



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

**“OBTENCIÓN DE TRES ÉSTERES DE BIGINELLI,  
DERIVADOS DE LOS REGIO ISÓMEROS DEL ÁCIDO  
FORMILFENILBORÓNICO, 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*

VIDA CAROLINA ABARCA DILLANES

Asesores: cDr. Joel Omar Martínez.

Dr. René Miranda Ruvalcaba.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



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

U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

**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 tres ésteres de Biginelli, derivados de los regio isómeros del ácido formilfenilborónico, empleando irradiación de microondas

Que presenta la pasante: Vida Carolina Abarca Dillanes

Con número de cuenta: 406098467 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 ESPÍRITU”**

Cuautitlán Izcallí, Méx. a 06 de octubre de 2011.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
<b>VOCAL</b>	M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero	
<b>1er SUPLENTE</b>	QFB. Brígida del Carmen Camacho Enriquez	
<b>2do SUPLENTE</b>	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	

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

---

*El presente trabajo se llevó a cabo bajo la dirección del **Dr. René Miranda Ruvalcaba** y del **cDr. Joel Omar Martínez**, en el Laboratorio **L-122** de la Sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.*

---

# *Agradecimientos*

*Al **cDr. Joel Omar Martínez**, por la amistad, la confianza, la paciencia, la comprensión y sobre todo por el apoyo incondicional que me brindó a lo largo de la realización de este trabajo, ya que sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible, muchas gracias.*

*Se agradece al **Dr. René Miranda Ruvalcaba**, por brindarme la oportunidad y el apoyo para poder llevar a cabo este trabajo de tesis, ya que logre ampliar mis conocimientos a lo largo de la realización de éste.*

*Se agradece al **Dr. Francisco Javier Pérez Flores** y al **M en C Vladimir Carranza Tellez**, por su ayuda en la adquisición de los espectros de EMIE y FAB<sup>+</sup>.*

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

*Gracias a la **UNAM** pero sobre todo a las **FES Cuautitlán**, por haber contribuido en mi formación profesional y personal, así como por todas las satisfacciones que tuve durante mi estancia en ella.*

---

# *Dedicatorias*

***A mi familia***

*Por confiar en mí y darme la oportunidad de culminar esta etapa de mi vida, por estar siempre conmigo en los momentos importantes, por ser el ejemplo para salir adelante, por el amor y el apoyo incondicional que siempre me han brindado y por los consejos que han sido de gran ayuda a lo largo de mi vida y que me han enseñado a ser quien soy hoy, por ello les dedico este trabajo.*

***A Rolando***

*Por estar conmigo a lo largo de mi carrera, por brindarme tu apoyo y tu paciencia y sobre todo por ser parte de mi vida y dejarme ser parte de la tuya, a través de los grandes momentos que hemos vivido juntos y que después de tanto tiempo sigue a mi lado, pero sobre todo por enseñarme a creer en mí y motivarme a hacer las cosas de mejor manera, te dedico este trabajo.*

***A mis amigos***

*A todos mis amigos que tuve el gusto de conocer a lo largo de mi vida universitaria y con los que compartí momentos inolvidables, pero especialmente a Karina, Rita y Fany, por estar conmigo en las buenas y en las malas, nunca los olvidare.*

---



# *Índice*

	<i>Página</i>
Índice .....	i
Abreviaturas y Acrónimos.....	iii
Lista de Esquemas y Figuras .....	vi
Lista de Tablas.....	ix
Lista de Espectros.....	xi
Introducción.....	1
Antecedentes.....	6
Ésteres de Biginelli.....	7
Síntesis.....	8
Relación Estructura-Actividad .....	10
Sistema Cardiovascular .....	11
Corazón.....	11
Vasos Sanguíneos.....	12
Hipertensión .....	13
Canales de Calcio .....	16
Canales de Calcio Tipo L .....	18
Ácidos Borónicos .....	20
Aplicaciones .....	20
Química Verde.....	23
Fuentes de Activación Alternativa .....	26
Hipótesis .....	39
Objetivos.....	41
General.....	42
Particulares .....	42
Metodología y Reactivos .....	43
Reactivos .....	44
Equipos.....	44
Metodología.....	45
Discusión y Resultados.....	46
Caracterización Espectroscópica .....	51
Química Verde.....	67
Evaluación del Acercamiento del Proceso a la Química Verde .....	73
Conclusiones.....	76
Perspectivas a Futuro.....	78
Referencias .....	80
Apéndices .....	86
Espectros del Ácido Borónico y de la DHPM-borada en Posición <i>orto</i> .....	87
Espectros del Ácido Borónico y de la DHPM-borada en Posición <i>meta</i> .....	99
Espectros del Ácido Borónico y de la DHPM-borada en Posición <i>para</i> .....	111

