



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

**OBTENCIÓN DE COMPUESTOS HETROCÍCLICOS MEDIANTE UN
ACERCAMIENTO VERDE**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
**LICENCIADO EN QUÍMICA
INDUSTRIAL**
PRESENTA:
CARLOS IVÁN FLORES RAMÍREZ

ASESOR: DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA
COASESORA: cDRA. MARÍA OLIVIA NOGUEZ CÓRDOVA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO.DE MEX. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 ASUNTO: ~~VOTO~~ APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

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

Obtención de compuestos heterocíclicos mediante un acercamiento verde

Que presenta el pasante: Carlos Iván Flores Ramírez
 Con número de cuenta: 303782830 para obtener el Título de: Licenciado en Química Industrial

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 ESPÍRITU"
 Cuautitlán Izcallí, Méx. a 9 de septiembre de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|--------------|--|-------|
| PRESIDENTE | Dr. René Miranda Ruvalcaba | |
| VOCAL | Dr. José Guillermo Penieres Carrillo | |
| SECRETARIO | M. en C. Ma. Cristina Mayela García R. | |
| 1er SUPLENTE | M. en C. Bernardo Francisco Torres | |
| 2do SUPLENTE | M. en C. Judith García Arellanes | |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
 HHA/pm

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

Se agradece a la DGAPA – UNAM por el apoyo recibido en la realización de éste trabajo de tesis bajo el proyecto PAPIIT IN228010-3.

DEDICATORIA

En memoria de Claudia Ramírez Ortega (Q.E.P.D)

"Es muy común recordar que alguien nos debe agradecimiento, pero es más común no pensar en quienes le debemos nuestra propia gratitud"

Johann Wolfgang Goethe

AGRADECIMIENTOS

Son demasiadas las personas maravillosas a las que me gustaría agradecer en las diferentes etapas de mi vida, por su amistad, apoyo, ánimo, sinceridad y compañía aunque algunas estén conmigo y otras en mis recuerdos, sin importar en donde estén quiero agradecerles por formar parte de mi.

A mis padres Javier y Norma por haberme brindado a lo largo de toda mi vida su apoyo, comprensión y amor incondicional, por tener siempre las palabras adecuadas y el cariño que nos demuestran día a día.

A mí tía Claudia (Q.E.P.D) a quien jamás encontraré la forma de agradecer el que me haya brindado su mano en las derrotas y logros de mi vida, haciendo de este triunfo más suyo que mío por la forma en la que guió mi vida con amor y entrega.

A mi abuelita Gloria, mi tía Dafnia, mi tío Jesús y mi prima Viri por todo su cariño y saber que puedo contar con ellos en los momentos difíciles.

A mis hermanos Alejandro, Brenda y Alfonso por regalarme la sonrisa diaria, por las discusiones, por los momentos que pasamos juntos, por su forma de ser, por decir las cosas que tanto me hacen reír y sobre todo por el amor que les tengo.

A las personas (Luis Patlán, Francisco Paz-Soldán y Daniel Ortiz), que con el paso del tiempo los he llegado a considerar una parte fundamental de mi vida, gracias por ayudar a superarme, por su apoyo y sobre todo su amistad invaluable.

A todos las personas maravillosas que me han brindado su amistad y compañerismo (Alejandro, Alan, Edgar, Gabriel, Tania, Mariana, Malena, Monserrat, Elizabeth, Julieta, Olivia, Miguel, Miriaam, Rafael, Perla, Xo, Bárbara, Pavel, Diana, Claudia, Hunahpu y a toda mi generación de Química Industrial).

A mis profesores por compartir sus conocimientos y experiencias conmigo.

A la FESC y al laboratorio L-122 por dejarme ser parte de ellos.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. René Miranda Ruvalcaba y la cDra. María Olivia Noguez Córdova por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección, además del apoyo y confianza en mi trabajo.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1.- INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2.- ANTECEDENTES | |
| 2.1 ÉSTERES DE HANTZSCH, BIGINELLI Y MELDRUM | 3 |
| 2.1.1. ÉSTERES DE HANTZSCH | |
| 2.1.1.1 Reacción de Hantzsch | 3 |
| 2.1.1.2 Obtención de dihidropiridinas | 3 |
| 2.1.1.3 Importancia biológica de las dihidropiridinas | 4 |
| 2.1.2. ÉSTERES DE BIGINELLI | |
| 2.1.2.1 Reacción de Biginelli | 6 |
| 2.1.2.2 Modificaciones a la reacción de Biginelli | 6 |
| 2.1.2.3 Importancia biológica de las dihidropirimidinas | 10 |
| 2.1.3. ÉSTERES DE MELDRUM | |
| 2.1.3.1 Reacción de Meldrum (ácido de Meldrum) | 11 |
| 2.2 QUÍMICA VERDE | |
| 2.2.1 INTRODUCCIÓN | 13 |
| 2.2.2 LOS DOCE PRINCIPIOS | 13 |
| 2.3 FUENTES ALTERNAS DE ACTIVACIÓN | |
| 2.3.1 INTRODUCCIÓN | 15 |
| 2.3.2 IRRADIACIÓN INFRARROJA | 15 |
| 2.3.3 CONVECCIÓN | 19 |
| 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 20 |
| 4.- HIPÓTESIS | 21 |
| 5.- OBJETIVOS | 21 |

| | |
|---|-----------|
| 6.- MATERIALES Y DESARROLLO EXPERIMENTAL | 22 |
| 6.1 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL | |
| 6.1.1 OBTENCIÓN DE LOS ÉSTERES DE BIGINELLI | |
| 6.1.1.1 Con lámpara de IR región media | 22 |
| 6.1.1.2 Con el equipo de IR región cercana | 22 |
| 6.1.2 OBTENCIÓN DE LOS ÉSTERES DE HANTZSCH | |
| 6.1.2.1 Con lámpara de IR región media | 22 |
| 6.1.2.2 Con el equipo IR región cercana | 23 |
| 6.1.3 OBTENCIÓN DE LOS ÉSTERES DE MELDRUM | |
| 6.1.3.1 Con lámpara de IR región media | 23 |
| 6.1.3.2 Con el equipo de IR región cercana | 23 |
| 7.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 24 |
| 7.1 MOLÉCULAS SINTETIZADAS | 24 |
| 7.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS COMPUESTOS OBJETIVO | 27 |
| 7.3 NOMENCLATURA SISTEMATIZADA DE LOS COMPUESTOS | 28 |
| 7.4 RESULTADOS DE RMN DE ¹ H Y ¹³ C | 28 |
| 7.5 RESULTADOS DE EMIE | 32 |
| 8.- CONCLUSIONES | 35 |
| 9.- BIBLIOGRAFÍA | 36 |
| 10.- ANEXOS | |
| 10.1 ANEXO 1 | 39 |
| 10.2 ANEXO 2 | 41 |
| 10.3 ANEXO 3 | 58 |

GLOSARIO

| | |
|---|---|
| %ar | Porcentaje de abundancia relativa |
| AAET | Acetoacetato de etilo |
| AAMe | Acetoacetato de metilo |
| ccf | Cromatografía en capa fina |
| Cu(OTf)₂ | Triflato de cobre |
| DHPMs | Dihidropirimidinonas |
| DHPYs | Dihidropiridinas |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| EMIE | Espectrometría de masas por impacto electrónico |
| FeCl₃·6H₂O | Cloruro de hierro (III) hexahidratado |
| HCl | Ácido clorhídrico |
| IR | Infrarrojo |
| InBr₃ | Bromuro de indio |
| LaCl₃·7H₂O | Cloruro de lantánido (III) heptahidratado |
| La(OTf)₃ | Triflato de lantanido |
| LiClO₄ | Perclorato de litio |
| M⁺ | Ion molecular |
| [M-Et]⁺ | Ion molecular menos grupo etilo |
| [M-Me]⁺ | Ion molecular menos grupo metilo |
| [M.EtOH]⁺ | Ion molecular menos etanol |
| [M-C₆H₅]⁺ | Ion molecular menos grupo fenilo |
| [M-Et-CO₂]⁺ | Ion molecular menos etilo y menos dióxido de carbono |
| [M-Me-CO₂]⁺ | Ion molecular menos metilo y menos dióxido de carbono |
| Mn(OAc)₃ | Acetato de manganeso |
| NaHCO₃ | Bicarbonato de sodio |
| ppm | Partes por millon |
| RMCs | Reacción de multicomponentes |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| TMSCl | Clorotrimetilsilano |
| TMSI | Yodotrimetilsilano |
| p-TSOH | Ácido p- toluensulfónico |
| UV | Ultravioleta |

1. INTRODUCCIÓN

En síntesis orgánica se conoce como una reacción multicomponente (también conocida como dominó) a aquella en la que tres reactivos como mínimo, reaccionan generando en un solo paso una molécula compleja que contiene un fragmento considerable de cada uno de los reactivos iniciales; al respecto, es muy importante mencionar que no se requiere del aislamiento de algún producto intermedio de la reacción. Esta clase de reacciones ha tenido mucha aceptación porque se incrementa la eficiencia sintética y sobre todo se disminuye el número de operaciones en el laboratorio, las cuantificaciones, los reactivos y disolventes, minimizándose la formación de residuos. Las reacciones dominó se han usado en química medicinal, con la intención de formar moléculas con variaciones estructurales, y así contar con especies nuevas con posible actividad biológica. Un ejemplo de ello son la síntesis de ésteres de:

Hantzsch, Biginelli¹⁻¹⁵ y Meldrum.

Por otro lado, es importante tener conocimiento que en forma reciente han trascendido dos áreas de investigación, la química verde y la búsqueda de nuevas condiciones de reacción; ambas tienen entre sus premisas generales las siguientes: llevar a cabo las transformaciones en ausencia de disolvente, emplear catalizadores y/o medios de reacción no solo benignos al ambiente sino con mayor selectividad, además de *recurrir a fuentes de activación moleculares diferentes a la térmica tradicional*, por ejemplo: irradiaciones ultravioleta, ultrasonido, microondas y recientemente el infrarrojo.

En el área de la química orgánica se han implementado aquellos equipos domésticos que se utilizan en la cocción de los alimentos como es el caso de los microondas, ya que cuentan con un tipo de propagación de energía electromagnética, con la finalidad de ser utilizados en reacciones químicas, debido a que se ha observado una disminución en el tiempo de reacción y por ende menos gasto de energía.

Desde que se supo que las microondas podían ser utilizadas para poder llevar a cabo reacciones químicas, las empresas han lanzado equipos específicos para esta área. No dudamos ni un momento que pase lo mismo con el infrarrojo.

Desde su surgimiento, la Química Verde ha contribuido para la preservación del medio ambiente, aplicando en la medida de lo posible el mayor número de sus doce principios. Al respecto, el principio 6 (disminuir el consumo energético) es un ejemplo de ello, el cual fomenta el empleo de nuevas fuentes de activación para las reacciones químicas; resaltando: las irradiaciones infrarroja y de microondas así como el ultrasonido, procurándose de esta manera que los gastos energéticos signifiquen un mínimo impacto ambiental. En este sentido, es conveniente mencionar que no existe un equipo comercial y especializado de irradiación infrarroja para llevar a cabo transformaciones químicas, por lo que las primeras reacciones efectuadas fueron llevadas a cabo empleando una lámpara de infrarrojo comercial de 250 W adaptada a un recipiente de aluminio, hasta evolucionar en el diseño y construcción de un reactor diseñado y construido por nuestro grupo de trabajo; éste tiene como base un horno casero de microondas (con el magnetrón dañado y que obviamente se eliminó), instalándole como sustituto una lámpara de irradiación infrarroja (zona-infrarrojo medio) aprovechando los demás componentes del horno

(agitador, ventilador, gabinete, sistemas de control de tiempo y potencia) complementado con la adaptación de un voltímetro.

Por otro lado, es importante hacer de conocimiento que actualmente en el mercado hay un equipo que combina tanto la irradiación infrarroja (zona-infrarrojo cercano) con la transferencia de esta por convección, el cual se utiliza con el fin de disminuir tanto el tiempo de cocción como la eficiencia y homogeneidad del mismo en los alimentos, llamado Flavor Wave.

En consecuencia, el objetivo de este trabajo es realizar una serie reacciones de manera comparativa empleando: por un lado irradiación infrarroja de la zona media como fuente de activación y por otro mediante el uso de irradiación infrarroja generada por un aparato de uso doméstico (infrarrojo cercano).

Durante el desarrollo de este trabajo se sintetizaron ocho moléculas, empleando como fuente de activación irradiación infrarroja de la región cercana de forma conveccional, en lo particular con el empleo del equipo denominado "Flavor Wave" (FWIR); como consecuencia, resalta de manera importante que se redujeron considerablemente los tiempos de reacción en comparación con el método comúnmente utilizado. Finalmente, se hace conveniente mencionar que también existe la ventaja de poder llevar a cabo varias reacciones al mismo tiempo, lo anterior debido al diseño del recipiente que permite colocar múltiples matraces de reacción.

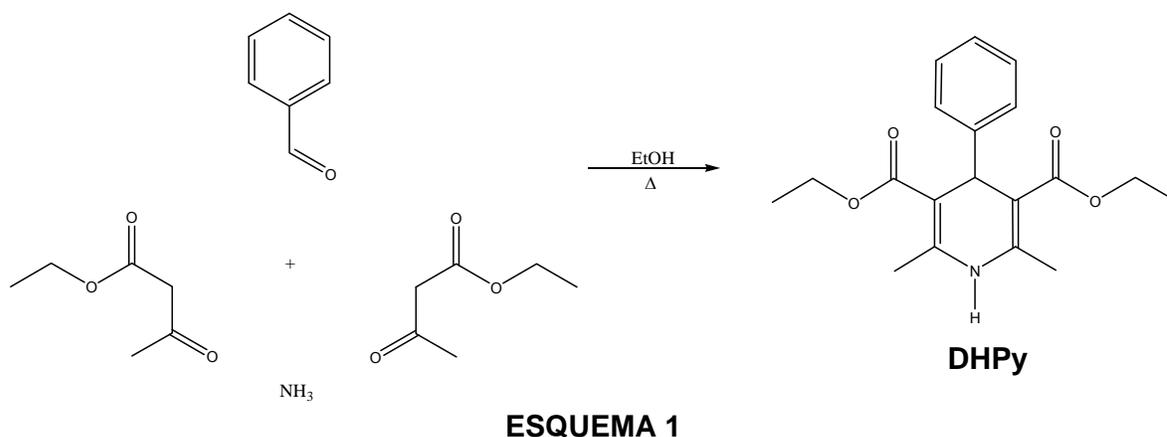
2. ANTECEDENTES

2.1 ÉSTERES DE HANTZSCH, BIGINELLI Y MELDRUM

2.1.1. ÉSTERES DE HANTZSCH

2.1.1.1 Reacción de Hantzsch

El método que a continuación se describe fue el primero y además es el más conocido, para la obtención de 1,4-dihidropiridinas¹⁶, éste consiste en un proceso multicomponente entre un aldehído, dos equivalentes de un β -cetoéster y una fuente de amoníaco (ESQUEMA 1), obteniéndose la correspondiente 1,4-dihidropiridina, conocida como éster de Hantzsch o mediante los acrónimos DHPy o 1,4-DHPy.

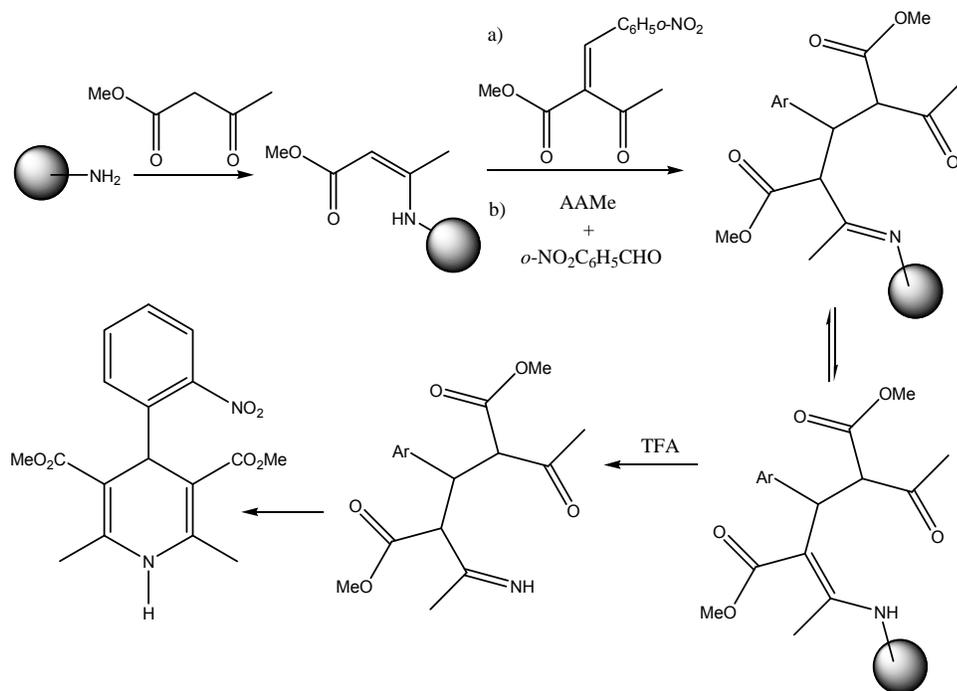


2.1.1.2 Métodos alternos para la obtención de DHPy

En este contexto, es obligado hacer de conocimiento que en la actualidad la literatura se encuentra enriquecida por un número muy amplio de publicaciones relacionadas con métodos diversos para la obtención de moléculas de la clase de las DHPy.

Se encuentra descrito un método que se realiza en fase sólida (SFS) el cual está considerado como importante debido a que mediante él se han generado un número considerable de moléculas con actividad biológica¹⁷.

Otro desarrollo de tipo SFS para la obtención de la molécula objetivo, (ESQUEMA 2)¹⁸, implica hacer reaccionar acetoacetato de metilo con una resina de poliestireno la cual posee un grupo amino terminal conocida como resina PAL o con una resina amino Rink, formándose la enamina en forma anclada en el soporte sólido (resina), la cual a su vez reacciona tanto con *o*-NO₂C₆H₄CHO y otro equivalente de acetoacetato de metilo, como con el 2-nitrobenziliden- β -cetoéster, para formar en ambos casos una imina, la cual al tautomerizarse forma la correspondiente enamina más estable. Cuando ésta se trata con TFA se escinde el enlace *N*-resina obteniéndose un producto intermedio, el cual se cicliza para formar a la Nifedipina.



ESQUEMA 2

Es importante mencionar que, además de los dos procesos térmicos antes descritos, también se han empleado formas alternas de activación para la obtención de las 1,4-dihidropiridinas. Por citar un ejemplo, Anniyappan y colaboradores¹⁹, utilizaron la irradiación de microondas para la formación de un número amplio de DHPys, empleando como sustratos diversos aldehídos aromáticos, en presencia de acetoacetato de etilo y acetato de amonio en proporciones 1:2:1, respectivamente, utilizando irradiaciones de microondas en tiempos de reacción de uno a tres minutos y con rendimientos del 66-96%.

Asimismo, de manera más reciente nuestro grupo de trabajo dio a conocer una metodología para la producción de ésteres de Hantzsch empleando como fuente de activación la irradiación infrarroja²⁰.

2.1.1.3 Importancia biológica de DHPys

Las 4-aryl-1,4-dihidropiridinas, están consideradas entre los moduladores orgánicos de canales de calcio más ampliamente estudiados, algunas de ellas desde 1975 hasta la fecha, las DHPys han sido imprescindibles para el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares (hipertensión, arritmias cardiacas o angina de pecho)²¹.

Esta clase de compuestos actúan como antagonistas del canal de calcio impidiendo la entrada de este ión en la subunidad α_1 , del canal L en el músculo liso vascular y en el miocardio, causando una vasodilatación, además de disminuir la resistencia vascular periférica²².

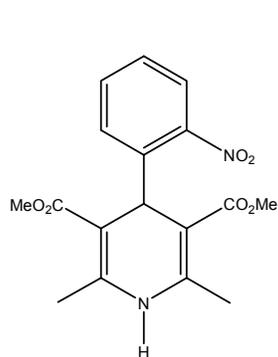
Las DHPys ejercen un efecto inhibitorio de mayor consideración sobre el músculo vascular liso en comparación del miocardio, aunque en diferente grado, por lo cual se

considera selectivas a nivel vascular. A pesar de esto, existe el riesgo de depresión del miocardio, sobre todo en el caso de medicamentos con menor selectividad y en presencia de alteraciones miocárdicas previas²³.

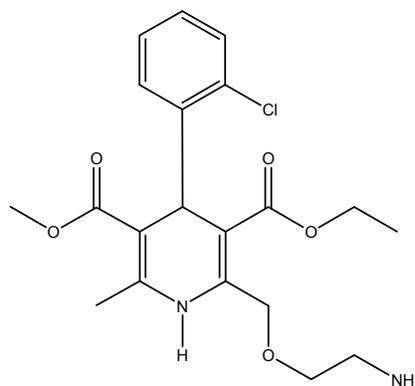
La Nifedipina es el prototipo de la DHPys, la cual se introdujo por primera vez en Europa y Japón con el nombre comercial de Adalat.

En Estados Unidos se convirtió en un medicamento de alta demanda denominado Procardia. Sin embargo, se dejó de prescribir cuando se determinó que a dosis de 80 mg o mayores por día, provocaba la muerte en los pacientes.

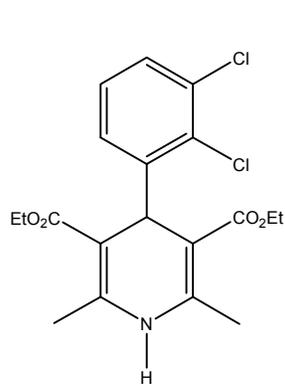
Después de 20 años de la introducción de la Nifedipina, se han sintetizado una gran variedad de análogos de DHPys y han surgido al mercado numerosos productos comerciales de segunda generación, el primer fármaco de esta es la Amlodipina, el primer fármaco de esa segunda generación, que tiene un inicio de acción lento pero su actividad es más prolongada; debido a que es una molécula muy lipofílica. Otros ejemplos de este tipo de compuestos de interés farmacológico son: Felodipina, Isradipina, Nicardipina y Nitrendipina.



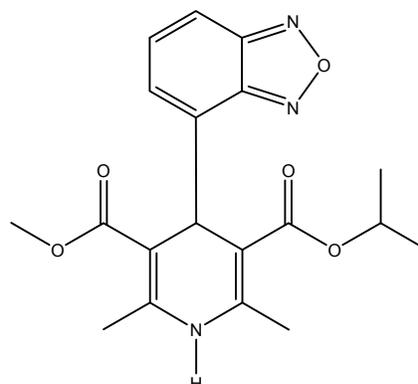
Nifedipina



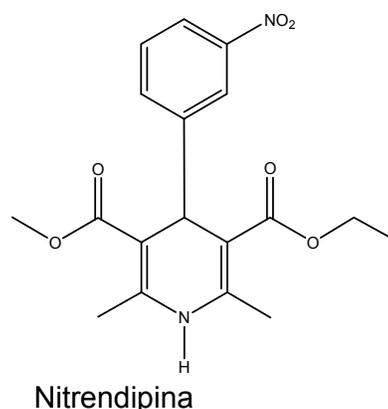
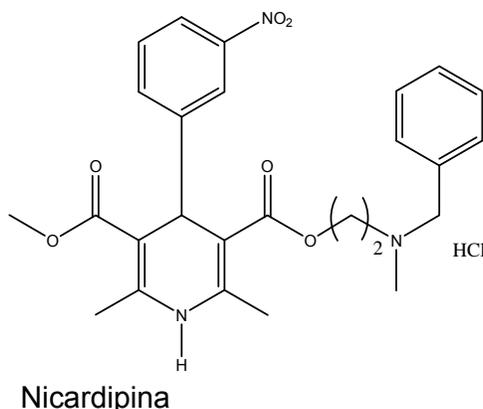
Amlodipina



Felodipina



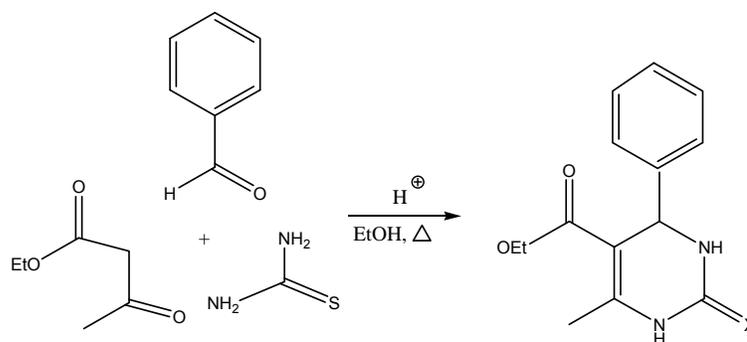
Isradipina



2.1.2 ÉSTERES DE BIGINELLI

2.1.2.1 Reacción de Biginelli

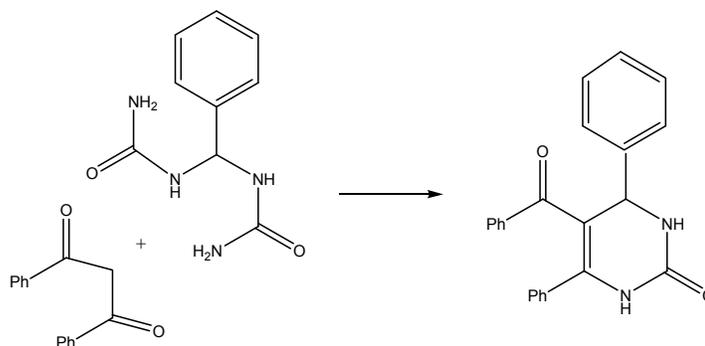
En 1893 Pietro Biginelli²⁴ informó sobre una ciclocondensación catalizada en medio ácido, entre benzaldehído, acetoacetato de etilo y urea. La reacción fue realizada, simplemente por calentamiento de una disolución etanólica de los tres reactivos mencionados en presencia de ácido clorhídrico como catalizador en condiciones de temperatura de reflujo del etanol, durante cuatro horas (ESQUEMA 3). El producto formado precipitó al enfriarse la mezcla de reacción y fue caracterizado como la 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona.



