



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**“OBTENCIÓN DE TRES ÉSTERES DE HANTZSCH
DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS
FORMILFENILBORÓNICOS, EMPLEANDO
IRRADIACIÓN DE MICROONDAS”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A

KARLA STEPHANY ROMERO VEGA

Asesores: cDr. JOEL OMAR MARTÍNEZ.

Dr. RENÉ MIRANDA RUVALCABA.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
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 :

"Obtención de tres ésteres de Hantzsch derivados de los ácidos formilfenil-
borónicos, empleando irradiación de microondas".

que presenta la pasante: Karla Stephany Romero Vega
con número de cuenta: 30323222-5 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 1 de Septiembre de 2010

PRESIDENTE	<u>Dr. René Miranda Ruvalcaba</u>	
VOCAL	<u>MFC. María Eugenia R. Posada Galarza</u>	
SECRETARIO	<u>Dra. Flora Adriana Ganem Rondero</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MC. Olivia Noguez Córdoba</u>	

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. René Miranda Ruvalcaba.

Por la gran oportunidad que me brindó de realizar la tesis, ya que gracias a su confianza me dio la oportunidad de conocer a grandes personas y ampliar el conocimiento a lo largo de la realización de este trabajo en el Laboratorio L-122 de la Sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas.

Al cDr. Joel Omar Martínez:

Un agradecimiento muy especial por la paciencia, el apoyo brindado desde siempre y sobre todo por esa gran amistad que me brinda. Y lo más importante, por qué este trabajo no lo hubiera podido lograr sin ti.

Se agradece al Técnico Académico Draucín Jiménez Celi, del taller de soplado de vidrio, por el apoyo proporcionado en la elaboración del equipo de vidrio, matraces de fondo redondo para un reactor de microondas focalizado empleado durante la experimentación.

A la UNAM pero más a la FES Cuautitlán y en general a todas las personas que a lo largo de esta carrera han contribuido a mi formación personal y profesional.

DEDICATORIAS

DEDICATORIAS

A mis Padres Jaime y Virginia:

Por darme la vida, por estar a mi lado en todo momento en las buenas y en las malas, por sus preocupaciones, por el apoyo brindado durante el trayecto de mis estudios gracias, Papá y Mamá les dedico de todo corazón este trabajo.

Agradezco a mis hermanos Alan y Salma:

Por el cariño, la compañía y el apoyo que me brindan. Se que cuento con ellos siempre.

En general a mi familia por su apoyo, ánimo, y cariño.

A mis amigos

Rita, Carlos, Miriam, Vida, Omar, y Karina; con quienes a lo largo de la universidad he compartido muchos momentos que siempre llevaré en mi corazón. Gracias por recordarme que hay personas valiosas en el mundo y gracias por estar en el mío.

*“Estar preparado es importante, saber esperar lo es aún más,
pero aprovechar el momento adecuado es la clave de la vida”.*

Arthur Schnitzler.

	<i>Pág.</i>
❖ GLOSARIO	<i>ii</i>
❖ LISTA DE ESQUEMAS Y FIGURAS	<i>iv</i>
❖ LISTA DE TABLAS	<i>viii</i>
❖ LISTA DE ESPECTROS	<i>viii</i>
❖ INTRODUCCIÓN	2
❖ ANTECEDENTES	
➤ Canales de calcio	
• Estructura molecular de los canales de calcio	
• Clasificación de los canales de calcio y propiedades farmacológicas	7
• Mecanismos de bloqueo de los canales de Ca ²⁺ del subtipo L	
• Antagonistas de los canales de calcio	
➤ Hipertensión	13
• Clasificación de los fármacos antihipertensivos	
➤ Ácidos borónicos	15
➤ Ésteres de Hantzsch	18
➤ Química verde	
• Principios de la Química Verde	22
➤ Condiciones no convencionales de reacción	24
➤ Ultrasonido	25
➤ Infrarrojo	26
➤ Microondas	30
❖ HIPÓTESIS	35
❖ OBJETIVOS	
➤ General	37
➤ Particulares	
❖ METODOLOGÍA Y REACTIVOS	
➤ Reactivos	
➤ Equipos	39
➤ Metodología	

❖ RESULTADOS	42
❖ DISCUSIÓN	54
❖ CONCLUSIONES	65
❖ REFERENCIAS	68
❖ ÁPENDICE A	73
• Espectroscopia del Ácidos borónico	
❖ ÁPENDICE B	89
• Espectroscopia de 1,4-Dihidropiridinas-boradas	

GLOSARIO

Å	Angstroms
AC	Antagonistas de calcio
AcOEt	Acetato de etilo
AcONH ₄	Acetato de amonio
(ar %)	Porcentaje de abundancia relativa
BF ₃ •Et ₂ O	Eterato de trifluoruro de boro
BNCT	Terapia de captura de neutrones por boro (Boron Neutron Capture Therapy)
°C	Grado centígrado
Ca ²⁺	Ion calcio
<i>ccp</i>	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
DHP's	Dihidropiridinas
DHP's-boradas	Dihidropiridinas-boradas
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EtOH	Etanol
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
EPA	Agencia de Protección Ambiental (Environmental Pollution Agency)
eV	Electrón voltios
FDA	Administración de fármacos y alimentos (Food and Drug Administration)
h	Hora
HAcO	Ácido acético
HVA	Umbral alto (High voltaje activate)
IE	Impacto electrónico
IUPAC	Union Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry)
IR	Infrarrojo
K ⁺	Ion potasio
kHz	Kilohertzios
KBr	Bromuro de potasio
kW	Kilovatios

LVH	Umbral bajo (Low voltaje activate)
<i>m</i>	Descriptor de regioisomería <i>meta</i>
m	Metro
M ⁺ •	Ion molecular
MHz	Megahercios
min.	Minuto
mg	Miligramo
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimol
mV	Milivoltios
M.O.	Microondas
m/z	Relación masa/carga
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
<i>o</i>	Descriptor de regioisomería <i>orto</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPPT	Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas de la EPA (Office of Pollution Prevention and Toxics)
<i>p</i>	Descriptor de regioisomería <i>para</i>
PA	Presión arterial
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN ¹¹ B	Resonancia magnética nuclear de boro 11
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
CCDV	Canales de calcio dependientes de voltaje
W	Vatios

*LISTA DE ESQUEMAS
Y
FIGURAS*

		<i>Pág.</i>
<i>Esquema 1</i>	Síntesis de Hantzsch.	2
<i>Esquema 2</i>	Reacción general de las DHP's-boradas.	5
<i>Esquema 3</i>	Síntesis de Suzuki.	16
<i>Esquema 4</i>	Síntesis de oxazaborilidinonas.	17
<i>Esquema 5</i>	Obtención de 2-aminoetoxidifenil boratos.	17
<i>Esquema 6</i>	Molécula modelo: Nifedipina. (Estructura básica de las 1,4-dihidropiridinas)	19
<i>Esquema 7</i>	Obtención de DHP's.	20
<i>Esquema 8</i>	Obtención de dihidropiridinas.	21
<i>Esquema 9</i>	Empleo de un éster de Hantzsch para llevar a cabo reducciones.	21
<i>Esquema 10</i>	Procedimiento experimental para la obtención de las 1,4-DHP's-boradas.	41
<i>Esquema 11</i>	Propuesta de mecanismo de formación para la obtención de las DHP's-boradas.	55

		<i>Pág.</i>
<i>Figura. 1</i>	Estructura hipotética de los canales de Ca ²⁺ dependientes de voltaje.	8
<i>Figura. 2</i>	Modelo estructural del canal de Ca ²⁺ de tipo L.	10
<i>Figura. 3</i>	Estructura química de algunas 1,4 DHP's.	18
<i>Figura. 4</i>	Zonas del Infrarrojo en el Espectro electromagnético	27
<i>Figura. 5</i>	Modelo resorte para un proceso vibracional de un enlace covalente.	27
<i>Figura. 6</i>	Modos vibracionales de enlaces.	28
<i>Figura. 7</i>	Modos vibracionales alternos.	28
<i>Figura. 8</i>	Modos vibracionales complementarios.	29
<i>Figura. 9</i>	Espectro electromagnético.	30
<i>Figura. 10</i>	Mecanismo de calentamiento de una sustancia en contacto con la irradiación de microondas.	32
<i>Figura. 11</i>	Horno de microondas químico monomodal.	33
<i>Figura. 12</i>	Horno de microondas químico multimodal.	34
<i>Figura. 13</i>	Recibo de la Comisión Federal de Electricistas.	53
<i>Figura. 14</i>	Posible formación del enlace dativo entre el boro y el oxígeno del DMSO.	58

LISTA DE TABLAS

		<i>Pág.</i>
<i>Tabla 1</i>	Datos de rendimientos y p.f. de las DHP's-boradas.	5
<i>Tabla 2</i>	Clasificación y ubicación celular de canales de calcio dependientes de voltaje.	9
<i>Tabla 3</i>	Antagonistas del calcio de primera y segunda generación.	12
<i>Tabla 4</i>	Clasificación de los antihipertensivos de acuerdo a su sitio primario o mecanismo de acción.	14
<i>Tabla 5</i>	Nomenclatura IUPAC.	43
<i>Tabla 6</i>	Resonancia magnética nuclear de ^1H para ácidos borónicos.	44
<i>Tabla 7</i>	Resonancia magnética nuclear de ^1H para las DHP's-boradas.	45
<i>Tabla 8</i>	Resonancia magnética nuclear de ^{13}C para los ácidos borónicos.	46
<i>Tabla 9</i>	Resonancia magnética nuclear de ^{13}C para las DHP's-boradas.	47
<i>Tabla 10</i>	Resonancia magnética nuclear de ^{11}B para los ácidos borónicos.	48
<i>Tabla 11</i>	Resonancia magnética nuclear de ^{11}B para las DHP's-boradas.	48
<i>Tabla 12</i>	Espectrometría de masas (IE, 70eV) para los ácidos borónicos.	49
<i>Tabla 13</i>	Espectrometría de masas (IE, 70eV) para las DHP's-boradas.	50
<i>Tabla 14</i>	Espectrofotometría de IR (KBr) cm^{-1} para los ácidos borónicos.	51
<i>Tabla 15</i>	Espectrofotometría de IR (KBr) cm^{-1} para las DHP's-boradas.	51
<i>Tabla 16</i>	Economía atómica y redimiendo general para las DHP's-boradas.	52
<i>Tabla 17</i>	Gasto energético.	53

LISTA DE ESPECTROS

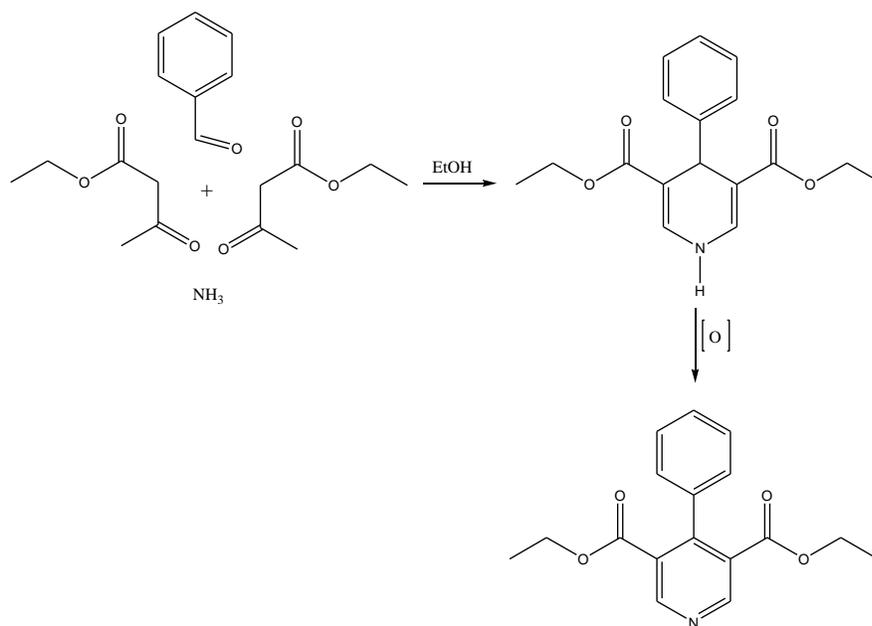
		Pág.
Espectro 1.	RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 1a , determinado a 200 MHz.	73
Espectro 2.	RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 1a , determinado a 50 MHz.	74
Espectro 3.	RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 1a , determinado a 96 MHz	75
Espectro 4.	IR (KBr) de 1a .	76
Espectro 5.	EMIE de 1a , potencial de ionización 70 eV.	77
Espectro 6.	RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 1b , determinado a 200 MHz.	78
Espectro 7.	RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 1b , determinado a 50 MHz	79
Espectro 8.	RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 1b , determinado a 96 MHz.	70
Espectro 9.	IR (KBr) de 1b .	81
Espectro 10.	EMIE de 1b , potencial de ionización 70 eV.	82
Espectro 11.	RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 1c , determinado a 200 MHz.	83
Espectro 12.	RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 1c , determinado a 50 MHz.	84
Espectro 13.	RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 1c , determinado a 96 MHz.	85
Espectro 14.	IR (KBr) de 1c .	86
Espectro 15.	EMIE de 1c , potencial de ionización 70 eV.	87
Espectro 16.	RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 4a , determinado a 200 MHz.	89
Espectro 17.	RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 4a , determinado a 50 MHz.	90
Espectro 18.	RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 4a , determinado a 96 MHz.	91
Espectro 19.	IR (KBr) de 4a .	92
Espectro 20.	EMIE de 4a , potencial de ionización 70 eV.	93
Espectro 21.	RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 4b , determinado a 200 MHz.	94
Espectro 22.	RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 4b , determinado a 50 MHz.	95
Espectro 23.	RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 4b , determinado a 96 MHz.	96
Espectro 24.	IR (KBr) de 4b .	97
Espectro 25.	EMIE de 4b , potencial de ionización 70 eV.	98
Espectro 26.	RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 4c , determinado a 200 MHz.	99
Espectro 27.	RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 4c , determinado a 50 MHz.	100
Espectro 28.	RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 4c , determinado a 96 MHz.	101
Espectro 29.	IR (KBr) de 4c .	102
Espectro 30.	EMIE de 4c , potencial de ionización 70 eV.	103

INTRODUCCIÓN

❖ INTRODUCCIÓN

Las Dihidropiridinas son la clase más grande y estudiada de bloqueadores orgánicos de calcio, estas han sido utilizadas extensivamente como herramientas biológicas para el estudio de la estructura y función de los canales de calcio dependientes de voltaje, la actividad biológica de tales compuestos parece depender de un anillo aromático el cual puede estar en “configuración beta” y conferir una propiedad antagonista o ubicarse en “configuración alfa” y determinar una propiedad agonista; algunas de estas moléculas son empleadas en un gran número de enfermedades cardiovasculares, en lo particular la hipertensión y la angina de pecho. La posibilidad de extender su uso en el tratamiento de otras patologías tales como insuficiencia cerebral, como agentes anticonvulsionantes o antiepilépticos, migraña etc., ha contribuido a mantener un elevado interés por estos compuestos.¹

De los métodos más convencionales conocidos para la obtención de DHP's, es vía la síntesis de Hantzsch, método que involucra la condensación de un aldehído apropiado con un β -cetoéster en presencia de una fuente de amoníaco, generándose el producto objetivo (DHP) el cual finalmente es oxidado a la correspondiente piridina, *Esquema 1*.



Esquema 1. Síntesis de Hantzsch.

Las DHP's como ya se mencionó anteriormente son conocidas como ésteres de Hantzsch, las cuales constituyen un grupo pequeño de compuestos orgánicos, que se caracterizan por tener un esqueleto base de piridina; al respecto, es conveniente resaltar a la Nifedipina, la Nimodipina, la Nitrendipina y a la Isradipina debido a su habilidad para bloquear o unirse a corrientes de calcio. Evidencias recientes respaldan el papel central que juegan las dihidropiridinas (DHP's) que tienen la característica de bloquear el canal de calcio tipo L dependientes de voltaje en numerosos tipos celulares, como por ejemplo el músculo esquelético, liso y cardíaco. En consecuencia, presentan una importancia clínica significativa, lo que ha motivado su desarrollo e investigación para mejorar su aplicación en patologías cardiovasculares como la hipertensión.

Por otro lado, cabe resaltar que los ácidos borónicos son una clase muy versátil de compuestos y son empleados en un amplio rango de aplicaciones, incluyendo la síntesis de sensores de carbohidratos,²⁻⁴ lectinas artificiales (borolectinas),⁵⁻⁷ en su uso dentro de la terapia de captura de neutrones por boro (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT),⁸ así como compuestos con propiedades antifúngicas,⁹ además una remarcable propiedad del boro, y en particular de los ácidos borónicos, es su capacidad selectiva para transportar carbohidratos y otras moléculas a través de la membrana lipofílica, lo que le atribuye excelentes aplicaciones en el diseño de fármacos.

Además es conveniente mencionar que los ácidos borónicos no son considerados como altamente tóxicos, esto debido a su usual destino metabólico, el cual se piensa involucra una desboronación oxidativa en el hígado, la que es promovida por enzimas del citocromo P450, el subproducto generado de esta proceso es ácido bórico, que tiene una muy baja toxicidad hacia los mamíferos,¹⁰ una de las aplicaciones más importantes y más representativas.

Dentro del mundo de la química, existen innumerables reacciones las cuales se llevan a cabo mediante procedimientos poco ecológicos y, por consiguiente, perjudiciales para el medio ambiente; sin embargo actualmente ha surgido y se ha ido evolucionado a lo largo del tiempo en un nuevo contexto de la química; esto ha estimulado a los químicos a estudiar la obtención de compuestos que posean las propiedades deseadas en función de su utilidad

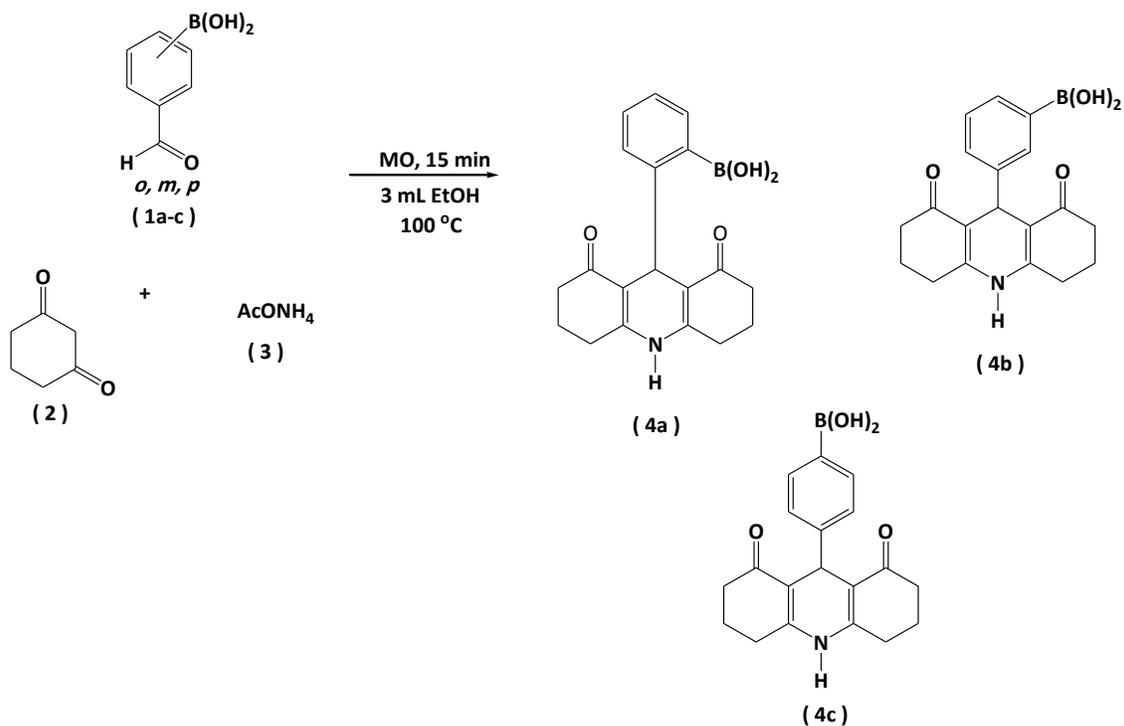
pero que carezcan de las propiedades dañinas al medio ambiente, así como al desarrollo de procesos de producción que eliminen o minimicen la generación de contaminantes.

Así, surge la filosofía de la Química Verde la cual se basa en una serie de doce principios orientados hacia el diseño de productos y procesos químicos que implican la reducción o eliminación de productos químicos peligrosos (para los materiales, las personas y el ambiente). Además de la implementación de fuentes alternas a la térmica que han agregado un toque innovador como: la síntesis química asistida por microondas la cual es una poderosa herramienta que, aplicada a un amplio intervalo de reacciones químicas, ha permitido llevar a cabo importantes contribuciones tales como: disminuir tiempos de reacción, obtener altos rendimientos, evitar la obtención de productos colaterales y reducir procesos de purificación.¹¹⁻¹⁴

Al respecto, la aplicación de esta forma de energía dentro de los procesos químicos constituye una interesante oportunidad para desarrollar transformaciones novedosas y concretar reacciones las cuales no tienen lugar bajo condiciones térmicas convencionales. Estas propiedades de la química asistida con microondas han impulsado a muchos grupos de investigación a aplicar esta técnica de calentamiento dieléctrico en la optimización de procesos sintéticos cotidianos y en la preparación de nuevos compuestos.¹⁵

Con base a lo anterior y con fundamento en los resultados obtenidos, y aplicando el protocolo de la Química Verde, se obtuvo una serie de tres 1,4 DHP's -boradas utilizando como fuente de activación a la irradiación de microondas.

Los resultados obtenidos con los diferentes regioisómeros del ácido formilfenilborónico, se muestran en el *Esquema 2* y en la *Tabla 1*.



Esquema 2. Reacción general de las DHP's-boradas.

Tabla 1. Datos de Rendimientos y p.f. de las DHP's-boradas.

Compuesto	<p><i>o, m, p</i> (4a-c)</p>		
	Rendimiento (%)/p.f. (°C)		
	<i>4a</i>	<i>4b</i>	<i>4c</i>
	51 / >300	60 / >300	43 / >300

ANTECEDENTES

❖ ANTECEDENTES

➤ Canales de calcio

El calcio (Ca^{2+}) 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, etc., es un activador de varias enzimas, puede actuar como un catión libre o después de la formación de un complejo con algunas macromoléculas. S. Ringer en 1883 demostró que el calcio era necesario en pequeñas cantidades para mantener la contractilidad cardíaca *in vitro*.

Los canales de calcio (Ca^{2+}) son estructuras que forman poros funcionales en la membrana plasmática. Los diferentes tipos de canales de Ca^{2+} se caracterizan por sus mecanismos de apertura y cierre. Algunos canales de Ca^{2+} son dependientes de voltaje y se abren en respuesta a una despolarización de membrana. Existen subclases de esta categoría de canales de Ca^{2+} que difieren en la sensibilidad de voltaje.¹⁶

• Estructura molecular de los canales de calcio

Los canales de calcio son proteínas oligoméricas, constituidos por una subunidad principal, α_1 , que sirve como poro y sensor del cambio de potencial¹⁷ y diversas subunidades reguladoras o auxiliares tales como la subunidad β , las subunidades $\alpha_{2\alpha}$ (unidas por puentes disulfuro) y dependiendo del tejido, una quinta subunidad, la subunidad y el músculo esquelético o la subunidad neuronal p95 pueden también formar parte del canal con un tamaño aproximado de 2000 aminoácidos, la subunidad α_1 tiene la misma estructura general que los canales de Na^+ dependientes de voltaje;¹⁸ está constituida por 4 dominios, los que a su vez están formados por 6 segmentos transmembrana. El cuarto de estos segmentos, S4, está altamente cargado y se considera que es la zona que actúa como sensor de los cambios de potencial de la membrana. El asa ("loop") que une el quinto y sexto segmento formaría también parte del poro del canal,¹⁹ *Figura 1*.

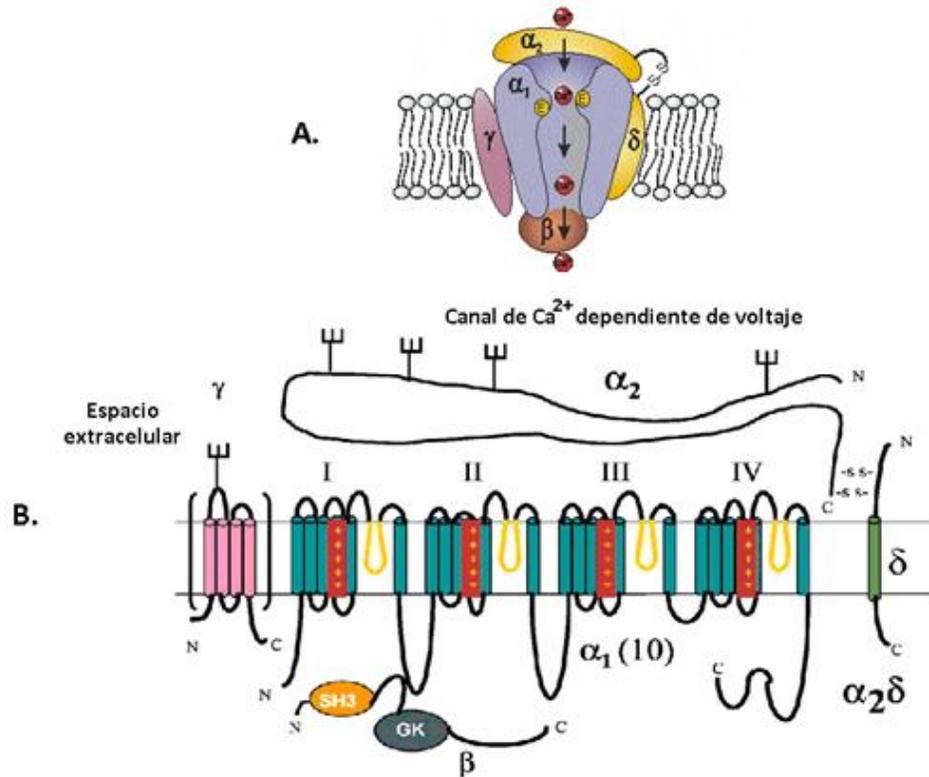


Figura 1. Estructura hipotética de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. A. Distribución espacial de las subunidades que conforman los canales de Ca^{2+} (α_1 , α_2 , β , γ y δ). B. Modelo tridimensional de los canales de calcio. La subunidad α_1 (formadora del poro selectivo para iones Ca^{2+}) posee cuatro dominios (I, II, III y IV), los cuales a su vez están formados por 6 segmentos transmembrana. Las subunidades α_2 y β son proteínas hidrofílicas localizadas en el espacio extra- e intracelular, respectivamente, mientras que las subunidades γ y δ son proteínas transmembrana altamente lipofílica. Las subunidades α_2 y β están unidas por puentes disulfuro (-S-S-).

La vía más importante para la entrada de Ca^{2+} en las células excitables (células musculares, neuronas y células de glándulas neuroendocrinas) son canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. Al abrirse, permiten el flujo selectivo de iones de Ca^{2+} a través del poro del canal, iniciándose una variedad de procesos celulares, como los ya mencionados. De esta forma, los canales de Ca^{2+} constituyen el enlace fundamental entre las señales eléctricas de la superficie de la membrana y las respuestas bioquímicas intracelulares.

En 1953 Fatt y Katz identificaron por primera vez a los canales de calcio dependientes de voltaje, más tarde se descubrió que había diferentes subtipos de estos canales en las células excitables y, consecuentemente, los canales de calcio operados por voltaje se clasificaron de acuerdo a varios esquemas.

En los 80's las proteínas de los canales de calcio se purificaron y se encontró que consistían de varias subunidades.²⁰⁻²² Los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) están constituidos por una subunidad principal α_1 ²³ y diversas subunidades reguladoras o auxiliares tales como β_1 , α_2 , δ y γ . Más tarde se clonaron las subunidades individuales, y se identificaron los genes que codifican cada subunidad; 10 genes para la subunidad α_1 , cuatro para la subunidad β_1 y α_2 , δ y ocho para la subunidad γ .²⁴

- **Clasificación de los canales de calcio y propiedades farmacológicas**

Los canales de Ca^{2+} son clasificados por sus propiedades farmacológicas y electrofisiológicas en tipo L, N, P, Q, y T. Los canales tipo T tienen actividad transitoria en potenciales relativamente negativos (-70 a -40 mV). La actividad de los canales L, N, P, Q es a potenciales positivos y son dependientes del voltaje.²⁵ La distinción entre estos canales se lleva a cabo sobre la base de sus propiedades cinéticas de apertura y cierre pero, sobre todo, gracias a su distinta sensibilidad a fármacos y toxinas con selectividad por uno u otro canal, *Tabla 2*.

Tabla 2. Clasificación y ubicación celular de canales de calcio dependientes de voltaje.

	Tipo	Ubicación	Farmacología
Umbral bajo (LVA)	T	Neuronas centrales y sensoriales, células musculares, fibroblastos, glia y células secretoras.	Ni^{2+} , amilorida y Cd^{2+} (débilmente)
Umbral alto (HVA)	L(α_{1c} , α_{1d} y α_{1s})	Músculo, glia y células secretoras, neuronas centrales y sensoriales, células cromafines.	Dihidropiridinas, Verapamilo, Diltiazem y Cd^{2+}
	N(α_{1b})	Neuronas simpáticas, neuronas sensoriales, neuronas centrales, células secretoras y células cromafines.	ω -Conotoxina GVIA, ω -conotoxina MVIIA, ω -conotoxina MVIIICy Cd^{2+}
	P(α_{1a})	Neuronas centrales, neuronas sensoriales, células secretoras y células cromafines.	ω -Agatoxina IVA, ω -conotoxina-mv-iicy Cd^{2+}
	Q(α_{1a})	Neuronas centrales y células cromafines bovinas.	ω -Conotoxina MVIIIC, ω -agatoxina IVA (débilmente) y Cd^{2+}
	R	Neuronas centrales	Cd^{2+} y Ni^{2+} (débilmente)

En paréntesis se identifica la subunidad α_1 clonada correspondiente al subtipo de canal caracterizado funcional y farmacológicamente.

- **Mecanismos de bloqueo de los canales de Ca^{2+} del subtipo L**

Los canales de Ca^{2+} del subtipo L, *Figura 2*, son heterómeros formados por subunidades α_1 , α_2 , β , γ y δ . La subunidad α_1 contiene el poro iónico y los sitios de unión para los antagonistas del calcio. Al parecer, demás subunidades ejercen funciones moduladoras sobre las cinéticas de apertura y cierre del poro iónico. Los efectos hemodinámicos de los antagonistas del calcio se deben al bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo L de corazón y vasos. Es curioso que el bloqueo de los canales L de músculo esquelético y de células neurosecretoras no se traduzca, aparentemente, en efectos farmacológicos relevantes. Durante la fase 2 de cada potencial de acción cardíaco (sístole), se abren los canales de calcio L, lo que ocasiona la entrada de Ca^{2+} extracelular al interior del miocito cardíaco, con la consiguiente movilización de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, el incremento de la concentración citosólica de Ca^{2+} y la contracción muscular. Durante la diástole, el Ca^{2+} se secuestra de nuevo en el retículo sarcoplásmico y se expulsa hacia el espacio extracelular mediante la bomba de Ca^{2+} y el intercambiador sodio/calcio del sarcolema.

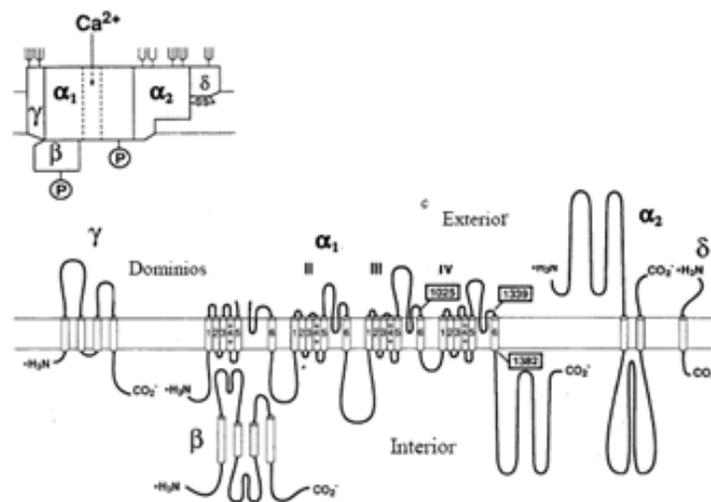


Figura 2. Modelo Estructural del canal de Ca^{2+} de tipo L.