# *Abreviaturas y Acrónimos*

---

---

$\delta$	Desplazamiento químico
$\lambda$	Longitud de onda
(ar %)	Porcentaje de abundancia relativa
°C	Grados centígrados ( <i>Celsius</i> )
°K	Grados Kelvin
Å	Angstroms
AcOEt	Acetato de etilo
AR	Alta resolución
BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O	Etearato del trifluoruro de boro
BNCT	Terapia de captura de neutrones por boro ( <i>Boron Neutron Capture Therapy</i> )
Ca	Calcio
Ca <sup>2+</sup>	Ion calcio
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
DHP's	Dihidropiridinas
DHPM's	Dihidropirimidinonas
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Sulfóxido de dimetilo deuterado
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
EtOH	Etanol
eV	Electrón vatios ( <i>Electrón volts</i> )
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo con átomos rápidos
GHz	Gigahertcios ( <i>Gigahertz</i> )
Hr	Hora
HVA	Canales activados por alto voltaje
Hz	Hertcios ( <i>Hertz</i> )
IR	Infrarrojo
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada ( <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> )
KBr	Bromuro de potasio

---

---

kHz	Kilohercios ( <i>Kilohertz</i> )
kW	Kilovatios ( <i>Kilowatts</i> )
LVA	Canales activados por bajo voltaje
M	Metro
<i>m-</i>	Descriptor de regioisomería <i>meta</i>
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
$M^{+\bullet}$	Ion molecular
mg	Miligramo
MHz	Megahercios ( <i>Megahertz</i> )
min	Minutos
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimol
MO	Microondas
<i>o-</i>	Descriptor de regioisomería <i>orto</i>
<i>p-</i>	Descriptor de regioisomería <i>para</i>
pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN $^{11}\text{B}$	Resonancia magnética nuclear de boro 11
RMN $^{13}\text{C}$	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN $^1\text{H}$	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrasonido
W	Vatios ( <i>Watts</i> )

# *Lista de Esquemas y Figuras*

	<i>Pág.</i>
<b>Esquema 1.</b> Reacción de Biginelli. _____	2
<b>Esquema 2.</b> Reacción general para la síntesis de las DHPM's-boradas. _____	4
<b>Esquema 3.</b> Modificación a la reacción de Biginelli. _____	8
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de DHPM's catalizada por hetero poliácidos. _____	9
<b>Esquema 5.</b> Producción de dihidropirimidinonas asistida por microondas. _____	9
<b>Esquema 6.</b> Obtención de DHPM's mediante el empleo de CaF <sub>2</sub> . _____	10
<b>Esquema 7.</b> Aplicación del ácido borónico como catalizador en una reacción. _____	22
<b>Esquema 8.</b> Reacción de Biginelli, empleando ácido fenilborónico como catalizador. _____	22
<b>Esquema 9.</b> Reacción multicomponente para la síntesis de las DHPM's-boradas. _____	45
<b>Esquema 10.</b> Estructuras de las DHPM's-boradas. _____	47
<b>Esquema 11.</b> Interacción del ácido borónico como catalizador. _____	48
<b>Esquema 12.</b> Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención de las DHPM's-boradas. _____	49