ESQUEMA 3

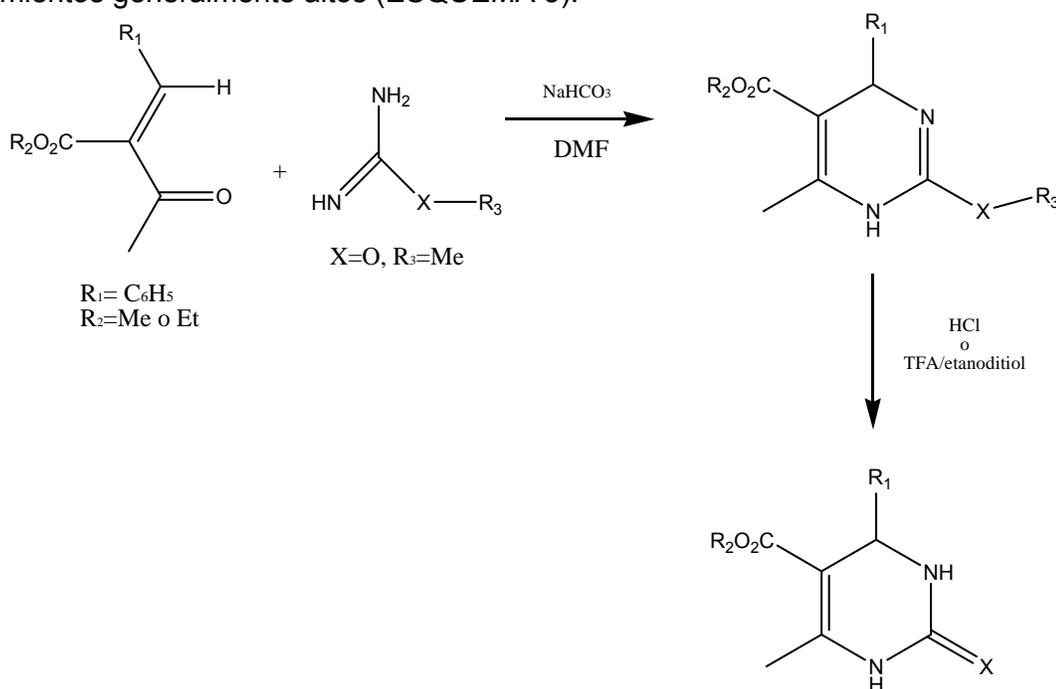
2.1.2.2 Modificaciones a la reacción de Biginelli

Debido a que los rendimientos de esta reacción son muy bajos, se han realizado algunos cambios con la intención de mejorarlos así como también reducir los tiempos de reacción. La primera modificación se realizó a principios de los años 70's por Mamaev y colaboradores²⁵, los cuales demostraron experimentalmente que a partir del producto bisuréido es factible formar una variedad considerable de DHPM's, mediante el uso de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, entre otros sustratos análogos al β -cetoéster empleado en la reacción original, dando lugar a la formación del producto correspondiente. (ESQUEMA 4)



ESQUEMA 4

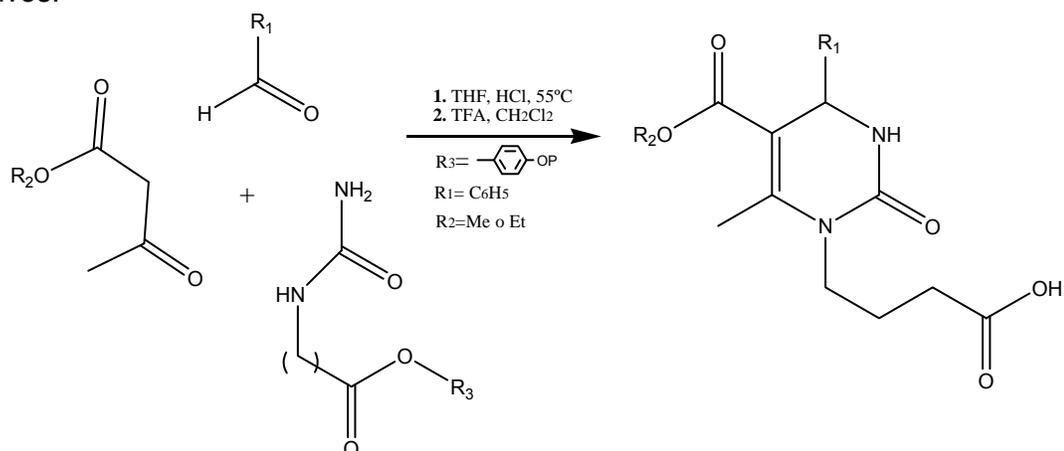
La segunda opción para obtener compuestos de Biginelli en dos pasos fue dada a conocer en 1987 y es conocida como la modificación de Atwal²⁶. El método consiste en emplear una enona, la cual reacciona con derivados de urea o tiourea protegidos en presencia de NaHCO_3 . La reacción procede a través de una adición tipo Michael para generar las 1,4 – dihidropirimidinas, y mediante el tratamiento con HCl , cuando se usa urea, o con TFA en el caso de la tiourea, se obtienen las dihidropirimidinas con rendimientos generalmente altos (ESQUEMA 5).



ESQUEMA 5

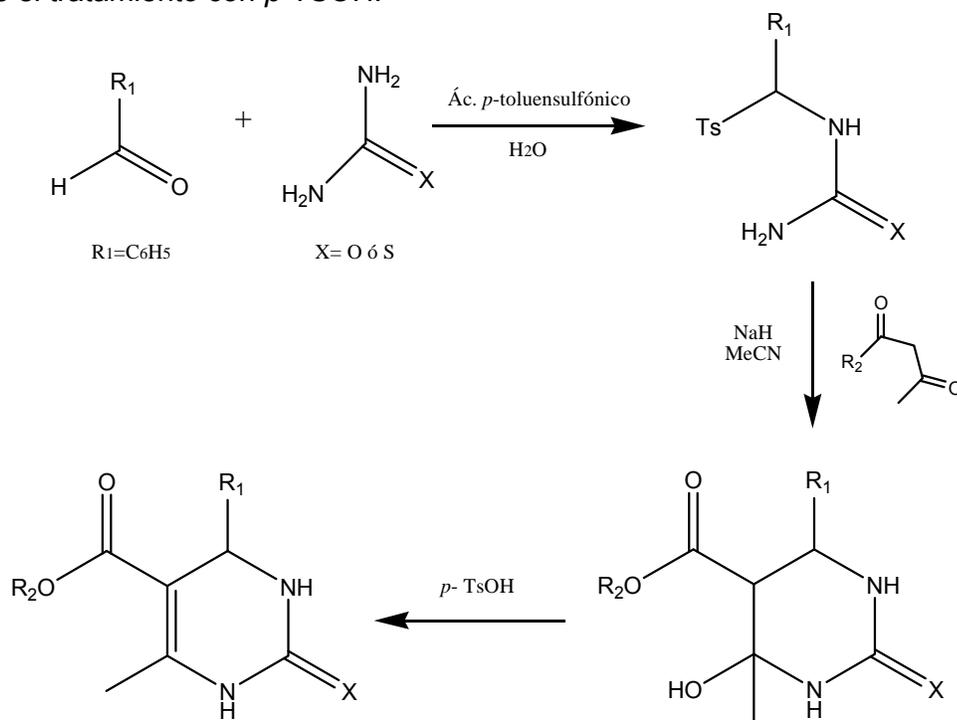
Un tercer método descrito en la Literatura se fundamenta en el principio de síntesis en fase sólida, descrito por Wipf y Cunningham en 1995²⁷. La reacción consiste en formar un derivado de urea unido a un polímero, a partir del ácido γ -aminobutírico el cual se une a la resina Wang (material polimérico insoluble e interligado que es inerte en las condiciones de síntesis habituales en química orgánica) por esterificación. El derivado de urea resultante es condensado con el β -cetoéster y con el aldehído en medio ácido formando la DHPM inmovilizada. Por último, para separar el residuo de polímero, se utiliza TFA obteniéndose las DHPMs *N*1-sustituidas. (ESQUEMA 6)

El único inconveniente de este método es que los compuestos son farmacológicamente inactivos.



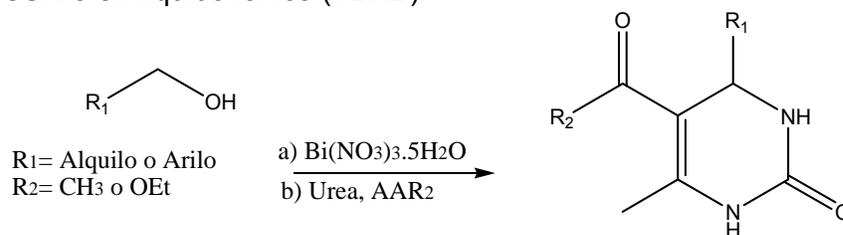
ESQUEMA 6

La cuarta alternativa propuesta por Shutalev y colaboradores²⁸ se fundamenta en la condensación entre un aldehído, con urea o tiourea y ácido *p*-toluensulfónico formando un producto intermedio (ESQUEMA 7), el cual reacciona *in situ* con el enolato del acetoacetato de etilo o compuestos 1,3-dicarbonílicos. La tetrahidropirimidina resultante no necesita ser aislada y puede ser convertida directamente a la DHPM correspondiente mediante el tratamiento con *p*-TSOH.



ESQUEMA 7

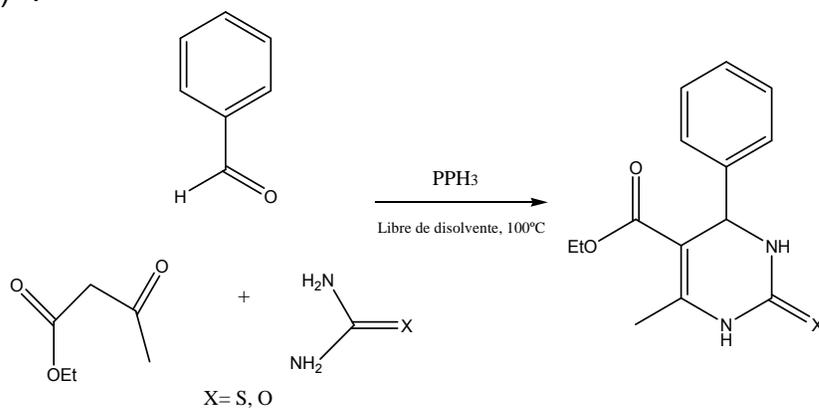
La quinta forma consiste en sintetizar las DHPMs en un solo paso (ESQUEMA 8), a través de la oxidación de los alcoholes primarios²⁹, utilizando como agente oxidante al $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, para generar el correspondiente aldehído, el cual sin ser aislado, se condensa con los otros dos componentes de la reacción. Las transformaciones se pueden realizar en MeCN o en líquido iónico (TBAB).



ESQUEMA 8

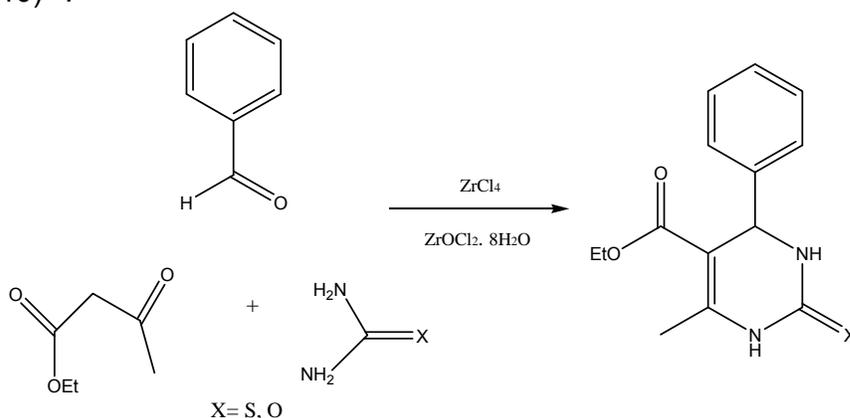
Actualmente se pueden encontrar diversos métodos para obtener las DHPMs con diferentes catalizadores.

Uno de ellos es empleando trifetilfosfina como catalizador ya que actúa como una base de Lewis bajo condiciones neutras, libre de solventes y con buenos rendimientos (ESQUEMA 9)³⁰.



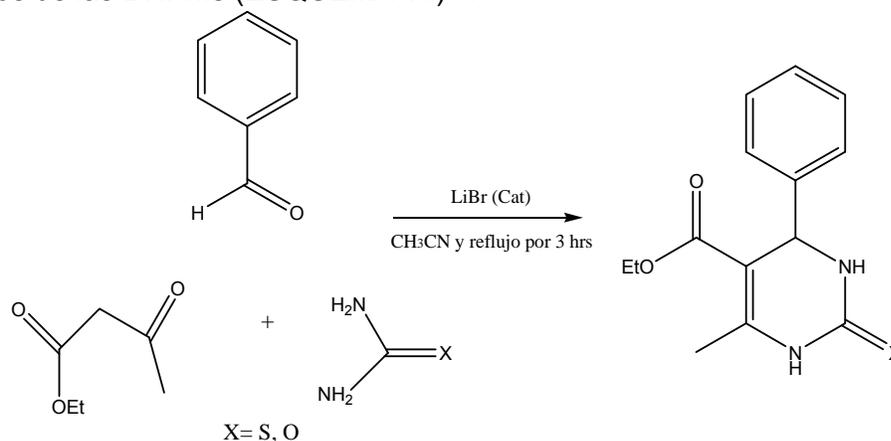
ESQUEMA 9

El uso de catalizadores derivados del zirconio se ha implementado para la formación de ésteres de Biginelli como es el caso del $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ y el ZrCl_4 , la reacción se lleva a cabo en medio etanólico en un intervalo de 2 horas a una temperatura de 100°C (ESQUEMA 10)³¹.



ESQUEMA 10

El bromuro de litio es un compuesto muy versátil en la química orgánica ya que se utiliza por ejemplo en la acilación de Friedel-Crafts, transesterificaciones y en condensaciones tipo Knoevenagel. La reacción con benzaldehído, acetoacetato de etilo (AAEt) y urea utilizando LiBr en acetonitrilo durante un reflujo de 3 horas da como resultado excelentes rendimientos de las DHPMs (ESQUEMA 11)³².



ESQUEMA 11

El método más reciente para obtener las 3,4-dihidropirimidinonas en la cual se adicionan en cantidades equimolares del aldehído, β-cetoéster y urea o tiourea y se irradia con energía de infrarrojo en un intervalo de tiempo de hora y media a dos horas con treinta minutos, el producto se lava con hexano y recrystalizados de etanol/agua, obteniéndose los respectivos productos con buen rendimiento³³.

2.1.2.2 Importancia Biológica

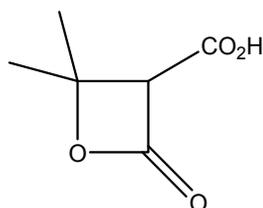
Se sabe que algunas de las DHPMs presentan importantes propiedades farmacológicas; algunas de ellas se utilizan para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (hipertensión, arritmia cardiaca y angina de pecho)³⁴. Se conoce que el mecanismo por el cual actúan es como bloqueadores de canales de calcio.

Otras DHPMs tienen actividad antiviral como la Nitracina^{35,36}, la cual presenta actividad excelente contra el virus del grupo tracomona; este mismo compuesto tiene actividad modesta contra ciertas bacterias³⁷. Varias DHPMs son agentes antitumorales³⁸, en especial contra el carcinosarcoma de Walker en ratas y ratones. Con respecto a las DHPMs 5-carboxamidas, se ha informado que tienen actividad tanto carcinogénica³⁹ como antiinflamatoria⁴⁰, además de emplearse como analgésicos e inhibidores de la agregación plaquetaria en la sangre⁴¹.

2.1.3 ÉSTERES DE MELDRUM

2.1.3 .1 Reacción de meldrum (ácido de meldrum)

Meldrum⁴², observó que el ácido malónico y la acetona reaccionaban en frío en una disolución de anhídrido acético y ácido sulfúrico, eliminándose agua, obteniéndose un producto cristalino de fórmula molecular $C_6H_8O_4$; éste se consideró como un ácido monobásico debido a que podía valorarse en medio acuoso; al respecto, él concluyó que uno de los carbonilos del ácido malónico seguía intacto y propuso que la estructura del nuevo compuesto era la del ácido β,β -dimetil- β -propiolacton- α -carboxílico (ESQUEMA 12).

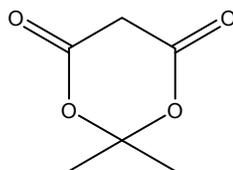


ESQUEMA 12

Esta propuesta fue admitida durante algún tiempo⁴³, aunque ninguno de los productos o de sus homólogos obtenidos de la reacción de Meldrum, estudiados tanto por sus colaboradores⁴⁴⁻⁴⁶ como por él mismo, suministró la suficiente evidencia de la formación del enlace C-C de la estructura propuesta.

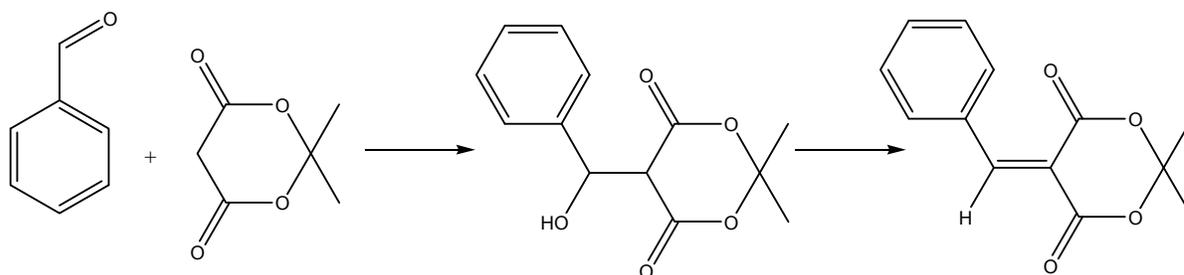
Sin embargo, todas las reacciones efectuadas con el nuevo ácido, indicaban una tendencia a regenerar acetona. Así, al realizar una hidrólisis alcalina dio como resultado acetona y malonato de sodio; una alcoholisis ácida, acetona y malonato de dietilo; pirólisis, acetona, dióxido de carbono y ácido acético. Además, no se aportó ninguna evidencia para la presencia de un grupo carboxilo.

Por otro lado, la reactividad del ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona)(ESQUEMA 13), específicamente en su unidad de metileno, fue explorada alrededor de los años 40, después de su preparación, cuando la estructura fue correctamente atribuida a Davison y Bernhard⁴⁷, explicándose también su alta acidez.



ESQUEMA 13

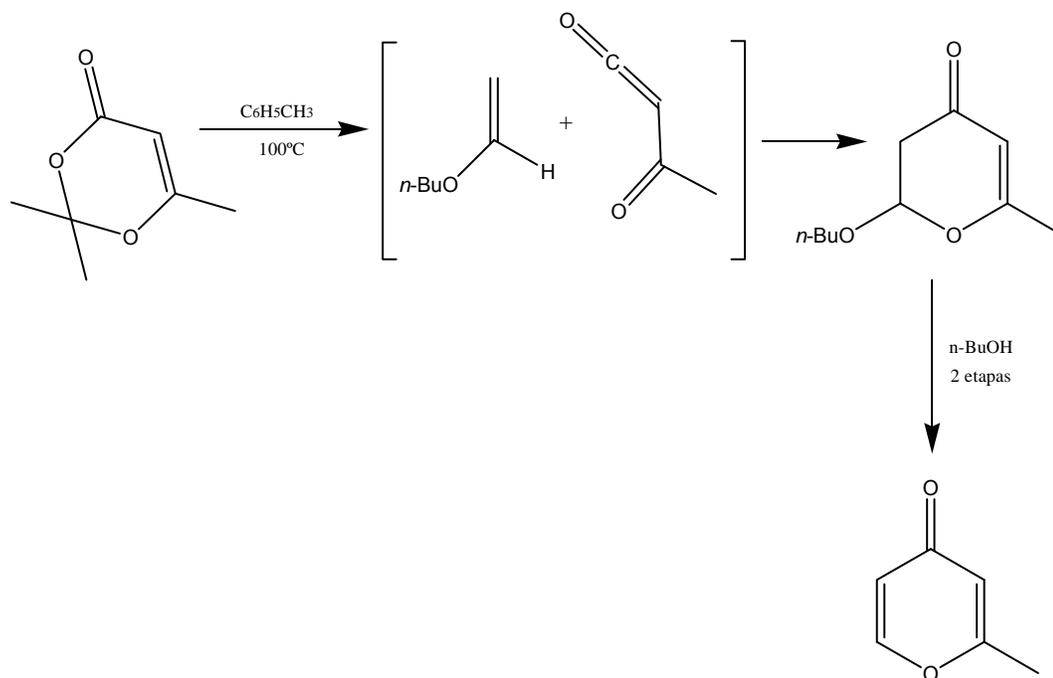
Es conocido que el ácido de Meldrum sometido a condiciones clásicas de la condensación de Knoevenagel⁴⁸, con aldehídos aromáticos y hetero aromáticos, se promueve satisfactoriamente a los correspondientes derivados, los cuales son intermediarios útiles tanto para reacciones de cicloadición como para la síntesis de compuestos heterocíclicos con actividad farmacológica potencial⁴⁹ (ESQUEMA 14).



ESQUEMA 14

La condensación de Knoevenagel de aldehídos y el ácido de Meldrum es generalmente catalizada por bases, tales como piridina⁵⁰, o por ácido acético glacial/piperidina en benceno con pérdida de agua⁵¹, usando un exceso de aldehído para minimizar la formación indeseada de *bis*-aductos, debida ésta a una posterior adición tipo Michael^{52,-54}.

Por otro lado, la síntesis de γ -pironas comienza con el ácido de Meldrum, generando el aducto 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona, éste se adiciona lentamente a una disolución de éter *n*-butilvinílico a reflujo con tolueno, generándose la 4-pirona (ESQUEMA 15). Las γ -pironas sustituidas son versátiles intermediarios en síntesis orgánica; éstas, pueden ser empleadas como sintones policétidos en la síntesis de poliacetatos y espirocetales de origen natural⁵⁵ y como sustratos de cicloadición para la formación de sistemas policíclicos complejos⁵⁶.



ESQUEMA 15

2.2 QUÍMICA VERDE

2.2.1 INTRODUCCIÓN

La química verde es una nueva y revolucionaria forma de enfocar la obtención de nuevas sustancias químicas, que tiene como objetivo hacer una química más amigable con la salud y el ambiente. La idea básica consiste en diseñar y desarrollar sustancias, productos o materiales previsores sobre su potencial impacto al medio ambiente y generando alternativas que minimicen dicho impacto.

Al ofrecer alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, la química verde *promueve la prevención* de la contaminación a nivel molecular, a diferencia de la química ambiental que en lo general es curativa.