Para bloquear los canales de Ca^{2+} del subtipo L, los antagonistas del calcio presentan *uso dependencia* y *voltaje-dependencia*. El uso-dependencia significa que cuantas más veces se abra el canal, mayor va a ser el bloqueo. Así, particularmente para el caso del Verapamilo y el Diltiazem, el bloqueo de la entrada de Ca^{2+} aumenta marcadamente a frecuencias más

rápidas. El bloqueo producido por las dihidropiridinas es mucho menos frecuencia-dependiente. El otro aspecto interesante es la voltaje-dependencia. El potencial de membrana de las células musculares auriculares y ventriculares, y el de las fibras de Purkinje, es de -90 mV en situaciones normales; el potencial de membrana está mucho más despolarizado (alrededor de -60 mV) en las células de los nodos sinoauricular y auriculoventricular, así como en el miocardio isquémico y en el músculo liso vascular normal. El hecho de que los antagonistas del calcio bloquean mejor los canales del subtipo L a potenciales más despolarizados (voltaje-dependencia) explica su mayor afinidad por las células musculares vasculares y por las células nodales. De ahí que estos fármacos puedan producir vasodilatación a concentraciones que apenas modifican la contractilidad miocárdica o la conducción auriculoventricular. Además, el bloqueo dependiente de la frecuencia y del voltaje explica que en pacientes con ritmo sinusal, el Verapamilo y el Diltiazem apenas depriman la conducción auriculoventricular, mientras que en pacientes con taquicardias de origen supraventricular o por reentrada intranodal la depriman marcadamente.

- **Antagonistas de los canales de calcio**

Los agentes terapéuticos se introducen buscando una acción en base a una actividad supuesta, y el tiempo revela otras actividades aparentes y un mecanismo de acción diferente. Este es el caso de los antagonistas de calcio (AC), cuya evolución hemos tenido en los últimos años.²⁶

Los AC constituyen un grupo heterogéneo de agentes que tiene en común la capacidad de inhibir el movimiento de los iones Ca^{2+} a través de las membranas celulares.²⁷ Debido a que interfieren con los flujos de Ca^{2+} disminuyendo la disponibilidad de Ca^{2+} citoplasmático para los fenómenos de contracción, tono o excitabilidad celular, inhibiendo los mecanismos que hacen disponible el Ca^{2+} . Dependiendo de su mecanismo de acción e incluso de circunstancias farmacodinámicas, los AC poseen cierta selectividad, lo que influye evidentemente en sus indicaciones terapéuticas.

Los AC difieren ampliamente en sus efectos farmacológicos específicos sobre la contracción del miocardio y del músculo liso de los vasos sanguíneos, la formación y conducción del impulso cardíaco y la selectividad vascular. Los AC disponibles en la actualidad representan tres clases químicas distintas relacionadas con tres tipos de receptores en el canal de calcio:

- 1) Fenilalquilaminas o fármacos parecidos al Verapamilo.
- 2) Benzodiacepinas o fármacos similares al Diltiazem.
- 3) Dihidropiridinas, incluyendo al Nifedipino, la Nisoldipina y la Nicardipina.

Los diferentes AC pueden clasificarse en antagonistas de "primera" o "segunda" generación, *Tabla 3*. Esta clasificación no se basa únicamente en el momento en que se sintetizaron sino que incluye algunos fármacos de reciente desarrollo en la categoría de "segunda" generación sugiere que poseen ciertas ventajas con respecto a sus predecesores.

Tabla 3. Antagonistas del Calcio de primera y segunda generación.

A. Muestran interacción con los lugares de reconocimiento de las fenilalquilaminas en la subunidad 1 del Canal de Ca²⁺	
Prototipo de la primera generación	Verapamilo
Segunda generación	Galopamilo Anipamilo RO5967 Falipamilo
B. Muestran interacción con los lugares de reconocimiento de las dihidropiridinas en la subunidad α_1 del canal de Ca²⁺	
Prototipo de la primera generación	Nifedipino
Segunda generación	Amlodipino Felodipino Isradipino Nicardipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino
C. Muestran interacción con los lugares de reconocimiento de las benzodiacepinas en la subunidad α_1 del canal Ca²⁺	
Prototipo de la primera generación	Diltiazem
Segunda generación	Clentiazem

➤ **Hipertensión**

La presión arterial es un mecanismo en perfecto equilibrio para mantener una irrigación sanguínea adecuada de los diversos órganos. Su regulación y control dependen fundamentalmente del débito cardíaco y de las resistencias periféricas.

Los sistemas que intervienen en el mantenimiento de la presión arterial normal se clasifican en tres tipos:

- a) Sistemas a corto plazo, representados por el seno carotideo.
- b) Sistemas a plazo medio, que consiste en la propiedad que tienen las arterias de alargarse cuando la presión sube demasiado.
- c) Sistemas a largo plazo, representado por el mecanismo de regulación de los líquidos.²⁸

La hipertensión arterial es un estado en el cual la presión arterial está elevada por encima de un nivel específico para la edad y el sexo, como una consecuencia de algún trastorno de su sistema regulador,²⁹ la presión arterial (PA) diastólica mayor de 120 mmHg o presión sistólica mayor de 180 mmHg.³⁰

Según los expertos de la OMS, el término de hipertensión arterial designa un aumento en la presión sanguínea de las arterias que corresponden a una enfermedad de etiología múltiple y patogenia plurifactorial que se caracteriza clínicamente por la elevación de la presión arterial mínima o diastólica por encima de los 90 mmHg en personas de menos de 45 años, medida en condiciones basales, por la mañana, en decúbito, en ayunas y después de un reposo de diez minutos. No obstante, la cifra de la presión arterial no es constante durante toda la vida del individuo.

La hipertensión como enfermedad crónica silenciosa avanza con los años hasta en mucho de los casos, da manifestaciones que pueden ser fatales desde el inicio; más tarde la enfermedad se aleja de las posibilidades de tratamiento o intervención para terminar con graves consecuencias.

- **Clasificación de los fármacos antihipertensivos**

La farmacología de agentes antihipertensivos se basa en la influencia de la presión arterial y los sitios efectores o mecanismos de acción, *Tabla 4*. Por lo que la eficacia terapéutica de un medicamento no puede considerarse como prueba de una relación entre el mecanismo farmacodinámico y la etiología de la hipertensión.

La administración concurrente de fármacos de clases distintas constituye una estrategia de uso frecuente para lograr un control eficaz de la presión arterial en tanto se minimizan los efectos adversos relacionados con la dosis.³¹

Tabla 4. Clasificación de los antihipertensivos de acuerdo a su sitio primario o mecanismo de acción.

<u>1. Diuréticos</u>
Tiazidas y fármacos relacionados (hidrocortisona, clortalidona y otros)
Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, ácido etacrínico)
Diuréticos ahorradores de K ⁺ (amilorida, triamtereno)
<u>2. Simpaticolíticos</u>
Fármacos de acción central (metildopa, clonidina)
Bloqueadores ganglionares (trimetafán)
Bloqueadores de neuronas adrenérgicas
Antagonistas β-adrenérgicos (propranolol, metoprolol)
Antagonistas α-adrenérgicos (prazosin, terazosin)
Antagonistas adrenérgicos mixtos (labetalol)
<u>3. Vasodilatadores</u>
Arteriales (hidralizina, minoxidil, diazóxido)
Arteriales venosos (nitroprusiato)
<u>4. Bloqueadores de los canales de calcio</u>
(verapamilo, diltiazem, nifedipino, felodipina, nicardipina, isradipina, amlodipina)
<u>5. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</u>
(captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, fosinopril)
<u>6. Antagonistas de los receptores de angiotensina II</u>
(losartán)

➤ **Ácidos borónicos**

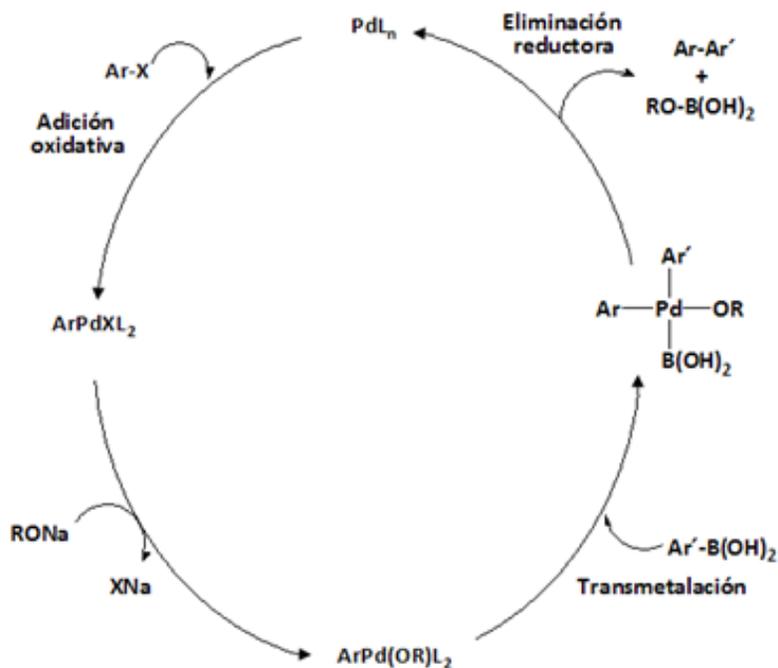
Los compuestos organoborados fueron sintetizados, por primera vez por Frankland a mediados del siglo XIX por una reacción entre compuestos de organozinc con ésteres de ácido borónico.³² En 1956, Brown y Subba descubrieron que las olefinas reaccionaban con diborano en solución etérea a baja temperaturas y con tiempos cortos de reacción, dando lugar a los correspondientes organoboranos con excelentes rendimientos.³³

De esta forma, los organoborados obtenidos fácilmente, pueden mostrar interesantes propiedades químicas, por ejemplo, son químicamente inertes en reacciones iónicas, son inactivas: en agua, alcohol, fenol y en ácidos, minerales o temperatura ambiente.³⁴

En los últimos años, se han llevado a cabo diversas síntesis con la finalidad de conservar el residuo de ácido borónico o de sus ésteres, el cual es empleado por su capacidad selectiva para transportar carbohidratos y otras moléculas a través de la membrana lipofílica.

A continuación, de manera descriptiva, se presentan algunos casos donde se presenta el uso del ácido borónico tomados de la literatura primaria:

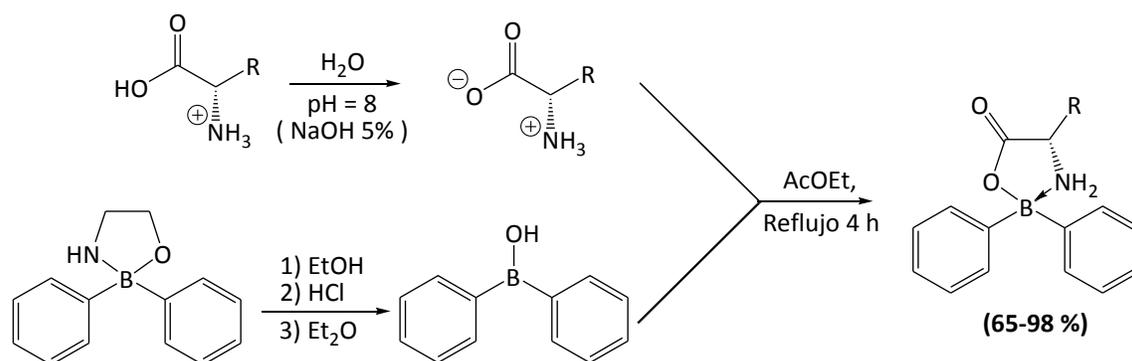
Un ejemplo adecuado es la síntesis de biarilos por acoplamiento cruzado de ácidos aril borónicos con haluros de arilo, *Esquema 3*.³⁵



Esquema 3. Síntesis de Suzuki.

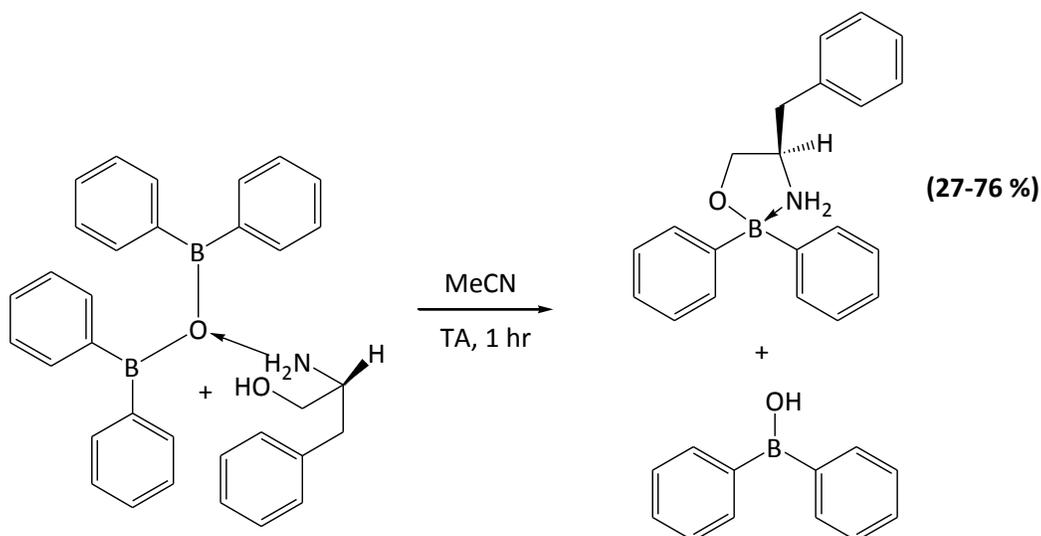
En el año 2003, se llevó a cabo la aprobación del Bortezomib o PS-341 o Velcade en su forma comercial, por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos como el primer terapéutico inhibidor del proteasoma ensayado en humanos; en donde el átomo de boro se enlaza al sitio catalítico, con alta afinidad y especificidad, del proteasoma 26S.^{36,37}

También, dentro de nuestro grupo de trabajo, se ha llevado a cabo la generación de moléculas del tipo de las oxazaborolidinonas, mediante la reacción del ácido difenilborónico con glicina en acetato de etilo a reflujo con excelentes rendimientos, moléculas que presentan actividad apoptótica,³⁸ *Esquema 4.*



Esquema 4. Síntesis de oxazaborilidinonas.

Asimismo, Dobrydneva y colaboradores en el 2006 llevaron a cabo la síntesis de 2-aminoetoxidifenil boratos, los cuales presentaron actividad relacionada al bloqueo de los canales de Ca^{2+} , mediante reacción del anhídrido borónico y el correspondiente amino alcohol en acetonitrilo a reflujo por no más de una hora, obteniendo rendimientos moderados, *Esquema 5*.³⁹



Esquema 5. Obtención de 2-aminoetoxidifenil boratos.

➤ **Ésteres de Hantzsch**

El primero que informó sobre la reacción de ciclocondensación, entre un aldehído, un β -cetoéster y amoníaco en presencia de etanol como disolvente, fue el químico alemán Arthur Rudolf Hantzsch, en 1882. Los productos formados fueron una serie de 1,4-dihidropiridinas, donde se pueden resaltar a la Nifedipina, la Nisoldipina, la Nitrendipina, la Felodipina y la Amlodipina, también desde entonces conocidas como ésteres de Hantzsch, *Figura 3*.

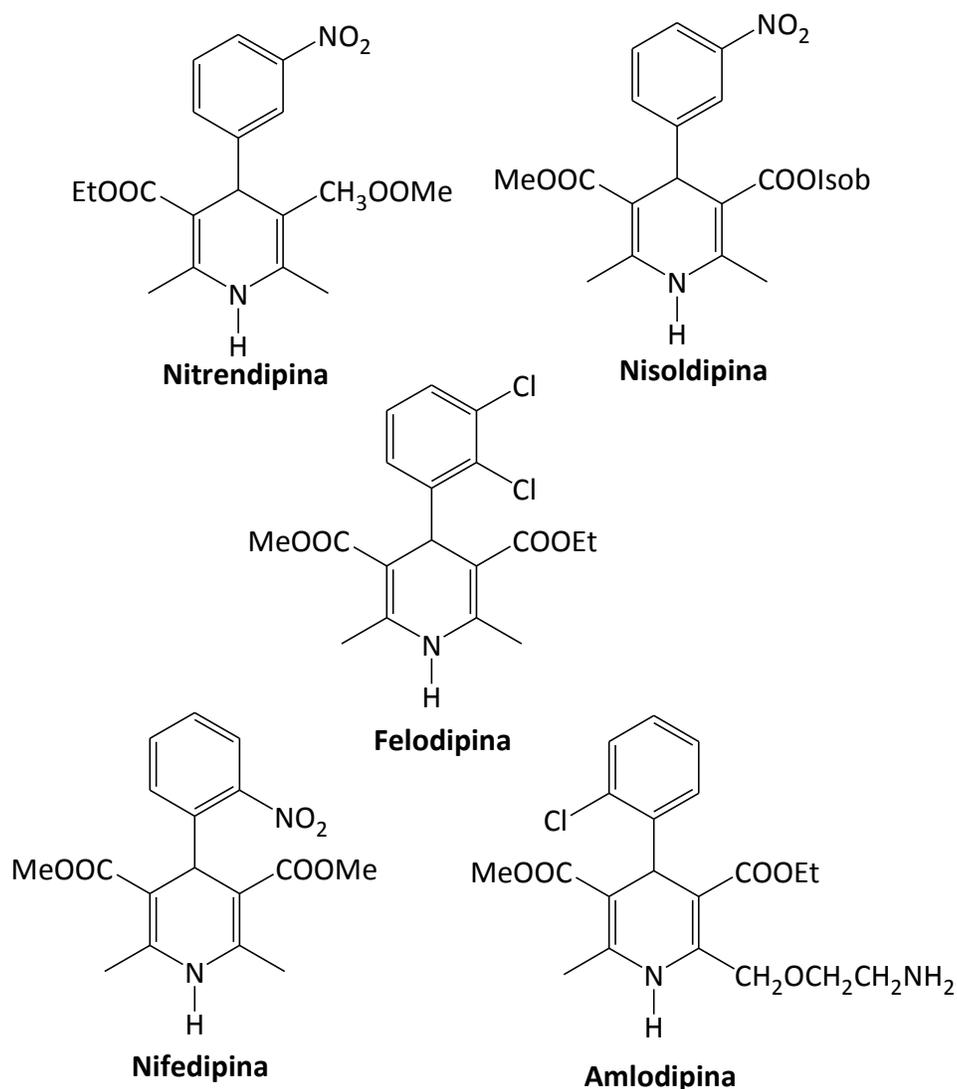
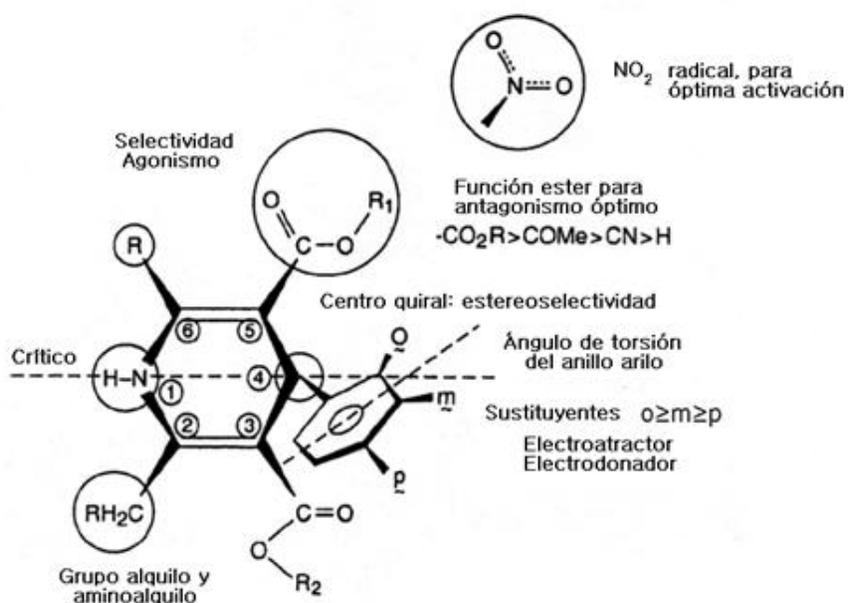


Figura 3. Estructura química de algunas 1,4 DHP's.

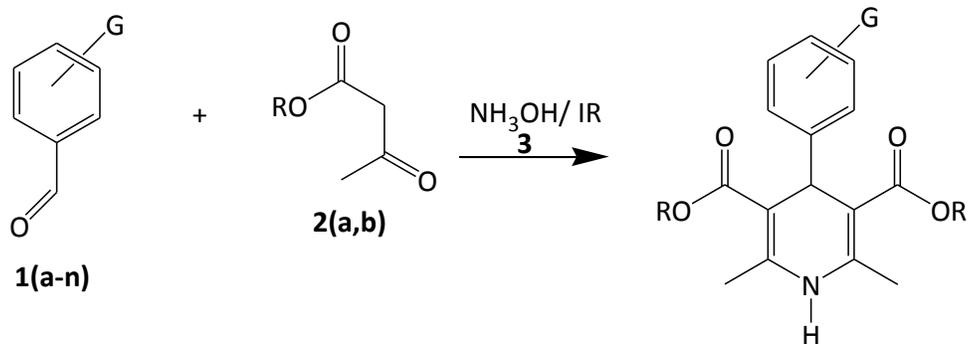
Al respecto, cabe resaltar que estas moléculas muestran propiedades farmacológicas interesantes y por consiguiente son empleados en un gran número de enfermedades cardiovasculares, en lo particular la hipertensión y la angina de pecho. La posibilidad de entender su uso en el tratamiento de otras patologías tales como insuficiencia cerebral, como agentes anticonvulsionantes o antiepilépticos, migraña, etc., ha contribuido a mantener un elevado interés por estos compuestos debido a su estructura básica de dihidropiridinas y algunos grupos funcionales específicos, *Esquema 6*.



Esquema 6. Molécula modelo: Nifedipina. (Estructura básica de las 1,4-dihidropiridinas).

En la literatura química se halla reportado un sinnúmero de reacciones:

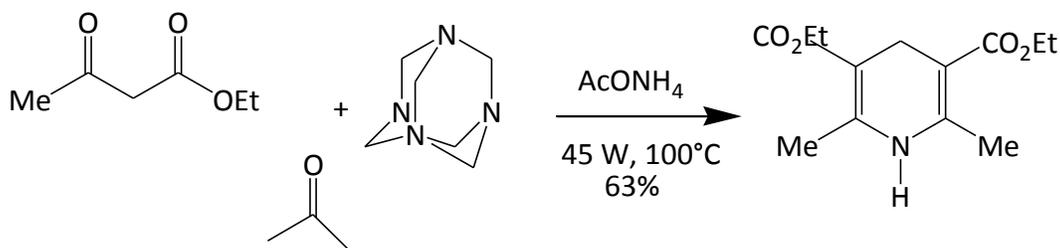
Por ejemplo, dentro de nuestro grupo de investigación, se ha llevado a cabo la obtención de ésteres de Hantzsch en un medio bifásico basado en agua teniendo como fuente alterna de activación el uso de la irradiación infrarroja, con un amplio número de benzaldehídos (*1a-n*), con acetoacetato de etilo (*2a*) o metilo (*2b*) e hidróxido de amonio (*3*) en ausencia de disolvente, *Esquema 7*.⁴⁰



G	R	
1a; H	Et	
1b; <i>p</i> -CH ₃	Et	
1c; <i>p</i> -OH	Et	
1d; <i>p</i> -CH ₃ O	Et	
1e; <i>m</i> -CH ₃ O	Et	2a; R=Me
1f; <i>p</i> -N(Me) ₂	Et	2b; R=Et
1g; <i>p</i> -CN	Et	
1h; <i>p</i> -NO ₂	Et	
1i; <i>o</i> -Cl	Et	
1j; <i>p</i> -F	Et	
1k; <i>p</i> -DHP-4-ilo	Me	
1l; <i>m</i> -DHP-4-ilo	Me	
1m; <i>p</i> -DHP-4-ilo		
1n; <i>m</i> -DHP-4-ilo		

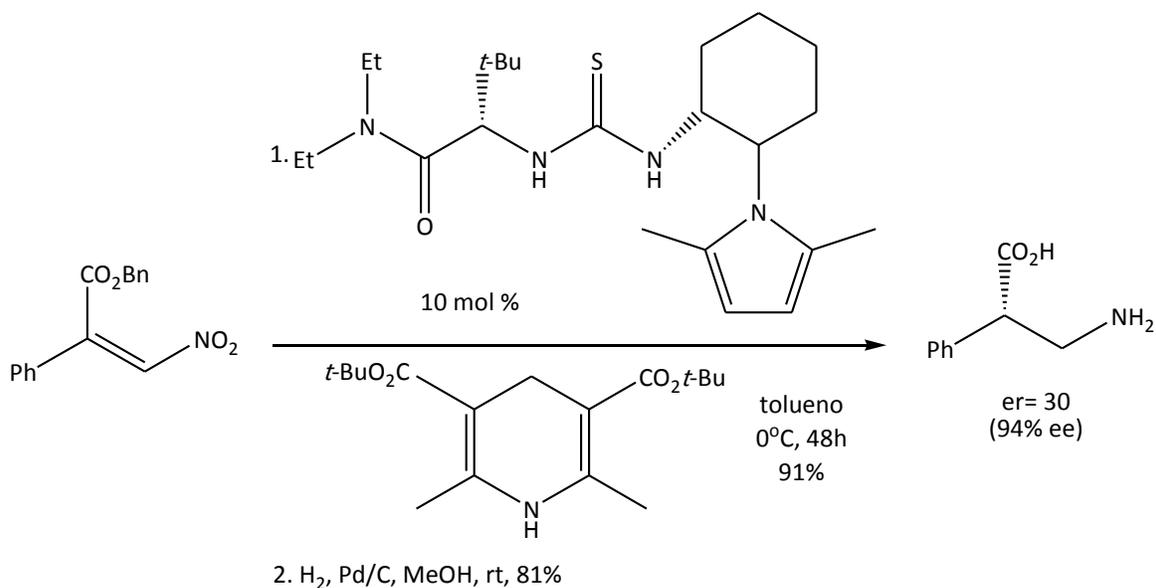
Esquema 7. Obtención de DHP's.

También, se ha llevado a cabo la preparación de dihidropiridinas no sustituidas en la posición 4, empleando una mezcla de formaldehído con hexametenotetramina como fuente de amoníaco, en la cual se usa como fuente alterna de activación la irradiación de microondas, en condiciones libres de disolvente, las cuales pueden ser empleadas para reducir olefinas, *Esquema 8*.⁴¹



Esquema 8. Obtención de DHP's mediante una condensación.

Un ejemplo más, es el empleo de un éster de Hantzsch para llevar a cabo la reducción enantioselectiva de β -nitroacrilatos a su correspondientes β^2 -aminoácidos vía una hidrogenación, la cual esta mediada por un catalizador de tiourea tipo Jacobsen, empleando tolueno como disolvente a 0 °C, *Esquema 9*.⁴²



Esquema 9. Empleo de un éster de Hantzsch para llevar a cabo reducciones.

➤ **Química Verde.**

El concepto de Química Verde está íntimamente asociado con la prevención de la contaminación ambiental mediante el diseño de procesos y productos químicos que no posean propiedades dañinas al medio ambiente. La misión de la Química Verde viene definida como *“el acercamiento que proporciona una metodología fundamental para cambiar la naturaleza intrínseca de un producto químico o proceso y que es inherentemente de menor riesgo para la salud humana y el ambiente, mediante la utilización de un número de principios que reducen o eliminan el uso o generación de sustancias peligrosas”*.

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 (OPPT), empezó a explorar la idea de desarrollar productos y procesos químicos nuevos o mejorar los existentes para reducir el peligro para la salud humana y el 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 por primera vez ayuda para proyectos de investigación que incluyeron la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas. Así nació el concepto de Química Verde o Química Sostenible*, que se rige por doce principios; éstos permiten analizar procesos y establecer qué tan “verde” puede ser una reacción química, un proceso industrial o un producto.⁴³

- **Principios de la Química Verde**

1. **Prevención:** es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo generado.

* **Sostenible:** se refiere al aspecto *endoestructural* del sistema que se trate, lo que ha de permanecer firmemente establecido, asentado, fijo, inalterable, inamovible. **Sustentable:** será lo *supra-* o *superestructural* de ese mismo sistema, lo que requiere que se le esté alimentando, proporcionándole los medios de supervivencia y de persistencia, a fin de que pueda extender su acción, no solo en su ámbito (espacio) sino también en el tiempo.

2. **Economía atómica:** los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal manera que se incorporen al máximo, en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso.
3. **Síntesis químicas menos peligrosas:** los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten baja o nula toxicidad, tanto para el ser humano como para el ambiente.
4. **Diseño de químicos seguros:** los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.
5. **Uso de disolventes seguros o auxiliares:** evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de que se empleen deberán ser lo más inocuos posible.
6. **Diseño de la eficiencia energética:** los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente, por lo tanto se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.
7. **Uso de materia prima renovable:** la materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. **Reducir derivados:** evitar el uso de grupos de bloqueo, de protección-desprotección o la modificación temporal de los procesos fisicoquímicos, su empleo requiere reactivos adicionales y genera residuos.
9. **Catálisis:** considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivo posible, de preferencia de origen natural.
10. **Diseñar sustancias biodegradables:** los productos deberán ser diseñados de tal manera que al final de su vida útil no persistan en el ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que

permitirá un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

12. **Químicos seguros para prevenir accidentes:** las sustancias y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deberá ser elegida para reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

Es importante señalar que el objetivo primordial de la Química Verde, se basa en “el establecimiento de los principios para la síntesis y aplicación de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen completamente el uso y producción de materiales que sean dañinos al medio ambiente”,⁴⁴ por ejemplo la sustitución de disolventes por agua, su mínimo empleo o su completa eliminación de las reacciones químicas.

A pesar de ser un concepto relativamente reciente, la Química Verde ha tenido un desarrollo notable, sobre todo en los años recientes. Así, se han desarrollado tecnologías para optimizar el uso de energía en los procesos químicos, como la utilización de ultrasonido y microondas en la aceleración de reacciones químicas. Además, su desarrollo ha permitido la reducción en el consumo de disolventes, como la tecnología de extracción con fluidos supercríticos.

➤ **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:

- Realizar reacciones en ausencia de disolventes.
- Utilizar fuentes alternas de activación.

- Emplear materiales sólidos como medios de reacción (sílice, celita, zeolita y arcillas).

Asimismo, se han desarrollado 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 de reacción. Resalta el caso de los disolventes, comúnmente usados en forma cuantiosa como medios de reacción; se ha buscado su empleo mínimo⁴⁵ y, de ser posible, su omisión.

En relación con el uso de fuentes alternas de activación (microondas, láser,^{46, 47} infrarrojo y ultrasonido),⁴⁸ para llevar a cabo transformaciones químicas, se pueden mencionar las siguientes ventajas:

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

➤ **Ultrasonido**

En la actualidad, existe un auge en el empleo del ultrasonido, tanto en el área de medicina como en el campo de la síntesis química, pero sobre todo, en la ciencia de los materiales.

La sonoquímica es un área de la química que involucra diversos métodos y técnicas que se fundamentan principalmente en el empleo de ondas de ultrasonido (>16 kHz), particularmente para la realización de una gran diversidad de transformaciones químicas.⁴⁹

Ultrasonido es el nombre que se le da a las ondas de sonido con frecuencias elevadas, imperceptibles para el oído humano; este se transmite a través de cualquier sustancia ya sea sólida líquida o gas, pero con propiedades elásticas;⁵⁰ el movimiento vibracional de un

cuerpo, como una fuente de sonido, es transmitido a las moléculas del medio donde cada una de las cuales comunican esta vibración a una molécula cercana antes de que vuelva a su estado normal.

El ultrasonido provee una forma de energía diferente a las normalmente empleadas en reacciones químicas, por ejemplo el calor, la luz y la presión; este produce dichos efectos vía burbujas de cavitación. En contraste con la radiación electromagnética, las ondas acústicas no pueden alterar el estado electrónico, vibracional o de rotación molecular.

Algunos usos comerciales que se les ha dado a los equipos de ultrasonido son los siguientes: detección de defectos en materiales metalúrgicos; limpieza de diversos materiales de vidrio, metal y sellado de termoplásticos, entre otros.

