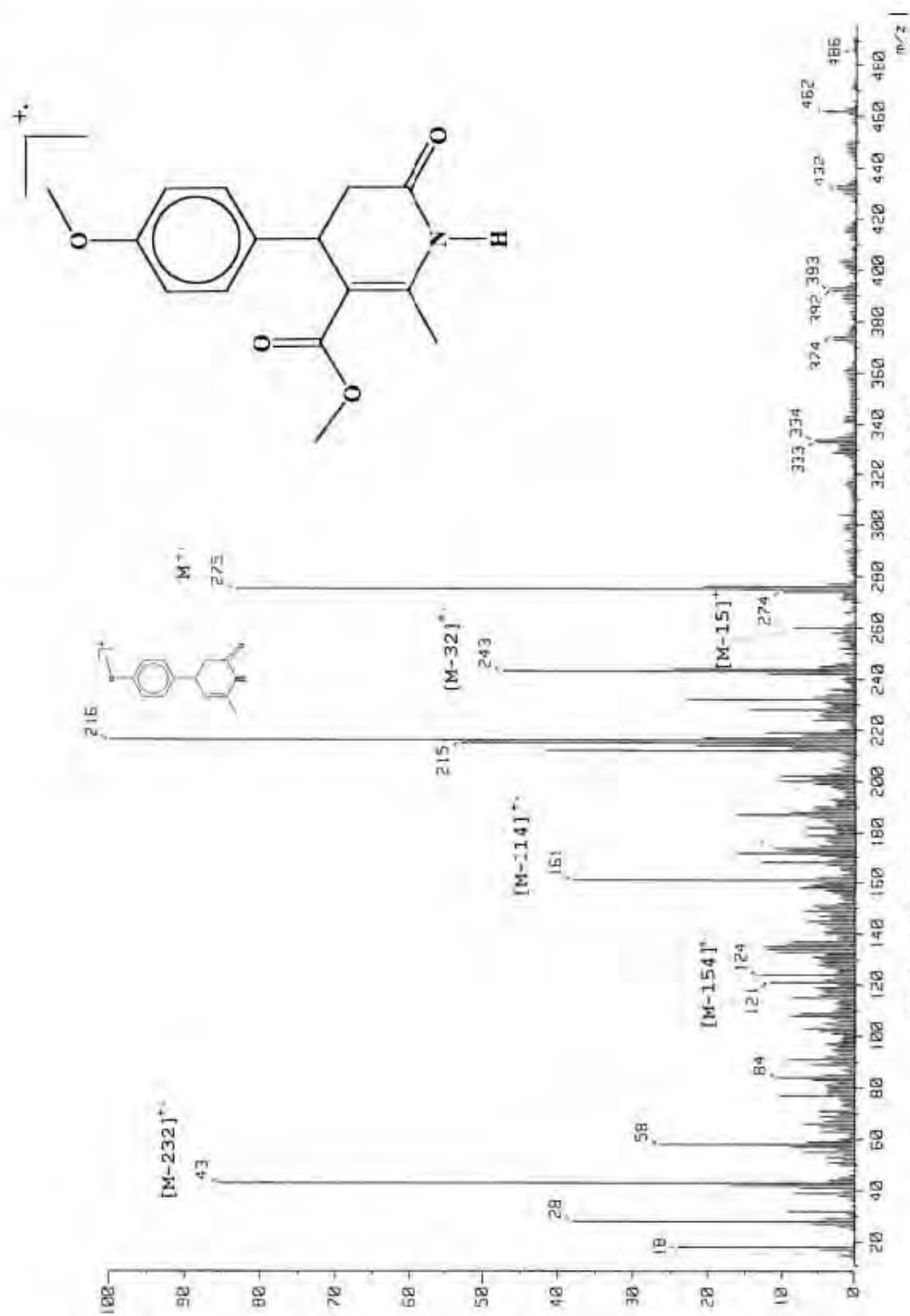
Espectro 26. Espectro correspondiente a 5f obtenido mediante EMIE a 70ev