2.2.2 LOS DOCE PRINCIPIOS

La química verde se basa en doce principios, formulados originalmente a finales de los años 90 por Paul Anastas y John Warner⁵⁷, los cuales se mencionan a continuación:

1. **Prevención:**

La mejor manera de no contaminar, es evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.

2. **Economía atómica:**

Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.

3. **Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida:**

Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

4. **Generar productos eficaces pero no tóxicos**

Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.

5. Reducir el uso de sustancias auxiliares

Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.

6. Disminuir el consumo energético

Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.

7. Utilización de materias primas renovables

La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

8. Evitar la derivatización innecesaria

Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

9. Potenciación de la catálisis

Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

10. Generar productos biodegradables

Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

11. Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real

Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

12. Minimizar el potencial de accidentes químicos.

Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

2.3 FUENTES ALTERNAS DE ACTIVACIÓN

2.3.1 INTRODUCCIÓN

Después de una búsqueda completa en la literatura, se detectó que durante los últimos años ha surgido el interés por el uso de fuentes alternas de activación, con respecto a la térmica: la irradiación de microondas⁵⁸ e infrarrojo, además del caso particular del ultrasonido⁵⁹.

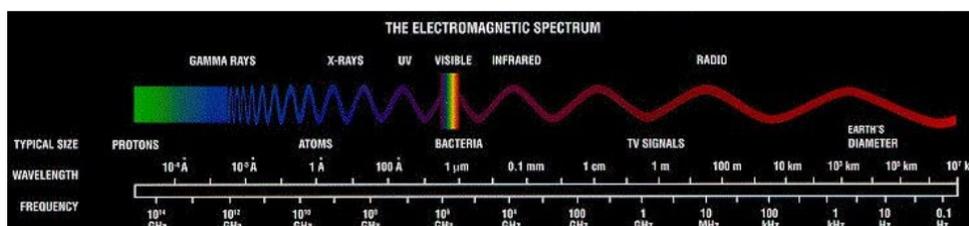
Entre los aspectos ponderables para recurrir a nuevas fuentes de energía se mencionan los siguientes: no se requiere disolvente, en general las condiciones de reacción son más suaves, suelen presentarse mejores rendimientos, y además las reacciones resultan ser más limpias en muchos casos.

2.3.2 IRRADIACIÓN INFRARROJA

La irradiación infrarroja es una emisión de energía electromagnética que se localiza en el espectro electromagnético entre el visible y la región de microondas; sus ondas presentan longitudes más largas que la luz visible, pero más cortas que las microondas. La fuente primaria de la irradiación infrarroja es el calor o irradiación térmica. Tradicionalmente el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas:

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

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



Al irradiar una molécula con infrarrojo, ésta absorbe energía que a su vez provoca un movimiento vibratorio y como consecuencia cambia el momento dipolar de ésta⁶⁰. Se cree que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo, puede producir la ruptura de enlaces químicos.

Además, los núcleos de los átomos enlazados por uniones covalentes, experimentan vibraciones u oscilaciones de modo similar a dos pelotas unidas por un resorte. Cuando las moléculas absorben irradiación infrarroja la energía adquirida causa una modificación de las vibraciones entre los átomos unidos: la molécula se sitúa en estado vibracional excitado.

Son diversos los usos que se dan al infrarrojo, donde uno de los principales es la elucidación estructural, aunque también se emplea con fines cuantitativos. La técnica de elucidación estructural se basa en las distintas absorciones de radiación infrarroja que presentan los distintos grupos funcionales que puede presentar una molécula. Con el espectro de infrarrojo, se puede saber fácilmente el tipo de compuesto y con un análisis detallado de éste y su comparación con otros espectros catalogados, es como puede elucidarse completamente la estructura molecular.

Actualmente en el mercado se pueden encontrar equipos que cuenten con este tipo de energía por ejemplo:

- Secado y curado de pinturas
- Formación de imágenes térmicas
- Equipos de visión nocturna
- Astronomía
- Restauración y conservación de piezas arqueológicas
- Cocción de alimentos

Para el área de investigación química todavía no se cuenta con un equipo formal de luz infrarroja por eso se han montado equipos con el objetivo de aprovechar los beneficios de esta, con la desventaja de poder llevar a cabo una reacción a la vez.

La lámpara es la fuente de irradiación infrarroja. El material con el cual se fabrican determina la energía con la que trabaja. La construcción determina la temperatura con la cual el emisor puede trabajar, la temperatura del emisor determina la longitud de onda que transmite.

IR de onda lejana: Un elemento resistente es intercalado en vidrio templado o cerámica vitrificada. En general es considerada como una fuente de calor de bajas temperaturas, ya que el elemento resistente tiene una masa alta, es lento para reaccionar a los cambios en la tensión aplicada.

IR de onda media: Un filamento de aleación de cromo se suspende en una funda de cuarzo o metal. Debido a los materiales y las temperaturas relativamente bajas, el filamento puede funcionar al aire libre.

IR de onda cercana: Un filamento de tungsteno se sella en un compartimento de cuarzo en gas halógeno. El filamento delgado siendo de poca masa, es muy sensible a la tensión aplicada a la misma. Esto significa que la salida de calor por infrarrojos cambia de forma inmediata a la variación de voltaje aplicado. El emisor T3 supera con creces a los otros, en referencia a la temperatura alta del emisor y el tiempo de respuesta rápida. El filamento de tungsteno tiene una vida útil de 5000 horas cuando la lámpara se utiliza a plena tensión.

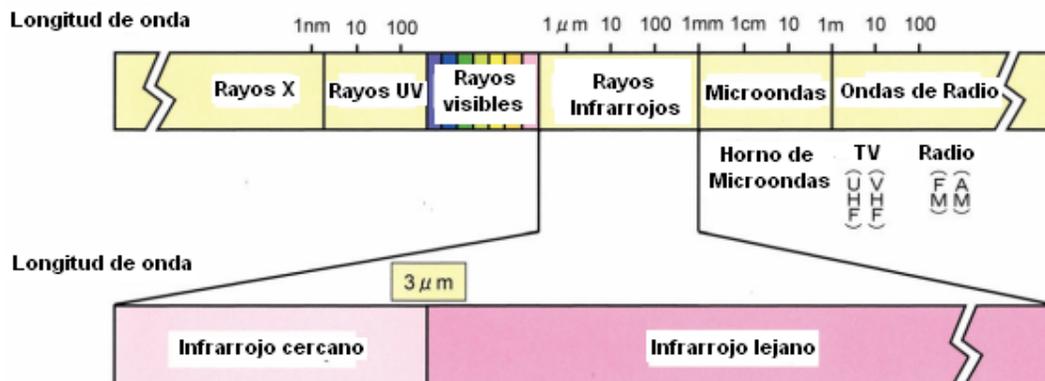
Actualmente en el mercado hay un producto que combina tanto la irradiación infrarroja de la región cercana y la transferencia de energía por convección que se utiliza con el fin de disminuir el tiempo de cocción de los alimentos, llamado Flavor Wave, este equipo cuenta con las siguientes características:

- Peso: 9.5 kg
- Diámetro del tazón: 305mm
- Capacidad del tazón: 11 L
- Profundidad del tazón: 167 mm
- Rango de Temperatura: (150 a 500° F)
- Voltaje/ciclos: 110 V/120 V, 60 Hz, 220 V- 240 V, 50/60 Hz.
- Potencia: 1300 W



- Rayos infrarrojos cercanos

Dentro de los rayos infrarrojos adyacentes a los rayos rojos visibles, los rayos infrarrojos cercanos se ubican inmediatamente a los rayos visibles cuyo ancho de longitud de onda es de $0.78 \mu\text{m}$ a $2.5 \mu\text{m}$. La longitud de $1.15 \mu\text{m}$ a $1.5 \mu\text{m}$ que es el ancho de la longitud de onda principal de los rayos infrarrojos cercanos se superpone con la banda de vibraciones propias de muchas sustancias. Por esta razón, cuando los rayos infrarrojos chocan con las sustancias, éstos son absorbidos en la superficie, se activan las vibraciones propias y como resultado, se eleva la temperatura. Éste es el mecanismo de calentamiento de las sustancias por los rayos infrarrojos cercanos.



- Características de la lámpara.

- La lámpara está en la región del infrarrojo cercano
- Constituida de cuarzo
- Alcanza temperaturas de 1649°C a 2204 °C
- Con un rango de onda de 1.15 a 1.5 micrones.
- Su distribución de energía del 72-86 % Radiación y de un 28-14 % convección.

2.3.3 CONVECCIÓN

La convección es una de las tres formas de transferencia de calor y se caracteriza porque se produce por intermedio de un fluido que transporta el calor entre zonas con diferentes temperaturas. La convección se produce únicamente por medio de materiales fluidos. Estos, al calentarse, aumentan de volumen y, por lo tanto, su densidad disminuye y ascienden desplazando el fluido que se encuentra en la parte superior y que está a menor temperatura. Lo que se llama convección en sí, es el transporte de calor por medio de las corrientes ascendente y descendente del fluido.

La transferencia de calor implica el transporte de calor en un volumen y la mezcla de elementos macroscópicos de porciones calientes y frías de un gas o un líquido. Se incluye también el intercambio de energía entre una superficie sólida y un fluido o por medio de una bomba, un ventilador u otro dispositivo mecánico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el cuidado del ambiente es responsabilidad de todos, sin embargo, es aun más para las personas que trabajan con sustancias con alta toxicidad como los químicos. En consecuencia, estos profesionales han empezado a llevar a cabo reacciones en condiciones no convencionales, buscando asimismo incidir en el mayor número de los principios de la química verde: llevando a cabo las transformaciones en ausencia de disolvente, emplear preferentemente catalizadores y/o medios de reacción de origen natural, así como la utilización de fuentes de activación diferentes a la térmica clásica. Todo esto con el objetivo de que los procesos químicos sean más benignos con el medio.

Debido a lo comentado con anterioridad surge el planteamiento del problema, razón principal de este trabajo de tesis, debido a que no existe un reactor comercial para laboratorio acondicionado con irradiación infrarroja cercana, se hace conveniente estudiar el empleo de un equipo doméstico diseñado "Flavor Wave" para la cocción de alimentos; lo anterior para llevar a cabo la formación de compuestos heterocíclicos específicamente una serie de Ésteres de Hantzsch, Biginelli y Meldrum y comparar los resultados obtenidos con los que se conocen del empleo de un equipo diseñado en años recientes por nuestro grupo de trabajo, que hace uso de irradiación infrarroja de la región mediana.

4. HIPÓTESIS

Si se emplean nuevos medios de activación de una reacción, relacionados con el protocolo de la química verde para sintetizar ésteres de Hantzsch, Biginelli y Meldrum entonces será posible la obtención de éstos en condiciones más benignas con el ambiente.

5. OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL**

Realizar la obtención de compuestos heterocíclicos de la clase de los ésteres de Hantzsch, Biginelli y Meldrum empleando condiciones relacionadas con el protocolo de la química verde, y con ello contribuir al acervo de ésta.

- **OBJETIVOS PARTICULARES**

Obtener una serie de compuestos heterocíclicos, empleando como una fuente alterna de activación al tratamiento térmico tradicional: irradiación infrarroja de la región cercana generada por un aparato doméstico.

Comprobar que con un equipo de uso doméstico, que genere irradiación infrarroja cercana, se pueden obtener, en forma más adecuada, las moléculas de nuestro interés.

Caracterizar espectroscópicamente los compuestos obtenidos recurriendo a la RMN de ^{13}C y ^1H , y a la EMIE.

6. MATERIALES Y DESARROLLO EXPERIMENTAL

6.1 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

El benzaldehído, acetato de amonio, acetoacetato de etilo o acetoacetato de metilo están disponibles comercialmente (Aldrich Chemical Co.) y fueron utilizados sin previa purificación. La urea, tiourea e hidróxido de amonio también están disponibles comercialmente (Merck). El ácido de Meldrum se sintetizó en el laboratorio con el procedimiento que se muestra en el **ANEXO 1**. El avance de las reacciones se determinó mediante cromatografía en capa fina (ccf) con un sistema de elusión de 70:30 de *n*-hexano/AcOEt, empleando placas de gel de sílice 60-F254 Merck (0.25 mm), como revelador se utilizó luz UV a 254 y 365 nm. Para las reacciones con irradiación infrarroja se utilizaron de manera comparativa: una lámpara de infrarrojo (región media) Theratherm®, 125 volts, 250 watts marca Osram y un equipo Flavor Wave, el cual genera irradiación infrarroja cercana.

6.1.1 OBTENCIÓN DE LOS ÉSTERES DE BIGINELLI

6.1.1.1 Con lámpara de infrarrojo región media

En un matraz de bola (100 mL) adaptado con un condensador, se coloca una mezcla de benzaldehído (8 mmol), acetoacetato de etilo o acetoacetato de metilo (8 mmol) y tiourea o urea (8 mmol). Esta mezcla se irradia con un reactor de luz infrarroja en intervalo de dos horas con treinta minutos, la transformación de los reactivos se sigue mediante ccf. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los productos se extraen con etanol, se purifican, se cuantifica, se determina su punto de fusión y sus respectivos datos espectroscópicos de RMN y EMIE.

6.1.1.2 Con lámpara de infrarrojo región cercana.

En un matraz Erlenmeyer (25 mL), se coloca una mezcla de benzaldehído (8 mmol), acetoacetato de etilo o acetoacetato de metilo (8 mmol) y tiourea o urea (8 mmol). El matraz se coloca dentro del equipo durante dos horas a una temperatura de 170°C. La transformación de los reactivos se sigue mediante ccf. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los productos se extraen con etanol, se purifican, se cuantifica, se determina su punto de fusión y sus respectivos datos espectroscópicos de RMN y EMIE.

6.1.2 OBTENCIÓN DE LOS ÉSTERES DE HANTZSCH

6.1.2.1 Con lámpara de infrarrojo región media.

En un matraz de bola (100 mL) adaptado con un condensador, se coloca una mezcla de benzaldehído (4 mmol), acetoacetato de etilo o acetoacetato de metilo (8 mmol) e hidróxido de amonio (10 mmol). Esta mezcla se irradia con un reactor de luz infrarroja en intervalo de dos horas con treinta minutos, la transformación de los reactivos se sigue mediante ccf. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los productos se extraen con etanol, se purifican, se cuantifican, se determina su punto de fusión y sus correspondientes datos espectroscópicos de EMIE y RMN.

6.1.2.2 Con lámpara de infrarrojo región cercana.

En un matraz Erlenmeyer (25 mL), se coloca una mezcla de benzaldehído (4 mmol), acetoacetato de etilo o acetoacetato de metilo (8 mmol) e hidróxido de amonio (10 mmol). El matraz se coloca dentro del equipo durante 5 minutos a una temperatura de 170°C. La transformación de los reactivos se sigue mediante ccf. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los productos se extraen con etanol, se purifican, se cuantifican, se determina su punto de fusión y sus correspondientes datos espectroscópicos de EMIE y RMN.

6.1.3 OBTENCIÓN DE LOS ÉSTERES DE MELDRUM

6.1.3.1 Con lámpara de infrarrojo región media

En un matraz de bola (100 mL) adaptado con un condensador, se coloca una mezcla de benzaldehído (4 mmol), acetoacetato de etilo o acetoacetato de metilo (4 mmol), acetato de amonio (4 mmol) y ácido de Meldrum (4 mmol). Esta mezcla se irradiada con un reactor de luz infrarroja por tres horas con treinta minutos, la transformación de los reactivos se sigue mediante ccf. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los productos se extraen con acetona, se purifican, se cuantifican, se determina su punto de fusión y sus correspondientes datos espectroscópicos de EMIE y RMN.

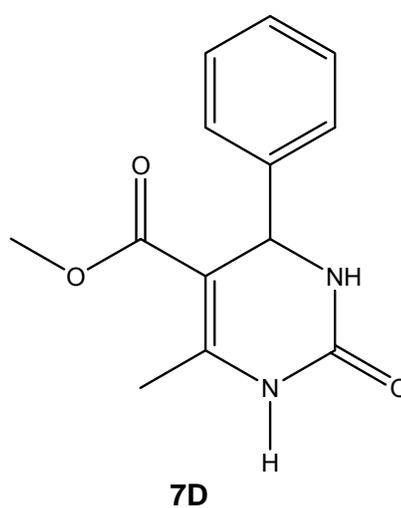
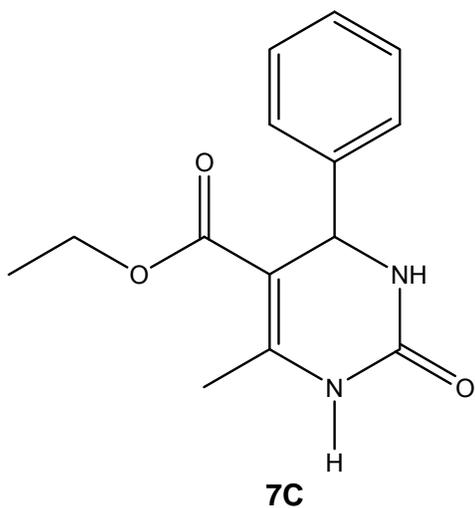
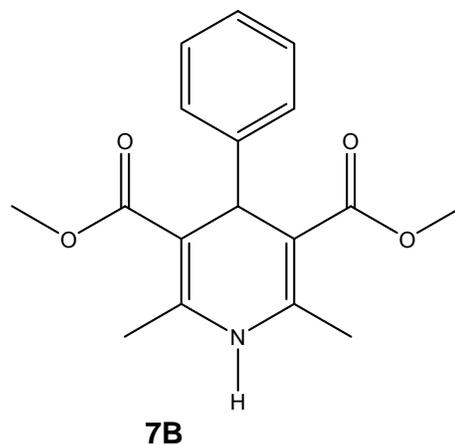
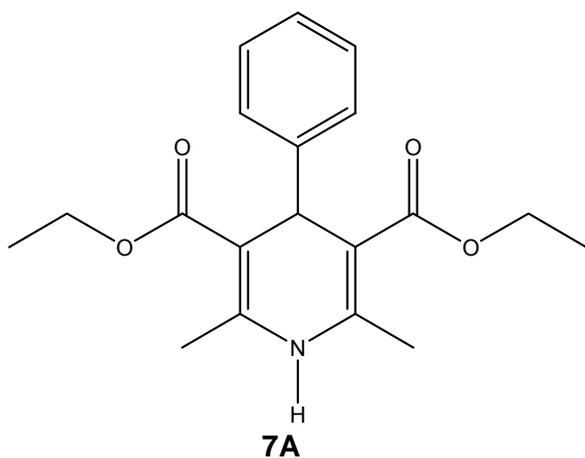
6.1.3.2 Con lámpara de infrarrojo región cercana

En un matraz Erlenmeyer (25 mL) se coloca una mezcla de benzaldehído (4 mmol), acetoacetato de etilo o acetoacetato de metilo (4 mmol), acetato de amonio (4 mmol) y ácido de Meldrum (4 mmol). El matraz se coloca dentro del equipo durante 50 minutos a una temperatura de 170°C. La transformación de los reactivos se sigue mediante ccf. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los productos se extraen con acetona, se purifican, se cuantifican, se determina su punto de fusión y sus correspondientes datos espectroscópicos de EMIE y RMN.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 MOLÉCULAS SINTETIZADAS

Las estructuras de las moléculas sintetizadas en el presente trabajo (7A-7H) se muestran a continuación, éstas fueron confirmadas con sus respectivos datos espectroscópicos de RMN ^1H , ^{13}C , así como con los de EMIE.



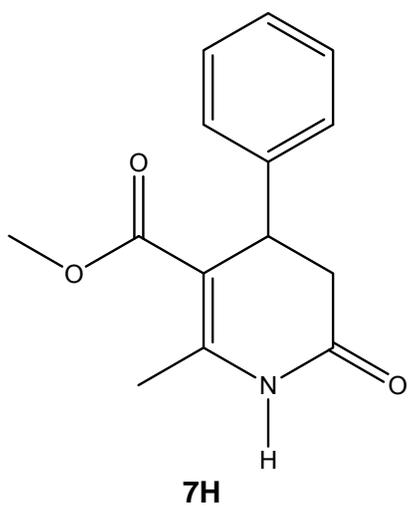
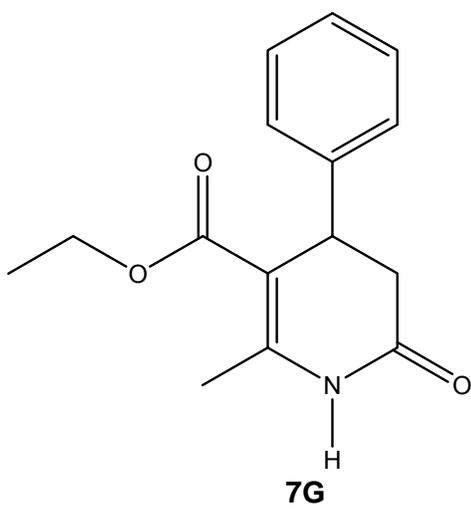
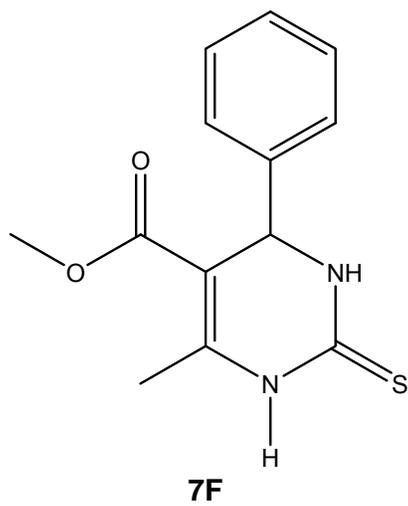
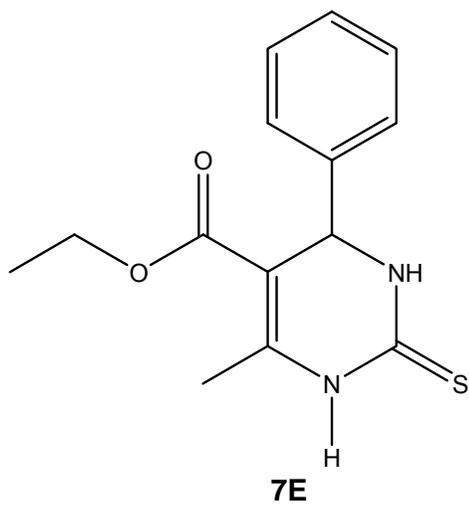


TABLA 1. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE 7A-7H, Y DATOS DE TIEMPO Y PORCENTAJES DE RENDIMIENTO DE SUS REACCIONES

| Producto | Estado físico | IR región media | IR región cercana | IR región media | IR región cercana | IR región media | IR región cercana |
|----------|----------------------------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | | Punto de fusión (°C) | | Rendimiento (%) | | Tiempo | |
| 7A | Cristales color amarillo | 157-158 | 157 | 72 | 69 | 3 horas | 50 min |
| 7B | Cristales color amarillo | 192 | 192 | 70 | 70 | 3 horas | 50 min |
| 7C | Polvo color blanco | 212 | 212 | 46 | 45 | 3 horas | 1.5 horas |
| 7D | Polvo color blanco | 230 | 230 | 43 | 44 | 3 horas | 1.5 horas |
| 7E | Polvo color amarillo | 202 | 202 | 50 | 51 | 3 horas | 1.5 horas |
| 7F | Polvo color amarillo | 217 | 217 | 47 | 46 | 3 horas | 1.5 horas |
| 7G | Sólido fino color amarillo | 132 | 130-133 | 50 | 50 | 3 horas | 50 min |
| 7H | Sólido fino color blanco | 181 | 180-182 | 65 | 64 | 3 horas | 50 min |

7.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS, DATOS DE TIEMPO Y PORCENTAJES DE RENDIMIENTO DE LAS REACCIONES.

El punto de fusión es una propiedad física, característica de cada sustancia, el cual permite en gran medida complementar la correspondiente identificación. Al respecto en la **TABLA 1** se presentan los puntos de fusión experimentales de cada uno de los productos (7A-7H) obtenidos en este trabajo, consistentes éstos con los publicados en la literatura^{61,62}, así como el estado físico y el correspondiente porcentaje de rendimiento con que éstos se obtuvieron. Es importante resaltar que dado que el principal objetivo de la tesis es la validación del empleo del equipo comercial “Flavor Wave” para de esta manera utilizar irradiación de la región del infrarrojo cercano de forma conveccional, en la misma tabla, se confinaron resultados comparativos de éste en relación al empleo de irradiación infrarroja pero de amplio espectro que han sido empleados en trabajos previos de una forma convencional.