➤ Infrarrojo

La irradiación infrarroja localizada en el espectro electromagnético entre la radiación visible y la irradiación de microondas; sus ondas presentan longitudes más largas que las de la luz visible, pero más cortas que las de las microondas. La fuente primaria de la radiación infrarroja es el calor o radiación térmica. Tradicionalmente, el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas, *Figura 4*:

- 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 \AA

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

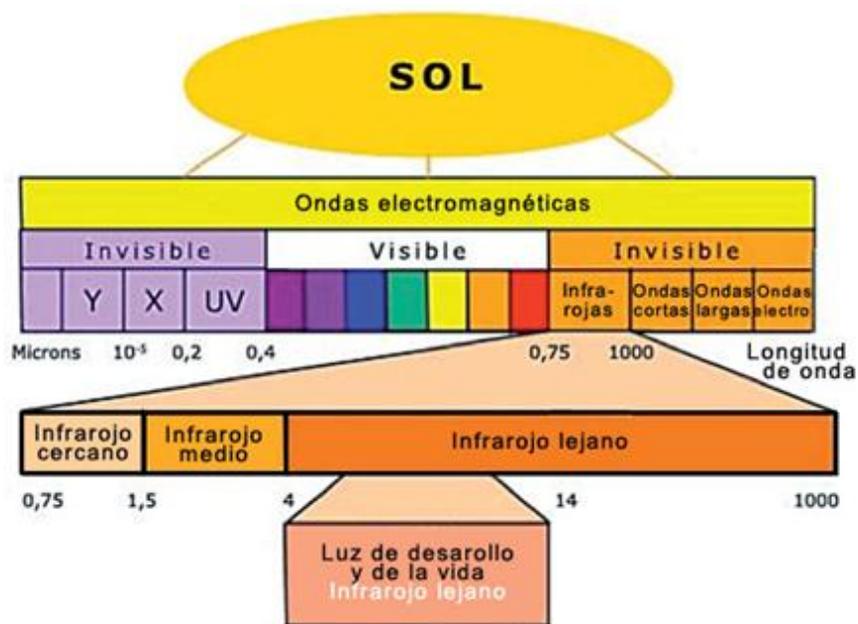


Figura 4. Zonas del Infrarrojo en el Espectro electromagnético.

Al radiar una molécula con infrarrojo, ésta absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio, *Figura 5*. Es conveniente saber que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo puede producir la ruptura de enlaces químicos y que moléculas homonucleares como O_2 , N_2 , y Cl_2 , entre otras, no absorben radiación infrarroja.⁵¹

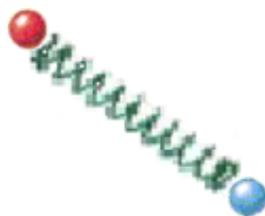


Figura 5. Modelo resorte para un proceso vibracional de un enlace covalente.

Además, es necesario saber que los núcleos de los átomos enlazados por uniones covalentes, experimentan vibraciones u oscilaciones similares a las de 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 dispara en forma de calor, al regresar la molécula al estado fundamental. 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 enlaces (C-H, C-C, C-O, O-H, etc.) absorben radiación infrarrojo a diferentes longitudes de onda. Dicho de otra manera, un enlace en una molécula puede experimentar diferentes tipos de oscilación y, por consiguiente, presentar absorciones a diferentes longitudes de onda. Para una molécula con varios átomos, es posible que existan tres tipos de vibraciones.

- **Estiramiento (tensión):** átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro y estos movimientos pueden ser simétricos o asimétricos, *Figura 6*.

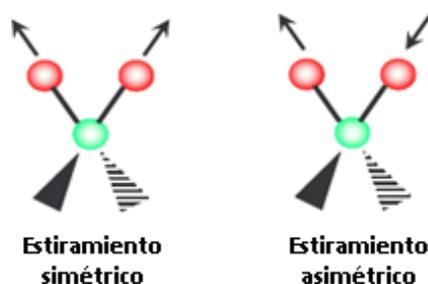


Figura 6. Modos vibracionales de enlaces.

- **Flexiones sobre el plano (deformación en el plano):** la unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro en el plano de simetría de la molécula. Estos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo, *Figura 7*.

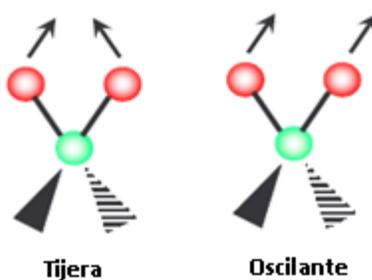


Figura 7. Modos vibracionales alternos.

- **Flexiones fuera del plano (deformación 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. A este tipo de movimientos se les denomina sacudida y torsión, *Figura 8*.

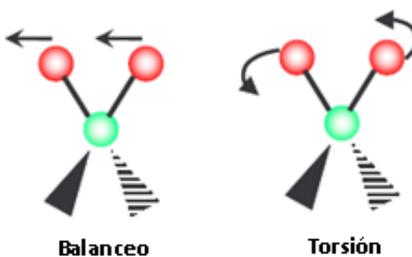


Figura 8. Modos vibracionales complementarios.

Son diversos los usos que se le da al infrarrojo; donde uno de los principales es la elucidación estructural, aunque también se emplea con fines cuantitativos, o puede ser utilizado en fotografía para tomar distintos objetos en la oscuridad de una atmósfera con bruma.

➤ Microondas

Antes de profundizar en la discusión de microondas, se debe repasar en qué consiste el espectro electromagnético y su relación con las microondas. El espectro electromagnético es una colección de radiaciones, desde frecuencias muy altas y energéticas como los rayos gamma y los rayos X, hasta radiaciones con frecuencias muy bajas y menos energéticas como las microondas y las ondas de radio.⁵² Las regiones de radiaciones electromagnéticas de alta a baja frecuencia son: rayos gamma, rayos X, luz ultravioleta, luz visible, radiación infrarroja, microondas y ondas de radio, *Figura 9*.

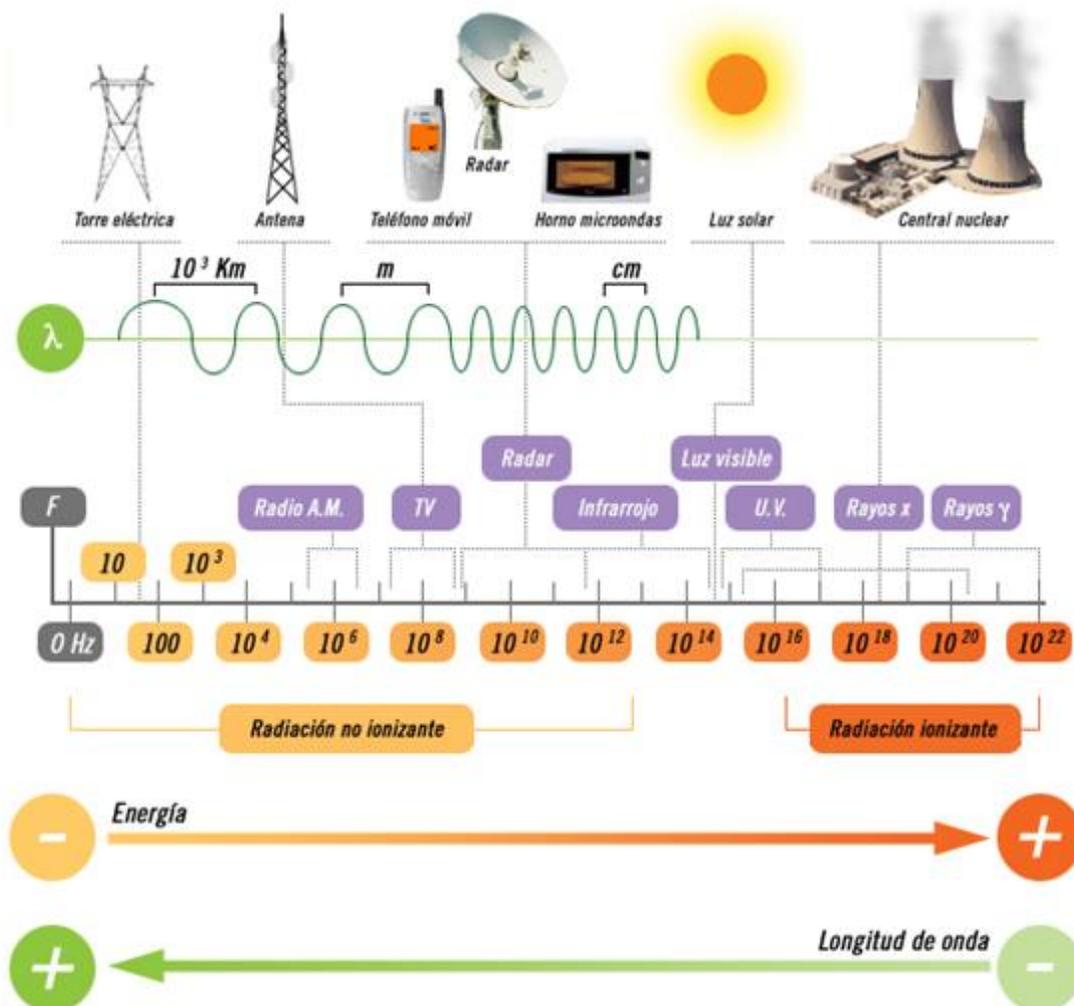


Figura 9. Espectro electromagnético.

En las últimas dos décadas, la calefacción, la conducción química, y las reacciones de microondas han sido una vez más tema popular en la comunidad científica. Históricamente, la energía de microondas se ha convertido en una parte esencial en muchas aplicaciones técnicas de las industrias químicas y conexas; desde la década de 1950, en particular en la elaboración de alimentos, de secado y las industrias de polímeros. Otras aplicaciones de gama de la química analítica (como la incineración y extracción), a la bioquímica (hidrólisis de las proteínas y la esterilización), patología (fijación de los tejidos) y tratamientos médicos.⁵³

Cuando hay referencias al término microondas, implica a la denominación que se le da a una parte del espectro electromagnético que se caracteriza por ser de baja energía con respecto a las demás regiones del espectro, y esto es, que su radiación es de baja frecuencia, es una forma de energía electromagnética situada en el intervalo de frecuencias (300 - 300.000 MHz) correspondiente a una longitud de onda (1m - 1mm).

Su uso está generalizado en las telecomunicaciones y en utensilios del hogar, no obstante, la energía no convencional que provee el microondas se está convirtiendo en una fuente de energía bien popular y útil en la síntesis orgánica. La síntesis química asistida por microondas es una gran herramienta que, aplicada a un amplio intervalo de reacciones químicas, ha permitido llevar a cabo importantes contribuciones tales como: disminuir tiempos de reacción, obtener altos rendimientos, evitar la obtención de productos colaterales y reducir procesos de purificación. Asimismo, la aplicación de esta forma de energía dentro de los procesos químicos constituye una interesante oportunidad para desarrollar transformaciones novedosas y concretar reacciones las cuales no tienen lugar bajo condiciones térmicas convencionales.

Al incidir sobre un cuerpo la radiación de tipo microondas, se ve afectada la rotación de las moléculas de la sustancia que lo forma, mientras que su estructura molecular se mantiene inalterable. La energía de microondas consiste en un campo eléctrico y un campo magnético, aunque solamente el campo eléctrico transfiere energía en forma de calor a la sustancia con la que dicha radiación entra en contacto.

Mientras que en un proceso convencional, por ejemplo empleando un baño de aceite, el calentamiento es dirigido a través de la sustancia pasando primeramente a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar al disolvente y los reactivos, en el caso de la radiación de microondas el acoplamiento con las moléculas se lleva a cabo directamente en el interior del medio, que puede ser un alimento, una disolución acuosa o por extensión un determinado medio de reacción. La *Figura 10* ilustra esquemáticamente este mecanismo. Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del recipiente del material, el resultado es un supercalentamiento localizado de forma instantánea. Los dos mecanismos de transferencia de energía de la radiación microondas para conseguir el calentamiento de la muestra son la *rotación dipolar* y la *conducción iónica*.

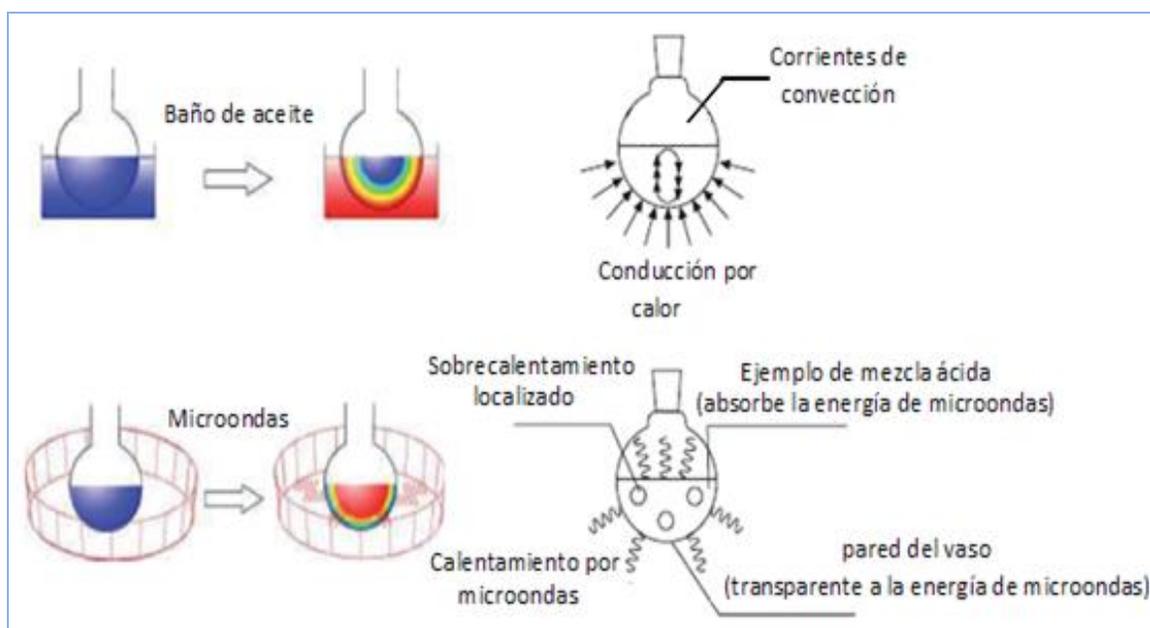


Figura 10. Mecanismo de calentamiento de una sustancia en contacto con la radiación por microondas.

- *Rotación dipolar:* las moléculas que poseen un momento dipolar intentan alinearse en el campo eléctrico del microondas. Las moléculas tienen tiempo para alinearse, pero no para seguir la oscilación de dicho campo. Esta reorientación incesante produce la fricción y así el calor.

- *Conducción iónica:* se da cuando hay especies iónicas libres o iones libres presentes en la disolución. Los iones positivos son atraídos por la carga negativa del campo y los iones negativos al contrario. Durante su movimiento, estos iones se colisionan con moléculas vecinas, les transmiten energía cinética, aumentan su movimiento y generan calor.

La irradiación de microondas no afecta a la energía de activación, pero proporciona la suficiente energía (casi de forma instantánea) para superar esta barrera y completar la reacción más rápidamente y con un mayor rendimiento respecto a los métodos de calentamiento convencionales.

Hay dos clases de reactores de microondas científicos principales, usados para realizar reacciones químicas; los monomodales y los multimodales:⁵⁴

- **Los monomodales:** se han utilizado con gran éxito para reacciones de escala reducida, usando tubos de ensayo de cristal de aproximadamente 20 mL, también se emplean matraces de bola de hasta 125 mL. En las unidades monomodales la cavidad donde se introducen los reactores es pequeña puesto que se diseña para la longitud solamente de una onda, *Figura 11*.



Figura 11. Horno de microondas químico monomodal.

- **Los multimodales:** tienen varias cavidades pequeñas y las microondas se mueven y se dispersan sobre las paredes del aparato, el movimiento de las microondas puede ser reparado o cancelado una con otra, y por ende las microondas no son uniformes dentro de la cavidades; estas pueden homogenizarse asegurándose que las dimensiones de la cavidad eviten los múltiplos de números enteros o empleando medios físicos para romper alguna onda constante que pueda formarse como consecuencia de viales colocados en las cavidades. *Figura 12.*



Figura 12. Horno de microondas químico multimodal.

HIPÓTESIS

❖ HIPÓTESIS

En la actualidad es necesario el diseño de diversos procesos químicos en donde no se afecte el medio ambiente y se emplee el uso de fuentes de energía alternas a la térmica, es así como surge el contexto de la Química Verde. Por otro lado las 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP's) conocida también como ésteres de Hantzsch se han utilizado ampliamente en terapias antihipertensivas y son eficaces en el tratamiento del asma y del espasmo intestinal, entre otros; esto ha generado un mayor interés en el estudio de diversas moléculas de este tipo, asimismo se ha podido constatar que este tipo de moléculas han sido obtenidas mediante el protocolo de la química verde y fuentes alternas de energía. En consecuencia, si se generan diversas 1,4-dihidropiridinas-boradas, derivadas de los ácidos *o*, *m*, y *p*-formilfenilborónicos, mediante condiciones no convencionales de reacción, esto es: empleando irradiación de microondas como fuente alterna de activación, se dará lugar al seguimiento de uno o varios principios de la Química Verde.

OBJETIVOS

❖ OBJETIVOS**➤ GENERAL**

Obtener una serie de dihidropiridinas, específicamente de ésteres de Hantzsch derivadas de los ácidos *o*, *m*, y *p*-formilfenilborónicos, empleando irradiación de microondas como fuente alterna de activación y de esta forma contribuir al acervo de la Química Verde.

➤ OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar tres 1,4-dihidropiridinas-boradas (DHP's-boradas), derivadas de los ácidos *o*-, *m*- y *p*-formilfenilborónicos.
- Emplear irradiación de microondas como fuente alterna de activación en base al protocolo de la Química Verde.
- Determinar las condiciones óptimas de reacción: temperatura, potencia y tiempo, para llevar a cabo la obtención de las 1,4-dihidropiridinas-boradas (DHP's-boradas).
- Llevar a cabo la caracterización mediante el empleo de técnicas espectroscópicas comunes (RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; EMIE; IR).

METODOLOGÍA

Y

REACTIVOS

❖ METODOLOGÍA Y REACTIVOS

➤ Reactivos

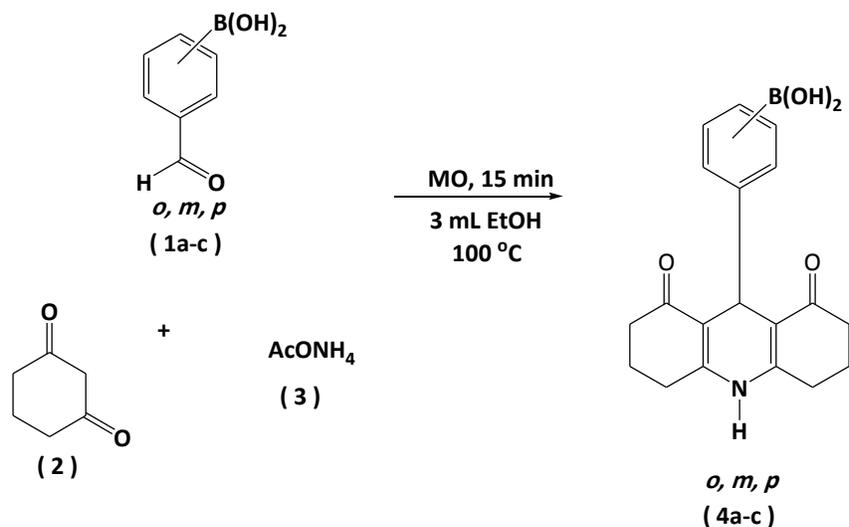
Los reactivos: ácido 2-formilfenilborónico (**1a**), ácido 3-formilfenilborónico (**1b**), ácido 4-formilfenilborónico (**1c**) y la 1,3-ciclohexanodiona (**2**) fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich, el acetato de amonio (**3**) fue adquirido de la compañía J. T. Baker; éstos fueron empleados sin tratamiento previo. Los disolventes, *n*-hexano, AcOEt, EtOH, fueron grado analítico siendo utilizados sin tratamiento alguno. Las cromatografías en capa fina se efectuaron utilizando aluminofolios con gel de sílice 60 F²⁵⁴, utilizando como fase móvil los sistemas *n*-hexano/AcOEt (40/60); el revelado de éstas se llevó a cabo por diferentes métodos: luz ultravioleta, con una lámpara UVP (modelo UVLS-24) y con vapores de yodo.

➤ Equipos

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 200 (modelo Mercury-200), a 200 MHz para ¹H y a 50 MHz para ¹³C, en disolución de **DMSO-*d*6** usando TMS como referencia interna. Los espectros de RMN ¹¹B fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 300 (modelo Mercury-300), a 96 MHz en disolución de **DMSO-*d*6** usando BF₃•Et₂O como referencia interna. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas MStation MJS-700 JEOL (con potencial de ionización de 70 eV). Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1420 (mediante pastilla de KBr). Los puntos de fusión, se determinaron en un aparato Fisher-Johns y están sin corregir. Se empleó un reactor de microondas focalizado de la marca CEM Focused Microwave™ Synthesis System (modelo Discover).

➤ Metodología

Obtención de las 1,4-DHP's-boradas; mediante una reacción multicomponente entre los regioisómeros (*orto*, *meta*, *para*) del ácido formilfenilborónico (1.000 mmol, 150 mg, **1 a-c**), 1,3-ciclohexanodiona (1.962 mmol, 220 mg, **2**), acetato de amonio (9.989 mmol, 770 mg, **3**) como fuente de nitrógeno y 3 mL de etanol como disolvente, esta mezcla se colocó en un matraz de bola de 50 mL y se sometió a irradiación de microondas durante 15 minutos, con una potencia de 100 W y una temperatura de 100 °C, el avance de la reacción se siguió por medio de *ccf*; al respecto la fase móvil fue *n*-hexano/AcOEt (40/60), *Esquema 10*.



Esquema 10. Procedimiento Experimental para la obtención de las 1,4-DHP's-boradas.

Una vez concluido el tiempo de reacción, se evaporó parcialmente el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se lavó con agua fría y posteriormente con 3 mL de EtOH caliente, y así obtener el producto puro.

Por último, se llevó a cabo la caracterización mediante técnicas espectroscópicas comunes (RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; EMIE; IR).

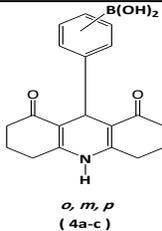
RESULTADOS

❖ Resultados

Los productos fueron obtenidos mediante una reacción multicomponente, por síntesis de Hantzsch, siendo ésta modificada bajo el protocolo de la Química Verde usando como fuente de activación irradiación de microondas, obteniendo así tres ésteres de Hantzsch, de esta forma el producto **4a** se presenta como un sólido amorfo de color amarillo claro y un rendimiento del 51 %; el compuesto **4b** se presenta como un sólido amorfo de color amarillo oscuro con un rendimiento del 60 % y el compuesto **4c** se presenta como un sólido amorfo de color amarillo oscuro con un rendimiento del 43 %; cabe resaltar que todos los productos tienen un punto de fusión superior a los 300 °C, asimismo, solo son solubles en DMSO, *Tabla 1*.

Con respecto a su nomenclatura esta se muestra aquí en base a las reglas dictadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), de esta forma se presenta de manera inequívoca el nombre de cada compuesto obtenido (**4a-c**)*, es adecuado mencionar que todas estas moléculas tienen como estructura base el anillo de 1,4-dihidropiridina, por lo que se hace necesario mostrar su nomenclatura para sistemas heterocíclicos fusionados,⁵⁵ *Tabla 5*.

Tabla 5. Nomenclatura IUPAC.

Compuesto			
IUPAC	ácido 2-(1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenilborónico	ácido 3-(1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenilborónico	ácido 4-(1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-9-il)fenilborónico
SEMI-SISTEMATIZADA	4-(2-B-dihidroxifenil)-1, 1'-dioxociclohexan[3,2-b;2',3'-e]1,4-dihidropiridina	4-(3-B-dihidroxifenil)-1, 1'-dioxociclohexan[3,2-b;2',3'-e]1,4-dihidropiridina	4-(4-B-dihidroxifenil)-1, 1'-dioxociclohexan[3,2-b;2',3'-e]1,4-dihidropiridina

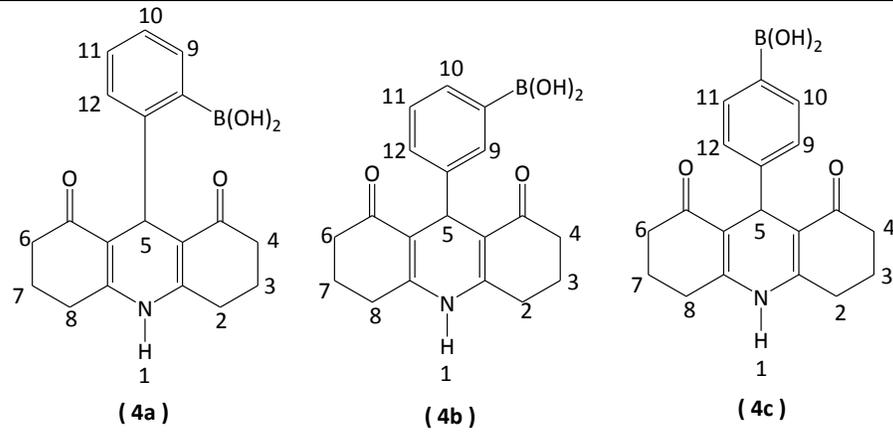
* Es necesario mencionar que para llevar a cabo la caracterización de los productos no se tomo en cuenta la nomenclatura descrita debido a la multiplicidad de posiciones, por los anillos fusionados.

Con respecto a los resultados obtenidos en la caracterización estructural, la resonancia magnética nuclear se utiliza para estudiar los diferentes procesos que permiten que los espines nucleares alcancen las poblaciones de equilibrio después de que sus niveles de energía sean desdoblados mediante la aplicación de un campo magnético externo; así se puede deducir la estructura del esqueleto carbonado observando los entornos magnéticos de los átomos de hidrógeno. Como se puede observar en las *Tabla 6* y *7* se presentan los resultados de los experimentos de RMN de ^1H de los diferentes ácidos borónicos (**1 a-c**) así como de los productos obtenidos (**4 a-c**).

Tabla 6. Resonancia magnética nuclear de ^1H para ácidos borónicos.

1a		1b		1c	
^1H	δ (ppm)	^1H	δ (ppm)	^1H	δ (ppm)
H3	7.95-7.41	H2	8.16-7.57	H2	8.00-7.84
H4	7.95-7.41	H4	8.16-7.57	H3	8.00-7.84
H5	7.95-7.41	H5	8.16-7.57	H5	8.00-7.84
H6	7.95-7.41	H6	8.16-7.57	H6	8.00-7.84
H7	10.18	H7	10.05	H7	10.02
OH	6.20	OH	8.37	OH	8.42

Tabla 7. Resonancia magnética nuclear de ^1H para las DHP's-boradas.

^1H			
	δ (ppm)		
	<i>4a</i>	<i>4b</i>	<i>4c</i>
H1	5.69	9.53	9.57
H2	2.25-1.63	2.18-1.76	2.19-1.76
H3	2.25-1.63	2.18-1.76	2.19-1.76
H4	2.25-1.63	2.18-1.76	2.19-1.76
H5	4.83	4.89	4.90
H6	2.25-1.63	2.18-1.76	2.19-1.76
H7	2.25-1.63	2.18-1.76	2.19-1.76
H8	2.25-1.63	2.18-1.76	2.19-1.76
H9	7.37-6.74	7.54-7.10	7.58-7.03
H10	7.37-6.74	7.54-7.10	7.58-7.03
H11	7.37-6.74	7.54-7.10	7.58-7.03
H12	7.37-6.74	7.54-7.10	7.58-7.03
OH	n.o	8.38	7.92

n.o = no observado

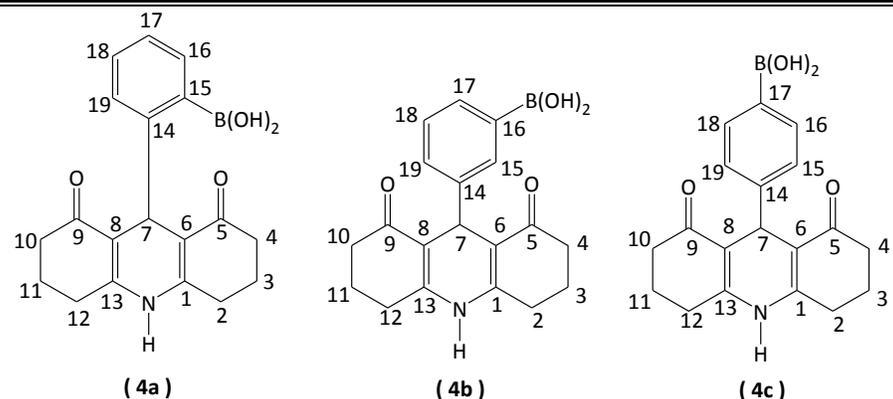
Con respecto a la RMN de ^{13}C está determina el entorno magnético de los átomos de carbono en relación a sus átomos vecinos. Como se puede observar en las *Tablas 8 y 9* se presentan los resultados de los experimentos de RMN de ^{13}C de los diferentes ácidos borónicos (**1 a-c**), así como de los productos obtenidos (**4 a-c**).

Tabla 8. Resonancia magnética nuclear de ^{13}C para los ácidos borónicos.

^{13}C			
	δ (ppm)		
	<i>1a</i>	<i>1b</i>	<i>1c</i>
C1	130.9	n.o	141.5
C2	139.2	140.2	134.7
C3	129.6	140.2	128.4
C4	128.9	131.1	137.2
C5	133.1	128.3	128.4
C6	133.2	135.5	134.7
C7	194.4	193.6	193.7

n.o = no observado

Tabla 9. Resonancia magnética nuclear de ^{13}C para las DHP's-boradas.

^{13}C			
	δ (ppm)		
	<i>4a</i>	<i>4b</i>	<i>4c</i>
C1	148.9	146.3	147.4
C2	32.2	26.4	26.3
C3	20.6	20.9	20.8
C4	33.1	32.8	32.0
C5	195.0	194.8	194.9
C6	117.5	112.7	122.4
C7	36.7	36.9	36.8
C8	117.5	112.7	122.4
C9	195.0	194.8	194.9
C10	33.1	32.8	32.0
C11	20.6	20.9	20.8
C12	32.2	26.4	26.3
C13	148.9	146.3	147.4
C14	175.5	151.3	151.4
C15	n.o	133.5	127.8
C16	130.9	n.o	133.9
C17	n.o	131.5	n.o
C18	124.3	126.8	133.9
C19	125.6	129.7	127.8

n.o = no observado

Con respecto a la RMN de ^{11}B ésta determinada no por el entorno magnético sino por interacciones eléctricas para que se produzca la relajación, de esta forma los núcleos cuadrupolares, como el del boro, son aquellos que poseen un momento eléctrico nuclear cuadrupolar, lo que significa que no son esféricos o mejor dicho, que su distribución de carga no es esférica. En las *Tablas 10 y 11* se presentan los resultados de los experimentos de RMN de ^{11}B de los diferentes ácidos borónicos (**1 a-c**), así como de los productos obtenidos (**4 a-c**).

Tabla 10. Resonancia magnética nuclear de ^{11}B para los ácidos borónicos.

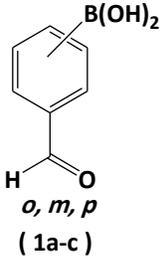
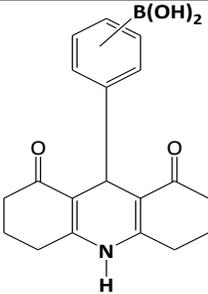
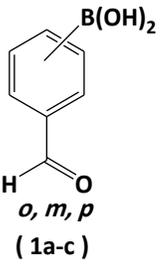
Compuesto	 <p style="text-align: center;">B(OH)_2 H C=O <i>o, m, p</i> (1a-c)</p>		
	$^{11}\text{B } \delta$ (ppm)		
	<i>1a</i>	<i>1b</i>	<i>1c</i>
	29.78	28.85	28.61

Tabla 11. Resonancia magnética nuclear de ^{11}B para las DHP's-boradas.

Compuesto	 <p style="text-align: center;">B(OH)_2 <i>o, m, p</i> (4a-c)</p>		
	$^{11}\text{B } \delta$ (ppm)		
	<i>4a</i>	<i>4b</i>	<i>4c</i>
	4.92	-11.07	-5.65

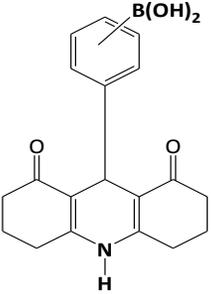
A continuación en la *Tabla 12* y *13* se presentan los correspondientes datos de espectroscopia de masas obtenidos para cada uno de los compuestos. Considerando que un espectro de masas es una representación de la abundancia de un ión frente a la relación m/z que este ión posee; el espectro de masas contiene las señales másicas correspondientes no solo al peso molecular sino también las relativas a los iones procedentes de la fragmentación del ion molecular.