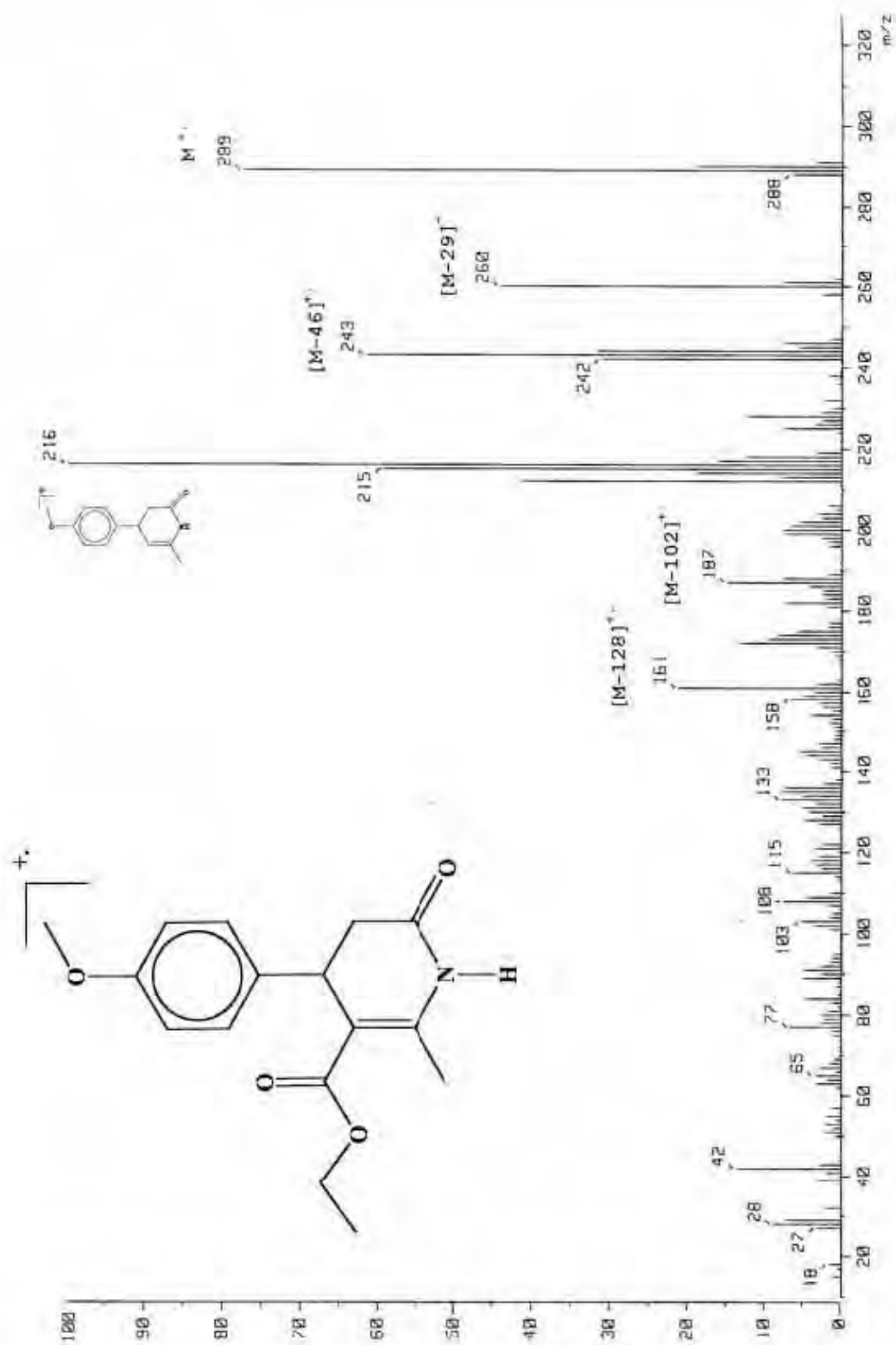
Espectro 27. Espectro correspondiente a 5g obtenido mediante EMIE a 70ev



Espectro 28. Espectro correspondiente a 5h obtenido mediante EMIE a 70ev



Espectro 29. Espectro correspondiente a 5i obtenido mediante EMI a 70 eV.



Espectro 30. Espectro correspondiente a 5) obtenido mediante EMIE a 70ev