Por otro lado es conveniente mencionar que los compuestos heterocíclicos como los ésteres de Hantzsch, Biginelli y Meldrum corresponden a moléculas versátiles de la química orgánica debido a que muchas de éstas presentan interesantes aplicaciones farmacológicas (*vide supra*). Como consecuencia de esto último, en la literatura química frecuentemente se publican muy diversas modificaciones para la preparación de estos compuestos⁶³, lo anterior con el fin de: simplificar las condiciones de reacción, incrementar por un lado los rendimientos, disminuir los respectivos tiempos de reacción, además de favorecer que el trabajo experimental sea más sencillo y eficiente.

Teniendo como referencia lo anteriormente comentado, durante el desarrollo de este trabajo se sintetizaron ocho moléculas de las clases mencionadas empleando como fuente de activación a la irradiación infrarroja de la región cercana, haciendo incidir ésta de forma conveccional. Para realizar las respectivas transformaciones de manera particular se empleó un equipo comercial conocido como “Flavor Wave” en comparación del equipo comúnmente utilizado en el laboratorio que cuenta con una lámpara de IR de la región media.

Como se puede apreciar, en la **TABLA 1**, resalta de manera importante el hecho de que se redujeron considerablemente los tiempos de reacción en comparación con el equipo comúnmente utilizado⁶⁴⁻⁶⁶. Lo antes mencionado se puede explicar adecuadamente por la forma en que se propaga la irradiación, ésta se realiza de una manera uniforme, dado el diseño del equipo, ya que el transporte de calor se lleva a cabo por medio de las corrientes ascendentes y descendentes del fluido, distribuyéndose en todas las direcciones del recipiente (convección), manifestándose, por ende, una mejor eficiencia térmica. Además los rendimientos adquiridos son comparativos a los previamente publicados. Adicionalmente, es importante resaltar que el uso de este equipo cuenta con la ventaja de que se pueden llevar a cabo reacciones múltiples, debido a la forma del recipiente que permite colocar varios matraces de reacción; esto último genera la expectativa de poder realizar química combinatoria, la cual consiste

en la producción de todas las posibles combinaciones de un set base de componentes modulares, es decir si para la obtención de una determinada estructura química son necesarios n tipos de reactivos y de cada uno de ellos tenemos m_1, m_2, \dots, m_n reactivos comercialmente asequibles, sería en principio posible obtener $(m_1 \times m_2 \times \dots \times m_n)$ compuestos diferentes.

7.3 NOMENCLATURA SISTEMATIZADA DE LOS COMPUESTOS

La nomenclatura en Química, por definición, puede entenderse como el sustituto verbal, ortográfico y escrito de una fórmula gráfica y, en su forma más elaborada, provee la misma información estructural y espacial. Actualmente la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, por sus siglas en inglés), es la máxima autoridad en nomenclatura, la cual se encarga de establecer las reglas correspondientes; en base a lo anterior, en la **TABLA 2** se presenta la nomenclatura sistematizada de cada una de las moléculas sintetizadas.

| Compuesto | Nomenclatura |
|-----------|---|
| 7A | 3,5-dicarbetoxy-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina |
| 7B | 3,5-dicarbometoxy-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina |
| 7C | 5- carbetoxy-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona |
| 7D | 5- carbometoxy-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona |
| 7E | 5- carbetoxy-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona |
| 7F | 5- carbometoxy-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona |
| 7G | 5-carbetoxy-4-fenil-6-metil-3.4-dihidropiridona |
| 7H | 5-carbometoxy-4-feni-6-metil-3.4-dihidropiridona |

TABLA 2

7.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE DATOS DE RMN DE ^1H Y ^{13}C

La RMN (Resonancia Magnética Nuclear) de ^1H y ^{13}C representa uno de los métodos más importantes para la determinación estructural de compuestos orgánicos y en su defecto para la correspondiente identificación.

Los experimentos de RMN sirven para asignar señales del esqueleto de una molécula orgánica relacionando las señales observadas según el tipo de experimento que diseñemos,

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

En el **ANEXO 2** se muestran los resultados de los espectros de RMN de ^{13}C y ^1H correspondientes a las moléculas obtenidas (7A-7H); todos los desplazamientos químicos (δ) a los que se hacen referencia están consignados en partes por millón (ppm) como unidades relativas al TMS.

Con respecto a los desplazamientos químicos de ^{13}C para la molécula 7A existe una equivalencia entre estos núcleos de carbono, por lo que se cuentan solo 11 señales de los 19 átomos de carbono, esto es debido a la simetría de la molécula. Es decir, nada más tres señales de las once representan a un solo átomo de carbono y las ocho restantes a dos núcleos de carbono. Por ejemplo, se observan dos señales en 14.2 y 19.4 ppm que corresponden a los dos metilos del grupo etoxilo (OCH_2CH_3) y a los dos metilos en las posiciones C-2 y C-6 del anillo de la DHP.

Los carbonos de los metilenos base de oxígeno aparecen en 59.7 ppm. Otras señales que corresponden a dos carbonos son las que se encuentran en 103.9 y 144 ppm pertenecientes C-3, C-5 y C-2, C-6, del anillo de la DHP respectivamente. También en el espectro se pueden observar las señales pertenecientes a los carbonos del anillo aromático C-3',5' y C-2',6' (127.8 y 127.9 ppm, respectivamente) y las del carbono del carbonilo del grupo éster (167.7 ppm). Las señales para un átomo de carbono son: C-4 en 39.5 ppm y C-1' en 147.8 ppm y C-4' en 126 ppm.

En la caracterización de 7A a través de RMN ^1H se pueden destacar una señal simple en 5.98 ppm asignada al protón unido al nitrógeno (H-1), en 4.99 ppm se observa otra señal simple y es atribuida al protón que se encuentra en la posición 4 del anillo de la dihidropiridina (H-4). En el mismo espectro también se encuentran las señales que corresponden a los cinco protones aromáticos (7.32-7.08 ppm); en 4.18-4.03 ppm se ve una señal múltiple, la cual integra para cuatro protones de los dos metilenos base de oxígenos de los grupo etoxicarbonilo; en 1.23 ppm se encuentra la señal triple, que integra para los seis protones de los metilos de los grupos anteriores, y finalmente en 2.29 ppm se localizan los metilos unidos a C-2 y C-6 del anillo de DHP.

En el compuesto 7B se pueden observar que los desplazamientos son semejantes a los del compuesto 7A, solo que a 60 ppm encontramos los carbonos del metoxilo y a las 14 ppm ya no se encuentra la señal del etoxicarbonilo.

Con respecto al espectro de RMN ^1H se pueden observar la señal del metoxilo en 3.5 ppm con lo cual lo podemos diferenciar del compuesto 7A.

Para el compuesto 7C en el espectro de RMN ^{13}C se puede apreciar la existencia de 14 núcleos en la molécula, sin embargo, en el espectro se pueden observar 12 señales.

En primera instancia observamos los átomos de carbono pertenecientes a los grupos metilo, la primera señal en 14.5 ppm correspondiente al metilo del etoxicarbonilo y otra en 17.2 ppm otorgada al metilo en C-6 del anillo de DHPM.

En 51.5 y 59.9 ppm se le otorgaron a C-4 y al carbono del metileno base de oxígeno, respectivamente. El carbono con mayor desprotección corresponde al carbono del grupo éster y se encuentra en 165.6 ppm seguida del otro carbonilo (C-2) del fragmento heterocíclico ubicado en 152.9 ppm. En la región de los aromáticos se observan tres señales con intensidades relativas 2:1:2 pertenecientes a los carbonos C-3',5', C-4' y C-2',6' con desplazamientos químicos en 128.3, 127.2 y 126.3 ppm, respectivamente

En el caso del espectro de RMN ^1H se pueden observar en 9.2 y 8.05 ppm los protones unidos a heteroátomos asignándoles H-1 y H-3 correspondientemente.

En campos medios resalta una señal doble en 5.2 ppm que corresponde al protón H-4, el cual es acoplado vecinalmente al hidrógeno H-3, en 7.2 ppm se pueden encontrar los hidrógenos correspondientes al sistema aromático.

En 4 ppm se pueden observar los hidrógenos del metileno unidos al éster ya que ésta presenta 4 señales debido al metilo vecinal. A 1 ppm se pueden encontrar los hidrógenos del metilo del sistema metilo-metileno del éster. A 2.2 ppm se encuentra el metilo unido a C-6 del anillo de dihidropirimidona.

Con respecto al compuesto 7D las señales que se presentan en este espectro tienen aproximadamente el mismo desplazamiento que el espectro de la DHPM sustituida con etilo (compuesto 7C), la única diferencia que presenta es el desplazamiento en 59.80 ppm, ya que este pertenece al metoxilo (-OCH₃) y en este espectro no se observa la señal en 14.53 ppm debido a que le correspondería al metilo del etoxilo debido a que esta molécula está sustituida con metilo y la anterior con etilo.

En el espectro de RMN ^1H el compuesto presenta una señal simple en 9.2 ppm que integra para un protón y es asignado a H-1, otra señal con las mismas características se encuentra en 8 ppm que se le asigna al protón en posición 3.

En campo medio, resalta una señal doble en 5.2 ppm correspondiente a H-4; además se encuentran otras señales características del anillo aromático entre 7.2 y 7.5 ppm. En campo alto se pueden encontrar las señales de los grupos metilo y metoxilo correspondiéndoles 2.2 y 4 ppm, respectivamente.

Para el compuesto 7E se puede observar que esta molécula contiene 14 núcleos de este elemento, sin embargo, en el espectro solo se observan 12 señales lo cual sugiere que tiene átomos de carbono equivalentes.

Se pueden distinguir los átomos de carbono pertenecientes a los grupos metilo uno en 14.05 ppm y otro en 17.2 ppm al metilo del etoxicarbonilo y el metilo unido a C-6 del anillo de la DHPM, respectivamente; a campos bajos se encuentran aquellos en donde están unidos a un heteroátomo; 54.3 ppm y 59.7 ppm, los cuales son asignados a C-4 y al carbono del metileno base de oxígeno (OCH₂CH₃), respectivamente.

En la región de los aromáticos se observan tres señales con intensidades relativas 2:1:2 pertenecientes a los carbonos C-3',5', C-4' y C-2',6' con desplazamientos químicos en 128.3 ppm, 127.2 ppm y 126.3 ppm. El carbono correspondiente al carbono del tiocarbonilo (C=S) se encuentra en 176.5 ppm debido a la presencia del átomo de azufre y en 165.14 ppm se puede observar el carbono correspondiente al carbono del carbonilo (C=O).

En el caso del espectro de RMN ^1H se observa una señal en 10.3 ppm que integra para un protón al cual es asignado H-1, otra señal con las mismas características se encuentra en 9.6 ppm asignado al protón H-3.

En campo medio resalta una señal doble en 5.18 ppm correspondiente al protón H-4; además se encuentran otras señales para el anillo aromático entre 7.2 y 7.4 ppm. El grupo metilo unido a C-6 lo podemos encontrar en 2.3 ppm. Se puede encontrar un cuádruplete asignándosele al metileno y un triplete correspondiente al metilo del grupo éster.

Para el compuesto 7F se puede observar que esta molécula contiene 13 elementos, pero se observaron solo once señales.

Las señales que se presentan en este espectro tienen aproximadamente el mismo desplazamiento que el espectro de la DHPM sustituida con etilo, la única diferencia que presenta es el desplazamiento en 53.90 ppm ya que este pertenece al metoxilo (-OCH₃) y en este espectro no se observa la señal en 34.05 ppm debido a que le correspondería al metilo del etoxilo debido a que esta molécula está sustituida con metilo y la anterior con etilo.

En el caso del espectro de RMN ^1H el compuesto presenta una señal simple en 10.3 ppm que integra para un protón y es asignado a H-1, otra señal con las mismas características se encuentra en 9.2 ppm que se le asigna al protón en posición 3.

En campo medio, resalta una señal doble en 5.1 ppm correspondiente a H-4; además se encuentran otras señales características del anillo aromático. En campo alto se pueden encontrar las señales de los grupos metilo y metoxilo correspondiéndoles 2 y 4 ppm, respectivamente.

En el caso del compuesto 7G en el espectro de RMN ^{13}C se puede apreciar la existencia de 15 núcleos en la molécula, sin embargo, en el espectro se pueden observar 13 señales. En primera instancia observamos los átomos de carbono pertenecientes a los grupos metilo, la primera señal en 14.7 ppm correspondiente al metilo del etoxicarbonilo y otra en 15.8 ppm otorgada al metilo en C-6 del anillo de DHPM. En 36.1, 38.6 y 60.2 ppm se le otorgaron a C-3, C-4 y al carbono del metileno base de oxígeno, respectivamente.

El carbono con mayor desprotección corresponde al carbono del carbonilo (C-2) del fragmento heterocíclico ubicado en 169.2 ppm seguido del carbono del grupo éster y se encuentra en 166.2 ppm. En la región de los aromáticos se observan tres señales pertenecientes a los carbonos C-3',5', C-2',6' y C-4' con desplazamientos químicos en 129.3, 128.7 y 127.2 ppm.

En el caso del espectro de RMN ^1H se puede observar que a 10 ppm se encuentra el protón unido al nitrógeno (H-1), en 7.2 ppm ubicamos a los hidrógenos del tipo aromático. En campos altos podemos encontrarlos hidrógenos del metilo y del etoxicarbonilo ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) a 2.31 y 1.1 ppm correspondientemente.

Para el compuesto 7H se puede observar que tiene desplazamientos similares al compuesto 7G, en cambio solo se puede observar una señal en 52 ppm en cambio se pierden las señales del etoxilo.

Con respecto al espectro de RMN ^1H se puede observar una señal simple en 10 ppm correspondiente al protón base de nitrógeno, se observan los mismos desplazamientos que para el compuesto 7G solo que aparece una nueva señal en 3.5 ppm perteneciente al metoxilo ($-\text{OCH}_3$) y ya no se observan las señales del etoxilo.

7.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE DATOS DE EMIE

Otra técnica espectroscópica no menos importante que la RMN, es la Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico (EMIE), al respecto, un espectro de masas es una representación de la abundancia de un ión frente a la relación m/z que este ión posee; el espectro de masas contiene las señales másicas correspondientes no solo al ion molecular sino también las relativas a los iones procedentes de fragmentación.

Lo específico de las fragmentaciones moleculares es que son características de cada compuesto, por tanto no hay dos espectros de masas iguales, aunque sí semejantes; así en el **ANEXO 3** se presentan los espectros de masas de los compuestos obtenidos (7A-7H).

En el espectro de masas de la dihidropiridina 7A se observa el M^+ con m/z 329 (44%), que corresponde al peso molecular del compuesto. Del ion molecular se proponen las siguientes fragmentaciones: pérdida de 29 unidades de masa $[\text{M-Et}]^+$ m/z 300 (21%), del ion molecular se pierden 73 unidades atribuidas a la pérdida del éster generando el catión $[\text{M-Et-CO}_2]^+$ con m/z 256 (30%). El pico base se debe a la pérdida en la posición cuatro del anillo de dihidropiridina, $[\text{M-C}_6\text{H}_5]^+$, m/z 252 (100%).

En el espectro de masas del compuesto 7B se puede observar el ion molecular con m/z 301 que concuerda con el peso molecular del compuesto. De este se proponen las siguientes fragmentaciones: pérdida de 15 unidades en el ion molecular para dar a la formación de $[\text{M-Me}]^+$ m/z 286 (28%), del ion molecular se forma el catión $[\text{M-OMe}]^+$ m/z 270 (7%) debido a la pérdida del metoxilo. La formación del pico base se debe a la pérdida de 77 unidades del ion molecular atribuyéndosele el ion $[\text{M-C}_6\text{H}_5]^+$ m/z 224 (100%).

Del compuesto 7C se puede detectar que el ion molecular presenta una m/z 260 (24%) el cual corresponde al peso molecular del producto, en m/z 231 (58%) se puede observar el ion $[\text{M-Et}]^+$ debido a la pérdida de 29 unidades de

masa, del ion molecular se pierden 46 unidades de masa a la cual se le atribuye la pérdida del éster, formando el pico con m/z 187(38%) fragmento $[M-Et-CO_2]^+$.

Además, el pico base tiene una m/z 183(100%) el cuál se puede generar por la pérdida del grupo fenilo en la posición C-4 del anillo de la dihidropirimidina $[M-C_6H_5]^+$.

En el espectro de masas del compuesto 7D se puede observar m/z de 246 (70) se encuentra el ion molecular, el cual es consistente con el peso molecular del compuesto, de este se desprenden 15 unidades a la que se le atribuye el ion $[M-Me]^+$, 231(50), el ion molecular también desprende 59 unidades correspondientes al éster $[M-MeCO_2]^+$, el pico base se forma debido a la pérdida del grupo fenilo en C-4 formando el ion $[M-C_6H_5]^+$.

Del compuesto 7E se observa su espectro de masas ubicando el ion molecular con una m/z 276(93), el cual es consistente con el peso molecular de la molécula. Se puede observar que se pierde 29 unidades de masa las cuales se propone correspondan a la pérdida del radical etilo unido al grupo éster: fragmento $[M-Et]^+$, 247(50). Del ion molecular, se observa la pérdida de 45 unidades correspondiente al etoxilo $[M-OEt]^+$, 231(8).

También se puede observar la pérdida de 73 unidades a partir de M^+ , que correspondería al residuo del éster $[M-Et-CO_2]^+$, 203(35). La fragmentación que da origen al pico base es la pérdida del sustituyente en la posición C-4, es decir, se elimina el anillo aromático dando la formación al catión dihidropirimidintiona $[M-C_6H_5]^+$, 199(100).

En el espectro de masas del compuesto 7F se observa el ion molecular en una m/z 262(92), el cual es consistente con el peso molecular de la estructura. Se puede observar que ésta pierde 15 unidades de masa, las cuales corresponden al grupo metilo $[M-Me]^+$, 247(22); del ion molecular, se pierden 32 unidades de masa lo que sugiere que se pierde el grupo metoxilo $[M-OMe]^+$, 231(5).

También se puede observar la pérdida de 59 unidades a partir de M^+ , que correspondería al residuo del éster $[M-CO_2Me]^+$, 203(29). La fragmentación que da origen al pico base se debe a la pérdida del sustituyente en C-4, es decir, se fragmenta la unión en el anillo aromático dando a la formación del catión DHPM siendo esta la estructura más estable $[M-C_6H_5]^+$, 185(100).

Como se puede observar en el espectro de masas del compuesto 7G se presenta al ion molecular con una m/z 259(68%) la cual corresponde con el peso molecular del compuesto. Podemos observar que del ion molecular se desprenden 29 unidades correspondientes al grupo etilo $[M-Et]^+$, 230(57), el pico base se le atribuye a la pérdida del éster del ion molecular $[M-EtCO_2]^+$, 186(100).

Por último podemos observar en el espectro de masas del compuesto 7H a una relación masa/carga de 245(68) tenemos al ion molecular. De este se desprenden 15 unidades correspondientes al metilo $[M-Me]^+$; del ion molecular

también se desprenden 32 unidades atribuida al metanol $[M-\text{MeOH}]^+$, 213(85), el pico base lo podemos encontrar en m/z 186 (100).

En resumen, como ha quedado demostrado mediante la discusión de las tres series de datos espectroscópicos (RMN ^1H , RMN ^{13}C y EMIE) se hace evidente la identificación de las moléculas objetivo generadas, todas estas en tiempos mucho más cortos de reacción mediante el empleo de irradiación infrarroja de la región cercana de modo conveccional.

CONCLUSIONES

La hipótesis establecida fue demostrada al cumplirse satisfactoriamente los objetivos planteados,

Al respecto de lo anterior se realizó de manera propicia la obtención de ocho moléculas de las clases de los Éteres de Hantzsch, Biginelli y Meldrum, incidiendo en el protocolo de la Química Verde, mediante la cobertura de un número conveniente de los doce principios

Se hace obligado resaltar que las reacciones con esta nueva metodología no requieren del uso de disolvente (principio 5) o de catalizador alguno, por lo que se contribuye a minimizar la formación de residuos (principio 1), además de que en lo general éstas se efectúan con buena economía atómica (principio 2).

Los productos generados se obtuvieron realizando un estudio comparativo con dos sistemas diferentes de activación con irradiación infrarroja (principio 6): siendo el equipo que cuenta con el infrarrojo cercano el que tiene mayores beneficios, ya que con respecto a los tiempos de reacción la producción se realizó a la mitad de tiempo en algunos casos y otros sorprendentemente a un tercio de lo normalmente requerido contando también con la posibilidad de colocar varios matraces simultáneamente.

Se llevo a cabo y de manera satisfactoria la identificación de las moléculas de interés, empleando la información obtenida por RMN y EMIE, en complementos de sus respectivos puntos de fusión consistentes con lo publicados en la literatura química.

Como consecuencia de los resultados obtenidos en este trabajo, se hace recomendable el empleo del equipo "Flavor Wave" para continuar realizando estudios diversos de activación de otras muchas reacciones, esperándose disminuir considerablemente los tiempos de reacción, y a un momento dado tal vez incrementar los respectivos rendimientos.

Finalmente se hace apropiada la invitación para realizar experimentos de química combinatoria, ya que esta consiste en emplear varios reactivos de partida y la unión sistemática de todas las combinaciones posibles, con lo que se crean rápidamente un gran número de compuestos químicos; dicho de otra manera, este tipo de química se podría realizar con este equipo, dado a la forma conveniente que este equipo tiene de colocar varios matraces de reacción al mismo tiempo y sobre todo con las mismas condiciones de activación.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-(a) T. Welton, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2071;
(b) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 39 (2000),3772;
- 2.-A. Stark, B.L. Maclean, R.D. Singer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1999), 63
- 3.- C.O. Kappe,W.M.F. Fabian, M.A. Semones, *Tetrahedron*, 53,(1997), 2803.
- 4.- Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.*,41,(2000), 9075–9078.
- 5 .-B.C.Ranu, .Hajra,U.Jana, *J.Org.Chem.*65,(2000),6270–6272.
- 6 .-Y.Ma,C.T.Qian,L.M.Wang,M.Yang,*J.Org.Chem.*65,(2000),3864–3868.
- 7 .-R.Ghosh,S.Maiti,A.Chakraborty,*J.Mol.Catal.A:Chem.*215,(2004),47–50.
- 8 .-Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimala, T. N. B. *Synlett*,(2001), 863–865.
- 9 .-K.A.Kumar, M.Kasturaiah,C.S.Reddy,C.D.Reddy,*Tetrahedron Lett.*, 42, (2001), 7873–7875.
- 10.- Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Ramalingam, T. *Synthesis*, 9,(2001), 1341–1345.
- 11.- A.Shaabani,A.Bazgir,F.Teimouri,*TetrahedronLett.*44,(2003),857–859.
- 12 .-Zhu, Y. L.; Huang, S. L.; Pan, Y. J. *Eur. J. Org. Chem.* (2005), 2354–2367.
- 13.- Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, Ch. S.; Yadav, J. S. *Synlett* (2003), 858–860.
- 14 .-Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Cao, Z.; Wang, S. W.; Wang, J. T.; Peppe, C. *Tetrahedron Lett.*, 58,(2002), 4801–4807.
- 15.- Paraskar, A. S.; Dewkar, G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.*44(2003),3305–3308.
- 16.- Hantzsch, A. *Justus Liebig´s Ann. Chem.*, 215,(1882), 1-82 .
- 17.-Lee, J.: Gauthier, D.; Rivero, R. A. *Tetrahedron Lett.*, 39,(1998), 201, y referencias citadas ahí.
- 18.-Bereintenbucher, J. G.; Figliozzi, G. *Tetrahedron Lett.*, 41,(2000), 4311 y referencias citadas ahí.
- 19.-Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Synth. Commun...*, 32,(2002), 659.
- 20.-Osnaya, R., Arroyo, G. Parada, L., Delgado, F., Trujillo, J., Salmón, M., Miranda, R. *Arkivoc*, xi, 112, (2003).
- 21.-Kaplan, M. N. *Hipertensión*, Waverly Hispana S. A., 2000.
- 22.-Jackson, W. F. *Hipertensión*, 35,(200), 173.
- 23.-Opie, H.; Gersh, B. J. *Drug for the Heart*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2001.
- 24.-Biginelli, P. *Gazz Chim.Ital.*,23,(1893), 360-416.
- 25.-Mamaev, V.P.; Dubovenko,Z.D. *Khim.Geterotdikl.Söedin.*,(1970), 541-545.
- 26.-O´Reilly, B.C.;Atwal,K.S.*Heterocycles*,26,(1987), 1185-1188.
- 27.- Wipf, P.; Cunningham, A. *Tetrehedron Lett.*, 36, (1995),7819-7822.
- 28.-Shutalev, A.D; Kishko, E. A. ; Sivova, N . V.;Kunetsov, A. Yu. *Molecules*, (1998), 100 – 106.
- 29.- Khosropour, A. r.; Khodaei, M. M. ; Beygzadech, M.; Jokar, M. *Heterocycles*,(2005), 767-773.
- 30.-Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.*43,(2006), 5697.
- 31.-Shirini, F.; Zolfigol, M. A.; Mollarazi, E. *Synth. Commun.*,36,(2006), 2307–2310.
- 32.-Ono, F.; Negoro, R.; Sato, T. *Synlett*,(2001), 1581–1583.