Tabla 12. Espectrometría de masas (IE, 70eV) para los ácidos borónicos.

Compuesto		M^{++} m/z (ar %)	Pico Base m/z (ar %) [*]	Otros fragmentos m/z (ar %) [*]
	1a	150(42)	149(100)[M-1] ⁺	121(18)[M-29] ⁺ , 104(52)[M-46] ⁺⁺ , 77(41)[C ₆ H ₅] ⁺ , 45(12)[M-105] ⁺ , 18(39)[H ₂ O] ⁺⁺
	1b	150(62)	149(100)[M-1] ⁺	121(41)[M-29] ⁺ , 105(11)[M-45] ⁺ , 77(35)[C ₆ H ₅] ⁺ , 45(12)[M-105] ⁺ , 18(17)[M-H ₂ O] ⁺⁺
	1c	150(64)	149(100)[M-1] ⁺	121(38)[M-29] ⁺ , 105(5)[M-45] ⁺ , 77(31)[C ₆ H ₅] ⁺ , 45(7)[M-105] ⁺ , 18(39)[H ₂ O] ⁺⁺

[*] = asignaciones

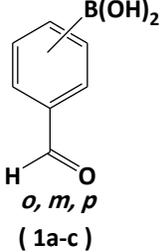
Tabla 13. Espectrometría de masas (IE, 70eV) para las DHP's-boradas.

Compuesto	M ⁺⁺ m/z (ar %)	Pico Base m/z (ar %) [*]	Otros fragmentos m/z (ar %) [*]
 <p><i>o, m, p</i> (4a-c)</p>	4a	337 n.o	69(100)[M-285] ⁺⁺ 183(16)[M-154] ⁺⁺ , 149(45)[M-188] ⁺⁺ , 78(85)[C ₆ H ₆] ⁺⁺ , 43(75)[M-294] ⁺⁺ ,
	4b	337 n.o	216(100)[M-121] ⁺⁺ 293(17)[M-44] ⁺⁺ , 78(9)[C ₆ H ₆] ⁺⁺ , 44(3)[M-293] ⁺⁺ , 18(17) [H ₂ O] ⁺⁺
	4c	337 n.o	216(100)[M-121] ⁺⁺ 293(12)[M-44] ⁺⁺ , 78(16)[C ₆ H ₆] ⁺⁺ , 44(9)[M-293] ⁺⁺ , 28(8)[CO] ⁺⁺ , 18(39)[H ₂ O] ⁺⁺

[*] = asignaciones, n.o = no observado

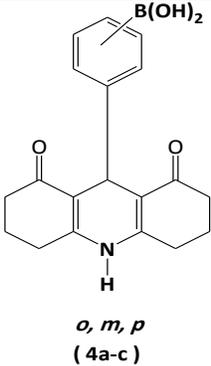
La radiación infrarroja de frecuencias menores que 100 cm^{-1} es absorbida y convertida por una molécula orgánica en energía de rotación molecular, esta absorción es cuantizada y entonces el espectro de rotación molecular consiste de líneas discretas; por otro lado, la energía entre $10\ 000$ y 100 cm^{-1} es convertida en energía vibracional pero aquí el espectro aparece como bandas; de esta forma ésta técnica nos permite identificar la presencia de diferentes grupos funcionales en una molécula. En la *Tabla 14* y *15* se presentan los datos de espectrofotometría de los experimentos de IR de los diferentes ácidos borónicos (**1 a-c**), así como de los productos obtenidos (**4 a-c**).

Tabla 14. Espectrofotometría de IR (KBr) cm^{-1} para los ácidos borónicos.

Compuesto			
	IR (KBr) cm^{-1}		
	<i>1a</i>	<i>1b</i>	<i>1c</i>
	3349.08(s, OH), 1516.62(s, C=C), 1662.08(s, C=O), 1373.05(s, B-O) 1029.06(m, B-C)	3360.96(s, OH), 1602.37(m, C=C), 1672.95(s, C=O), 1361.65(s, B-O) 1049.71(m, B-C)	3406.47(s, OH), 1562.16(w, C=C), 1664.24(s, C=O), 1340.34(s, B-O) 1038.63(m, B-C)

s= Intensa; m=Media; w= Débil

Tabla 15. Espectrofotometría de IR (KBr) cm^{-1} para las DHP's-boradas.

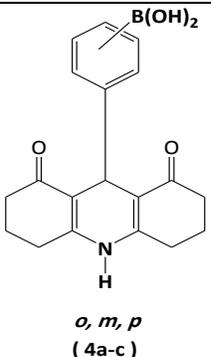
Compuesto			
	IR (KBr) cm^{-1}		
	<i>4a</i>	<i>4b</i>	<i>4c</i>
	3404.64(m, OH), 1558.69(s, C=C), 1399.08(s, B-O), 1025.67(s, B-C)	3384.16(m, OH), 1614.31(s, C=O), 1366.54(s, B-O), 1045.68(w, B-C)	3273.30(s, OH), 1614.83(s, C=O), 1365.77(s, B-O), 1018.79(m, B-C)

s= Intensa; m=Media; w= Débil

Teniendo en cuenta que la experimentación se hizo en base al protocolo de la Química Verde se tienen los resultados obtenidos referentes al **Principio 2**. Economía atómica, *Tabla 16*. La economía atómica se determinó en base a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Economía atómica} = 100 \times \frac{\text{masa molecular del producto deseado}}{\text{masa molecular de todos los reactantes}}$$

Tabla 16. Economía atómica y redimiendo general para las DHP's-boradas.

Compuesto	 <i>o, m, p</i> (4a-c)	
	Economía atómica (%)	Rendimiento (%)
4a	32.65	51
4b	32.65	60
4c	32.65	43

En relación al **Principio 6**. El Diseño de la eficiencia energética, *Tabla 17*, se determinó de la siguiente manera:

Obtención del Gasto energético:

$$100\text{W} \times \frac{\text{kW}}{1000\text{W}} \times \frac{60\text{min}}{\text{h}} \times 25\text{min} = 0.025 \text{ kWh}$$

Por último, para conocer el consumo energético, se tomo en cuenta que la Compañía Federal de Electricidad reporta el consumo de energía eléctrica en kWh, *Figura 13*.

Obtención del Consumo Energético:

$$0.025 \text{ kWh} \times \frac{\$ 0.699}{\text{kWh}} = \$ 0.0174$$

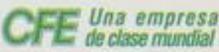
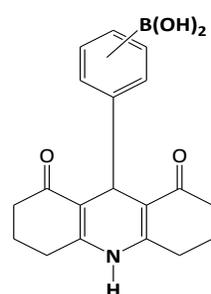
		Comisión Federal de Electricidad Av. Paseo de la Reforma Num. 164 Col. Juárez, México, D.F. C.P. 06600 RFC: CFE370814-G08		Número de servicio: 567 000 401 145																													
Nombre y Domicilio				Total a pagar: \$ 205.00 (DOSCIENTOS CINCO PESOS 00/100 M.N.)																													
				Fecha límite de pago: 13 SEP 10																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Medición de consumos</th> </tr> <tr> <th>Num. de Medidor</th> <th>Lectura Actual</th> <th>Lectura Anterior</th> <th>Multiplicador</th> <th>Consumo kWh</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>B413639</td> <td>Estim</td> <td>2420</td> <td>1</td> <td>219</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Medición de consumos						Num. de Medidor	Lectura Actual	Lectura Anterior	Multiplicador	Consumo kWh		B413639	Estim	2420	1	219											
Medición de consumos																																	
Num. de Medidor	Lectura Actual	Lectura Anterior	Multiplicador	Consumo kWh																													
B413639	Estim	2420	1	219																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Período de consumo</th> <th>Días</th> <th>Promedio diario</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18 JUN 10 a 18 AGO 10</td> <td>61</td> <td>3.59 kWh</td> </tr> </tbody> </table>						Período de consumo	Días	Promedio diario	18 JUN 10 a 18 AGO 10	61	3.59 kWh																						
Período de consumo	Días	Promedio diario																															
18 JUN 10 a 18 AGO 10	61	3.59 kWh																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">Historial de consumo (kWh)</th> </tr> <tr> <th>Facturación</th> <th>Feb</th> <th>Abr</th> <th>Jun</th> <th>Ago</th> <th>Oct</th> <th>Dic</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2010</td> <td>219</td> <td>219</td> <td>219</td> <td>219</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>241</td> <td>353</td> <td>235</td> <td>235</td> <td>36</td> <td>219</td> </tr> </tbody> </table>						Historial de consumo (kWh)							Facturación	Feb	Abr	Jun	Ago	Oct	Dic	2010	219	219	219	219	0	0	2009	241	353	235	235	36	219
Historial de consumo (kWh)																																	
Facturación	Feb	Abr	Jun	Ago	Oct	Dic																											
2010	219	219	219	219	0	0																											
2009	241	353	235	235	36	219																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Apoyo gubernamental</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Costo de Producción:</td> <td>\$852.66</td> </tr> <tr> <td>Aportación Gubernamental:</td> <td>\$690.06</td> </tr> </tbody> </table>						Apoyo gubernamental		Costo de Producción:	\$852.66	Aportación Gubernamental:	\$690.06																						
Apoyo gubernamental																																	
Costo de Producción:	\$852.66																																
Aportación Gubernamental:	\$690.06																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Facturación</th> </tr> <tr> <th>Concepto</th> <th>kWh</th> <th>Precio</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Básico</td> <td>150</td> <td>0.699</td> <td>104.85</td> </tr> <tr> <td>Intermedio</td> <td>69</td> <td>0.837</td> <td>57.75</td> </tr> <tr> <td>Suma</td> <td>219</td> <td></td> <td>162.60</td> </tr> </tbody> </table>						Facturación			Concepto	kWh	Precio	Total	Básico	150	0.699	104.85	Intermedio	69	0.837	57.75	Suma	219		162.60									
Facturación																																	
Concepto	kWh	Precio	Total																														
Básico	150	0.699	104.85																														
Intermedio	69	0.837	57.75																														
Suma	219		162.60																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Estado de cuentas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Energía</td> <td>162.60</td> </tr> <tr> <td>IVA 16%</td> <td>26.01</td> </tr> <tr> <td>Fac. del Período</td> <td>188.61</td> </tr> <tr> <td>DAP 10.00%</td> <td>16.26</td> </tr> <tr> <td>Adeudo Anterior</td> <td>187.78</td> </tr> <tr> <td>Su Pago</td> <td>-187.00</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>205.65</td> </tr> </tbody> </table>						Estado de cuentas		Energía	162.60	IVA 16%	26.01	Fac. del Período	188.61	DAP 10.00%	16.26	Adeudo Anterior	187.78	Su Pago	-187.00	Total	205.65												
Estado de cuentas																																	
Energía	162.60																																
IVA 16%	26.01																																
Fac. del Período	188.61																																
DAP 10.00%	16.26																																
Adeudo Anterior	187.78																																
Su Pago	-187.00																																
Total	205.65																																
Avisos importantes - Nos transformamos para servirte mejor. - Servicio a Clientes Teléfono 071.																																	

Figura 13. Recibo de la Comisión Federal de Electricidad.

Tabla 17. Gasto energético.

Compuesto	 <p><i>o, m, p</i> (4a-c)</p>	
	Gasto energético (kWh)	Consumo (\$)
4 a-c	0.025	0.0174

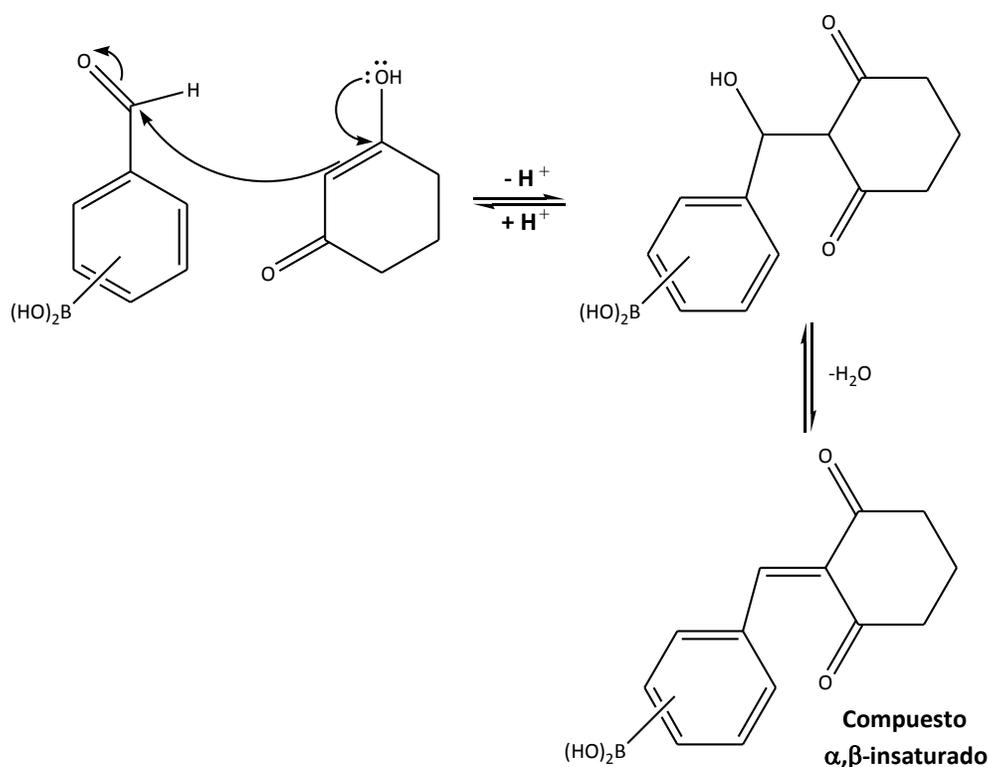
DISCUSIÓN

❖ **Discusión**

Con este trabajo se busca contribuir a la química del boro y asimismo a la filosofía de la Química Verde, mediante el se encontró, que con las condiciones estudiadas es posible generar las diferentes 1,4-DHP's-boradas, el cual de acuerdo con la literatura puede presentar el siguiente camino de reacción, *Esquema 11*.⁵⁶

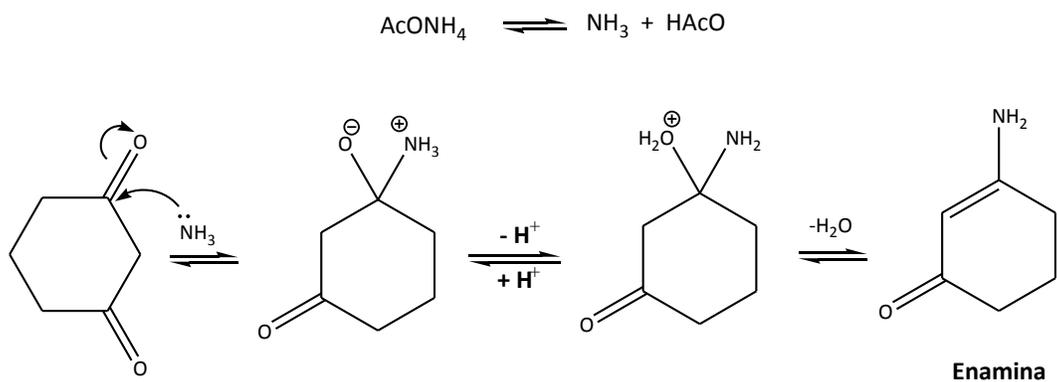
Los pasos iniciales involucran una condensación de Knoevenagel del compuesto 1,3-dicarbonílico con el aldehído para generar un compuesto α,β -insaturado (**Paso A**); al mismo tiempo se lleva a cabo una condensación entre el acetato de amonio con otro equivalente del compuesto 1,3-dicarbonílico para obtener la enamina correspondiente (**Paso B**). El paso determinante de la reacción es la adición de Michael de la enamina al compuesto α,β -insaturado, posteriormente sufre una condensación intramolecular de los grupos amino y carbonílico, para dar la 1,4-DHP's-borada correspondiente (**Paso C**).

PASO A. Condensación de Knoevenagel.

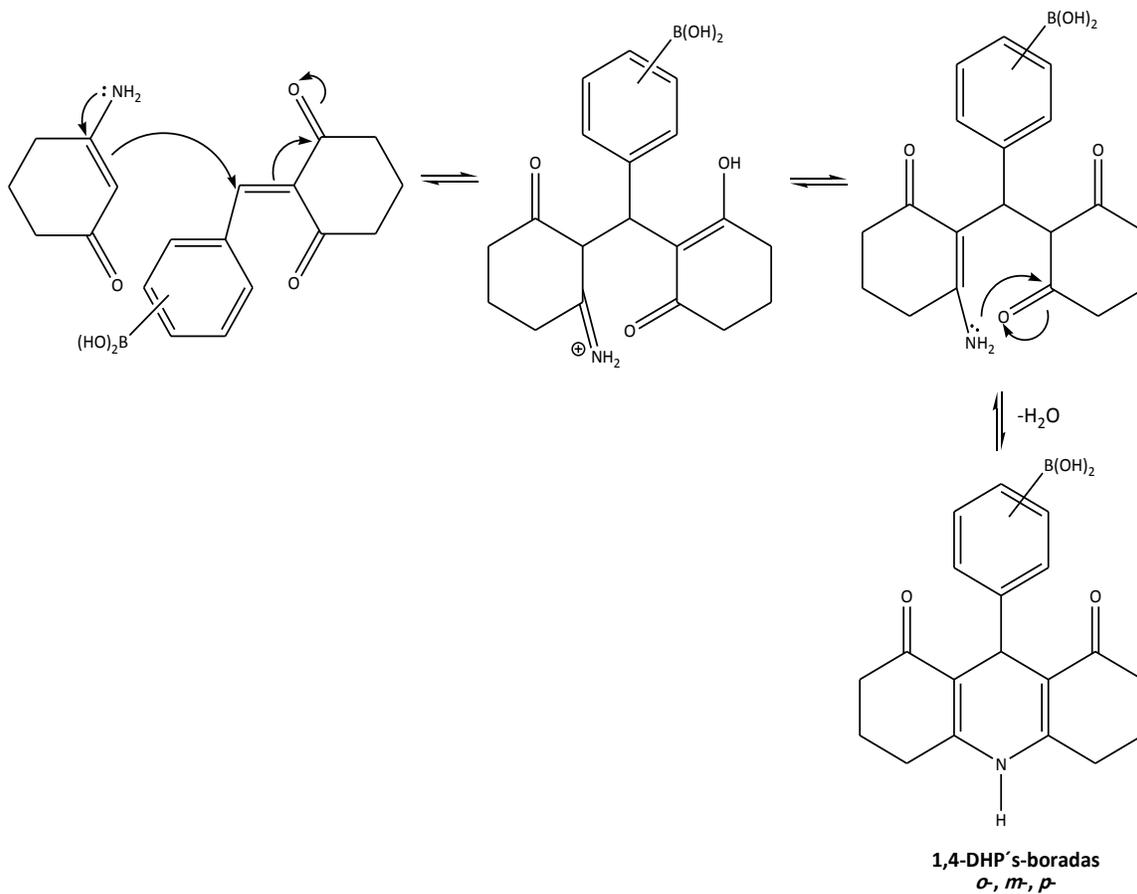


Esquema 11. Propuesta de mecanismo de formación para la obtención de las DHP's-boradas

Paso B. Formación de la enamina



Paso C. Adición de Michael



Esquema 21. Cont. Propuesta de mecanismo de formación para la obtención de las DHP's-boradas

Como puede observarse, los productos finales corresponden a una reacción de tipo “multicomponente”, donde los componentes involucrados son un aldehído aromático el que tiene como característica principal ser un ácido de Lewis, dos compuestos β -dicarbonílicos, que sirven para generar la enamina y el compuesto α,β -insaturado y empleando como fuente de nitrógeno acetato de amonio, este último y comparado con otras fuentes como el NH_4OH o el NH_4Cl , de acuerdo con la literatura tiende a aumentar el rendimiento.⁵⁷

Caracterización de los productos

RMN ^1H :

Como se puede ver en los espectros de los compuestos **1 a-c** (*Espectros 1,6, 11 y Tabla 6*) se pueden observar las señales sencillas de los hidrógenos del aldehído ubicadas en 10.18, 10.05 y 10.02 ppm, respectivamente, desaparecen en los espectros de nuestros productos. En el espectro de **4a** (*Espectro 16 y Tabla 7*), se tiene una señal sencilla ubicada a 5.69 ppm asignada para el hidrógeno soportado en el nitrógeno del anillo de la dihidropiridina, asimismo otra señal sencilla en 4.83 ppm asignada para el hidrógeno de tipo metino que es donde se ubica el anillo aromático; además en campo alto de 2.25-1.63 ppm un conjunto de señales múltiples, que integra para 12 hidrógenos, asignados para los metilenos del anillo de ciclohexanona; es necesario mencionar que la señal correspondiente a los hidrógenos de los OH no se observan, posiblemente se deba a que esta enmascarada con las señales de los hidrógenos del anillo aromático ubicados en 7.37-6.74 ppm. Con respecto al espectro de **4b** (*Espectro 21 y Tabla 7*), se tiene una señal sencilla ubicada a 9.53 ppm asignada para el hidrógeno soportado en el nitrógeno del anillo de la dihidropiridina, se presenta una señal sencilla en 4.89 ppm asignada para el hidrógeno de tipo metino que es donde se ubica el anillo aromático; además en campo alto de 2.18-1.76 ppm un conjunto de señales múltiples, que integra para 12 hidrógenos, asignados para los metilenos del anillo de ciclohexanona; cabe resaltar que la señal sencilla para los dos hidrógenos de los OH aparecen en 8.38 ppm y finalmente se puede observar la región de los hidrógenos aromáticos en 7.54-7.10 ppm. Con relación al espectro de **4c** (*Espectro 26 y Tabla 7*), se indica una señal sencilla ubicada a 9.57 ppm asignada para el hidrógeno soportado en el nitrógeno del anillo de la

dihidropiridina, una señal sencilla en 4.90 ppm asignada para el hidrógeno de tipo metino que es donde se ubica el anillo aromático; además se muestra a campo alto entre 2.19-1.76 ppm un conjunto de señales múltiples, que integra para 12 hidrógenos, asignados para los metilenos del anillo de ciclohexanona; la señal sencilla correspondiente para los dos hidrógenos de los OH en 7.92 ppm y por último se ubican entre 7.58-7.03 ppm las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos.

RMN ^{13}C :

En los espectros obtenidos de los compuestos **1 a-c** (*Espectros 2, 7, 12 y Tabla 8*) se pueden observar la señal del **C7** referente al aldehído ubicadas en 194.4, 193.6 y 193.7 ppm, respectivamente, asimismo el carbono *ipso* al átomo de boro ubicado en 130.9 ppm asignado como **C1** para **1a**, la señal para el compuesto **1b** cabe resaltar que no se muestra y la señal ubicada en 141.5 ppm para **1c**. Con relación a los espectros de nuestros compuestos, en **4a** (*Espectro 17 y Tabla 9*) podemos ver a campo bajo la desaparición de la señal del aldehído y en su lugar aparece la señal del grupo carbonilo asignadas para **C5** y **C9** en 195.0 ppm; es necesario mencionar que la señal *ipso* al boro, **C15** no se observa; a 36.7 ppm se presenta la señal de tipo metino asignada a **C7** que es el carbono que une al anillo aromático con el anillo de dihidropiridina, a campo alto se tiene un grupo de señales de tipo metileno que corresponden a los carbonos **C2** y **C12**, **C3** y **C11** y **C4** y **C10** con desplazamientos químicos en 32.2, 20.6 y 33.1 ppm, de manera respectiva, pertenecientes al anillo de ciclohexanona. Con relación al espectro **4b** (*Espectro 22 y Tabla 9*), a campo bajo se ve la desaparición de la señal del aldehído y en su lugar aparece la señal del grupo carbonilo asignadas para **C5** y **C9** en 194.8 ppm; cabe resaltar que la señal *ipso* al boro, **C16**, no se observa; asimismo en 36.9 ppm se presenta la señal de tipo metino asignada a **C7** que es el carbono que une al anillo aromático con el anillo de dihidropiridina, cabe resaltar que a campo alto se observa un grupo de señales de tipo metileno que corresponden a los carbonos **C2** y **C12**, **C3** y **C11**, **C4** y **C10** con desplazamientos químicos en 26.4, 20.9 y 32.8 ppm, de forma respectiva pertenecientes al anillo de ciclohexanona. En el espectro de **4c** (*Espectro 27 y Tabla 9*) se tiene a campo bajo la desaparición de la señal del aldehído y en su lugar aparece la señal del grupo carbonilo asignadas para **C5** y **C9** en 194.9 ppm;

cabe resaltar que la señal *ipso* al boro, **C17**, no se observa; en 36.8 ppm se presenta la señal de tipo metino asignada a **C7** que es el carbono que une al anillo aromático con el anillo de dihidropiridina, cabe resaltar que a campo alto un grupo de señales de tipo metileno que corresponden a los carbonos **C2** y **C12**, **C3** y **C11**, **C4** y **C10** con desplazamientos químicos en 26.3, 20.8 y 32.0 ppm, respectivamente pertenecientes al anillo de ciclohexanona.

RMN ^{11}B :

En los espectros de los compuestos **1 a-c** (*Espectros 3, 8, 13 y Tabla 10*) se pueden observar que se presenta la señal para el átomo de boro de tipo trivalente en 29.78, 28.85 y 28.61 ppm, respectivamente, con respecto a las moléculas generadas **4 a-c** (*Espectros 18, 23, 28 y Tabla 11*) se presentan señales para el átomo de boro de tipo tetravalente en 4.92, -11.07 y -5.65 ppm, de forma respectiva; es adecuado mencionar que el átomo de boro posee un orbital *p* vacío el que puede actuar como ácido de Lewis o electrófilo, asimismo tiene una fuerte tendencia a reaccionar con bases o nucleófilos para formar organoboranos tetracoordinados, al respecto, se propone que el DMSO actúe como la base formando un enlace dativo entre el boro y el oxígeno del DMSO, *Figura 14*.⁵⁸

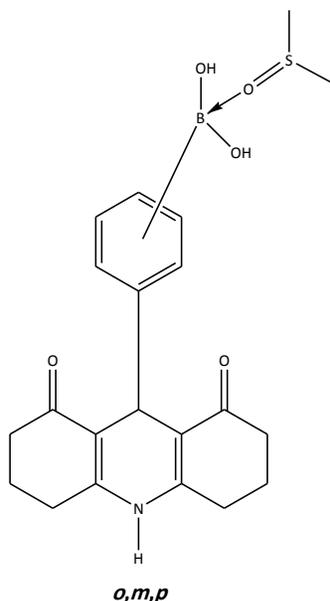


Figura 14. Posible formación del enlace dativo entre el boro y el oxígeno del DMSO.

Espectrofotometría de IR:

En los espectros obtenidos de los compuestos **1 a-c** (*Espectros 4, 9, 14 y Tabla 14*) se puede observar la vibración para el grupo funcional **OH** con bandas de absorción intensa localizadas en 3349.08, 3360.96 y 3406.47 cm^{-1} , respectivamente, los cuales están unidos al átomo de boro; asimismo se muestran las absorciones para los grupos **C=O** de los aldehídos correspondientes, las cuales se producen en 1662.08, 1672.95 y 1664.24 cm^{-1} , de manera respectiva, bandas que tiene una intensidad muy fuerte y que son representativas para este tipo de grupos, estas frecuencias son más altas debido a que es más fuerte y más rígido que el grupo **C=C**, característica, en este caso del anillo aromático, estas se encuentran en la región de 1516.62 cm^{-1} para **1a**, la cual tiene una intensidad fuerte, 1602.37 cm^{-1} para **1b** de intensidad media y 1562.16 cm^{-1} para **1c** con una intensidad débil, siendo éstas bandas agudas. El grupo **B-O** se encuentra ubicada en los valores de 1373.05, 1361.65 y 1340.34 cm^{-1} , de forma respectiva, siendo bandas de absorción intensa, finalmente, el grupo **B-C** se presenta en 1029.06, 1049.71 y 1038.63 cm^{-1} , respectivamente, con una intensidad media. En relación a los productos obtenidos las bandas del grupo **OH** de intensidad media para **4a** (*Espectro 19 y Tabla 15*) y **4b** (*Espectro 24 y Tabla 15*) en 3404.64 y 3384.16 cm^{-1} , de manera respectiva, y una banda intensa en 3273.30 cm^{-1} para **4c** (*Espectro 29 y Tabla 15*), los cuales están unidos al átomo de boro, cabe resaltar que las bandas pertenecientes al grupo **NH** y a los ésteres no se pueden observar, esto debido a que se encuentran enmascaradas por la banda de absorción del grupo **OH**; respecto al grupo **C=O** cabe resaltar que éste no se ve en el compuesto **4a**, posiblemente por estar enmascarada con la banda de **C=C**, con relación a los compuestos **4b** y **4c** las bandas se ubican en 1614.31 y 1614.83 cm^{-1} , para el grupo **C=C** únicamente se muestra la banda de intensidad fuerte en 1558.69 cm^{-1} para el compuesto **4a**, posiblemente las señales para los otros dos compuesto están enmascaradas con las señales de absorción de los grupos carbonilo. En cuanto al grupo **B-O** se presentan bandas con intensidad fuerte en 1399.08, 1366.54 y 1365.77 cm^{-1} , respectivamente y finalmente el grupo **B-C** que se presenta con una intensidad fuerte para **4a** ubicada en 1025.67 cm^{-1} , una banda de intensidad débil para **4b** en 1045.68 cm^{-1} y una banda de intensidad media para **4c** en 1018.79 cm^{-1} .

Espectrometría de masas:

La caracterización por medio de los espectros de EMIE, en la fragmentación presentada se tienen las asignaciones siguientes: para los los diferentes ácidos borónicos (**1 a-c**) para **1a** (*Espectro 5 y Tabla 12*) se tiene la relación m/z 150(42) $M^{+\bullet}$ (ion molecular), el fragmento 149(100)[M-1] $^+$ (pico base) propuesto para la pérdida de un hidrógeno, m/z 121(18)[M-29] $^+$, que se propone sea por la pérdida del carbonilo del aldehído, m/z 104(52)[M-46] $^{+\bullet}$ correspondiente a la pérdida de un grupo OH y del carbonilo del aldehído, m/z 77(41)[C₆H₅] $^+$, m/z 45(12)[M-105] $^+$, m/z 18(39)[H₂O] $^{+\bullet}$; en el caso del compuesto **1b** (*Espectro 10 y Tabla 12*) se observa el ion m/z 150(62) $M^{+\bullet}$ (ion molecular), el fragmento 149(100)[M-1] $^+$ (pico base) propuesto para la pérdida de un hidrógeno, m/z 121(41)[M-29] $^{+\bullet}$ para la pérdida del aldehído, el fragmento m/z 105(11)[M-45] $^+$ para la pérdida del grupo B(OH)₂, m/z 77(35)[C₆H₅] $^+$, m/z 18(17)[H₂O] $^{+\bullet}$ y por último como se muestra la pérdida de agua; para el compuesto **1c** (*Espectro 15 y Tabla 12*) se tiene el ion molecular m/z 150(64) $M^{+\bullet}$, el pico base m/z 149(100)[M-1] $^+$ propuesto para la pérdida de un hidrógeno, m/z 121(38)[M-29] $^+$ por la pérdida del grupo carbonilo aldehído, m/z 105(5)[M-45] $^+$ sugerido para la pérdida del grupo B(OH)₂, m/z 77(31) [C₆H₅] $^+$, m/z 45(7)[M-105] $^+$, m/z 18(4)[H₂O] $^{+\bullet}$. En relación a los productos obtenidos (**4 a-c**) no se observa el fragmento correspondiente al $M^{+\bullet}$, sin embargo, cabe resaltar que un espectro de masas no solo sirve para ver el ion molecular, de éste se pueden observar además fragmentos característicos de una molécula lo cual es indicativo que la molécula en cuestión está presente, a continuación se describen los fragmentos de importancia para cada compuestos obtenido, recordando que siempre que sea posible, la fragmentación producirá especies estabilizadas por resonancia.