- 33.- Miranda Ruvalcaba René, "Prácticas de laboratorio de química orgánica verde", Ed. Tecnológica de Costa Rica, 2010,
- 34.-Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz. J.; Moreland, S., Hedberg, A.; Gougouttas, J.Z.; Malley, M.F.; Floyd, D.M. *J Med. Chem.*,(1990),1510-1515.
- 35.-Hurst, E. W., Hull, R.J. *Med. Pharm. Chem*, 215 (1961).
- 36.-Hurst, E.W. *Ann N.Y. Acad Sci.*,275, (1962).
- 37.-Matsuda, T.; Hirao, I. *Nippon Kagaku Zasshi*, 1995, (1965).
- 38.-Kato, T. *Japn, Kokai Tokio Koho JP*, 190, 974, (1984)[*Chem Abstr* 132067 (1985)].
- 39.-Sadanandam, Y. S.; Shetty, M.M.;Diwan, P. V. *Eur. J. Med. Chem.*(1992) 87-92.
- 40.-Ertan, M.; Balkan, A.; Sarac, S.; Uma, S.;Ruebseman, K.; Renaud, J. *Arzneim- Forsch*, 725, (1991).
- 41.-Snider, B. B.; Shi, Z. J. *J. Org. Chem.*, 58,(1993), 3828–3839.
- 42.-Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc., Trans.* 93,(1908), 598-601.
- 43.-Roger, A. *Organic Reactions*, III, John Wiley and Sons, Inc., New York, 124, (1946).
- 44.-Ott, E, *Liebigs Ann.*, 401,(1913), 159-177.
- 45.-Michael, A., Ross, J.J. *Am. Chem. Soc.* 55,(1933), 3684-3695.
- 46.-Michael, A., Weiner, N. *J. Am. Chem. Soc.* 58,(1936), 999-1004.
- 47.-Davison, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* 70,(1948), 3426-3428.
- 48.-Bigi, F.; carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G., *Tetrahedron Lett.* 42,(2001), 5203-5205.
- 49.-Miri, R.; Javidnia, K.; Sarkarzadeh, H.; Hemmateenejad, B. *Bioorg. Med. Chem.*14, 4842-4849, (2006).
- 50.-Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 74,(1952), 5897-5905.
- 51.-Kaus, G. A.; Krolski, M. E. *J. Org. Chem.* 51, 3347-3350, (1986); Scuster, P.; Polansky, O. E.; Wessely, F. *Monatsch. Chem.* 95,(1964), 53-58.
- 52.-Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon Press: Oxford, Vol. 2,(1992), 341-394.
- 53.-Hedge, J.. A.; Kruse, C. W.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* 26,(1961) 3166-3170.
- 54.-Rao, P. S.; Venkataratnam, R. V. *Indian J. Chem. B* 32,(1993), 484-486.
- 55.-Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* 89,(1989),1617-1661; Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, J. N. A. *J. Org. Chem.* 58,(1993), 1302-1305.
- 56.-West, F. G.; Fisher, P. V.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 115,(1993), 1595-1597; West, F. G.; Amann, C. M.; Fisher, P. V. *Tetrahedron Lett.* 35,(1994), 9653-9656; West, F. G.; Hartke-Karger, C.; Koch, D. J.; Kuehn, C. E.; Arif, A. M. *J. Org. Chem.*
- 57.-Anastas Paul y Warner John, "Green Chemistry: Theory and Practice", Oxford University Press, USA.
- 58.-Varma R.S., *J. Green Chem.*, 1,(1999), 43-55.
- 59.-Mason T.J., *Chem. Soc. Rev.*, 26,(1997),443-451.
- 60.-Morcillo R.J., *Espectroscopía Infrarroja*. Organización de los Estados Unidos Americanos, Washington, U.S.A.,(1974).
- 61.-Noguez O., *Int..J.Mol.Sci.*,12,(2011), 2641-2649.
- 62.-Adib,M.; Ghanbar, K.; Mostofi,M.;Ganjali,M.R.*Molecules*,11,(2006), 649-654.

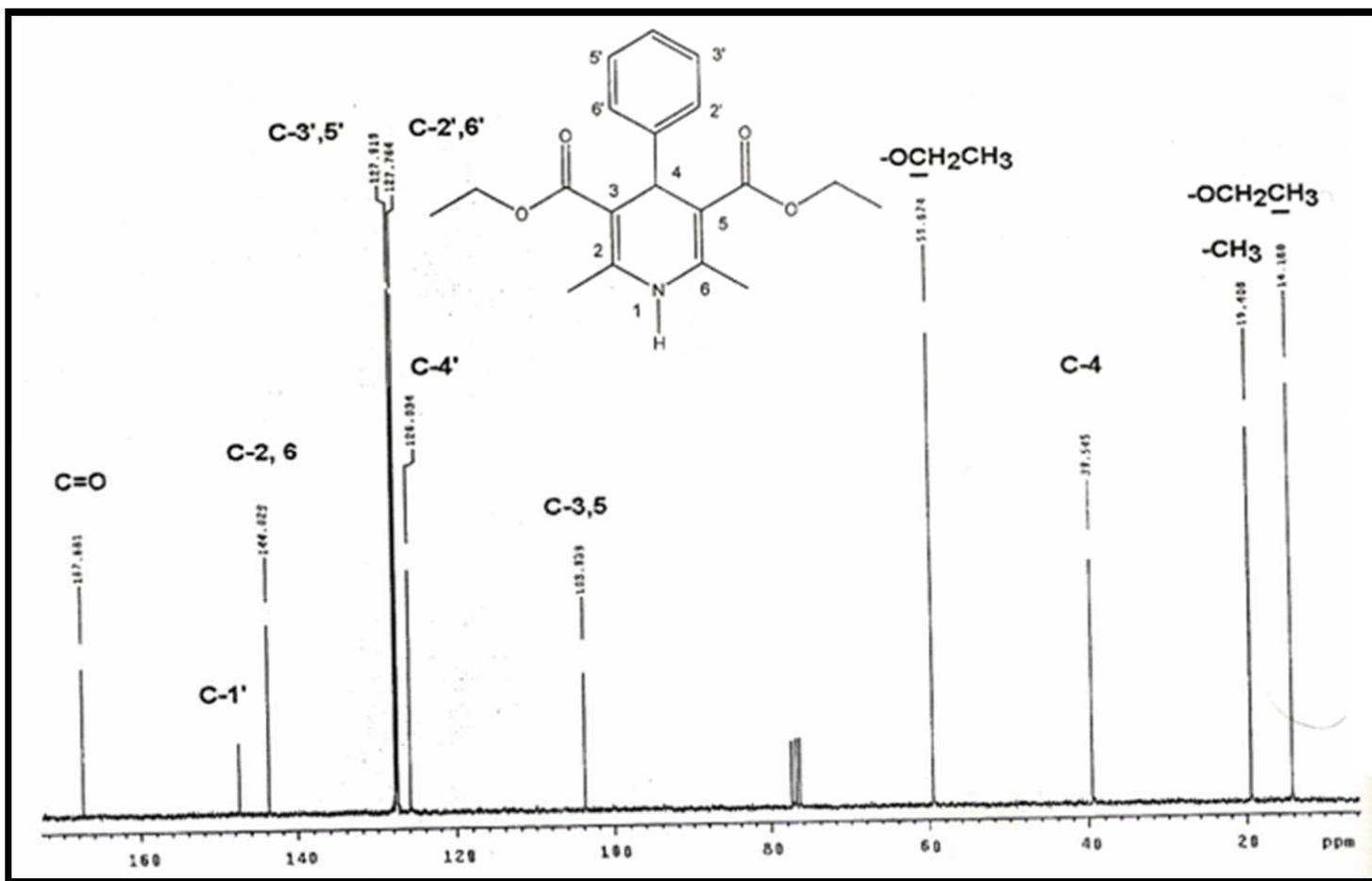
- 63.**-Miranda R.; Noguez O.; "Irradiación infrarroja: una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la química verde", Edu. química, Octubre 2009.
- 64.**-a) Loev, B.; Snaeder, K.M. *J. Org. Chem.* 30, (1965), 1914-1916.
b) Kidwai, M.; Saxena, S.; Mohan, R.; Venkataraman, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (2002), 1845-1846.
- 65.**-Noguez O., *Int. J. Mol. Sci.*, 12, (2011), 2641-2649.
- 66.**-Adib, M.; Ghanbar, K.; Mostofi, M.; Ganjali, M.R. *Molecules*, 11, (2006) 649-654.

ANEXO 1
**“PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA
PREPARACIÓN DE ÁCIDO DE MELDRUM”**

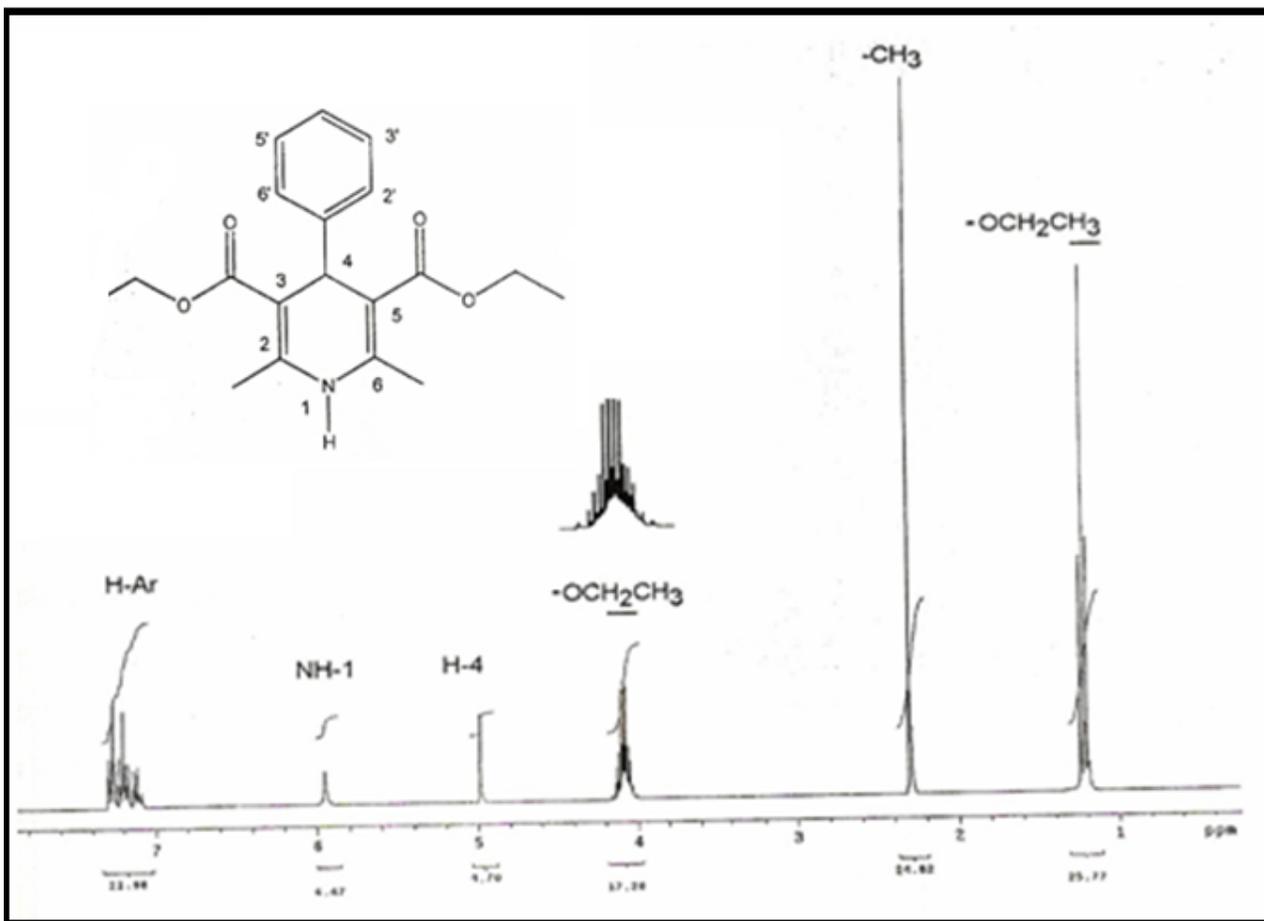
Procedimiento general para la preparación del ácido de Meldrum

- Pesar 30 g de ácido malónico en un matraz de bola de 150 mL.
- Agregar al ácido malónico 31 mL de anhídrido acético y agitar con varilla de vidrio.
- Agregar gota a gota 1 mL de ácido sulfúrico.
- Agregar 26 mL de acetona, agitar suavemente hasta obtener una solución homogénea.
- Colocar el matraz de bola en baño de hielo y guardar en el congelador durante 24 horas.
- Después lavar el precipitado obtenido (ácido de Meldrum) con agua destilada hasta eliminar el olor a ácido acético.
- Dejar secar en estufa por aproximadamente 5 minutos.
- Identificar el ácido de Meldrum obtenido mediante punto de fusión (97°C)
- Guardar en refrigeración muy bien tapado hasta el momento de su uso.

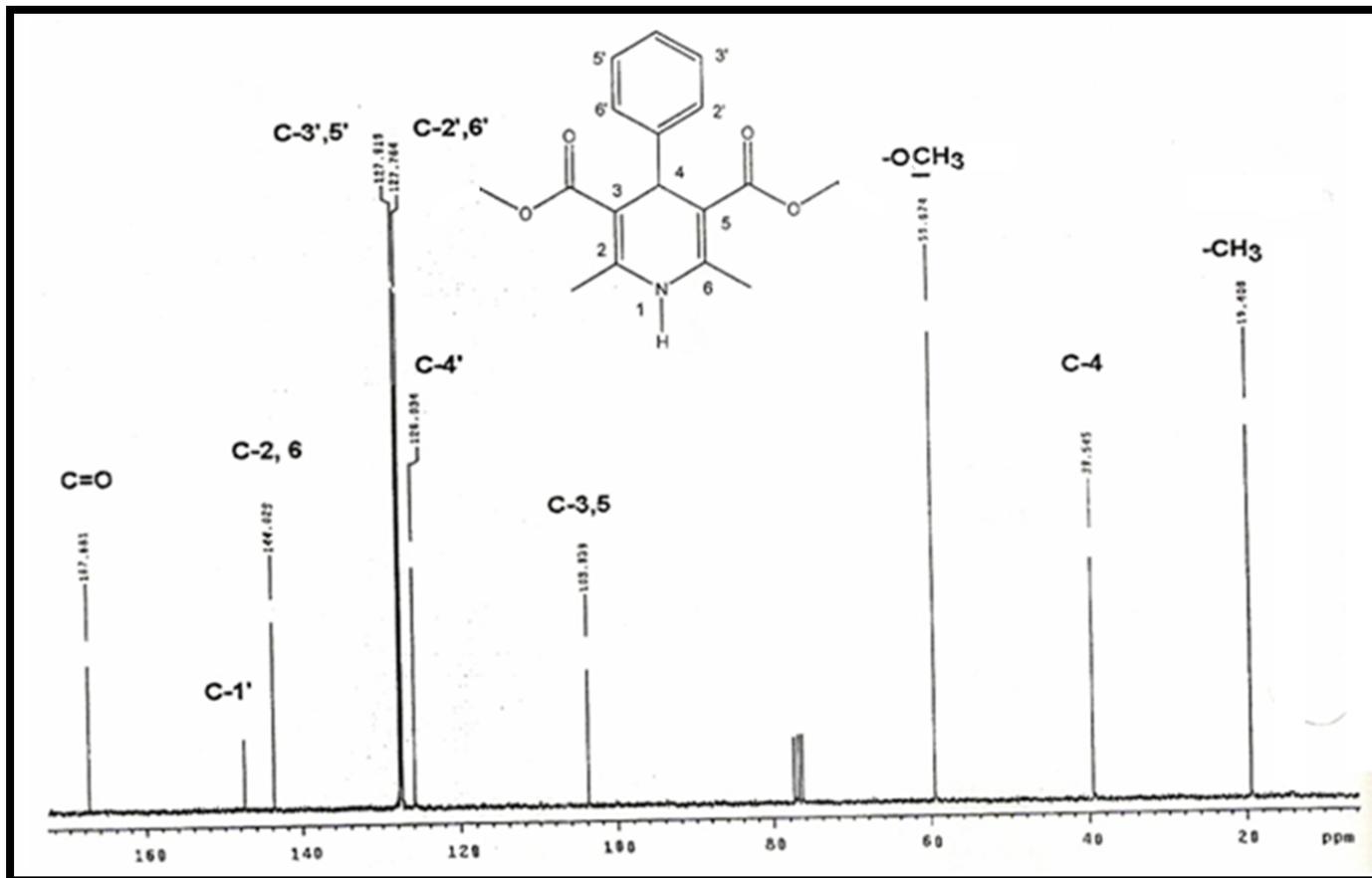
ANEXO 2
“ESPECTROS DE RMN ^1H Y ^{13}C
CORRESPONDIENTES A LOS
COMPUESTOS OBTENIDOS 7A-7H”



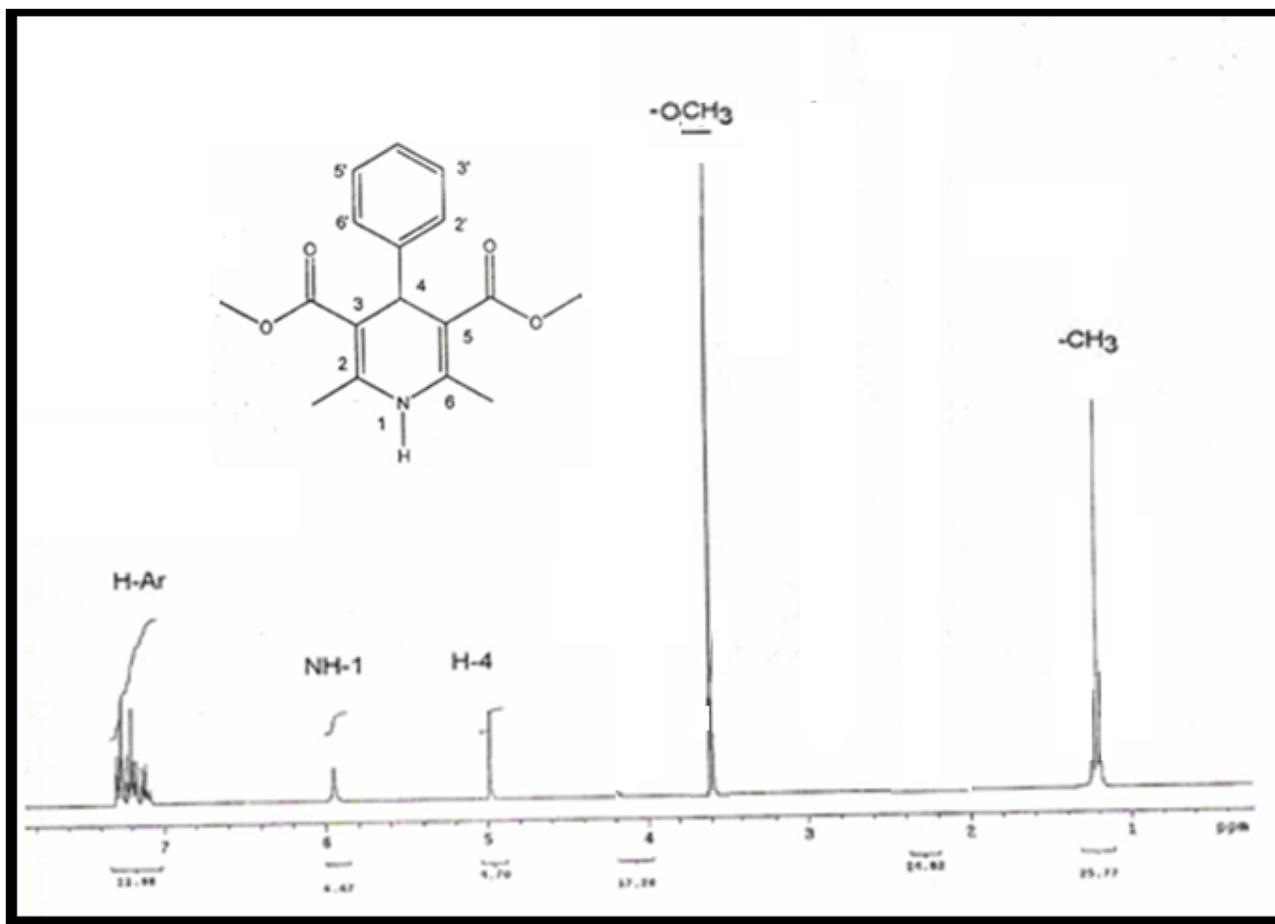
ESPECTRO 1. ESPECTRO DE RMN ^{13}C DEL COMPUESTO 7A



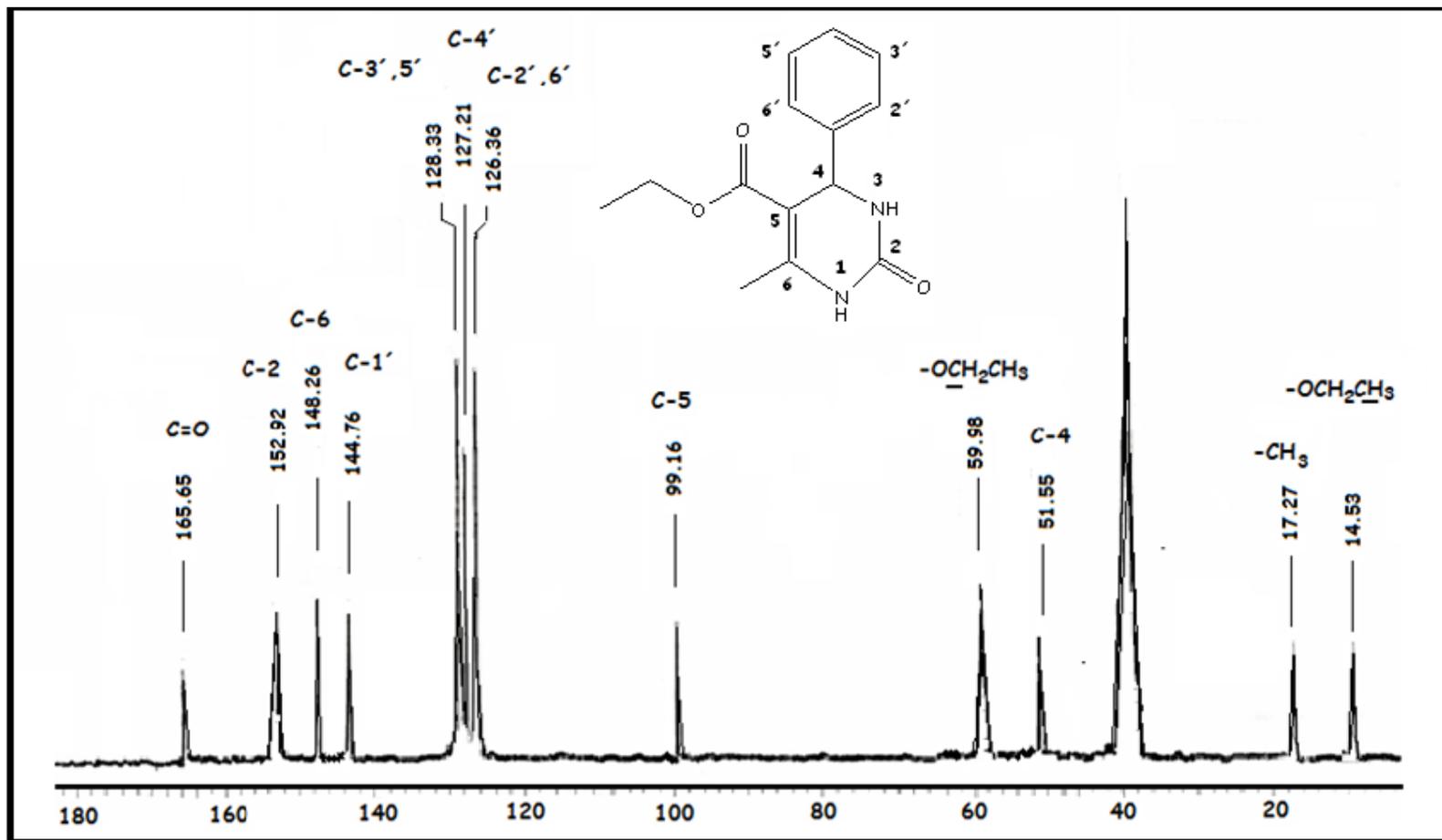
ESPECTRO 2. ESPECTRO DE RMN ^1H DEL COMPUESTO 7A



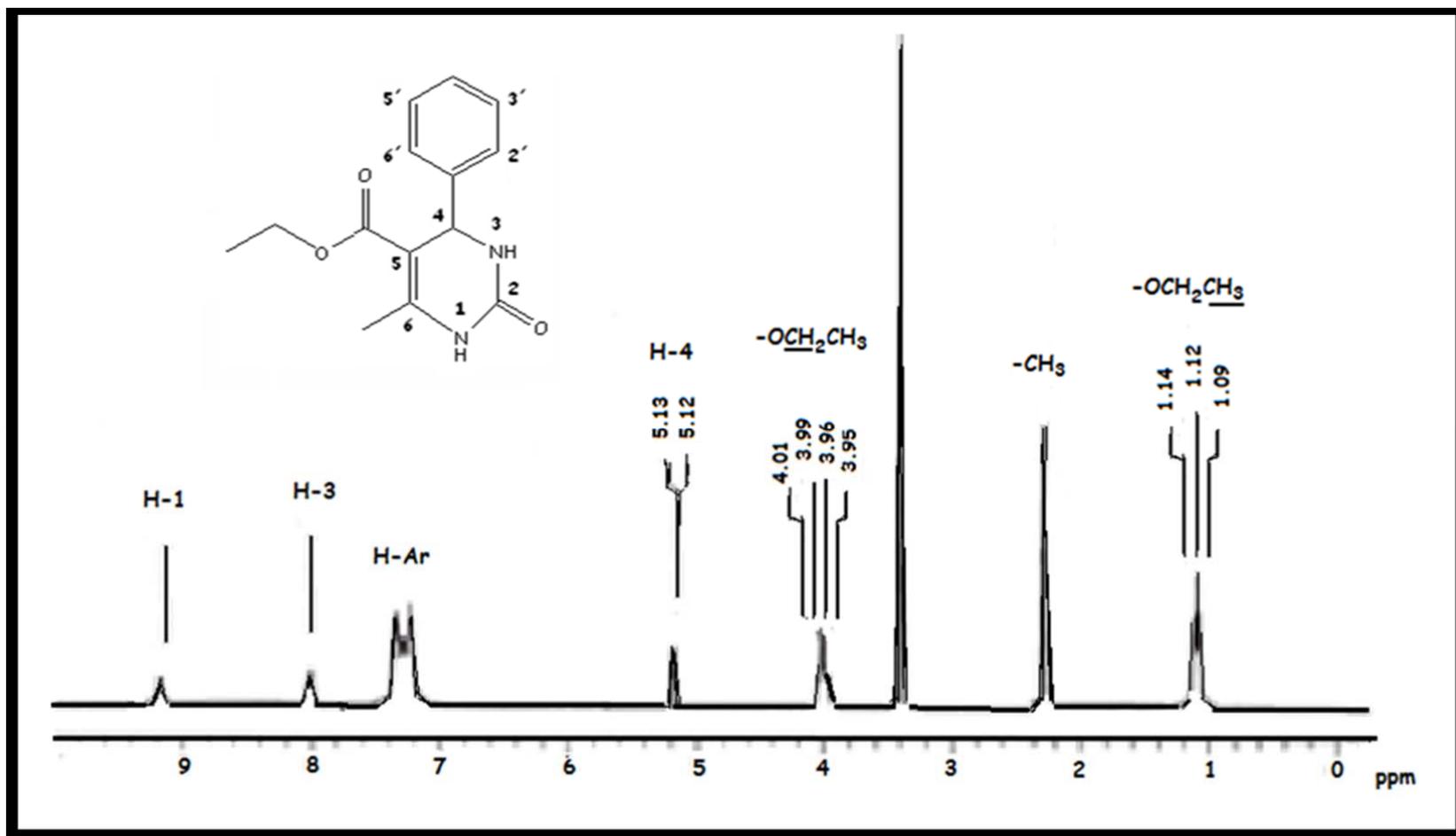
ESPECTRO 3. ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DEL COMPUESTO 7B



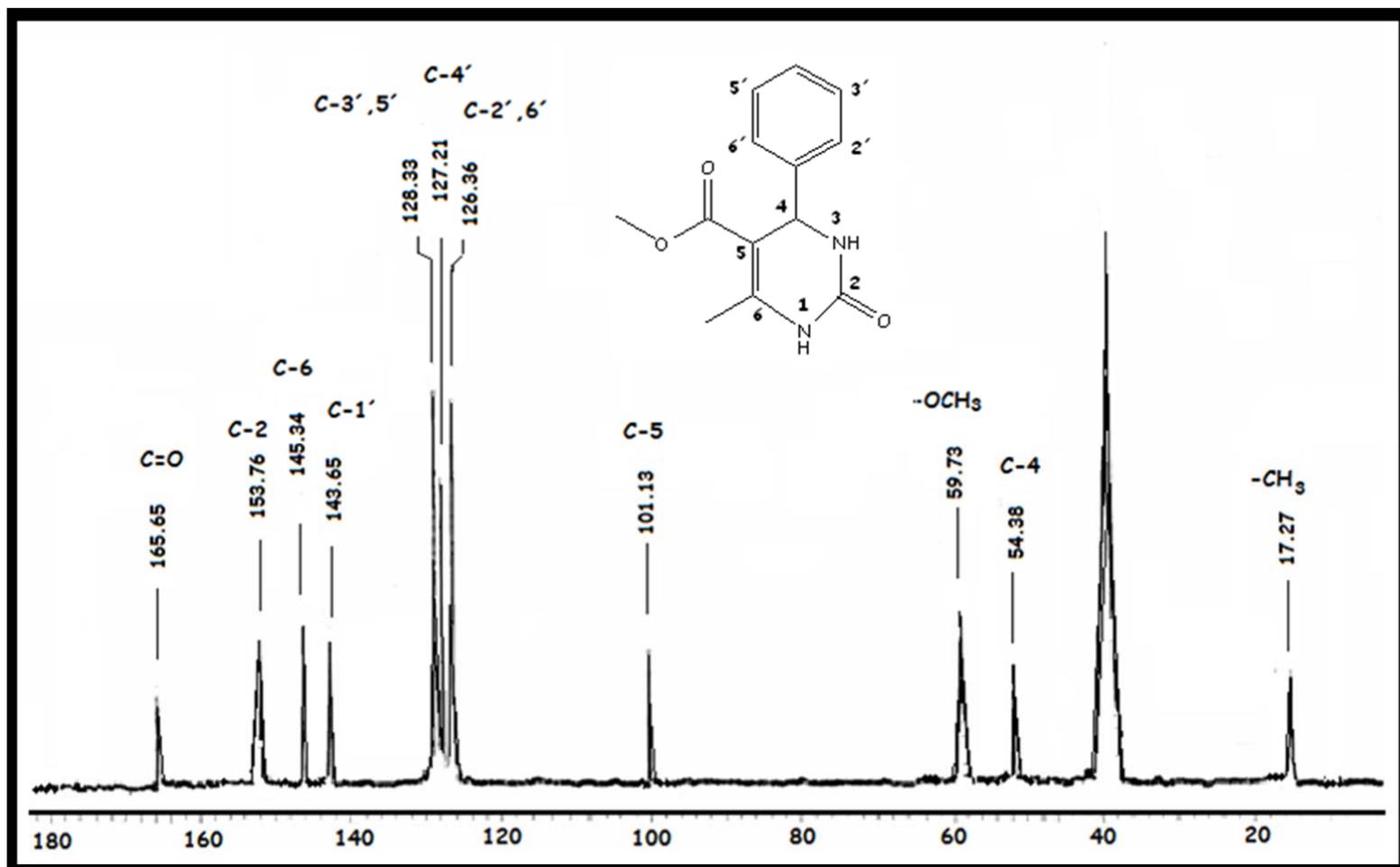
ESPECTRO 4. ESPECTRO DE RMN DE ^1H DEL COMPUESTO 7B



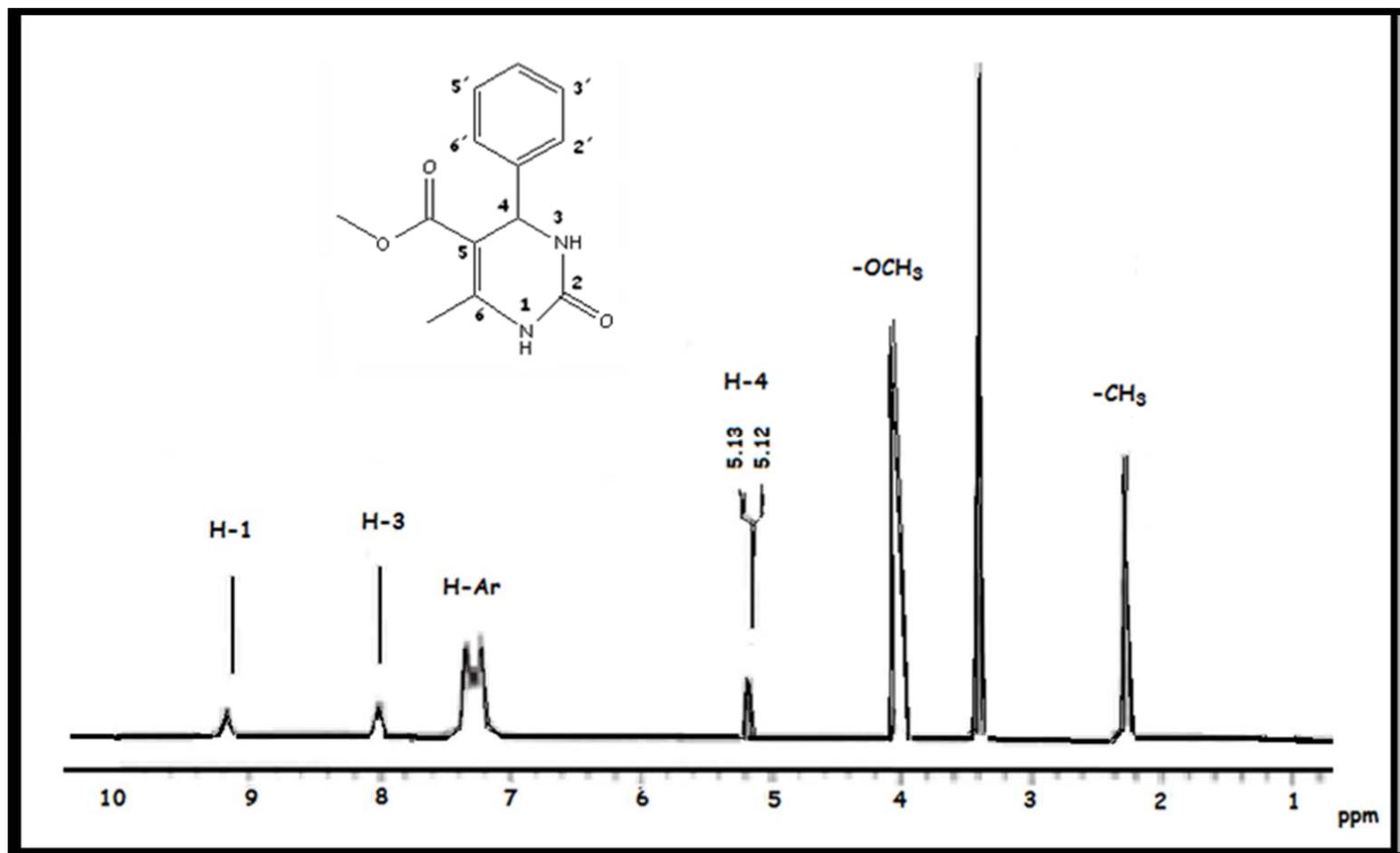
ESPECTRO 5. ESPECTO DE RMN ^{13}C DEL COMPUESTO 7C



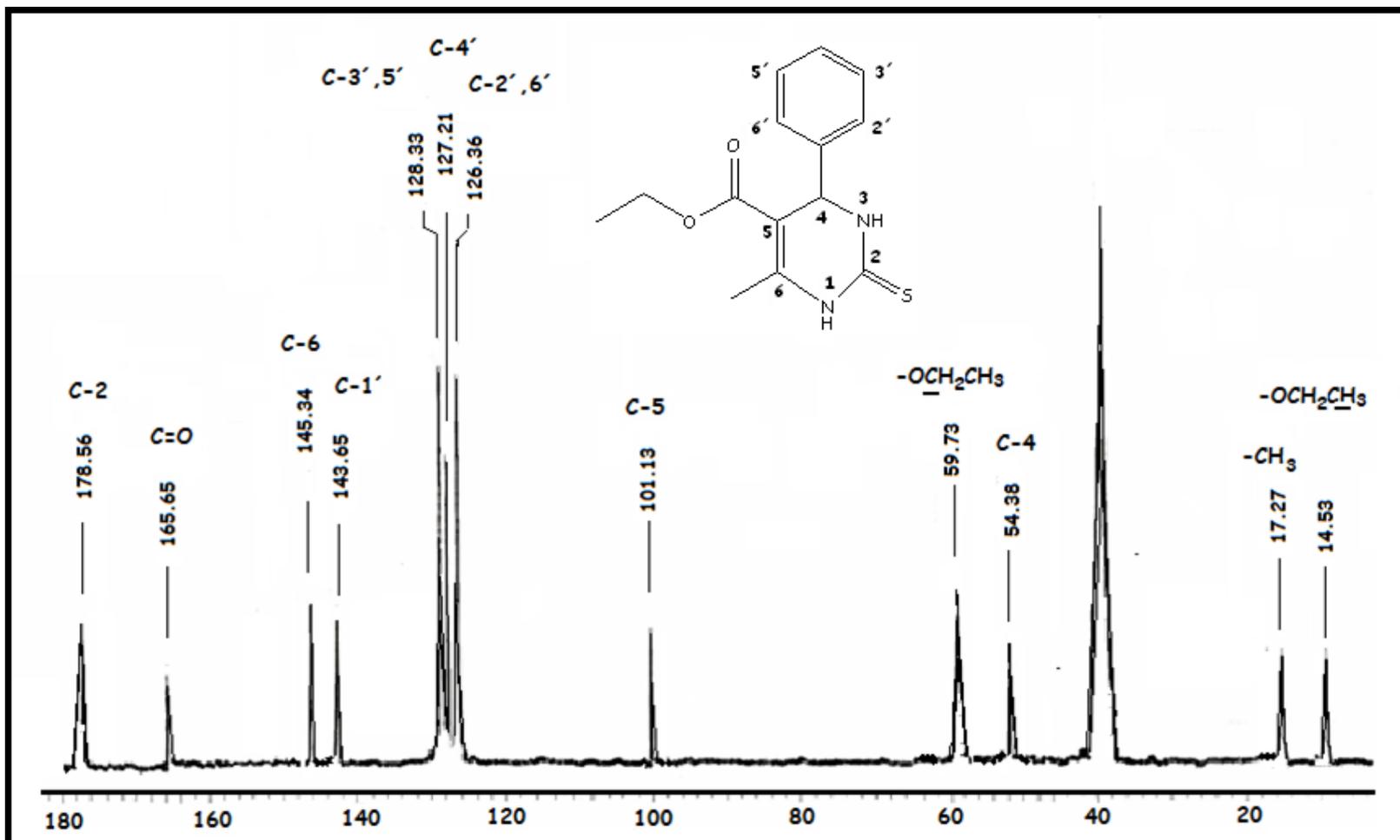
ESPECTRO 6. ESPECTRO DE RMN ¹H DEL COMPUESTO 7C



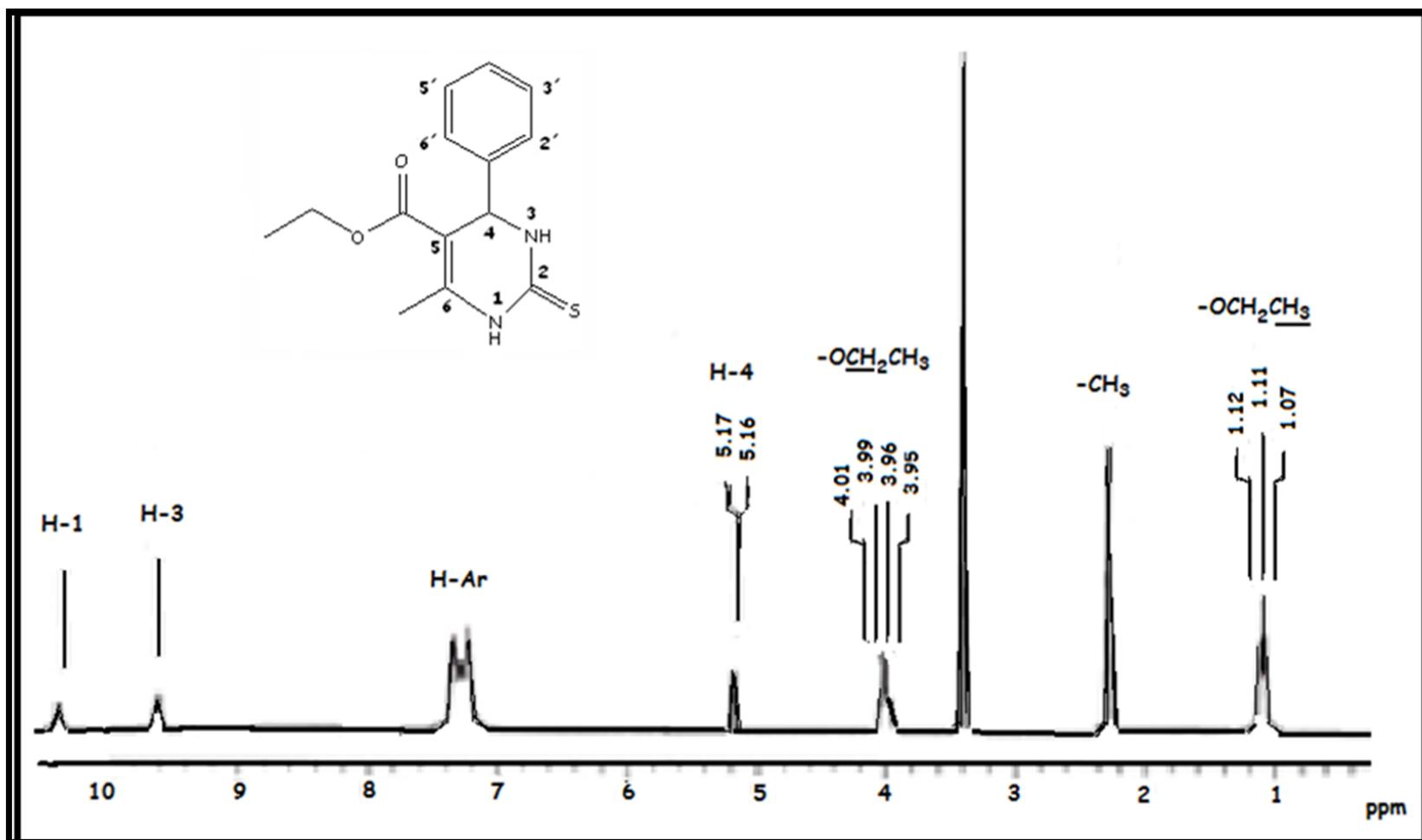
ESPECTRO 7. ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DEL COMPUESTO 7D



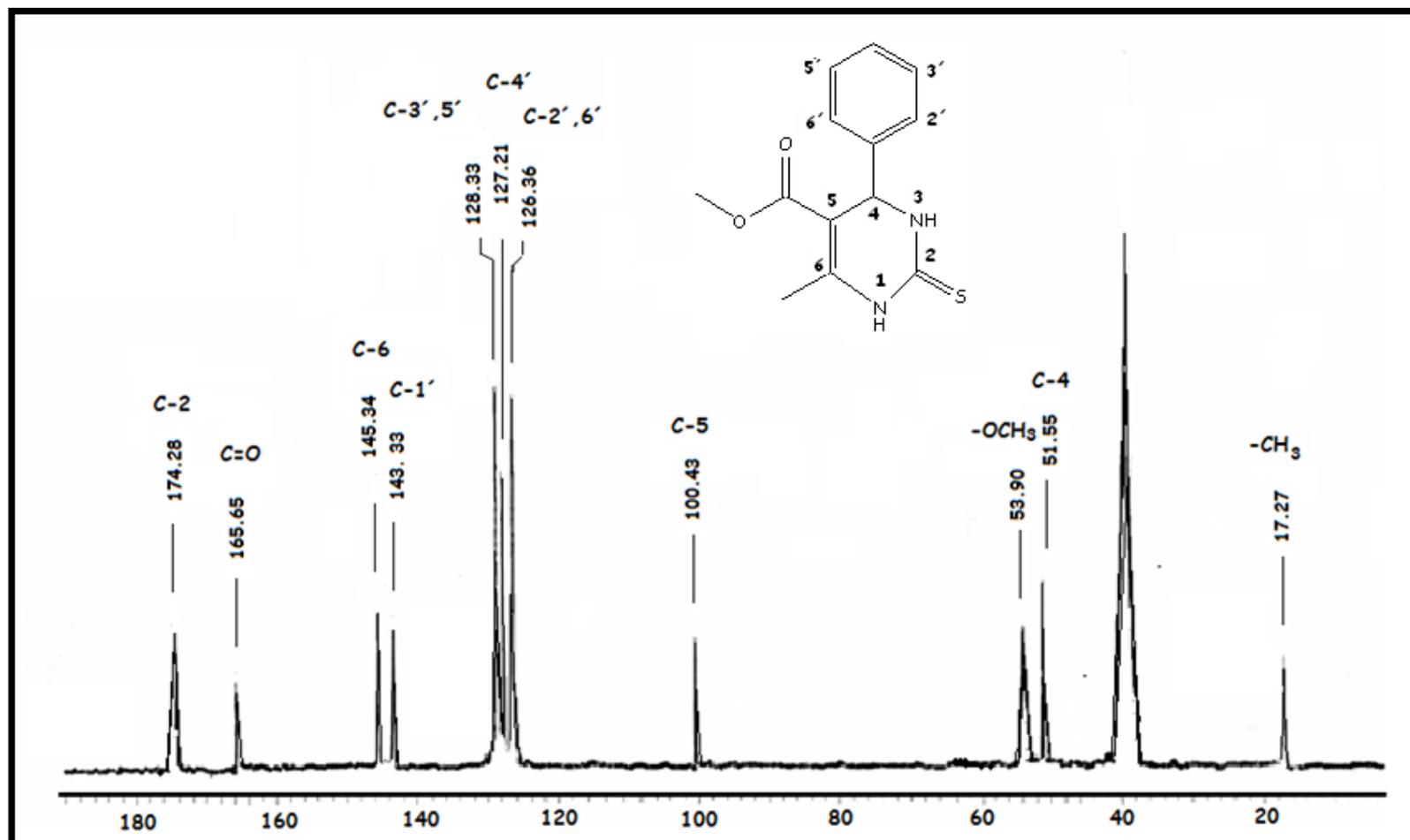
ESPECTRO 8. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DEL COMPUESTO 7D