Para **4a** (*Espectro 20 y Tabla 13*) se tienen los siguientes fragmentos: m/z 183(16)[M-154] $^{+\bullet}$, m/z 149(45)[M-188] $^{+\bullet}$, m/z 78(85)[C₆H₆] $^{+\bullet}$, m/z 69(100)[M-268] $^{+\bullet}$ que corresponde al pico base y el fragmento de relación m/z 43(75)[M-294] $^{+\bullet}$; con respecto al producto **4b** (*Espectro 25 y Tabla 13*) se tienen los siguientes iones m/z 293(17)[M-44] $^{+\bullet}$ sugiere la pérdida del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno, m/z 216(100)[M-121] $^+$ que corresponde al pico base y asimismo es característico de la pérdida del grupo arilo en la fragmentación de las dihidropiridinas, m/z 78(9)[C₆H₆] $^{+\bullet}$, m/z 44(3)[M-293] $^{+\bullet}$ para el grupo

$B(OH)_2$ y el pico m/z 18(17)[H_2O]⁺; y por último para el producto **4c** (*Espectro 30* y *Tabla 13*) se tienen los siguientes fragmentos: m/z 293(12)[$M-44$]⁺ planteado para la pérdida del grupo $B(OH)_2$ con transposición de un hidrógeno, m/z 216(100)[$M-121$]⁺ que corresponde al pico base y además es característico de la pérdida del grupo arilo en la fragmentación de las dihidropiridinas, m/z 78(16)[C_6H_6]⁺, m/z 44(9)[$M-293$]⁺ el grupo $B(OH)_2$, m/z 28(8)[CO]⁺ y finalmente el fragmento m/z 18(39)[H_2O]⁺.

Química Verde.

El trabajo efectuado para la obtención de las 1,4-DHP's-boradas se realizó en base al protocolo de la Química Verde a continuación se enuncian los principios que se lograron cumplir:

- **Principio 2. Economía atómica:** los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal manera que se incorporen al máximo, en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso.

La economía atómica plantea que una transformación química debe ser diseñada para maximizar la incorporación en el producto final de los átomos usados en los reactivos, con lo que disminuye la generación de residuos, el uso de la radiación de microondas ayuda en este sentido ya que en general se incrementan los rendimientos con los que ocurren las reacciones químicas, minimizándose así la generación de residuos; en base a lo anterior, se tienen las siguientes economías atómicas para los productos obtenidos: compuesto **4a**=32.65% y con un rendimiento general de 51%; compuesto **4b**=32.65% y con un rendimiento de 60%; compuesto **4c**=32.65% y con un rendimiento de 43%, *Tabla 16*. Cabe resaltar que la economía atómica es baja, sin embargo está aumenta de forma significativa si se manejaran cantidades equimolares, en forma general de alrededor del 78%, desafortunadamente el rendimiento disminuye drásticamente alrededor del 15%. Asimismo

es necesario resaltar, que el principal subproducto generado en la reacción es agua, que es considerado como un disolvente verde y ácido acético^{59,60} que de manera coloquial es conocido como vinagre y no causa un daño severo al ambiente.

- **Principio 5. Uso de disolventes seguros o auxiliares:** evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de que se empleen deberán ser lo más inocuos posible.

En una primera etapa la experimentación se realizó en ausencia de disolvente, sin embargo, cabe resaltar que los componentes se pirolizaban, por este motivo el trabajo se desarrollo mediante el empleo de EtOH como disolvente, es adecuado mencionar que este se agrego en la mínima cantidad posible (3 mL), además es necesario resaltar que el etanol es sumamente soluble en agua por lo que es más amigable con el ambiente^{59,60} en comparación con otros disolventes empleados para llevar a cabo este tipo de síntesis, por ejemplo el THF, el cual es más dañino y peligroso en relación al impacto medioambiental.

- **Principio 6. Diseño de la eficiencia energética:** los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente, por lo tanto se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.

Este es uno de los principios en los que se tiene un impacto directo el utilizar la irradiación de microondas, donde se establece que los procesos químicos deben ser diseñados para que sus requerimientos energéticos signifiquen un mínimo impacto ambiental y económico; de tal manera que el calentamiento mediante irradiación con microondas implica un proceso en el que se minimiza la pérdida de energía, comparado con el calentamiento tradicional, esto se explica de la siguiente manera; al llevar a cabo las reacciones se empleó una

potencia de tan solo 100 W en tan solo 15 min de tiempo como máximo, lo que nos lleva a tener un gasto energético de 25 Wh que en comparación con otros procesos reportados en la literatura primaria, con la misma fuente de activación requieren de gastos energéticos de 50Wh; asimismo procesos que se llevan a cabo en condiciones tradicionales pueden requerir gastos energéticos de alrededor de 4000 Wh, *Tabla 17*. De esta forma, en este proceso se presenta un gasto energético de 0.025 kWh y con un consumo total de 0.0174 pesos.

- **Principio 11. Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que permitirá un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

El avance de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (*ccf*) la cual nos sirvió para observar de manera detallada la evolución de la reacción y de esta forma nos permitió ver la cantidad de subproductos formados en la reacción.

CONCLUSIONES

❖ CONCLUSIONES

- La hipótesis y los objetivos originalmente propuestos, para esta tesis, fueron cubiertos satisfactoriamente.
- Se lograron obtener tres 1,4-dihidropiridinas-boradas (**4 a-c**), para lo cual se plantea un proceso multicomponente, donde se involucran las siguientes reacciones: una condensación de Knoevenagel, la formación de la enamina y una adición tipo Michael.
- Se lograron determinar las condiciones óptimas de reacción, las cuales fueron de un tiempo de 15 min con una potencia de 100 W a una temperatura de 100 °C y empleando la mínima cantidad de disolvente. Por esta razón, su uso como fuente alterna de activación da una mejora en la síntesis química ya que también proporciona un seguimiento al protocolo de la Química Verde.

- Dado que el trabajo se realizó en el contexto de la Química Verde, los siguientes son Principios de la Química Verde, que aplicaron:

2.- Economía atómica

5.- Uso de disolventes seguros o auxiliares

6.- Diseño de la eficiencia energética

11.-Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación

- Los productos **4a-c** , fueron caracterizados con los datos correspondientes de RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; EMIE; IR.

REFERENCIAS

❖ REFERENCIAS.

1. Rovnyak, G. C., Kimball, S. D., Beyer, B., Cucinotta, Q., Di Marco, J. D., Gougoutas, J., Hedberg, A., Malley, M., McCarthy, J. P., Zhang, R., Moreland, S. *Med. Chem.* **38**, 119, (1995).
2. Wang, W., Gao, X., Wang, B. *Curr. Org. Chem.* **6**, 1285, (2002).
3. Cao, H. S., Heagy, M. D. *J. Fluorescence* **14**, 569, (2004).
4. Badugu, R., Lakowicz, J. R., Geddes, C. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 113, (2005).
5. Yang, W., Gao, S., Gao, X., Karnati, V. R., Ni, W., Wang, B., Hooks, W. B., Carson, J., Weston, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 2175, (2002).
6. Burnett, T. J., Peebles, H. C., Hageman, J. H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **96**, 157, (1980).
7. Kramp, K. L., DeWitt, K., Flora, J. W., Muddiman, D. C., Slunt, K. M., Houston, T. A. *Tetrahedron Lett.* **46**, 695, (2005).
8. Valliant, J. F., Guenther, K. J., King, A. S., Morel, P., Schaffer, P., Sogbein, O. O., Stephenson, K. A. *Coord. Chem. Rev.* **232**, 173, (2002).
9. Baker, S. J., Zhang, Y. -K., Akama, T., Lau, A., Zhou, H., Hernandez, V., Mao, W., Alley, M. R. K., Sanders, V., Plattner, J. J. *J. Med. Chem.* **49**, 4447, (2006).
10. Altamore, T. M., Duggan, P. J., Krippner, G. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 1126, (2006).
11. Anastas, P. T., Farris, C. A. editores *Benign by design. Alternative synthetic design for pollution prevention*, (ACS symposium series 577).
12. Culler, N. *Apuntes para un cuidado responsable del medio ambiente*. Cámara de la Industria Química y Petroquímica, (2000).
13. De Vito, S. C., Garret, R. L. editores *Designing safer chemicals. Green Chemistry for pollution prevention*, (ACS symposium series 640).
14. Gunningham, N., Sinclair, D. *Environment Australia. Australian for Environmental Law*. The Australian National University. Canberra, (1997).
15. Hayes B. L. *Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light*. CEM Publishing, Matthews, NC, (2002).

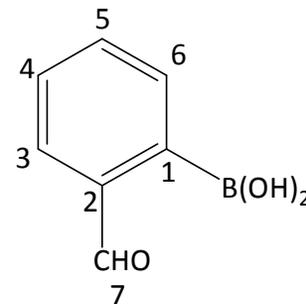
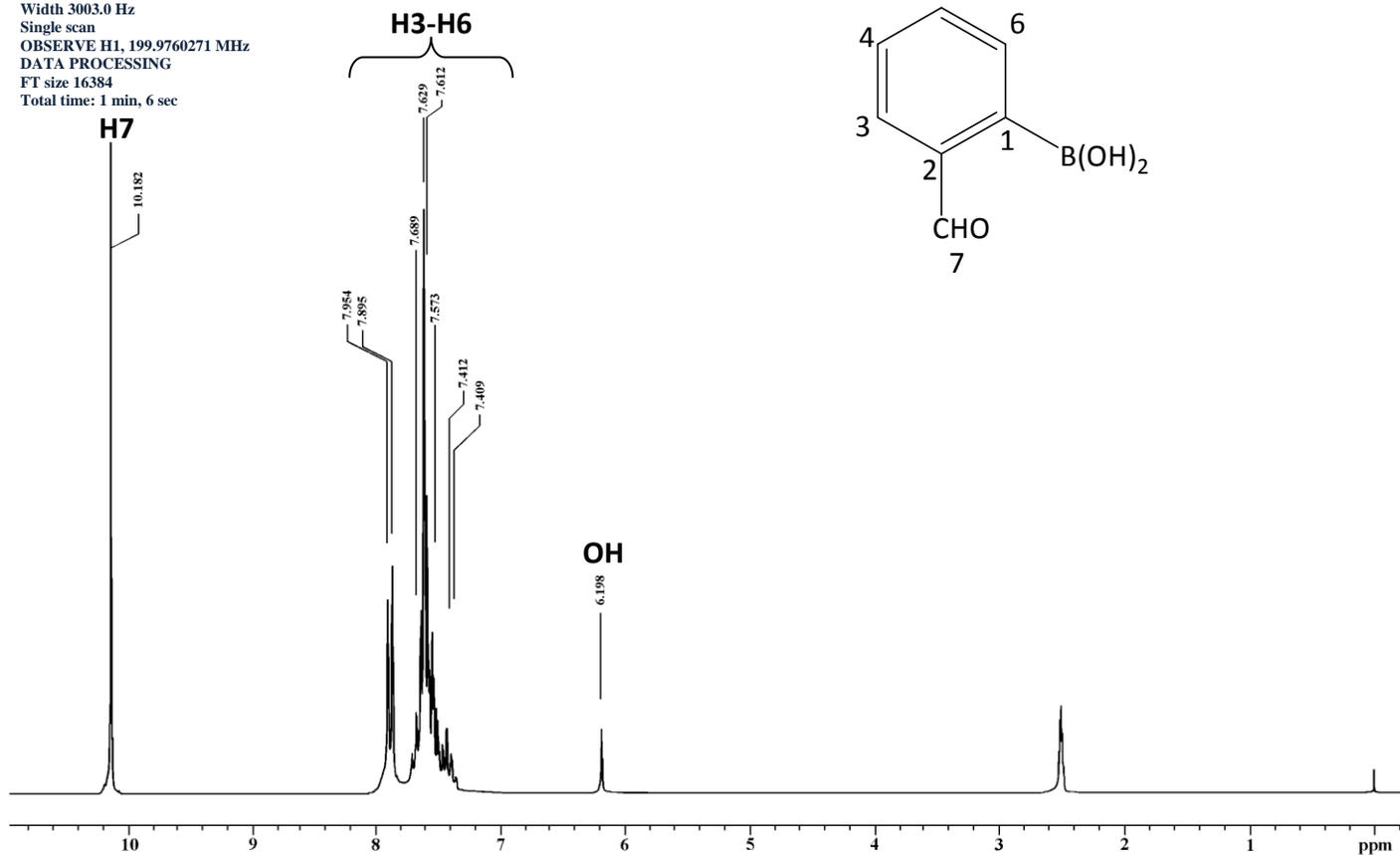
16. Hosey, M., Lazdunski, M. *J. Membrane Biol.* **104**, 81, (1988).
17. Catterall, W.A. *Science* **242**, 50, (1988).
18. Tsien, R. W., Ellinor, P. T., Horne, W. A. *Trends Pharmacol. Sci.* **12**, 349, (1991).
19. Mc Cleskey, E.W. *Curr. Opin. New obiol.* **4**, 304, (1994).
20. Borsotto, M., Barhanin, J., Fosset, M., Lazdunski, M. *J. Biol. Chem.* **260**, 14255 (1985).
21. Flockerzi, V., Oeken, H. J., H., *Eur. J. Biochem.* **161**, 217, (1986).
22. Takahashi, M., Seagar, M. L., Jones, J. F., Reber, B. F. X., Caterrall, W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **84**, 5478, (1987).
23. Catterall, W. A. *Science* **253**, 1499, (1991).
24. Hofmann, F., Lacinová, L., Klugbauer, N. *Physiol. Biochem. Pharmacol.* **139**, 33, (1999).
25. Flores, J., Armijo, J. A. *Farmacología humana*, 3 ed, Salvat, Barcelona, (1994).
26. Salva, M. J. *Posibilidades farmacológicas de los antagonistas del calcio*. Tratado de Medicina, Practica de Medicina, (1987).
27. Conh, N. J., Parmley, W. W. *Uso apropiado de los antagonistas de calcio*, Atención Médica, (1997).
28. Schmidt, R. F., Thews, G. *Fisiología Humana*, 24a. ed., Interamericana, (1993).
29. Smith, L., Thier, S. *Fisiopatología principios biológicos de la enfermedad*, Medica Panamericana, (1993).
30. Alderman, M., Elliott, W. J., Oparil, S., Wood, A. *Hipertensión*, Atención Medica, Vol. 8, (1995).
31. Goodman, A., Hardman, J. G., Lumbird, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. B. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, vol. I, Interamericana, México, (1997).
32. Frankland, E. *Proc. Ray. Soc.*, **10**, 568, (1859).
33. Brown, H.C., Subba, R. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2582, (1956).
34. Miyaura, N., Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 866, (1979).
35. Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **63**, 419, (1991).
36. Adams, J. *Cancer Treat. Rev.* **29**, 3, (2003).

37. Bonumi, P., Zorzi, E., Basso, G., Rosolen, A. *Leukemia* **21**, 838, (2007).
38. a) Velasco, B. Trujillo-Ferrara, J. G., Fabila, L. H., Miranda, R., Sánchez-Torres, L. E. *Life Sci.* **80**, 1007, (2007). b) Velasco-Bejarano, B., Trujillo-Ferrara, J., Miranda, R. *Synlett* 921, (2007).
39. Dobrydneva, Y., Abelt, C. J., Dovel, B., Thadigiri, C. M., Williams, R. L., Blackmore, P. F. *Mol. Pharmacol.* **69**, 247, (2006).
40. Gómez, R., Osnaya, R., Zamora, I., Velasco-Bejarano, B., Arroyo, G., Ramírez-San Juan, E., Trujilo, J., Delgado, F., Miranda, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **51**, 223, (2007).
41. Biblio Torchi, S., Cordonnier, G., Barbry, D., Vanden Eynde, J. J. *Molecules* **7**, 528, (2002).
42. Martin, N. J. A., Ozores, L., List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 8976, (2007).
43. Anastas, P. T., Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, (1998).
44. Anastas, P. T., Kirshhoff, M. M. *Accounts of Chemical Research* **35**, 686 (2002).
45. Tanaka, K., Toda F. *Chem. Rev.* **100**, 1025, (2000).
46. Varma, R.S. *Green Chem.* **1**, 43, (1999).
47. Radoiu, M. T., Hájek, M. *J. Mol. Cat., A: Chemical* **186**, 121, (2002).
48. Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **26**, 443, (1997).
49. Manson, T. J. *Ultrasonics* **24**, 245, (1986).
50. Lorimer, J. P., Manson, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **16**, 239 (1987).
51. Morcillo, R. J. *Espectroscopia infrarroja*. Organización de los Estados Unidos Americanos, Washington, US, (1960).
52. Cresswell, S. L., Haswell, S. J. *J. Chem. Educ.* **78**, 900, (2001).
53. Kingston, H. M., Haswell, S. J. *Microwave-Enhanced Chemistry. Fundamentals, Sample Preparation and Applications*, American Chemical Society, Washington, (1997).
54. Leadbeater, N. E., Schminck, J. R. *Tetrahedron* **63**, 6794, (2007).

-
55. Herrera, L., Miranda, R., Penieres, G., Velasco, B. *Nomenclatura sistematizada en química heterocíclica*, Universidad Nacional Autónoma de México, 1^a ed., (1995).
 56. Kürti, L., Czako, B. *Strategic Applicaticas of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, US, 2005.
 57. Rodríguez, H., Suarez, M., Pérez, R., Petit, A., Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **44**, 3709, (2003).
 58. Suzuki, A. *Organoboranes in Organic Synthesis*, Hokkaido University, Japan, 2005.
 59. <http://www.epa.gov/tri/trichemicals/index.htm>
 60. Doxsee, M. K., Hutchison, E. J. *Green Organic Chemistry Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*, Thomson, Australia, (2004).

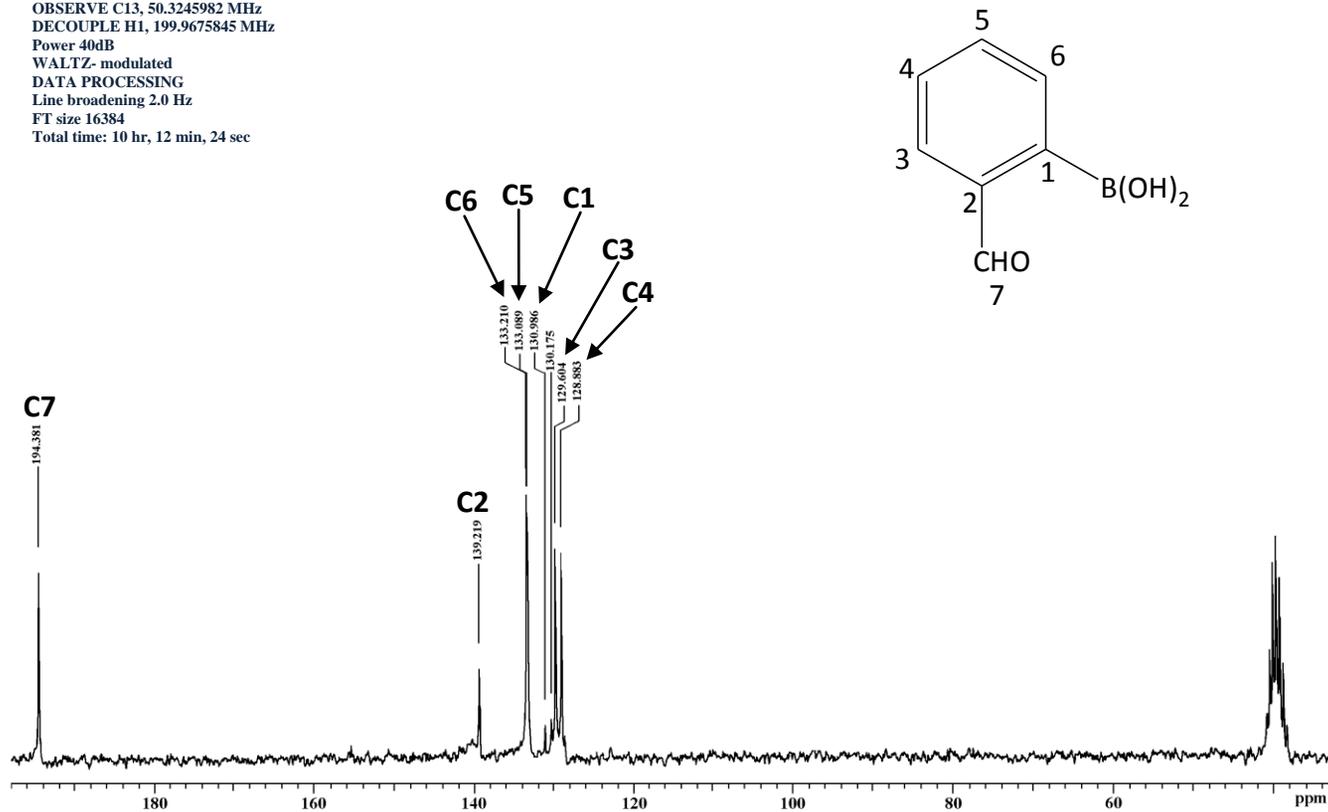
*ΑΠΈΝΔΥΞΗ
άλκιδου Βορρόνιου*

Dr Rene-Stephany
 Muestra ABorto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury"
 Relax. Delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. Time 1.992
 Width 3003.0 Hz
 Single scan
 OBSERVE H1, 199.9760271 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time: 1 min, 6 sec



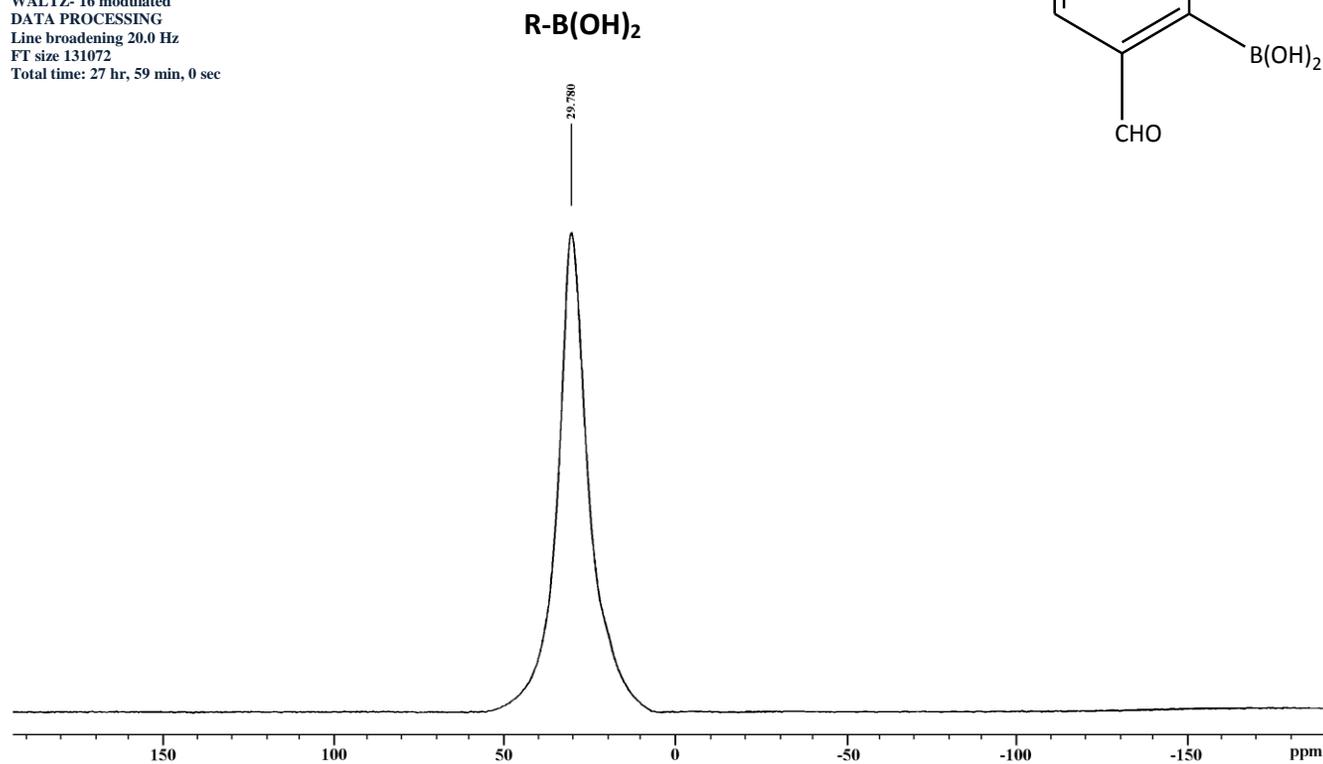
Espectro 1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de **1a**, determinado a 200 MHz.

Dr Rene-Stephany
 Muestra ABorto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 43,9 degrees
 Acq. Time 0.201
 Width 12376.2 Hz
 2208 repetitions
 OBSERVE C13, 50.3245982 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9675845 MHz
 Power 40dB
 WALTZ- modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 16384
 Total time: 10 hr, 12 min, 24 sec

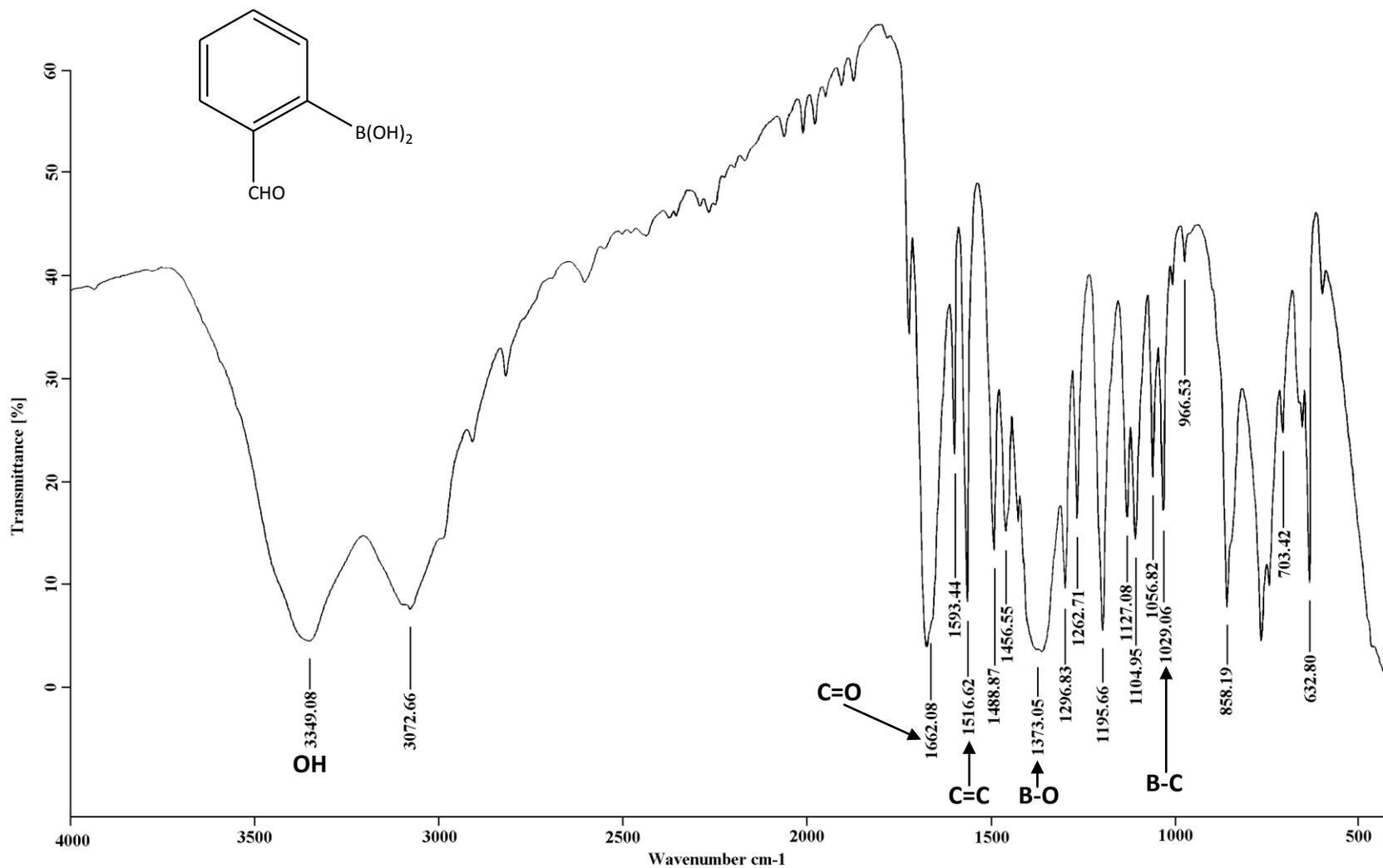


Espectro 2. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **1a**, determinado a 50 MHz.

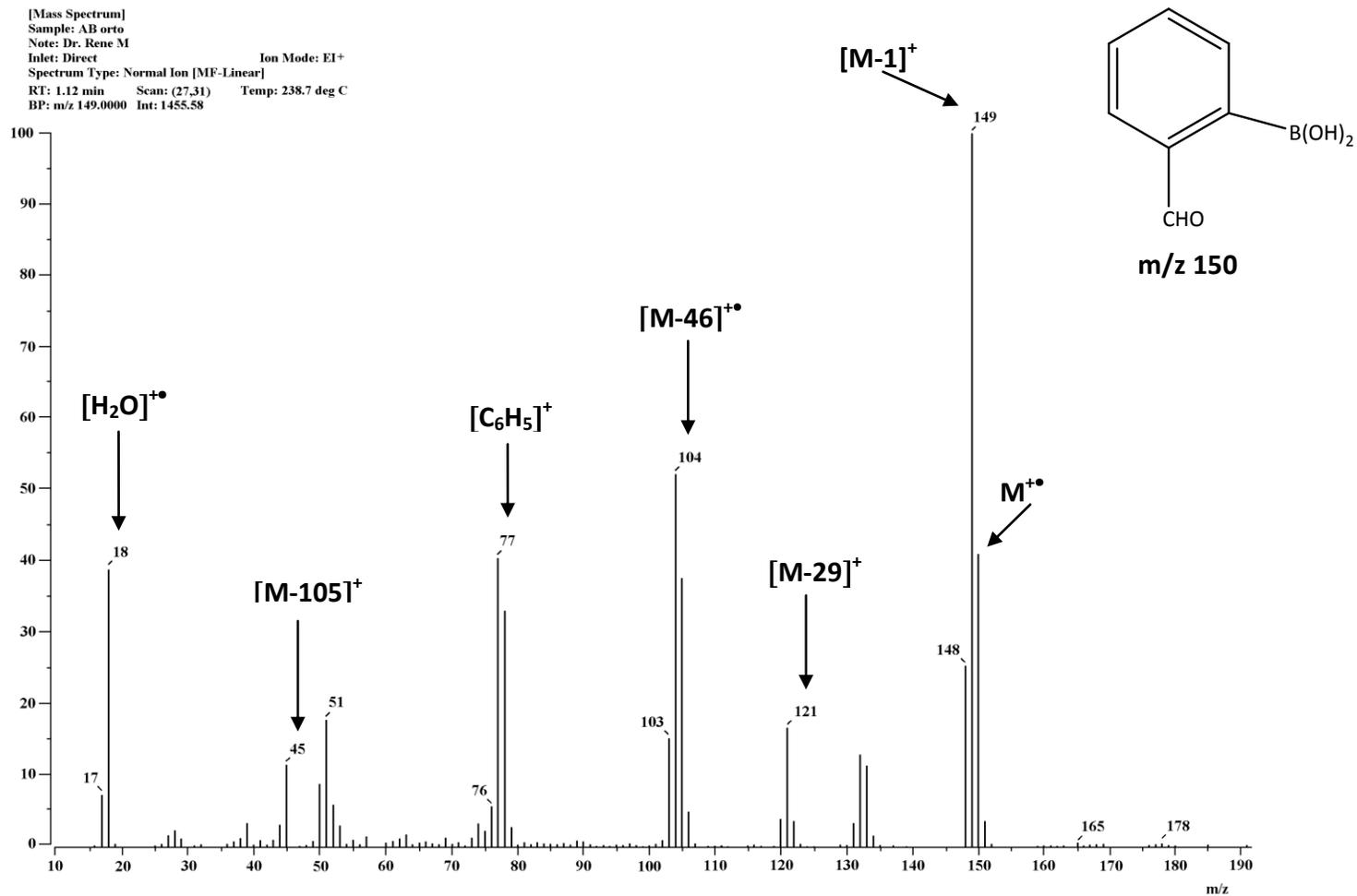
Dr Rene-Stephany
 Muestra ABorto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury 300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. Time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 500 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023 dB atten
 Continuosly on
 WALTZ- 16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 20.0 Hz
 FT size 131072
 Total time: 27 hr, 59 min, 0 sec



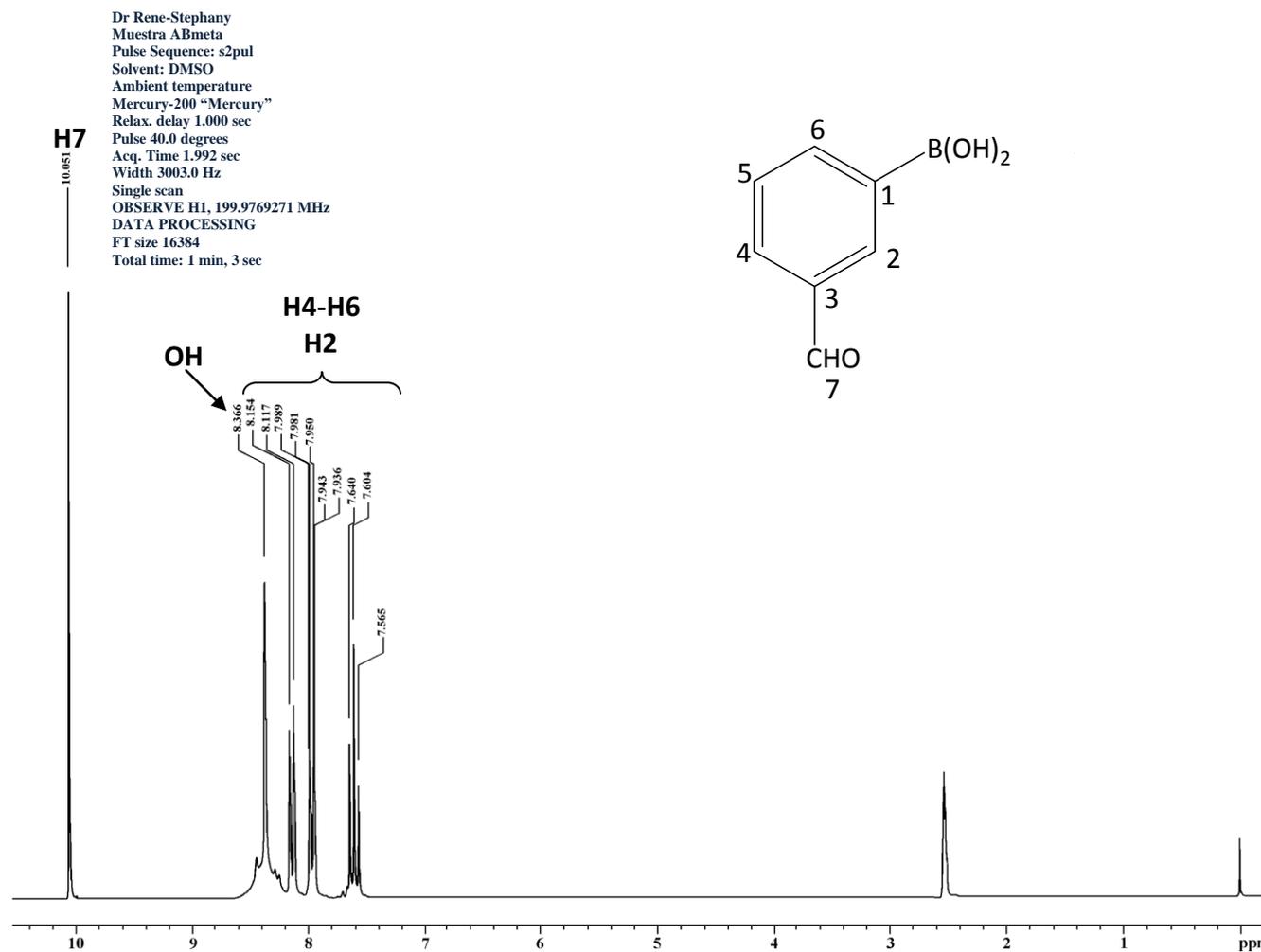
Espectro 3. RMN ¹¹B (DMSO-*d*₆/BF₃•Et₂O) de **1a**, determinado a 96 MHz.