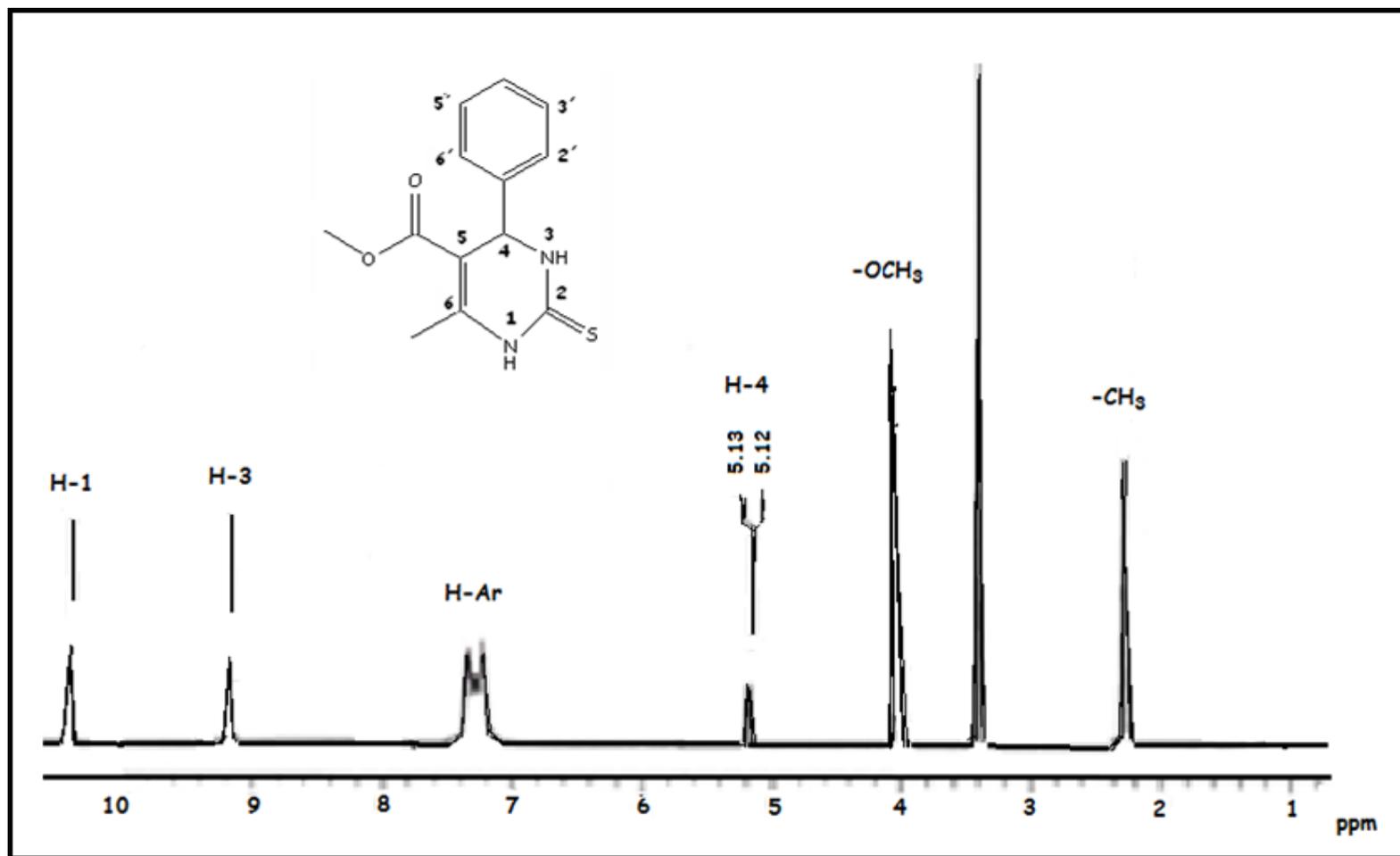
ESPECTRO 9. ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DEL COMPUESTO 7E



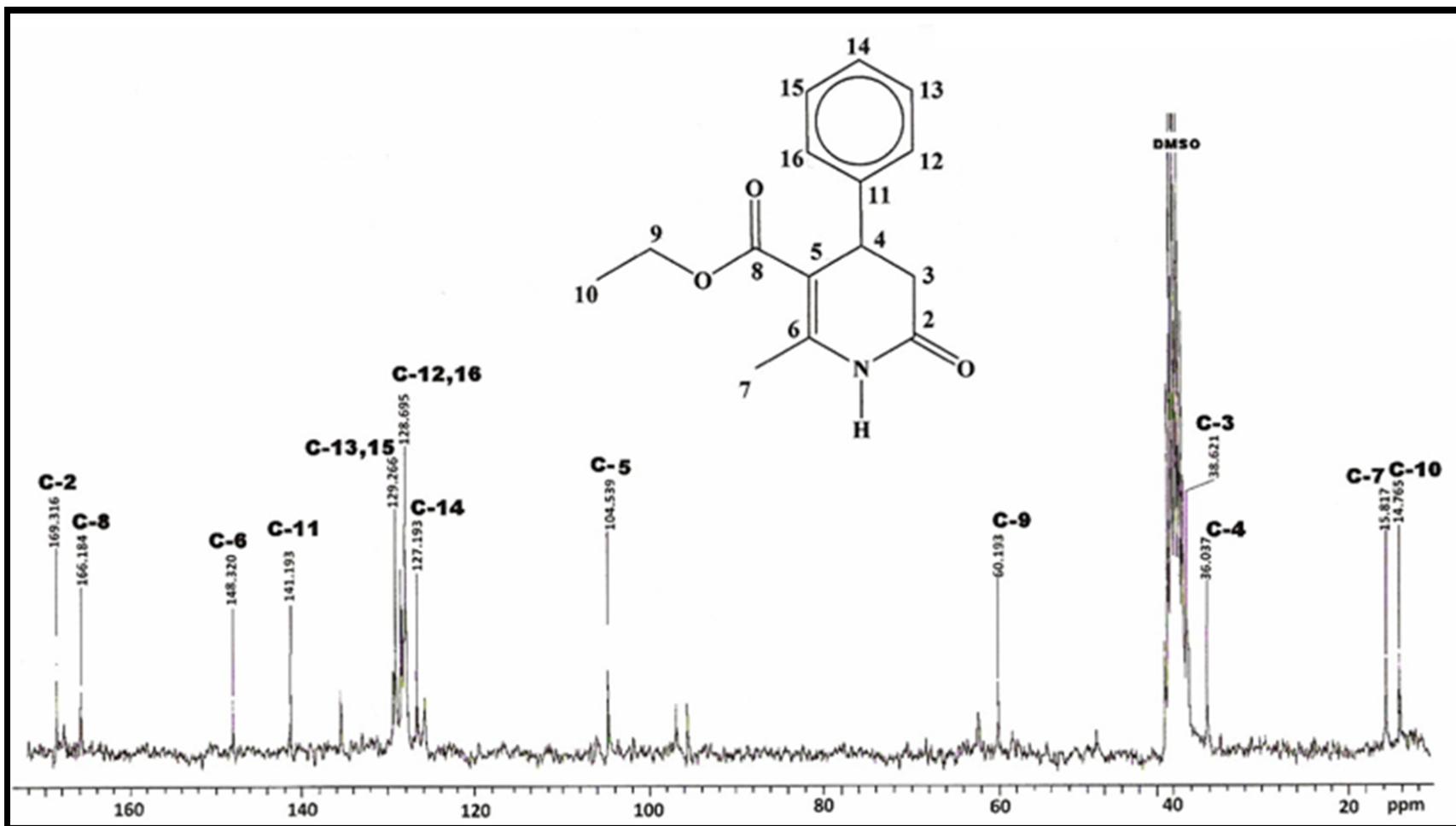
ESPECTRO 10. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DEL COMPUESTO 7E



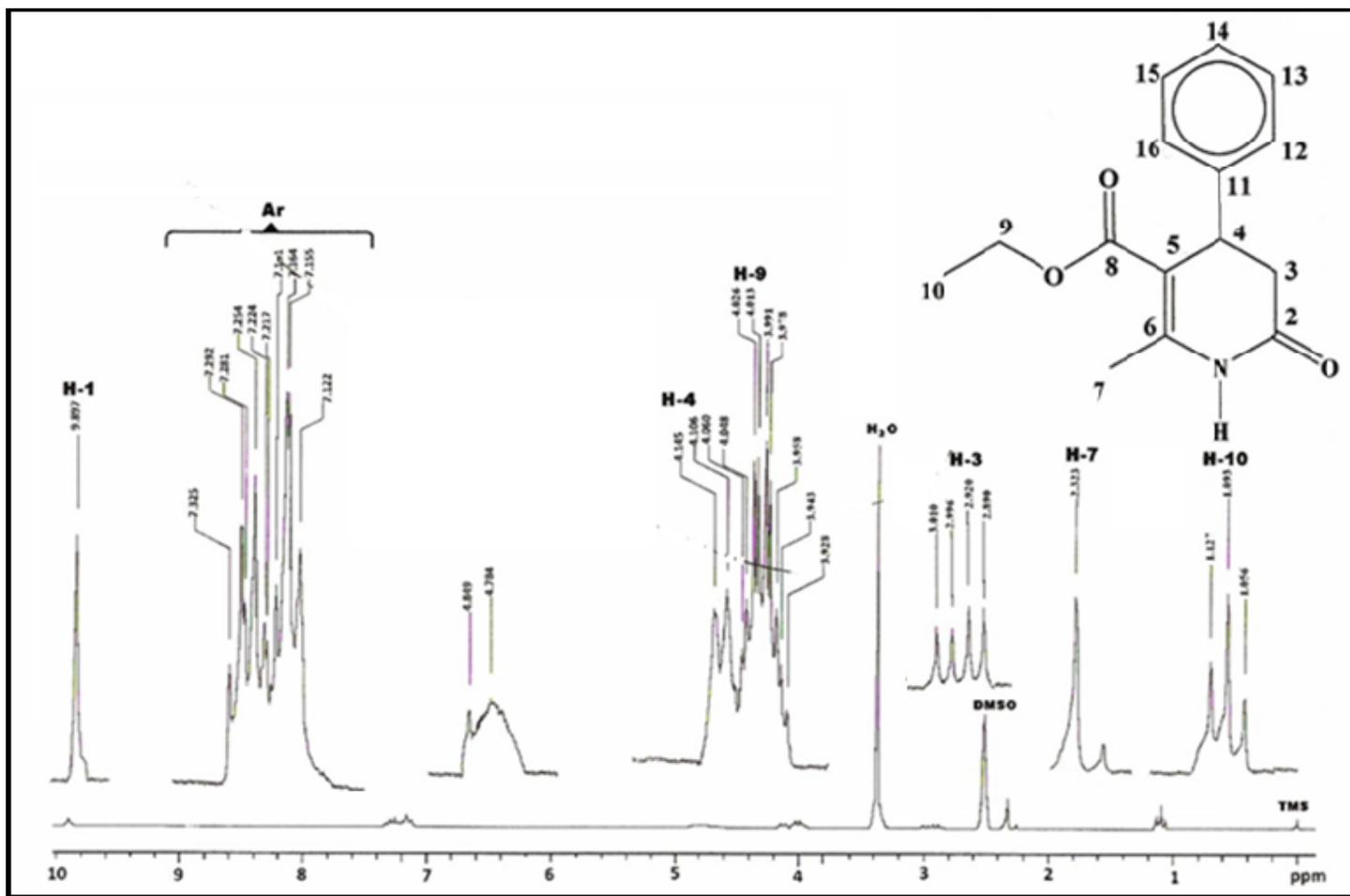
ESPECTRO 11. ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DEL COMPUESTO 7F



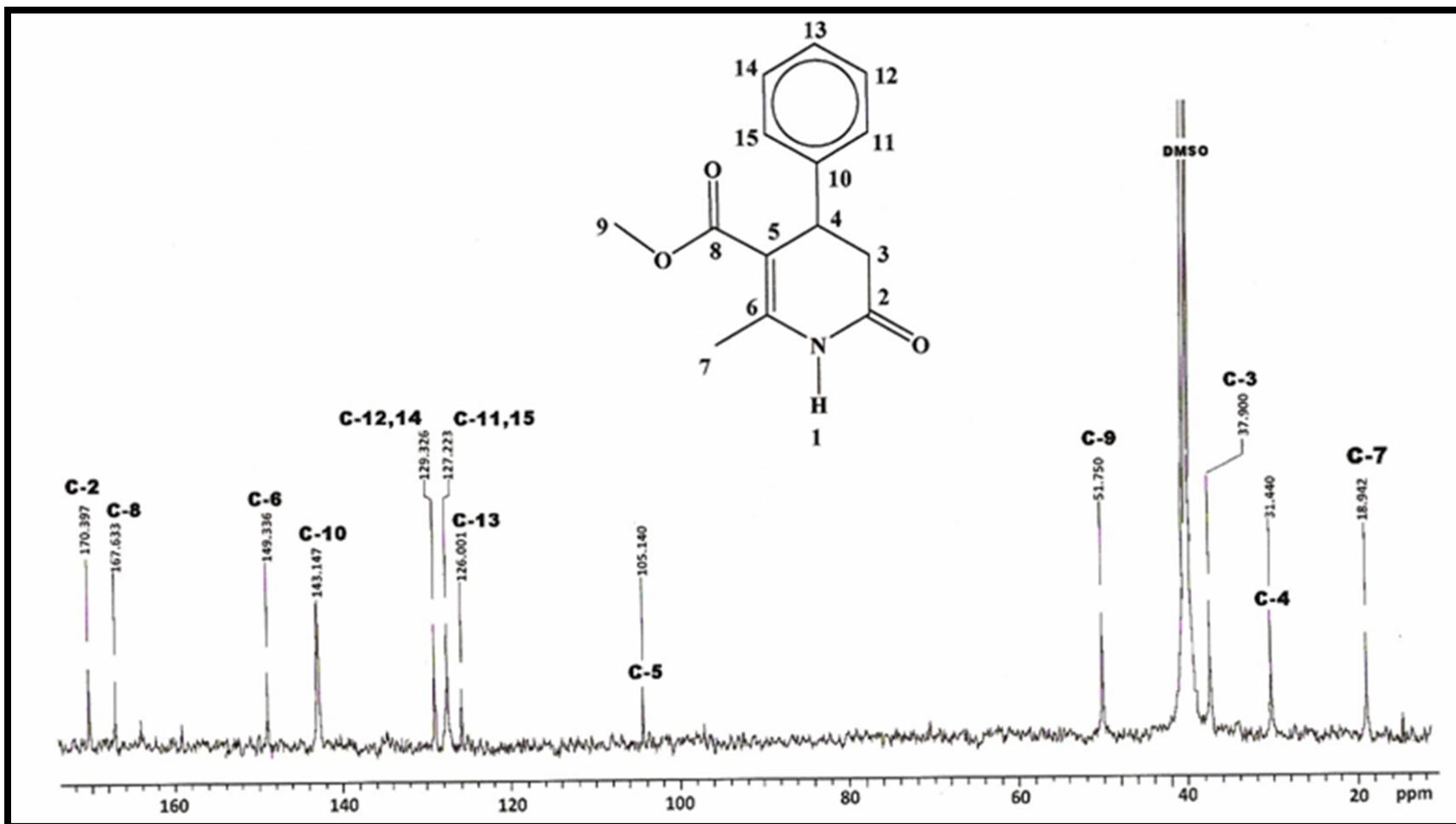
ESPECTRO 12. ESPECTRO DE RMNDE 1H DEL COMPUESTO 7F



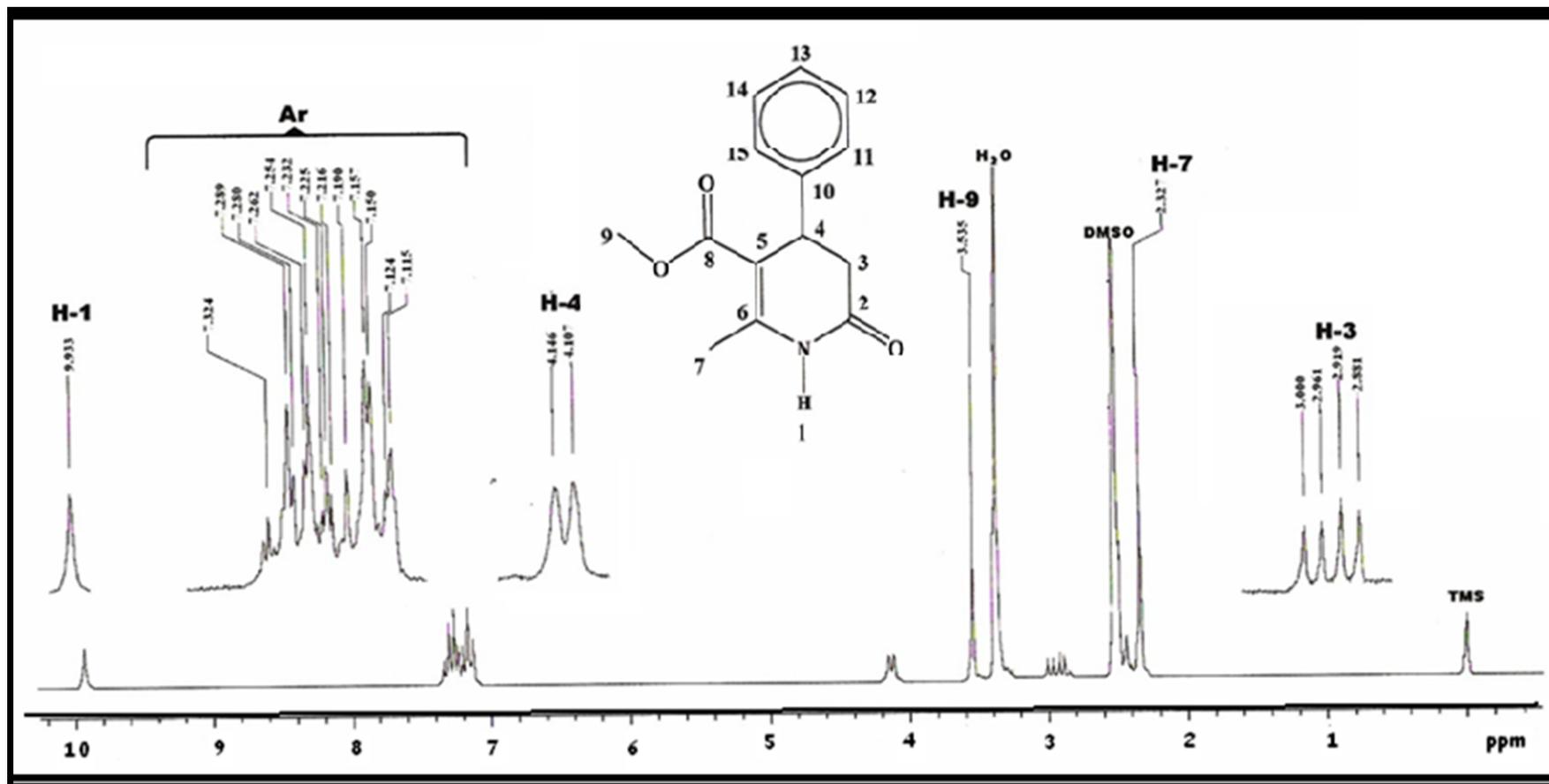
ESPECTRO 13. ESPECTRO DE RMN ¹³C DEL COMPUESTO 7G



ESPECTRO 14. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DEL COMPUESTO 7G

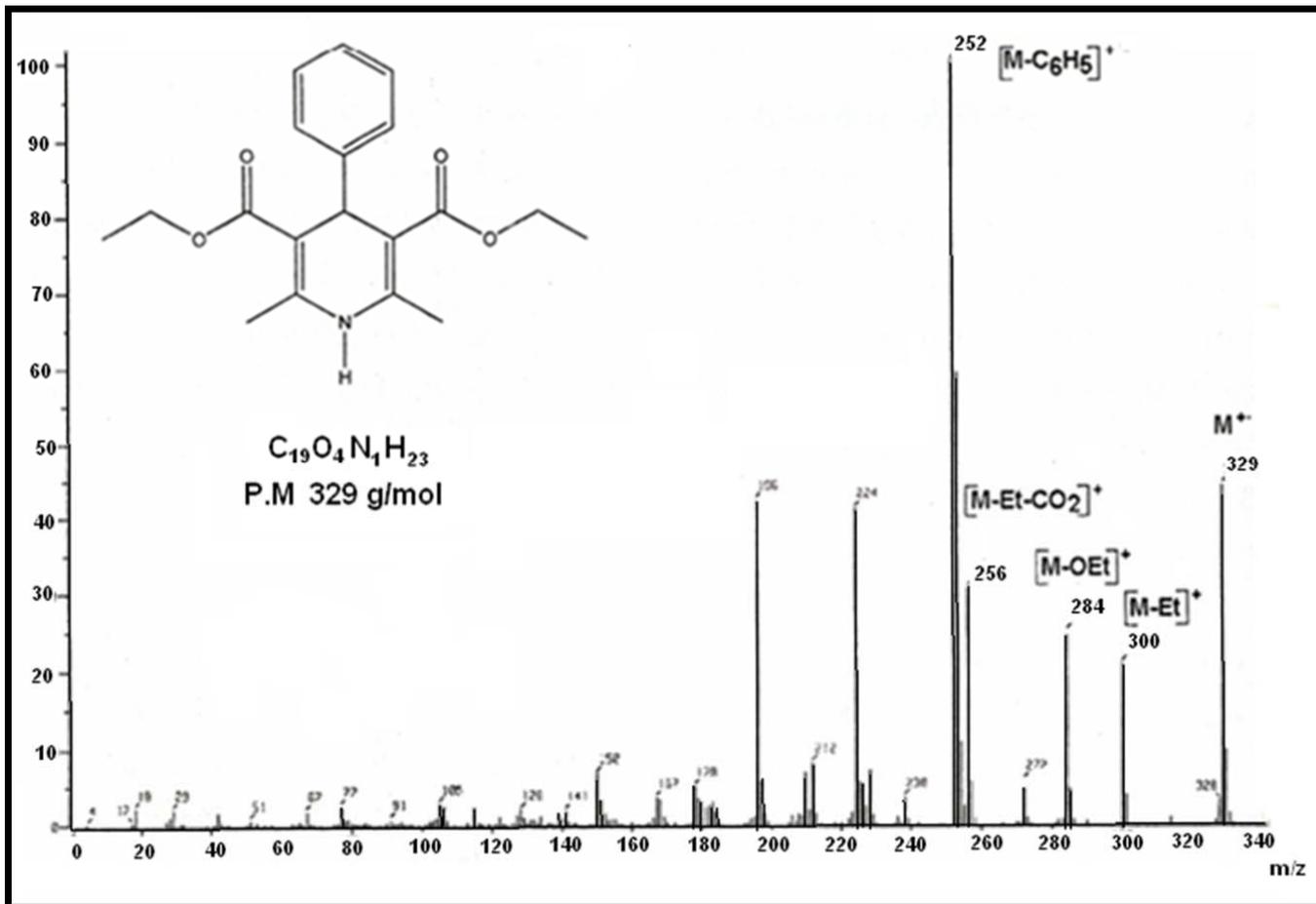


ESPECTRO 15. ESPECTO DE RMN DE ¹³C DEL COMPUESTO 7H

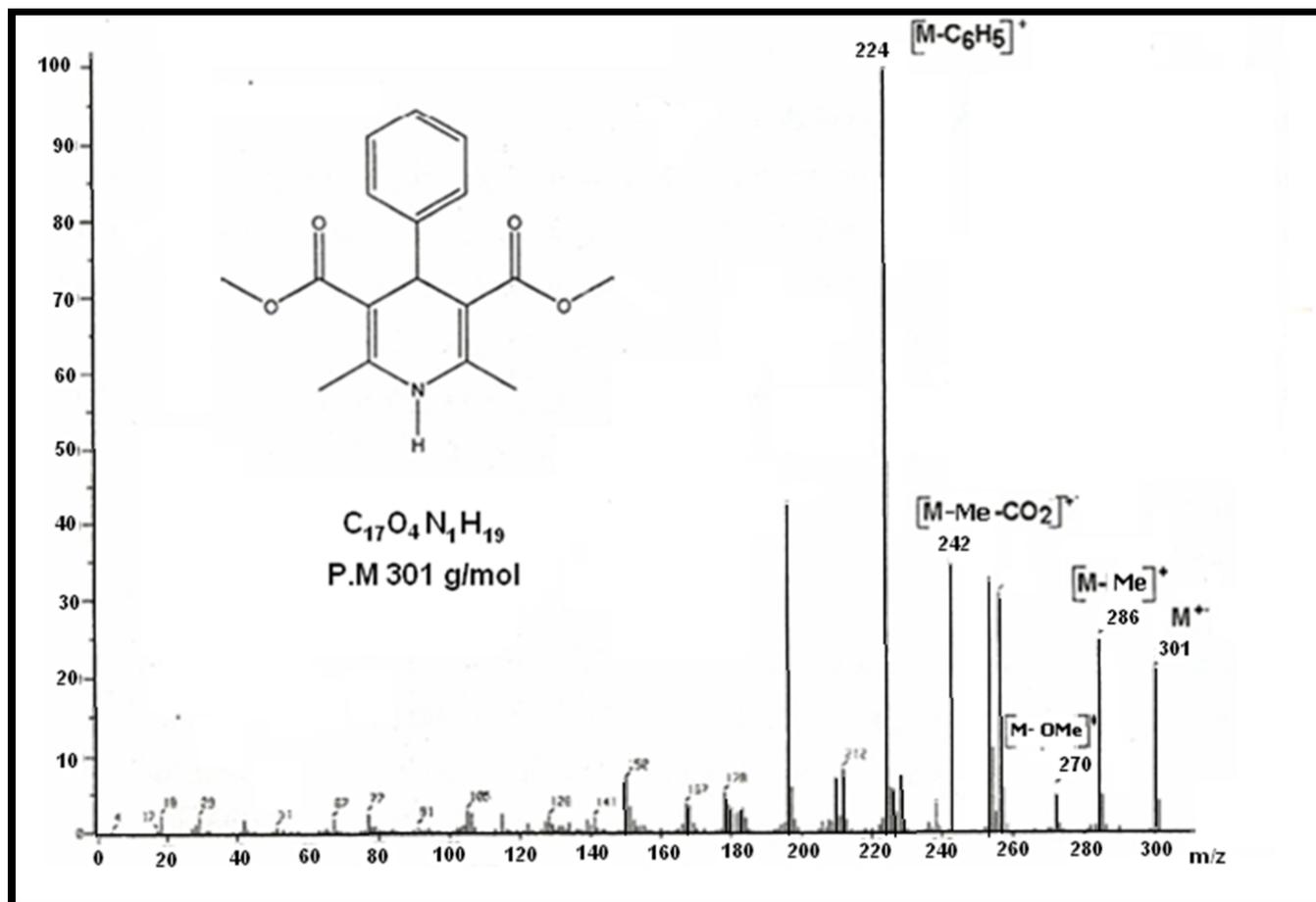


ESPECTRO 16. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DEL COMPUESTO 7H