Espectro 4. IR (KBr) de 1a.

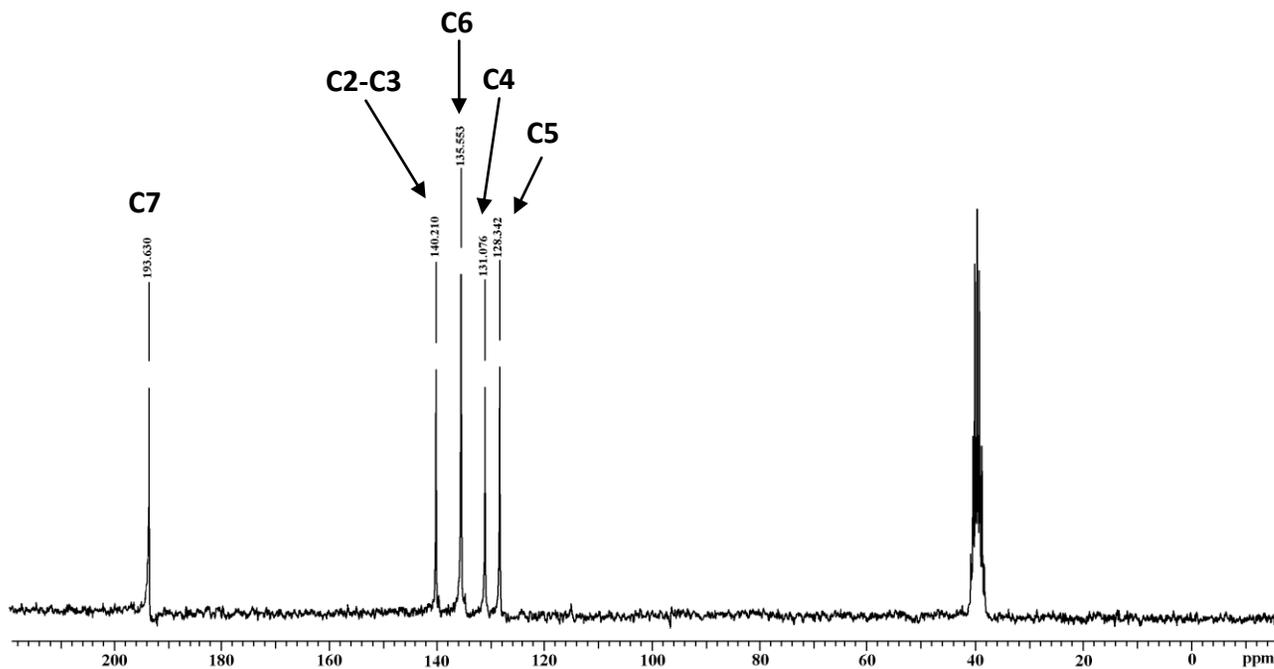
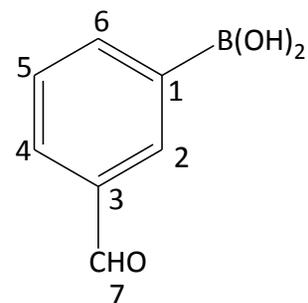


Espectro 5. EMIE de **1a**, potencial de ionización 70 eV.



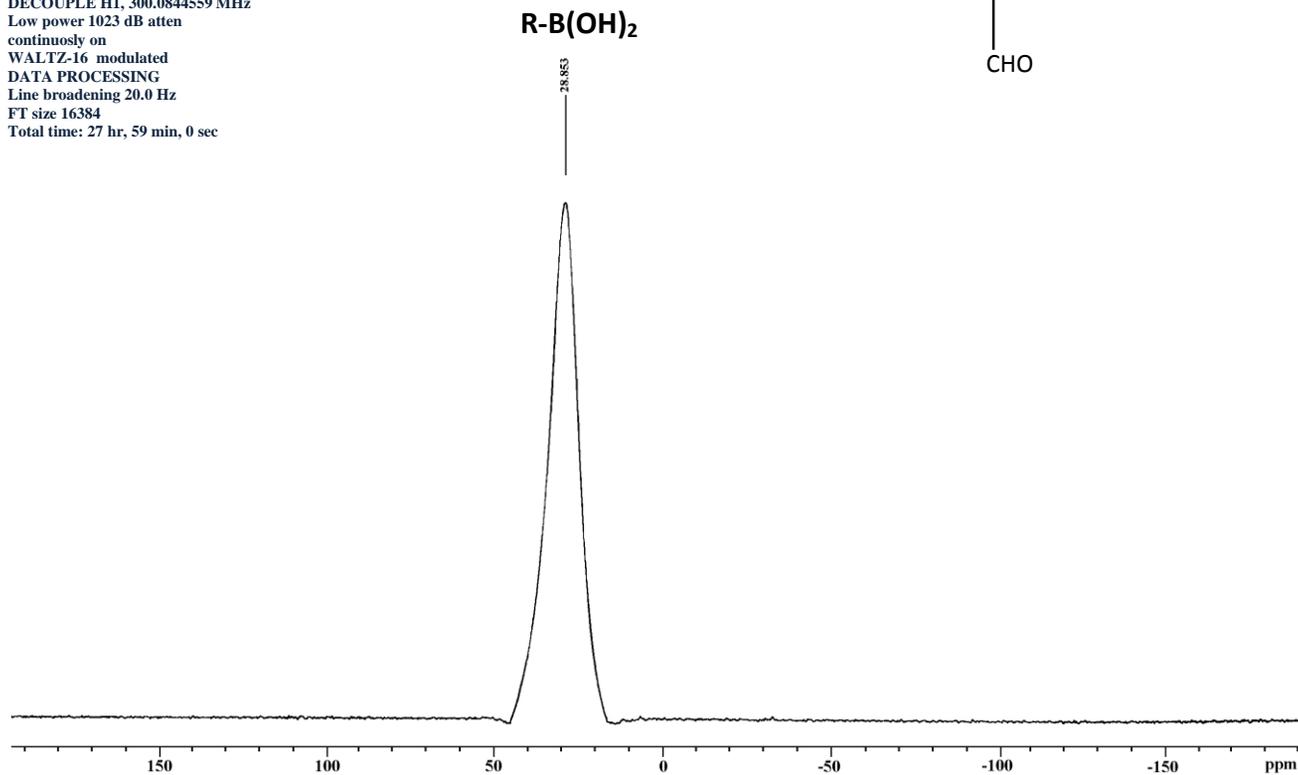
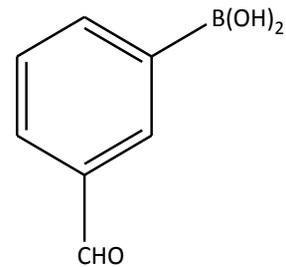
Espectro 6. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de **1b**, determinado a 200 MHz.

Dr Rene-Stephany
 Muestra ABmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury 200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 43.9 degrees
 Acq. Time 0.201 sec
 Width 12376.2 Hz
 2208 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2830292 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9675845 MHz
 Power 40dB
 continuously on
 WALTZ- modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 16384
 Total time: 11 hr, 16 min, 24 sec

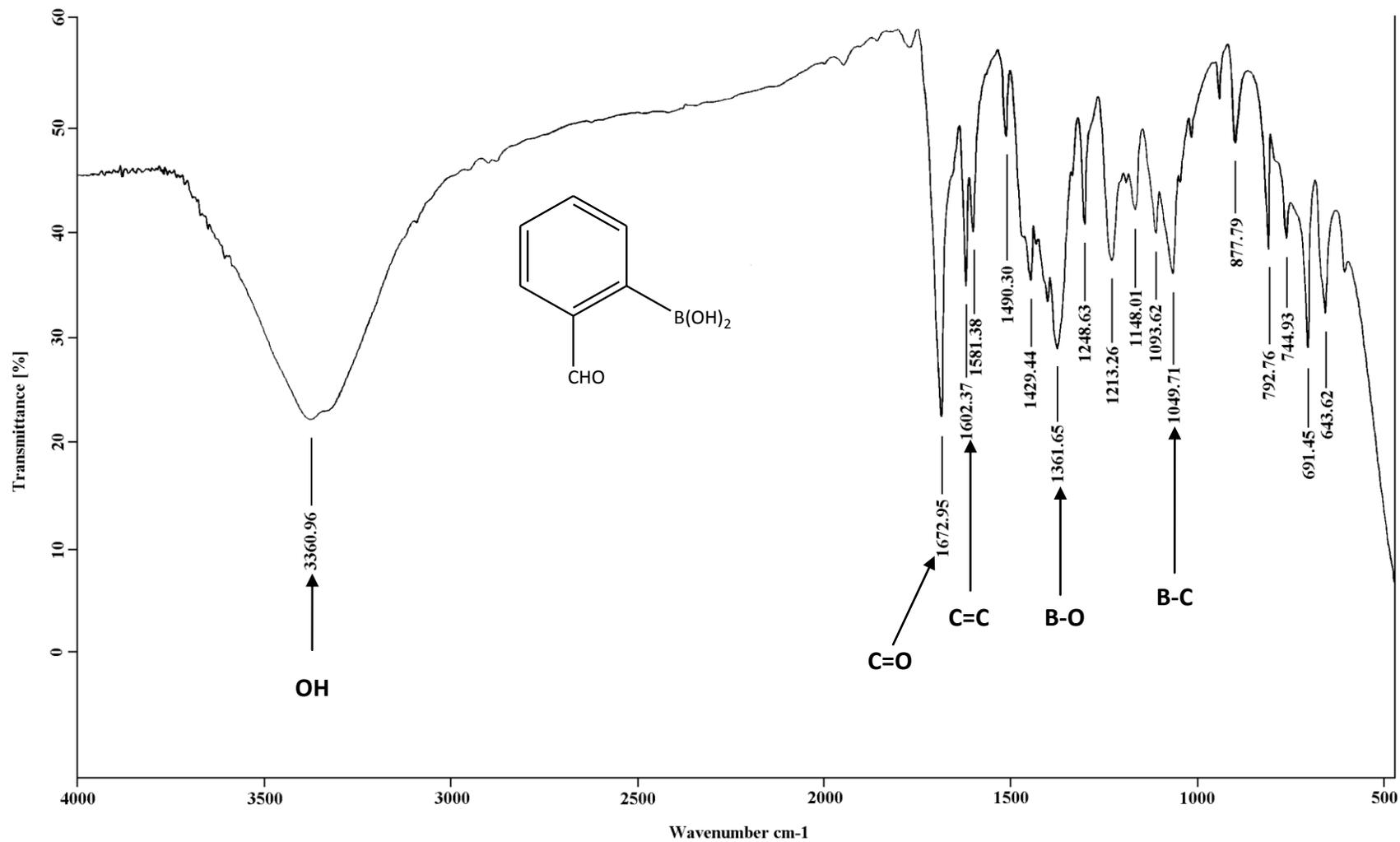


Espectro 7. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **1b**, determinado a 50 MHz.

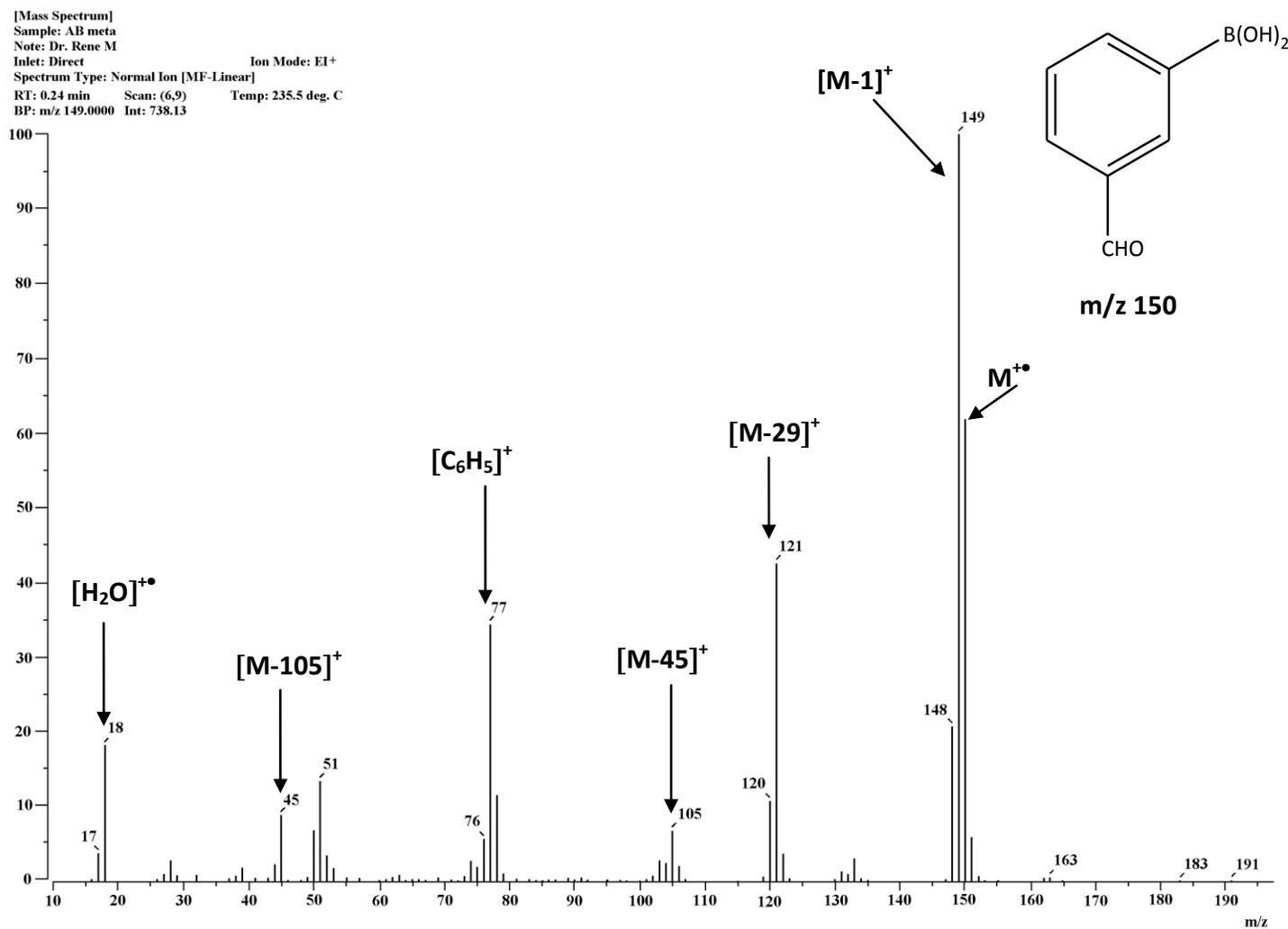
Dr Rene-Stephany
 Muestra ABmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. Time 0.400
 Width 38461 Hz
 500 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023 dB atten
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 20.0 Hz
 FT size 16384
 Total time: 27 hr, 59 min, 0 sec



Espectro 8. RMN ¹¹B (DMSO-*d*₆/BF₃•Et₂O) de **1b**, determinado a 96 MHz.

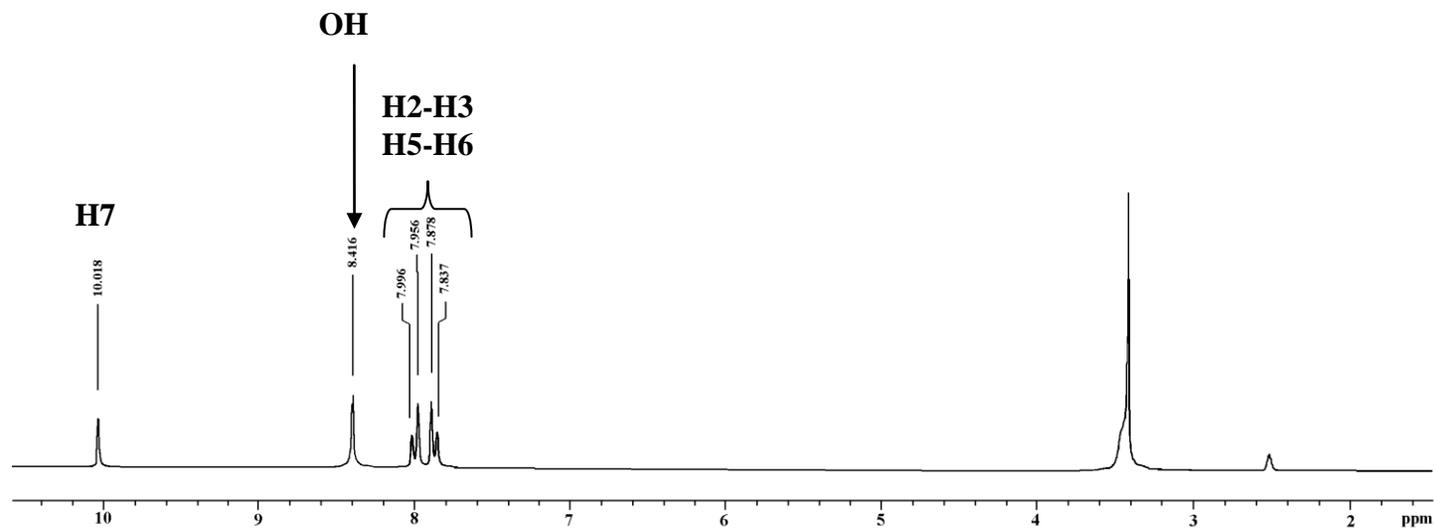
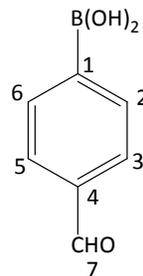


Espectro 9. IR (KBr) de **1b**.



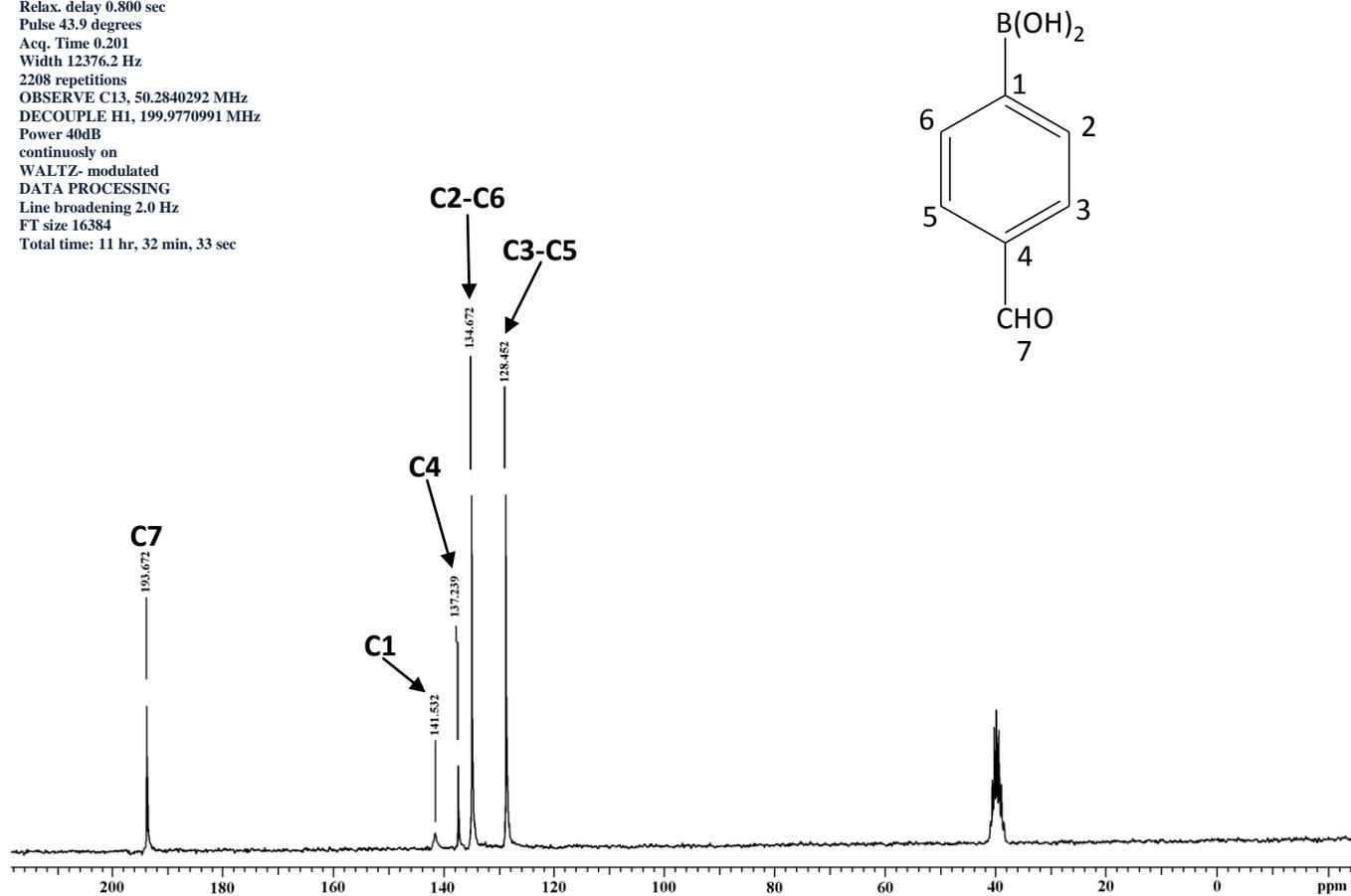
Espectro 10. EMIE de **1b**, potencial de ionización 70 eV.

Dr Rene-Stephany
 Muestra ABpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. Time 1.992 sec
 Width 3003.0 Hz
 Single scan
 OBSERVE H1, 199.9760271 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time: 0 min, 3 sec



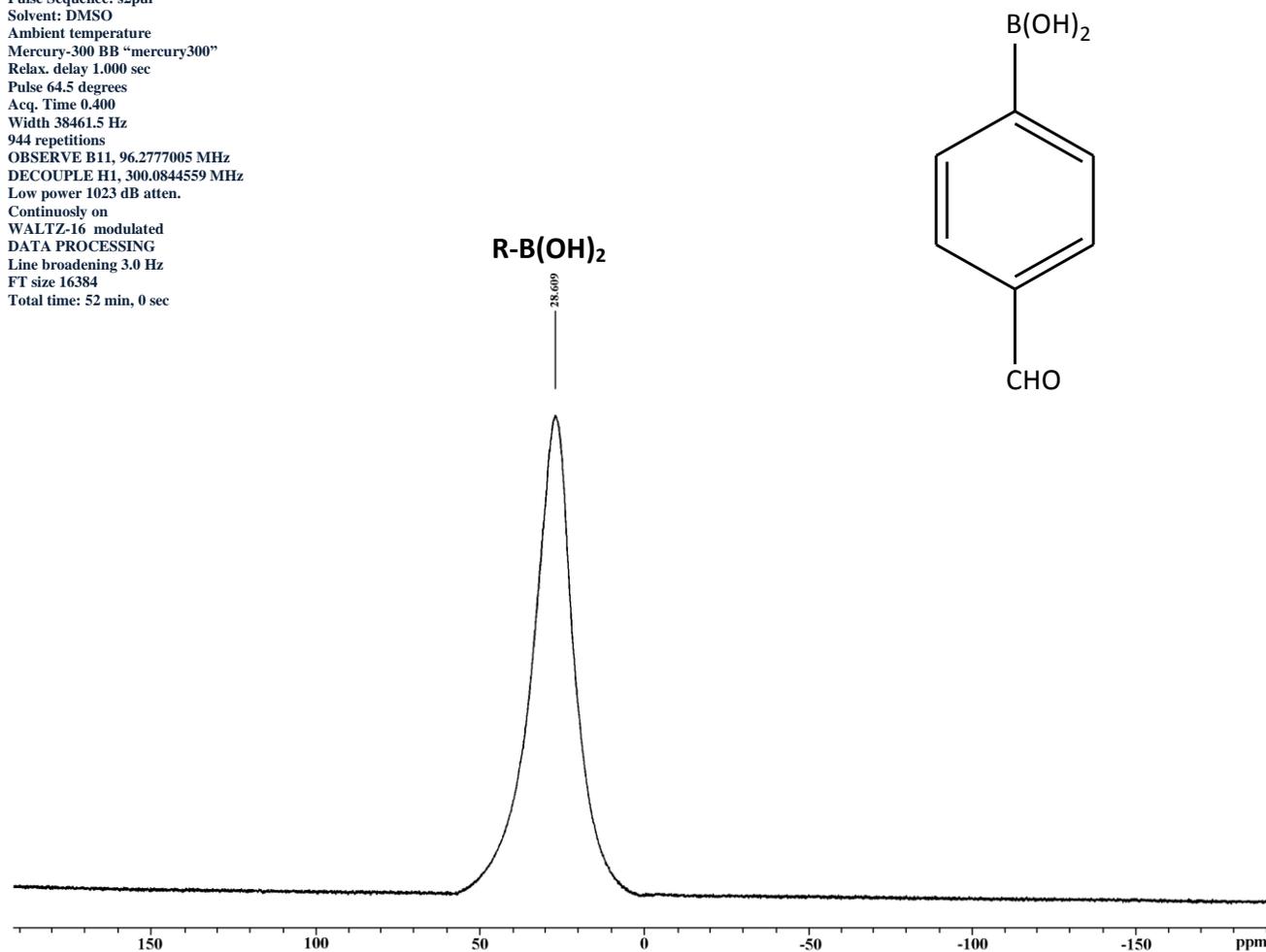
Espectro 11. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de **1c**, determinado a 200 MHz.

Dr Rene-Stephany
 Muestra ABpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury 200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 43.9 degrees
 Acq. Time 0.201
 Width 12376.2 Hz
 2208 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2840292 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9770991 MHz
 Power 40dB
 continuously on
 WALTZ- modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 16384
 Total time: 11 hr, 32 min, 33 sec

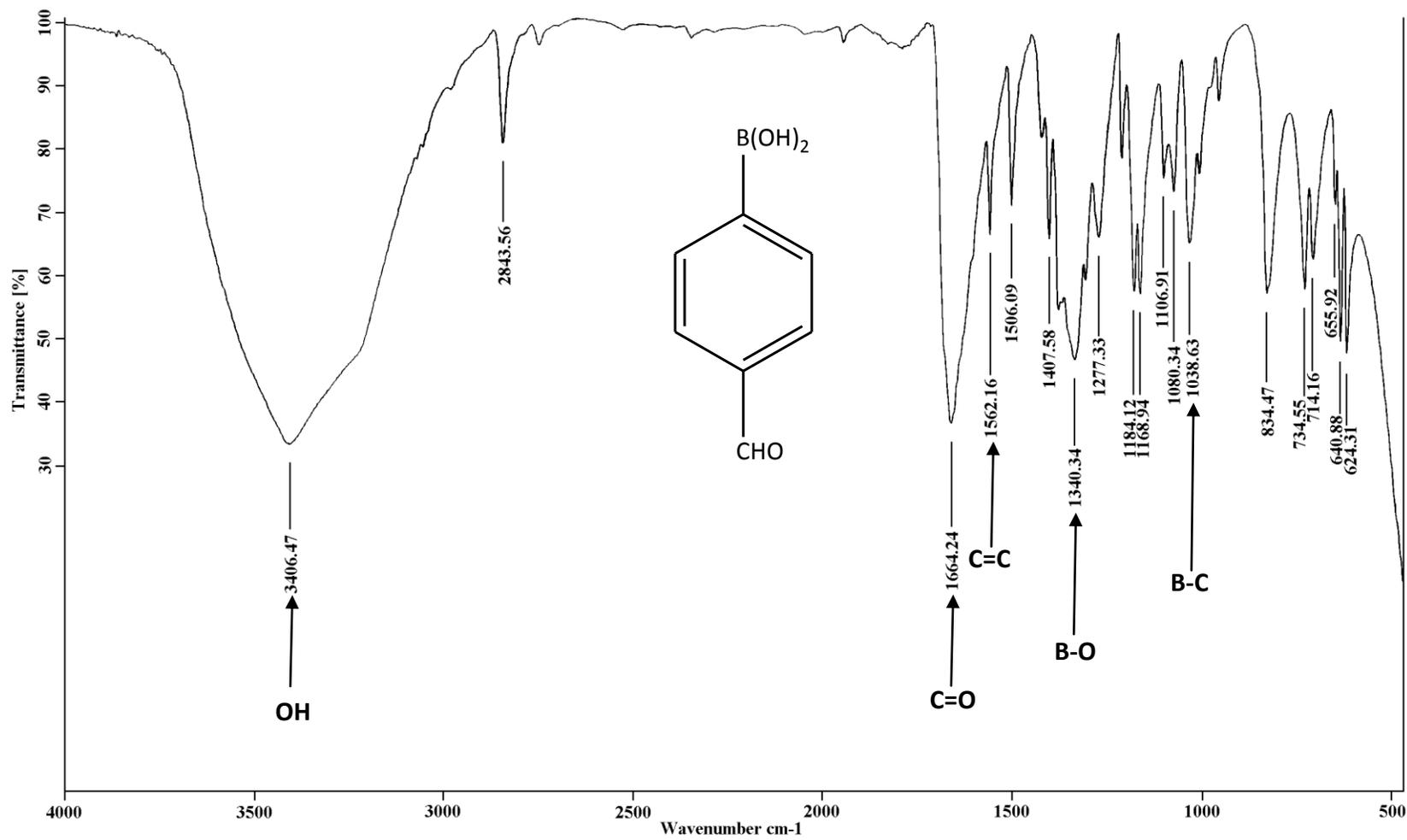


Espectro 12. RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) de **1c**, determinado a 50 MHz.

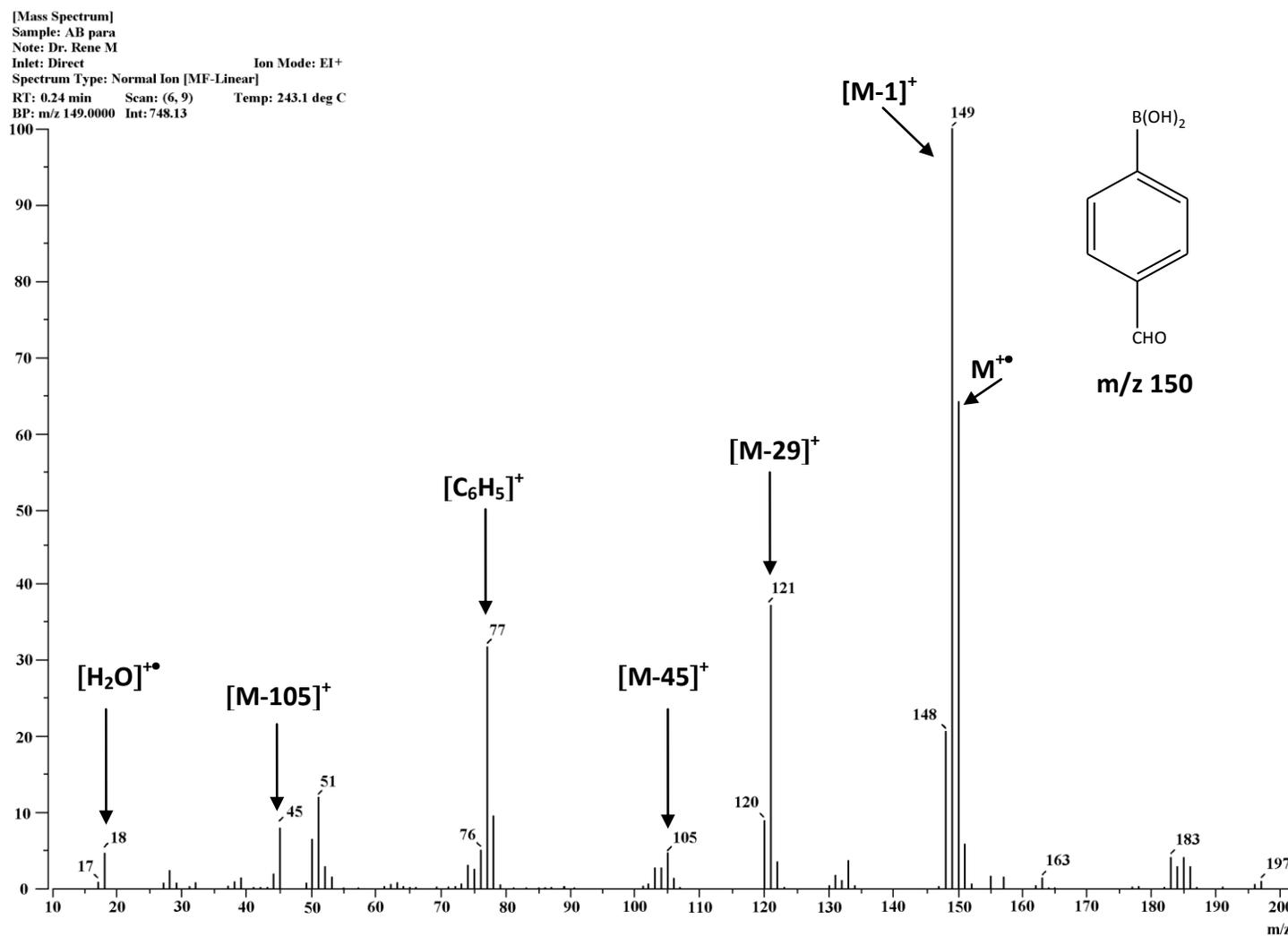
Dr Rene-Stephany
 Muestra ABpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300 BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. Time 0.400
 Width 38461.5 Hz
 944 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 Continuosly on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time: 52 min, 0 sec



Espectro 13. RMN ¹¹B (DMSO-*d*₆/BF₃•Et₂O) de **1c**, determinado a 96 MHz.



Espectro 14. IR (KBr) de 1c.

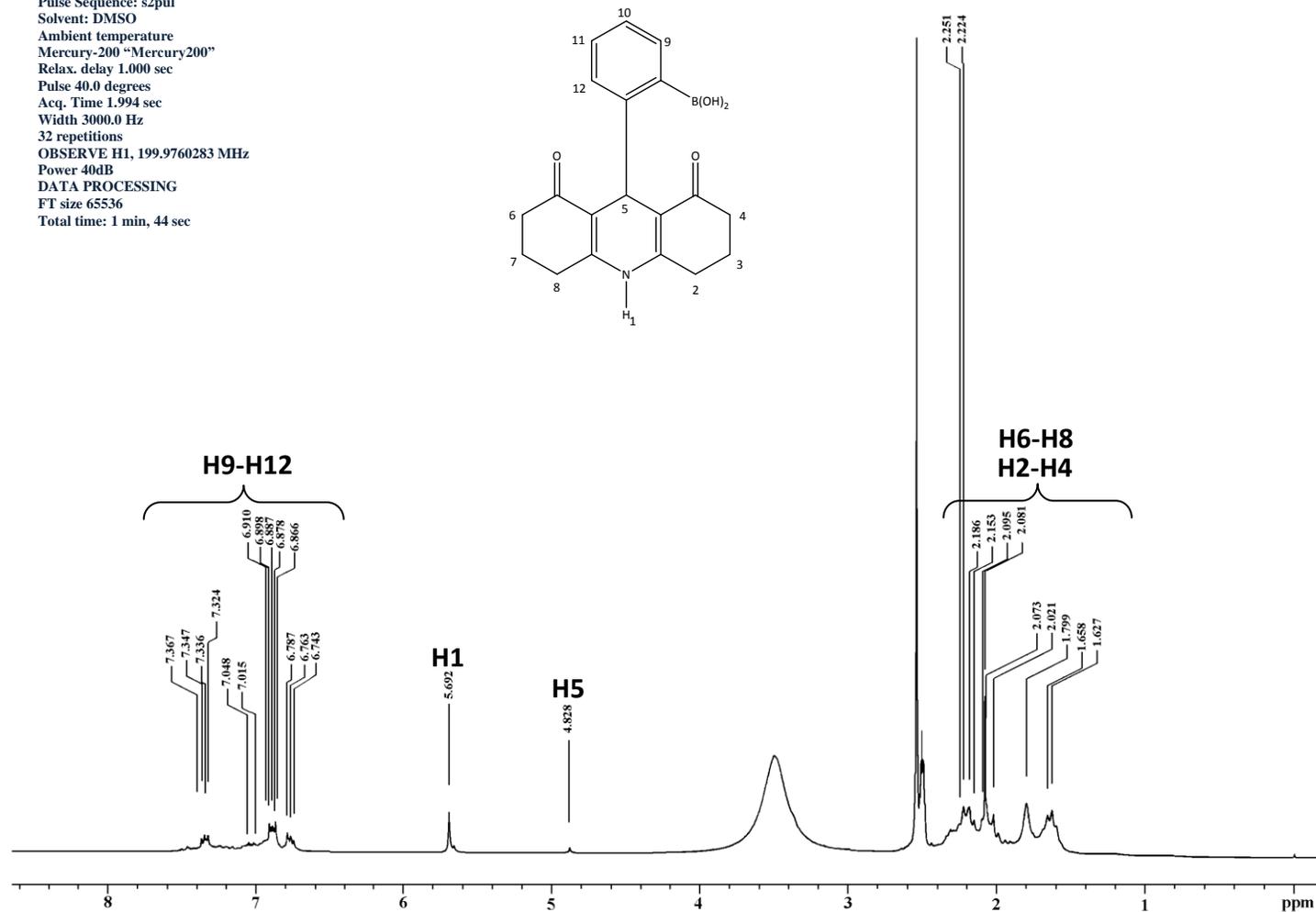
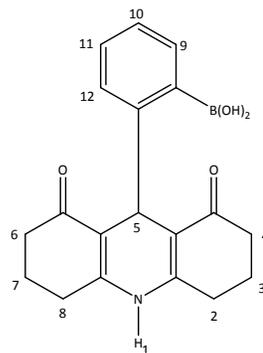


Espectro 15. EMIE de **1c**, potencial de ionización 70 eV.

ΑΠΕΝΔΙΧΕ

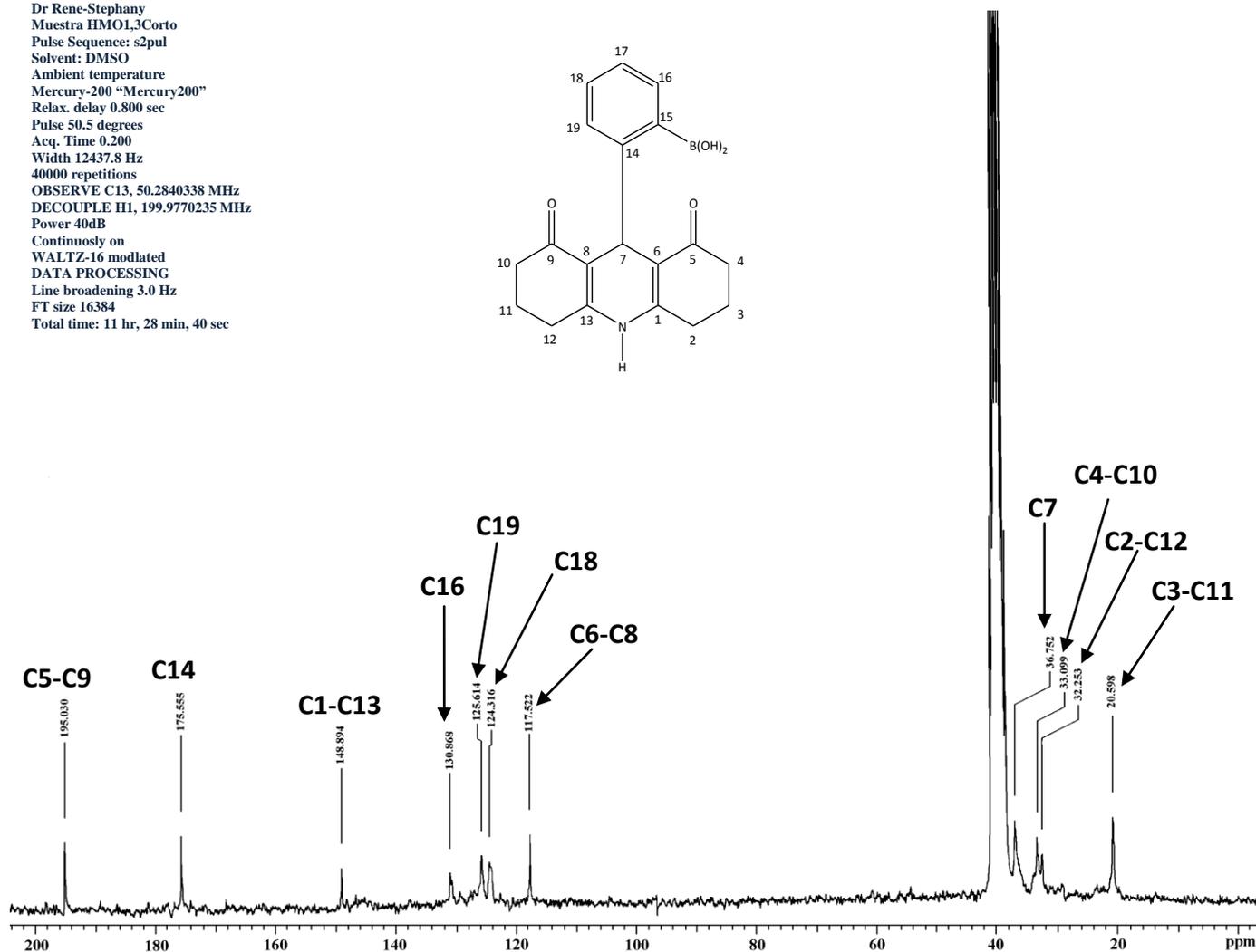
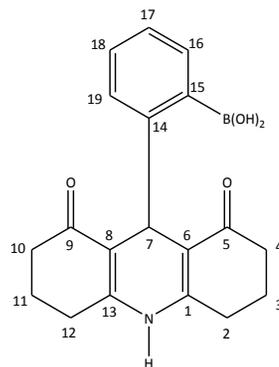
1,4-Dihidropiridinas-boradas.

Dr Rene-Stephany
 Muestra HMO1,3Corto
 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 3000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 199.9760283 MHz
 Power 40dB
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time: 1 min, 44 sec



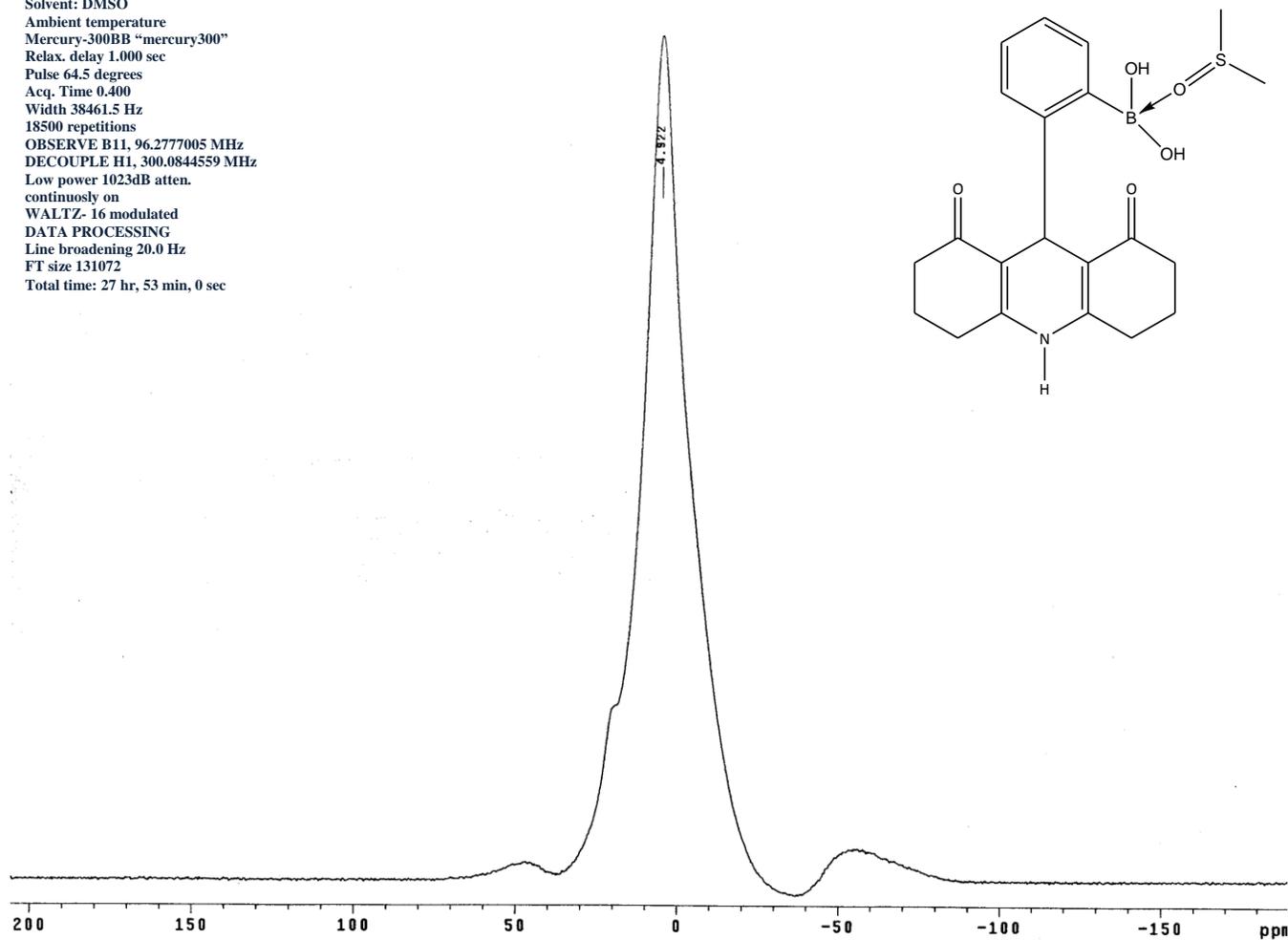
Espectro 16. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de **4a**, determinado a 200 MHz.

Dr Rene-Stephany
 Muestra HMO1,3Corto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. Time 0.200
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2840338 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9770235 MHz
 Power 40dB
 Continuosly on
 WALTZ-16 modlated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time: 11 hr, 28 min, 40 sec

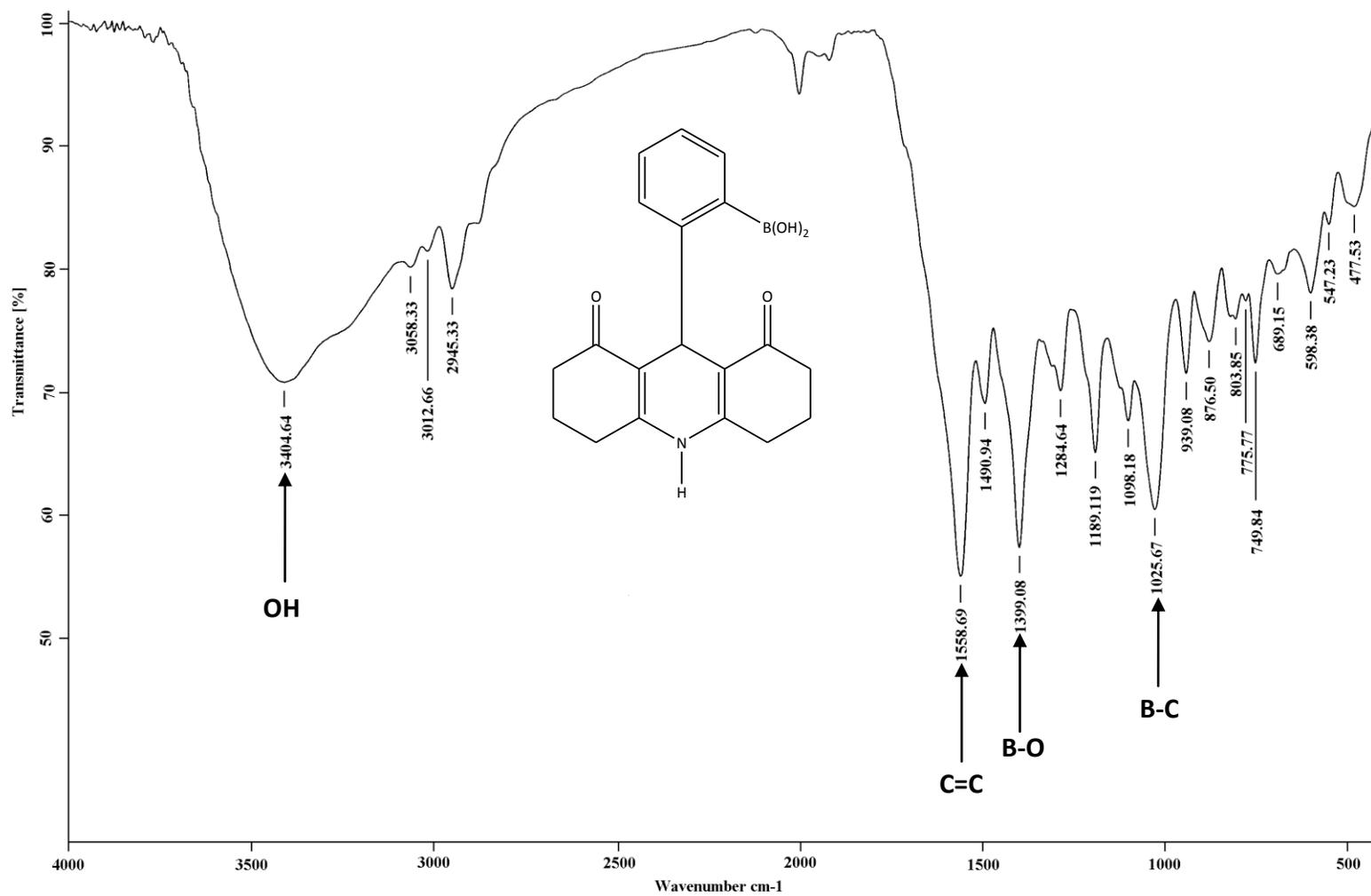


Espectro 17. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **4a**, determinado a 50 MHz.

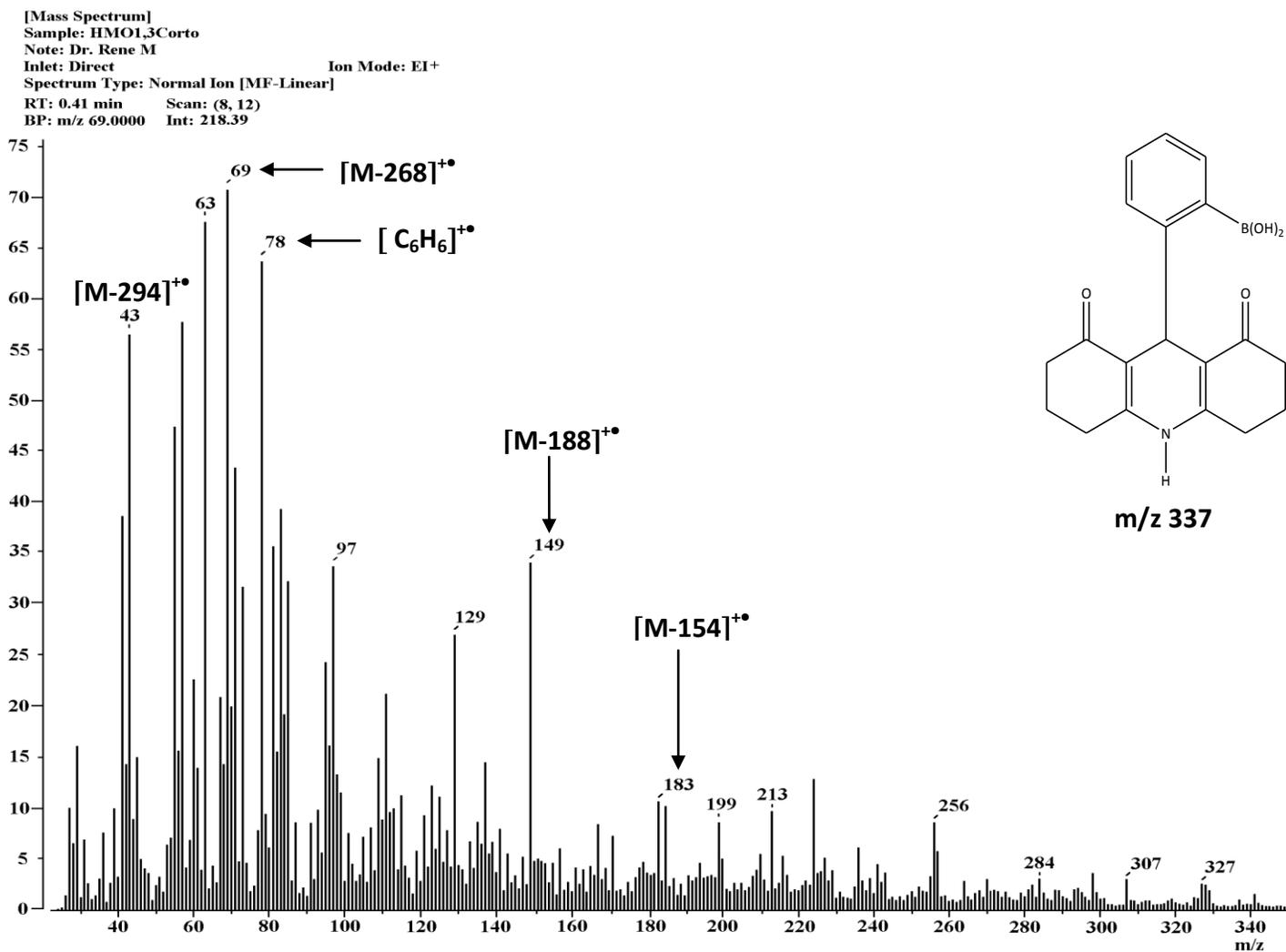
Dr Rene-Stephany
 Muestra ABorto 4g
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. Time 0.400
 Width 38461.5 Hz
 18500 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023dB atten.
 continuously on
 WALTZ- 16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 20.0 Hz
 FT size 131072
 Total time: 27 hr, 53 min, 0 sec



Espectro 18. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de **4a**, determinado a 96 MHz.

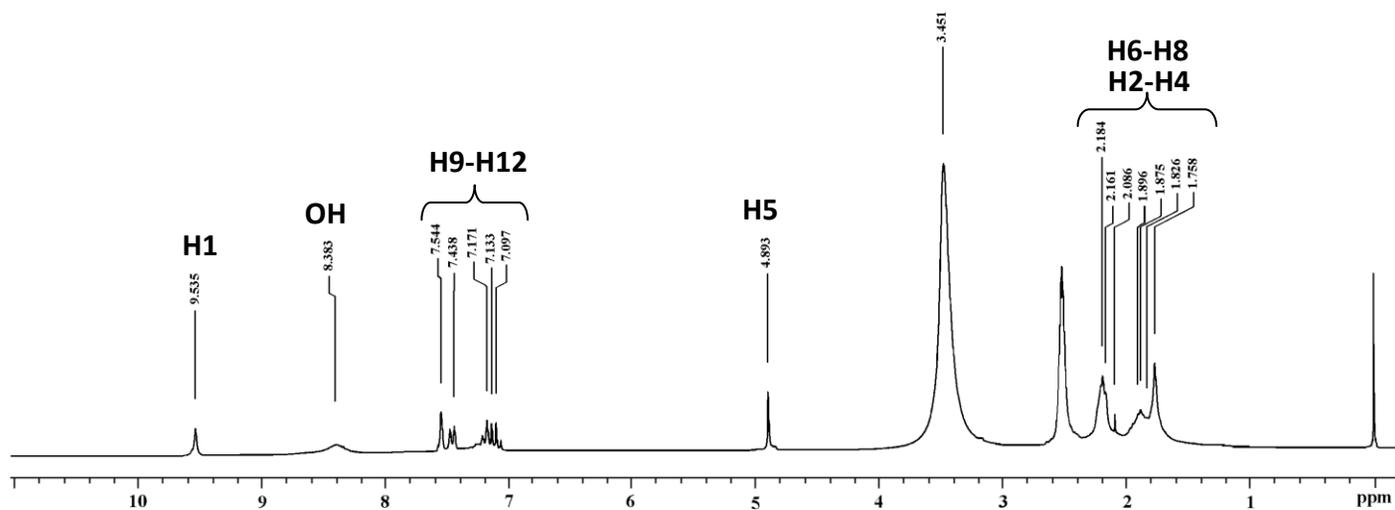
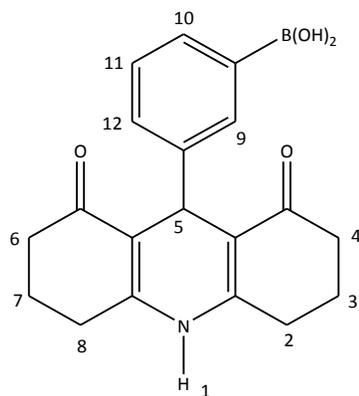


Espectro 19. IR (KBr) de 4a.



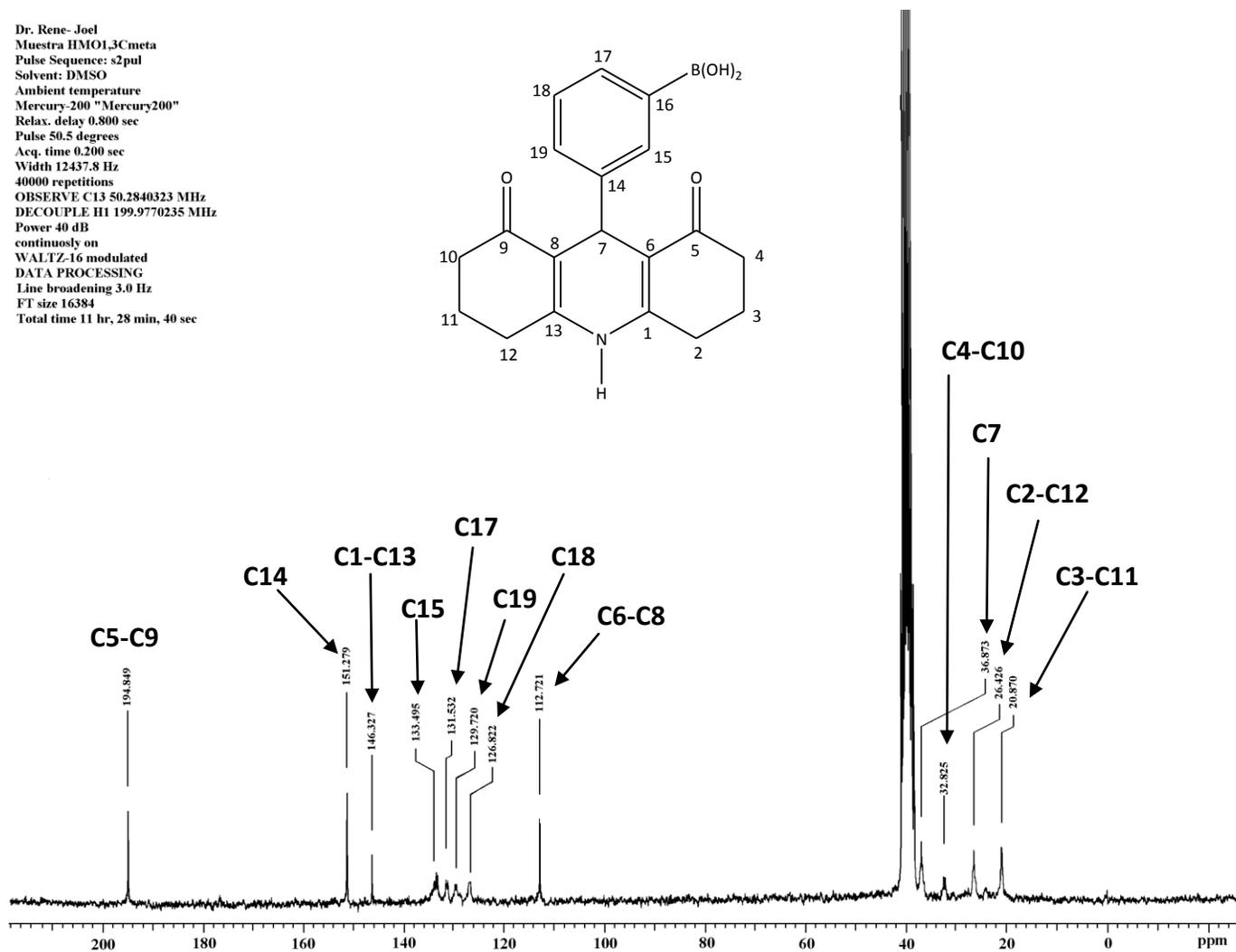
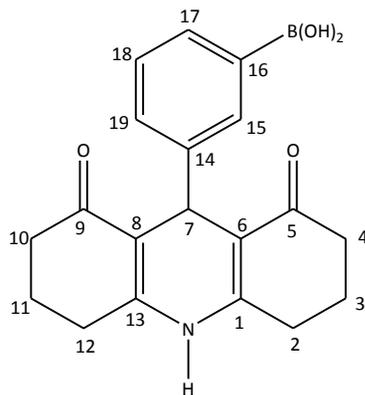
Espectro 20. EMIE de 4a, potencial de ionización 70 eV.