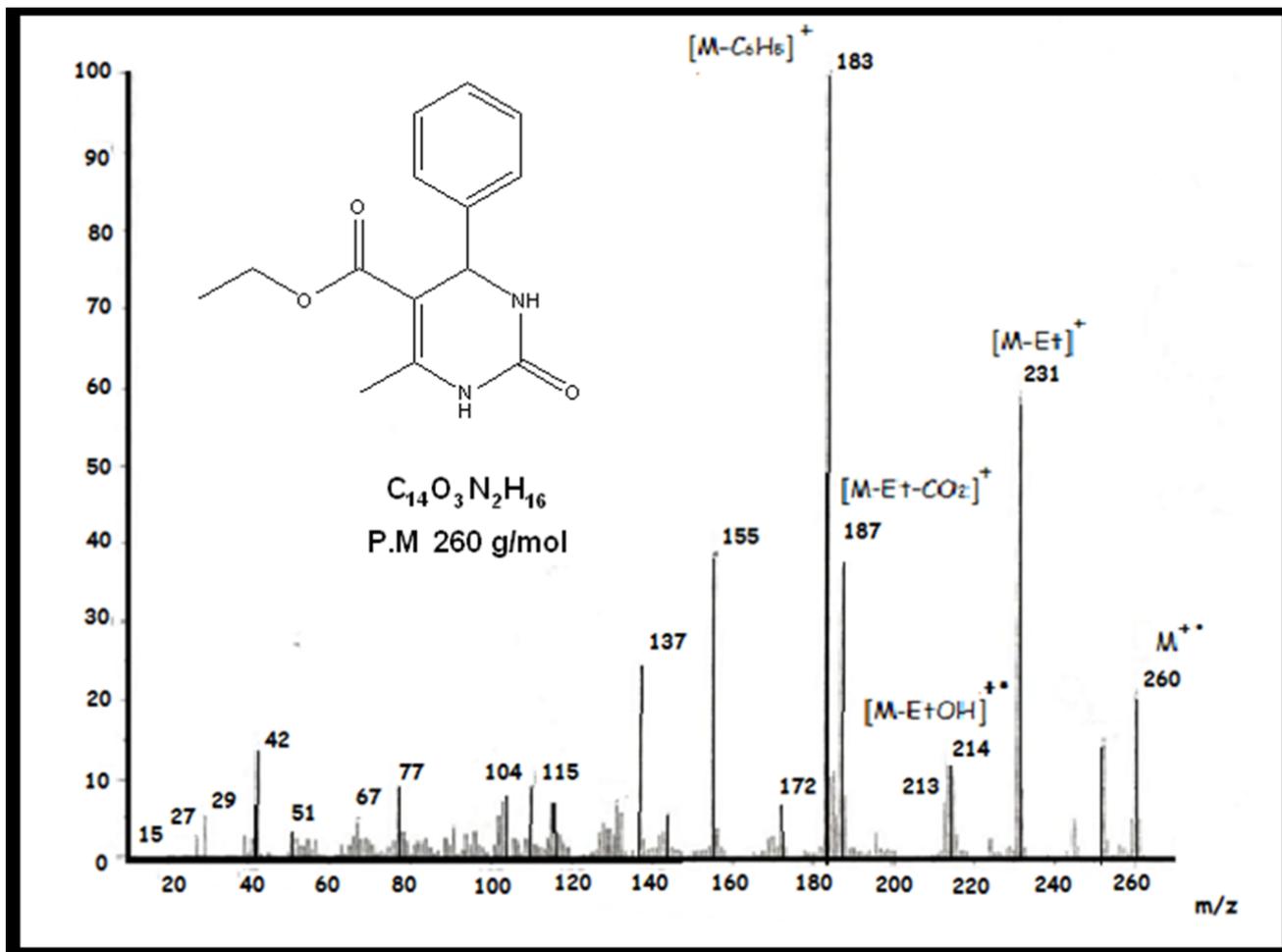
ANEXO 3
“ESPECTROS DE MASAS
CORRESPONDIENTES DE LOS
COMPUESTOS DEL 7A-7H”



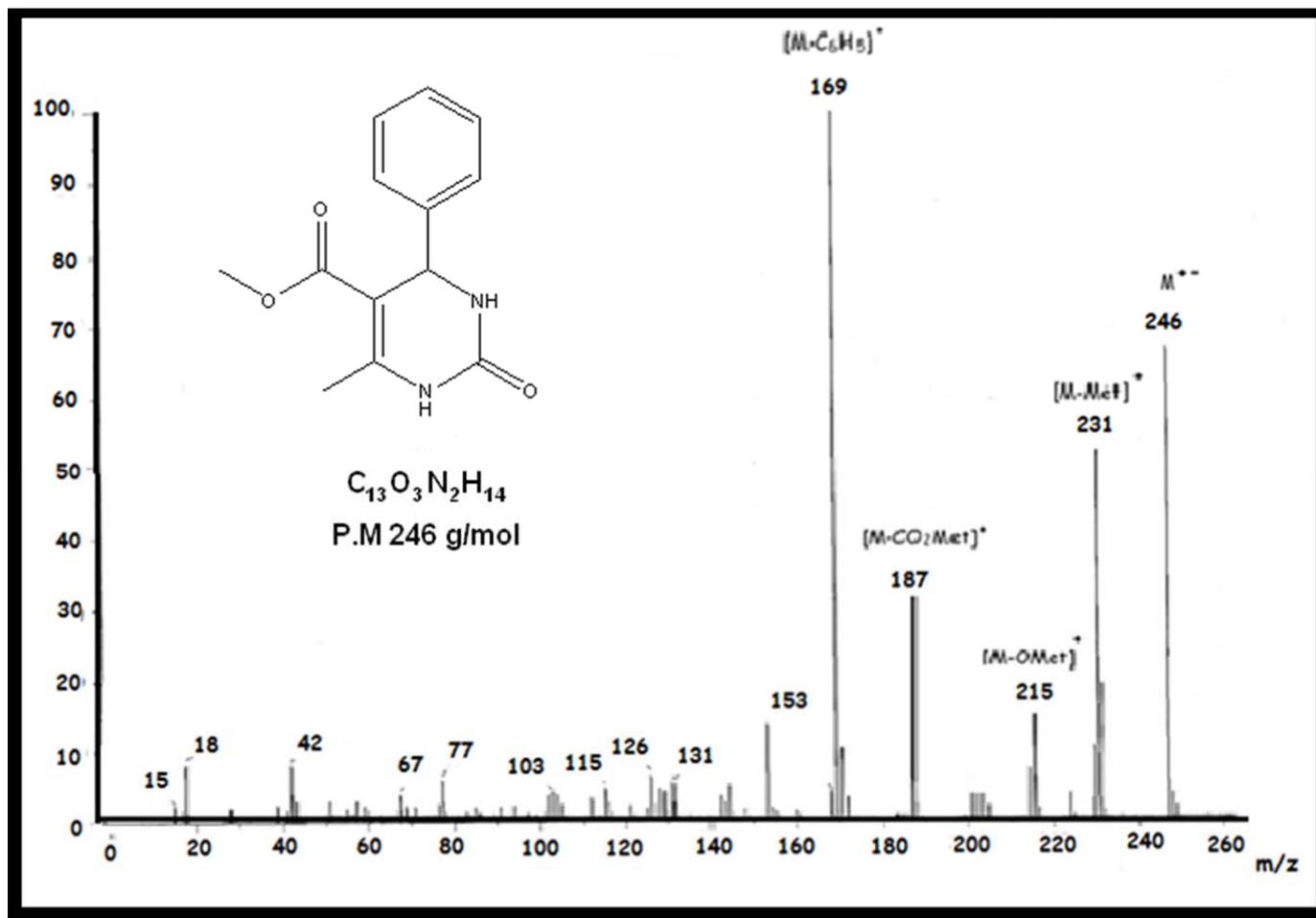
ESPECTRO 17. EMIE DEL COMPUESTO 7A



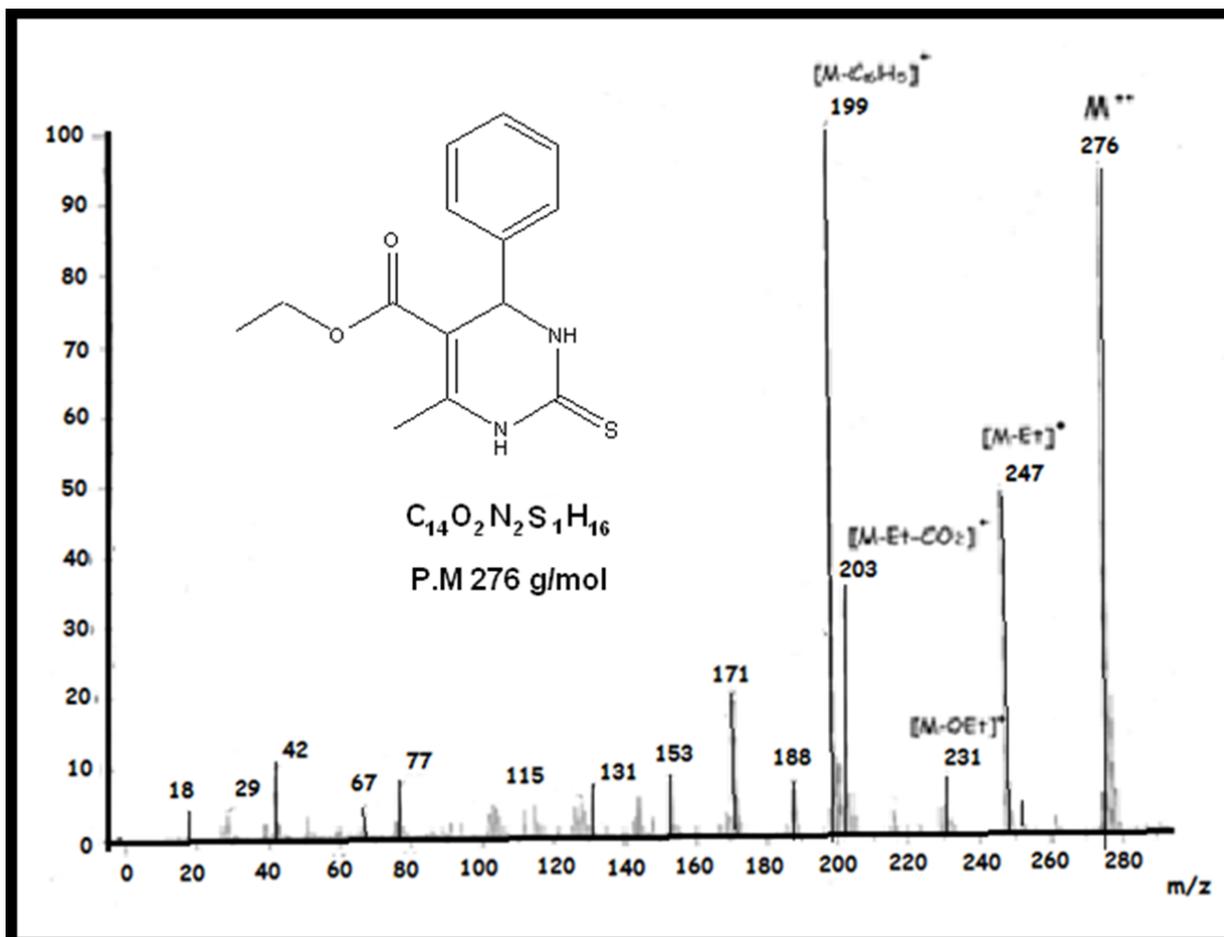
ESPECTRO 18. EMIE DEL COMPUESTO 7B



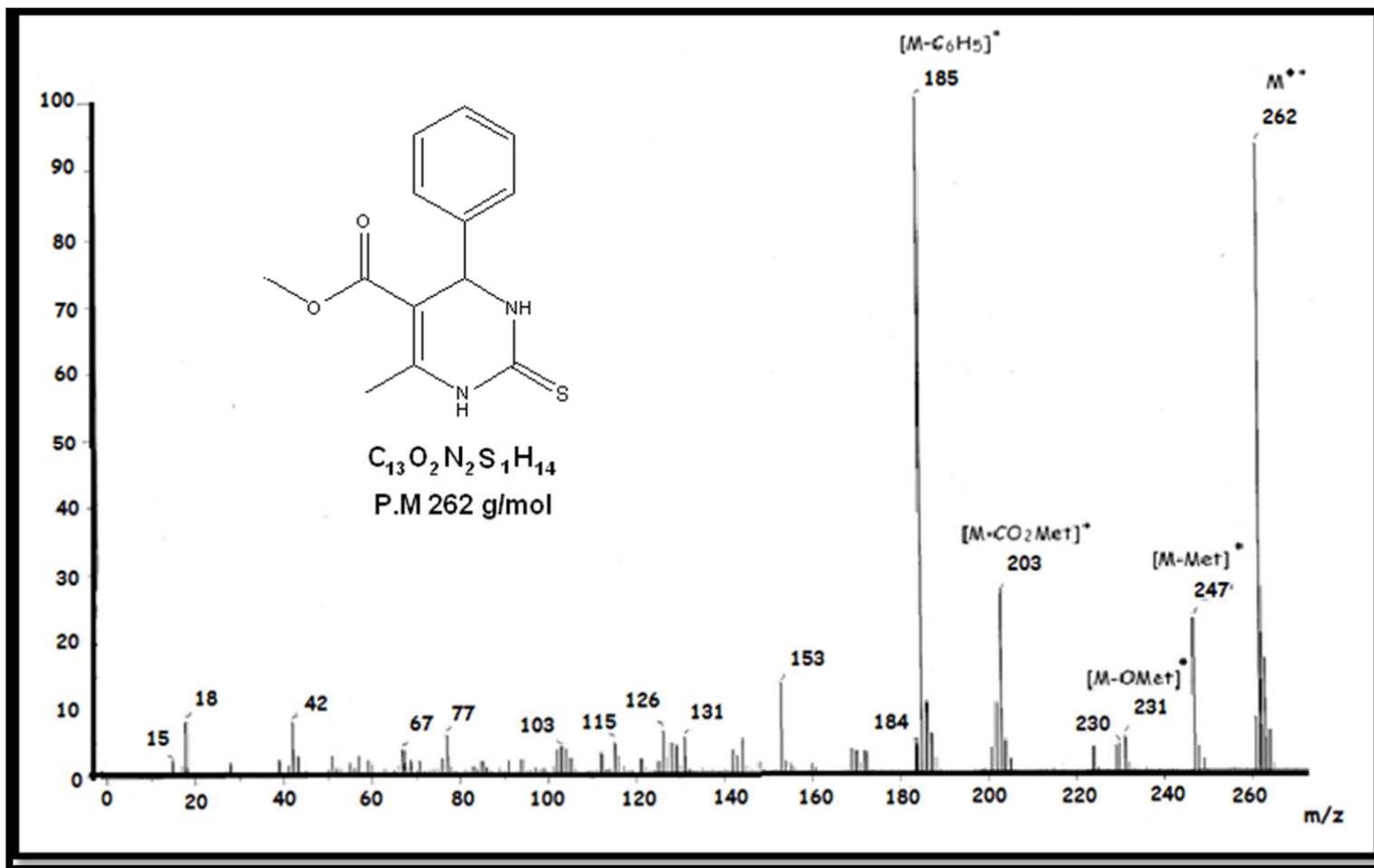
ESPECTRO 19. EMIE DEL COMPUESTO 7C



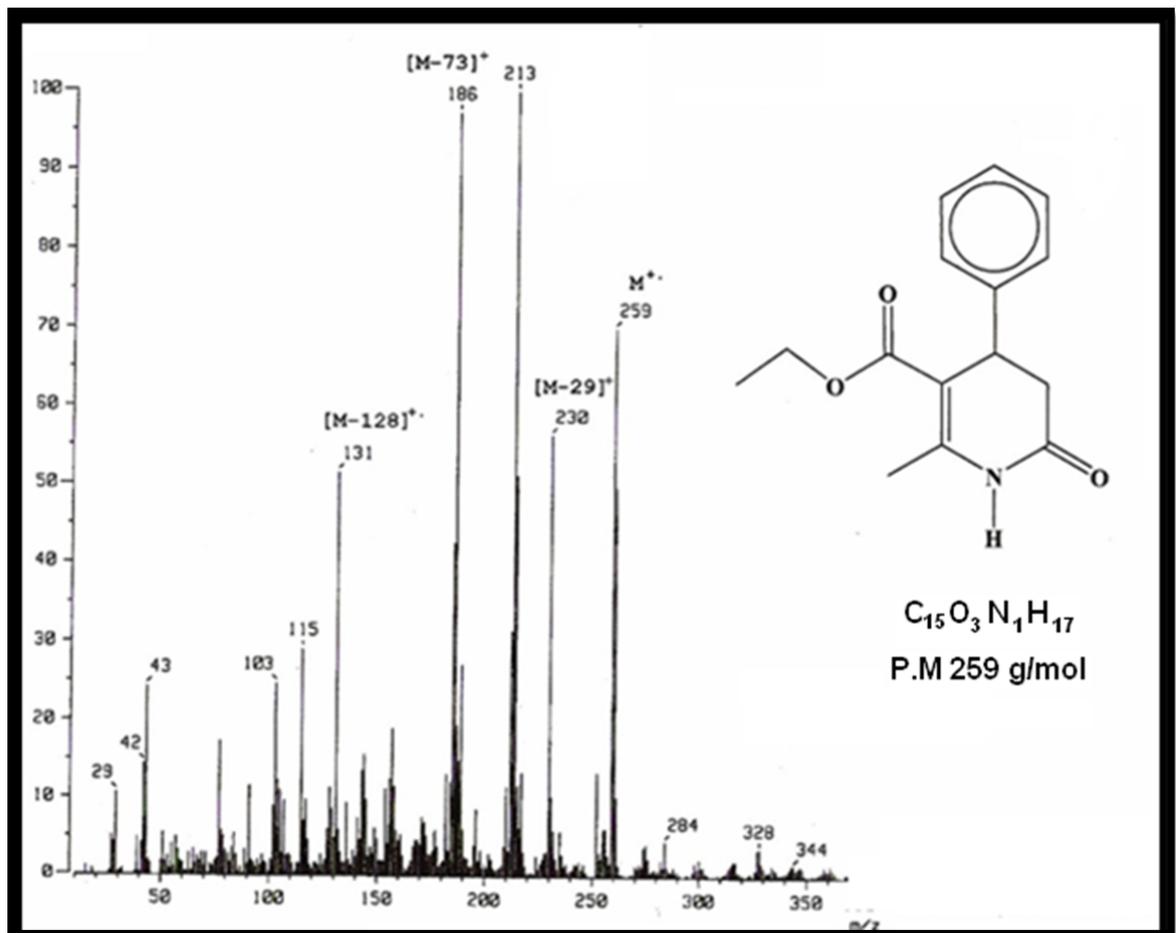
ESPECTRO 20. EMIE DEL COMPUESTO 7D



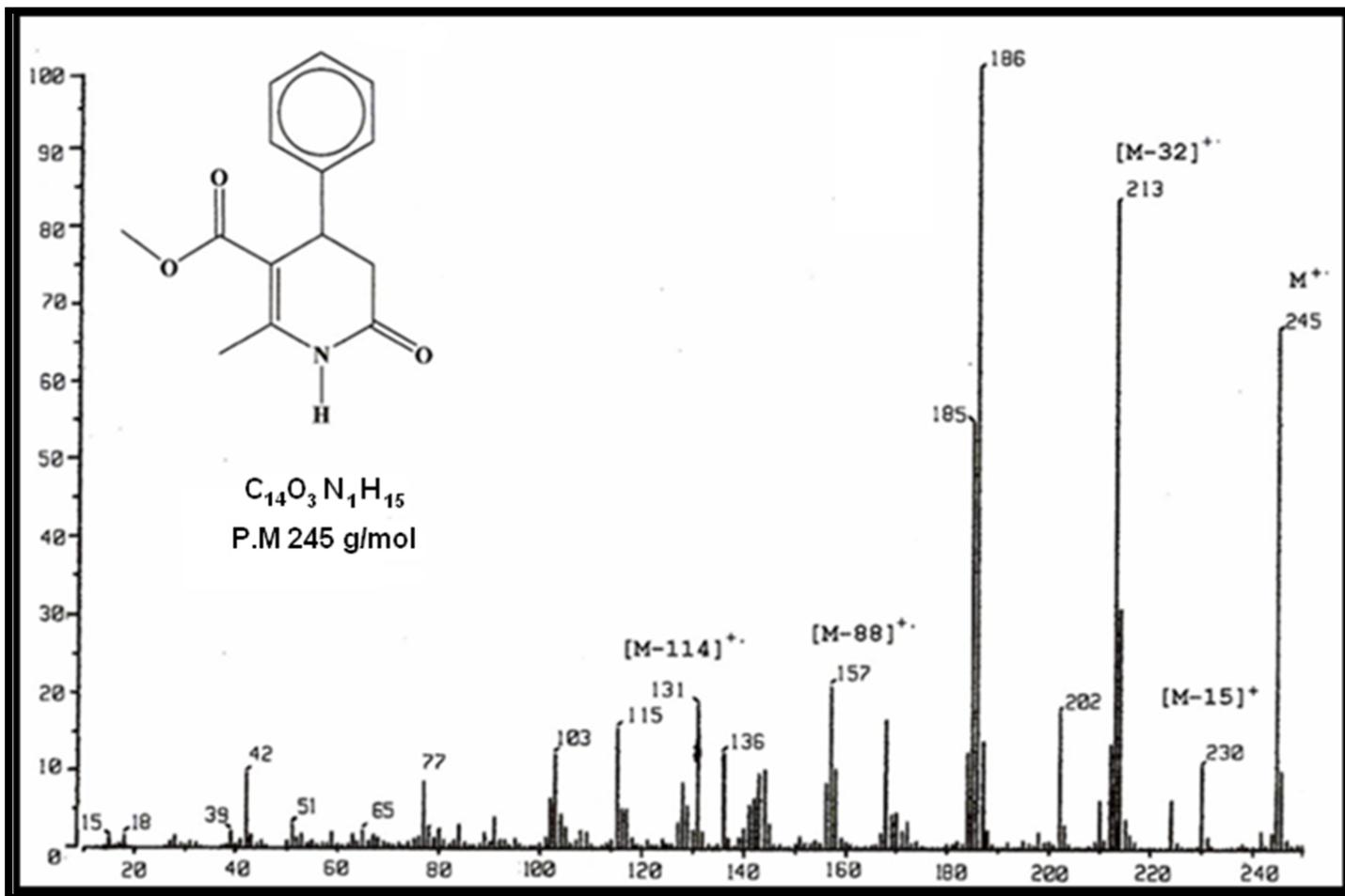
ESPECTRO 21. EMIE DEL COMPUESTO 7E



ESPECTRO 22. EMIE DEL COMPUESTO 7F



ESPECTRO 23. EMIE DEL COMPUESTO 7G



ESPECTRO 24. EMIE DEL COMPUESTO 7H