Dr Rene-Stephany
 Muestra HMO1,3Cmeta
 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 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1, 199.96760250 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 65536
 Total time: 32 min, 42 sec



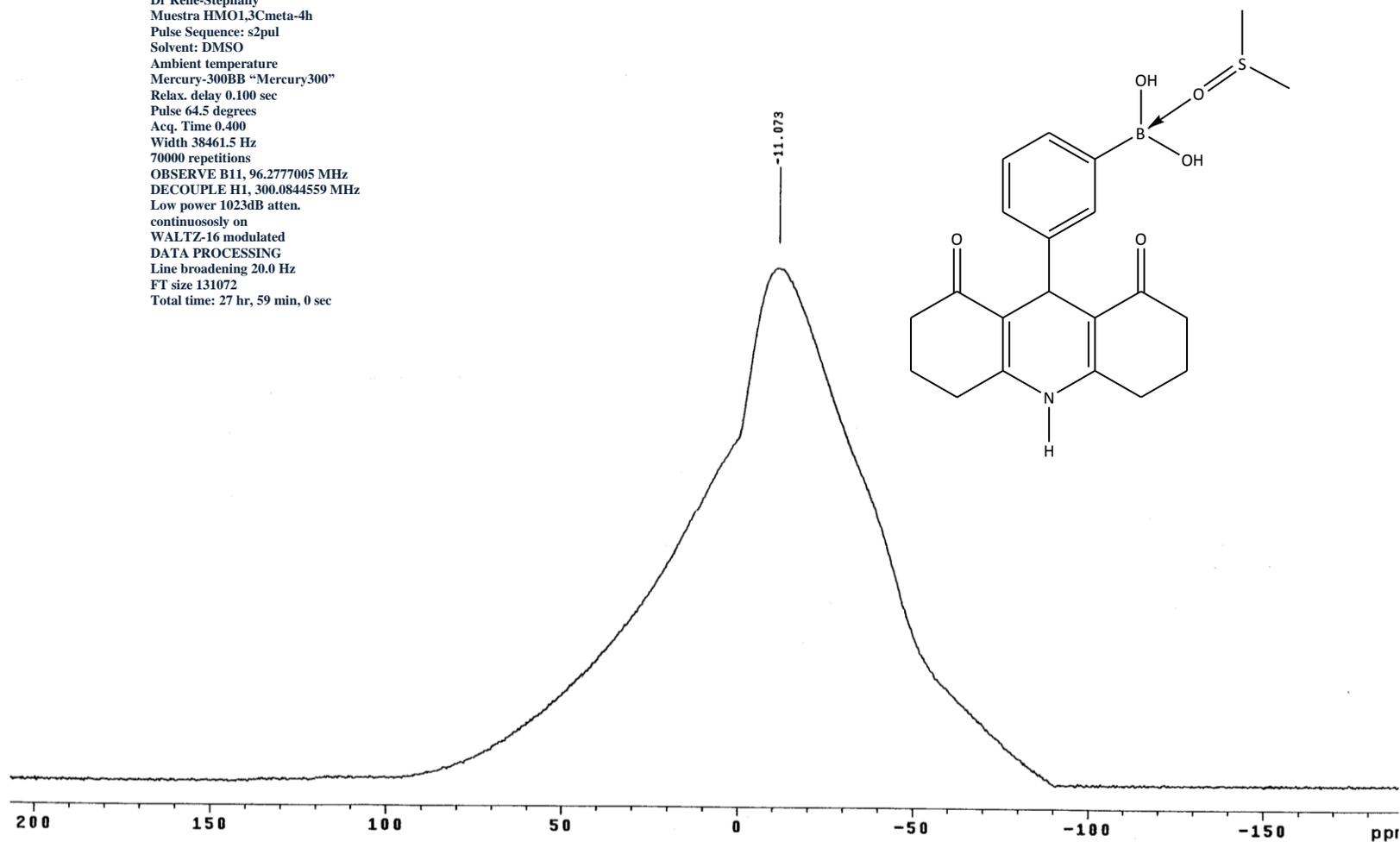
Espectro 21. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de **4b**, determinado a 200 MHz.

Dr. Rene- Joel
 Muestra HMO1,3Cmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 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 11 hr, 28 min, 40 sec

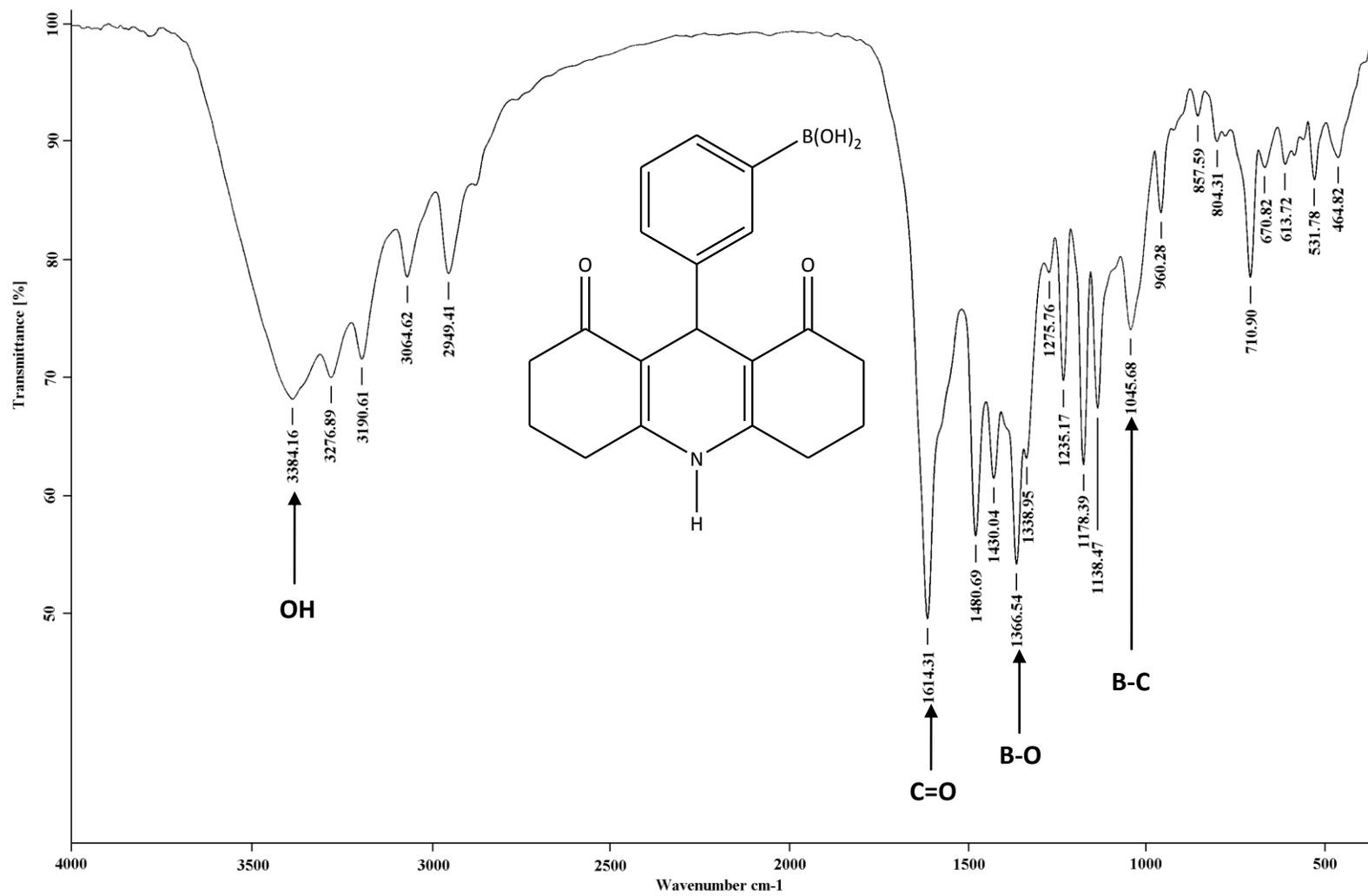


Espectro 22. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **4b**, determinado a 50 MHz.

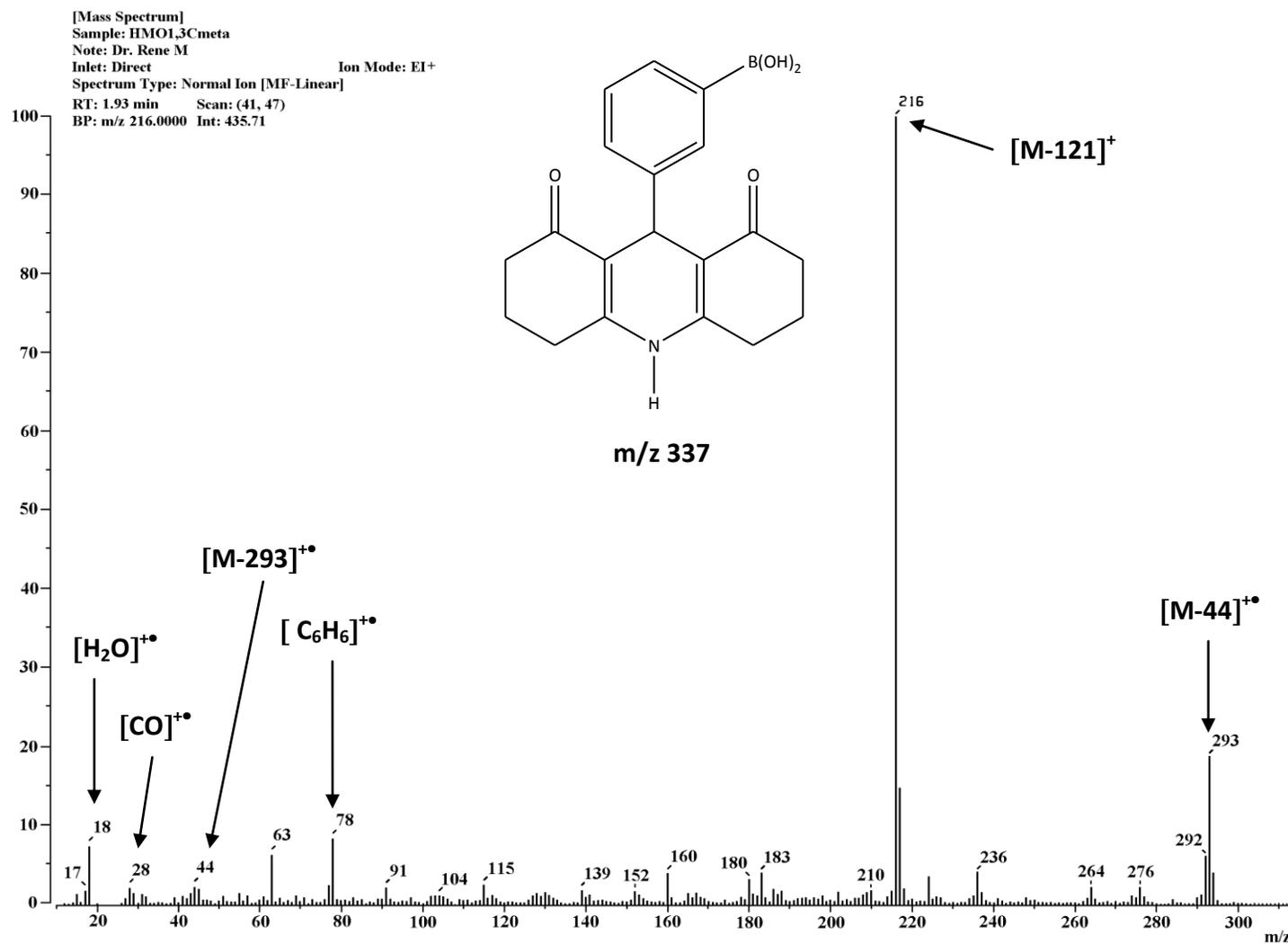
Dr Rene-Stephany
 Muestra HMO1,3Cmeta-4h
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 0.100 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. Time 0.400
 Width 38461.5 Hz
 70000 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 20.0 Hz
 FT size 131072
 Total time: 27 hr, 59 min, 0 sec



Espectro 23. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF₃•Et₂O) de **4b**, determinado a 96 MHz.

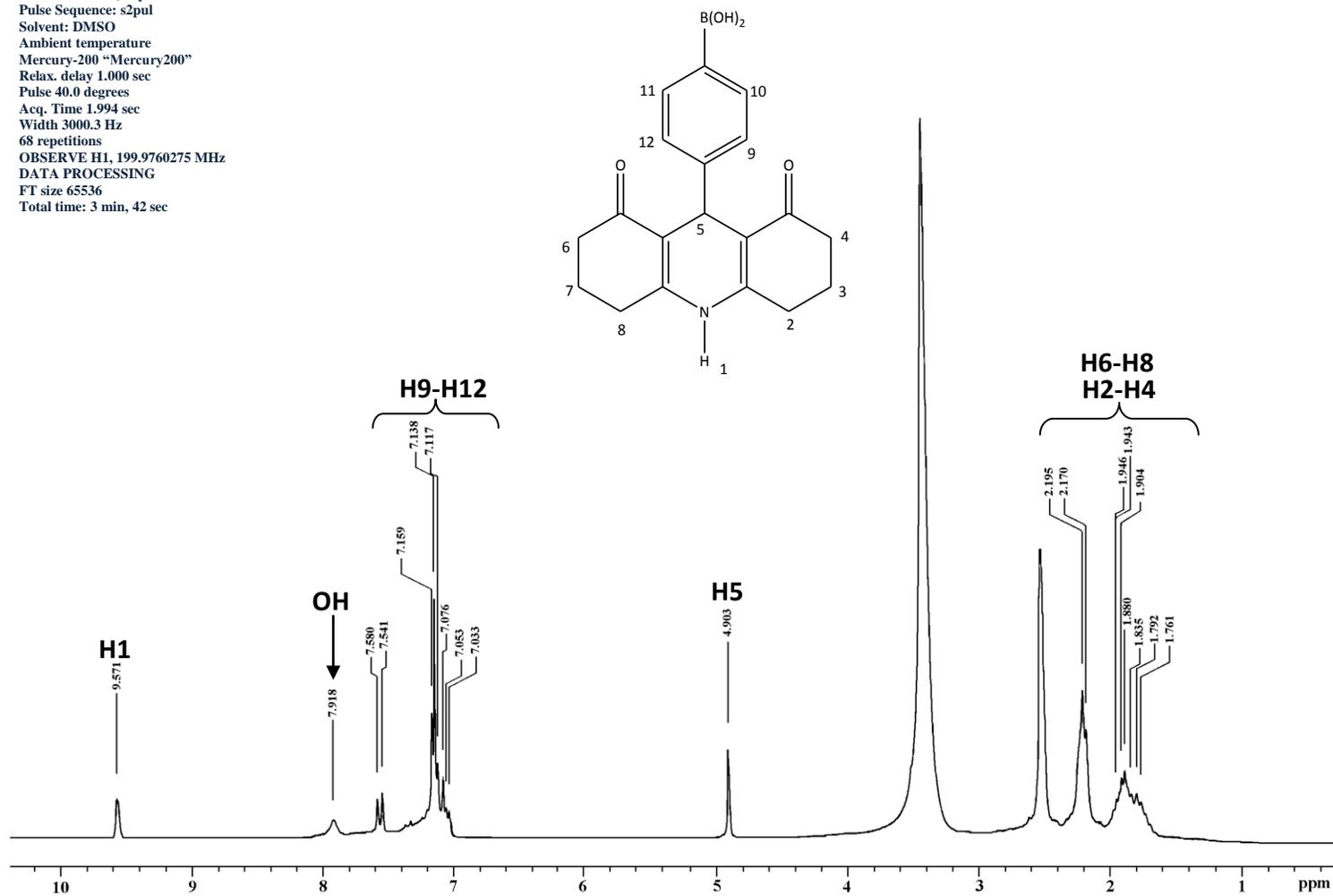


Espectro 24. IR (KBr) de 4b.



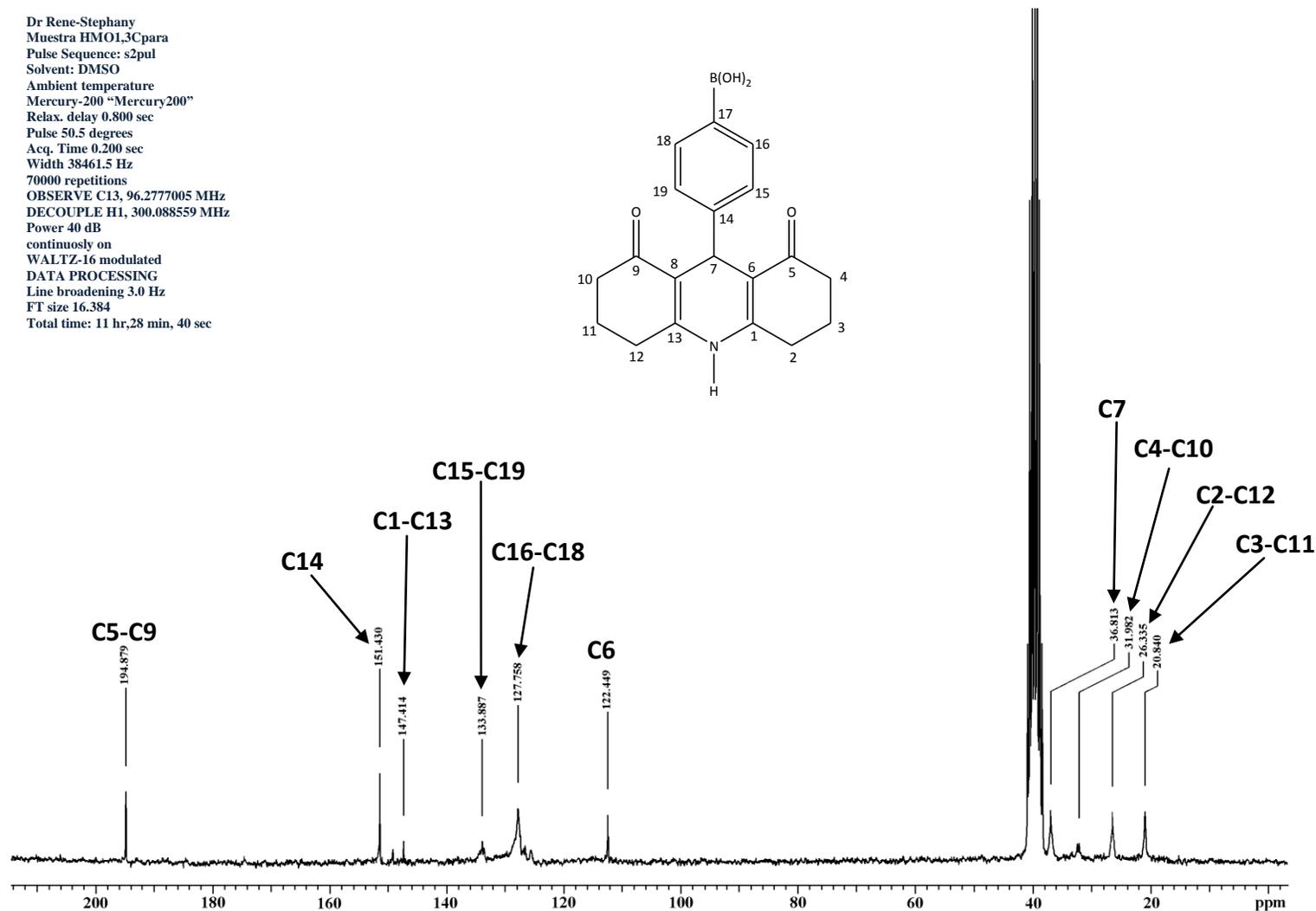
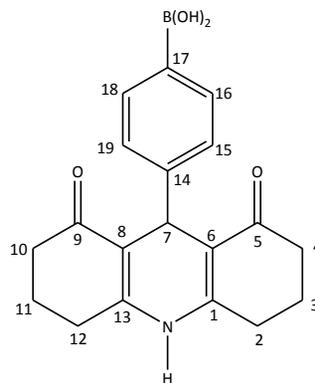
Espectro 25. EMIE de **4b**, potencial de ionización 70 eV.

Dr Rene-Stephany
 Muestra HMO1,3Cpara
 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 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1, 199.9760275 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time: 3 min, 42 sec



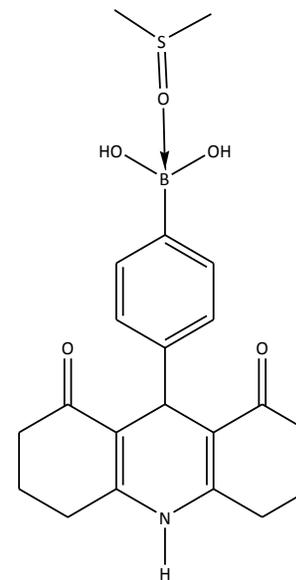
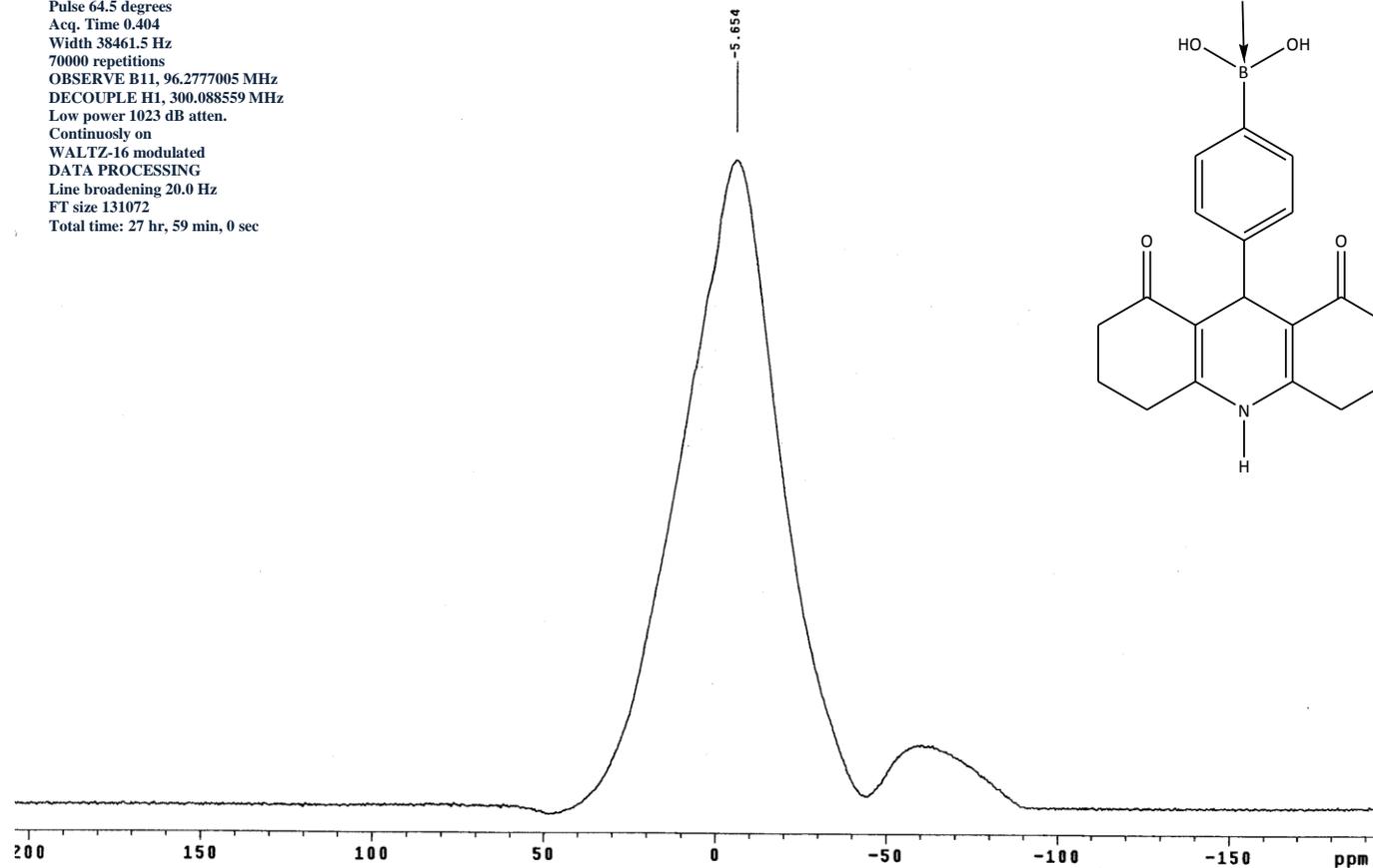
Espectro 26. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de **4c**, determinado a 200 MHz.

Dr Rene-Stephany
 Muestra HMO1,3Cpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. Time 0.200 sec
 Width 38461.5 Hz
 70000 repetitions
 OBSERVE C13, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.088559 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16.384
 Total time: 11 hr,28 min, 40 sec

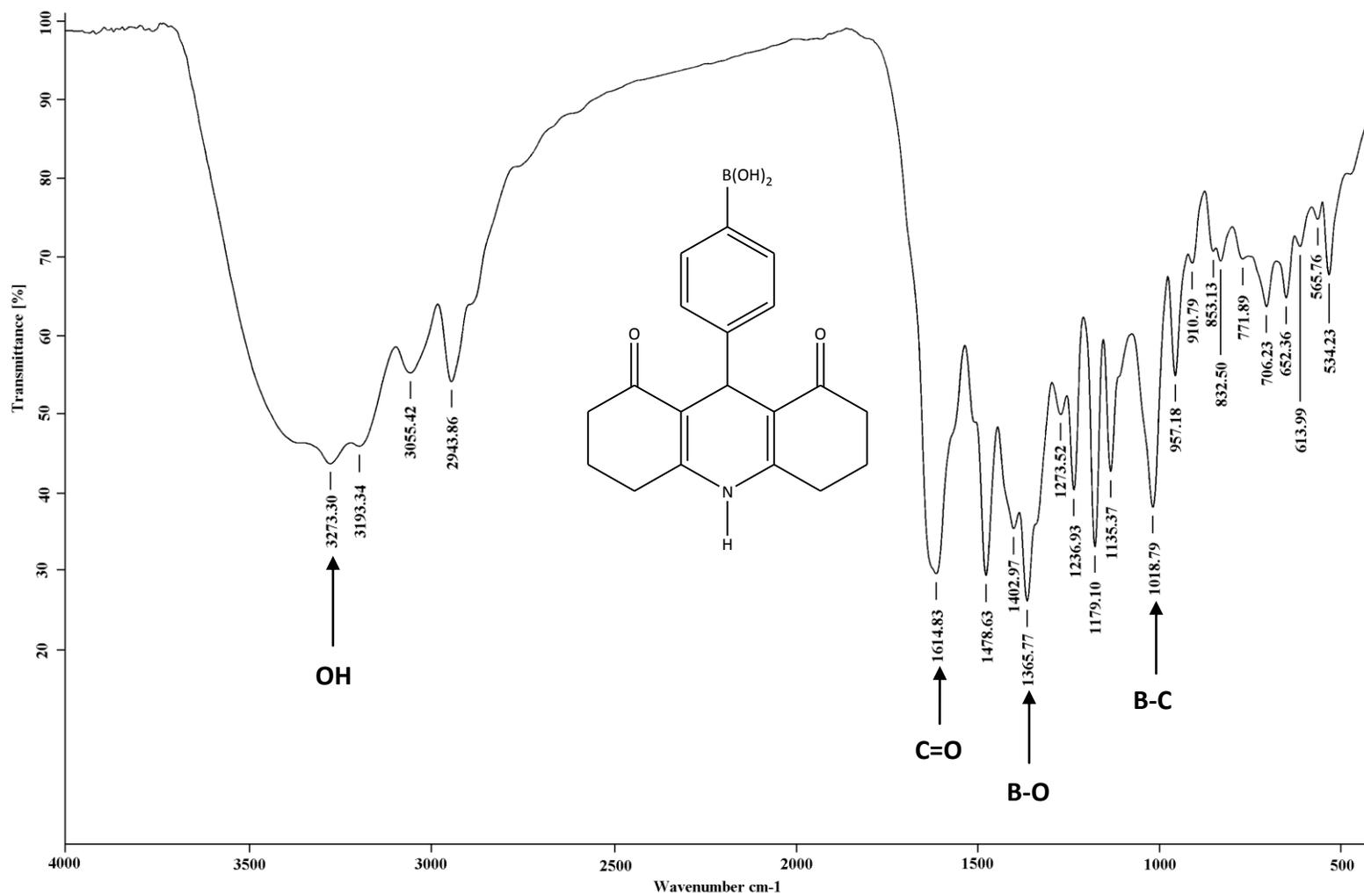


Espectro 27. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **4c**, determinado a 50 MHz.

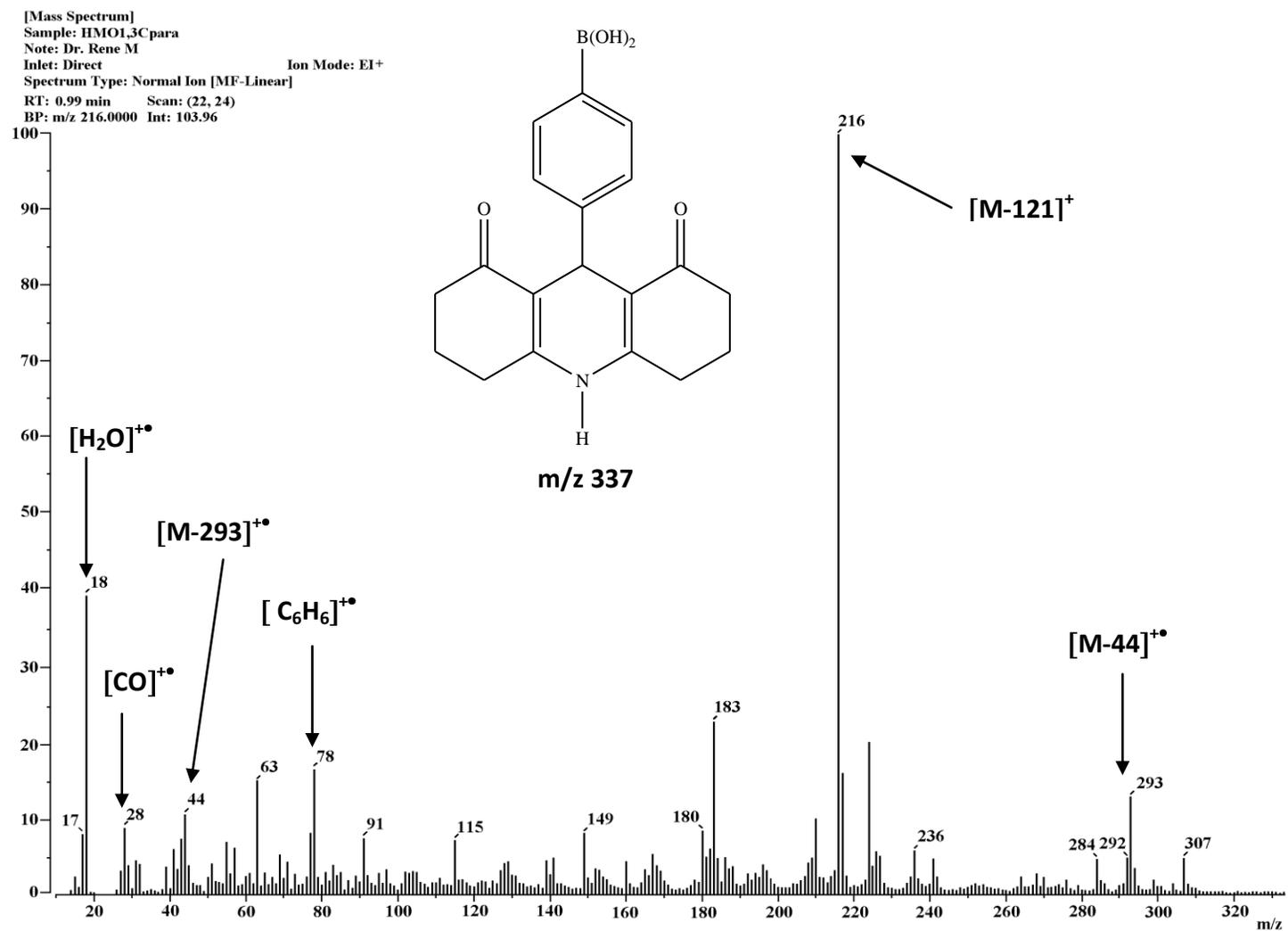
Dr Rene-Stephany
 Muestra HMOL3Cpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300 "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. Time 0.404
 Width 38461.5 Hz
 70000 repetitions
 OBSERVE B11, 96.277005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.088559 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 20.0 Hz
 FT size 131072
 Total time: 27 hr, 59 min, 0 sec



Spectro 28. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de **4c**, determinado a 96 MHz.



Espectro 29. IR (KBr) de 4c.



Espectro 30. EMIE de 4c, potencial de ionización 70 eV.