	<i>Pág.</i>
<b>Figura 1.</b> Estructura general de los ésteres de Biginelli. _____	7
<b>Figura 2.</b> Modelo de las subunidades del canal de calcio tipo L. _____	7
<b>Figura 3.</b> Posición del anillo de fenilo para la modulación de los canales de calcio. _____	10
<b>Figura 4.</b> Anatomía del corazón. _____	11
<b>Figura 5.</b> Representación gráfica de las arterias, capilares y venas. _____	12
<b>Figura 6.</b> Representación numérica de la presión arterial. _____	14
<b>Figura 7.</b> Representación de los canales de calcio. _____	16
<b>Figura 8.</b> Estructura de los canales de calcio dependientes de voltaje. _____	17
<b>Figura 9.</b> Clasificación de los canales de calcio y su distribución en los tejidos. _____	18
<b>Figura 10.</b> Estructura general de compuestos organoborados (a) un borano, (b) un ácido borónico, (c) un ácido borónico, (d) un ácido bórico, (e) un éster borónico y (f) un boroxano. _____	20
<b>Figura 11.</b> Mecanismo para el transporte de carbohidratos. _____	21
<b>Figura 12.</b> Espectro electromagnético. _____	26
<b>Figura 13.</b> Zonas del Infrarrojo en el espectro electromagnético. _____	28
<b>Figura 14.</b> Tipos de movimientos vibratorios: a) vibraciones de tensión, b) vibraciones de flexión sobre el plano y c) vibraciones de flexión fuera del plano. _____	29
<b>Figura 15.</b> Proceso de cavitación. _____	30
<b>Figura 16.</b> Representación grafica de un proceso de calentamiento asistido por microondas (izquierda) y un proceso de calentamiento convencional (derecha). _____	32
<b>Figura 17.</b> Reactores de microondas para síntesis orgánica. _____	33
<b>Figura 18.</b> Libros especializados sobre microondas. _____	34
<b>Figura 19.</b> Posible formación del enlace dativo entre boro y oxígeno. _____	58
<b>Figura 20.</b> Alta resolución del quasi-ion molecular de los productos <b>(4a-c)</b> . _____	63
<b>Figura 21.</b> Alta resolución del fragmento de relación m/z 217 de los productos <b>(4a-c)</b> . _____	64
<b>Figura 22.</b> Alta resolución del fragmento de relación m/z 165 de los productos <b>(4a-c)</b> . _____	64
<b>Figura 23.</b> Fórmula para determinar el factor riesgo. _____	68
<b>Figura 24.</b> Ecuación para calcular la constante de pérdida dieléctrica. _____	69
<b>Figura 25.</b> Recibo de la Comisión Federal de Electricidad. _____	72
<b>Figura 26.</b> Código de color y escala para efectuar el análisis y evaluación del acercamiento verde. _____	73
<b>Figura 27.</b> Pictogramas. _____	74
<b>Figura 28.</b> Diagrama de flujo para la síntesis de los ésteres de Biginelli. _____	75



# *Lista de Tablas*

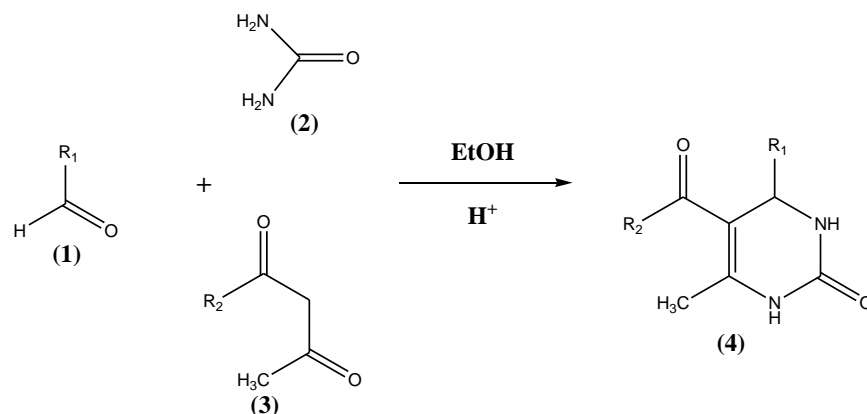
	<i>Pág.</i>
<b>Tabla 1.</b> Resultados de las 3,4-DHPM's-boradas. _____	5
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de la hipertensión arterial en base a los valores de presión sistólica y diastólica, según la American Heart Association (2003). _____	14
<b>Tabla 3.</b> Libros sobre el empleo de microondas. _____	35
<b>Tabla 4.</b> Reviews acerca del empleo de microondas. _____	35
<b>Tabla 5.</b> Congresos y paginas web acerca del empleo de microondas. _____	37
<b>Tabla 6.</b> Nomenclatura de los compuestos sintetizados. _____	50
<b>Tabla 7.</b> RMN <sup>1</sup> H para los regioisómeros de los ácidos formilfenilborónicos. _____	51
<b>Tabla 8.</b> RMN <sup>1</sup> H para las DHPM's-boradas. _____	52
<b>Tabla 9.</b> RMN <sup>13</sup> C para los regioisómeros de los ácidos formilfenilborónicos. _____	54
<b>Tabla 10.</b> RMN <sup>13</sup> C para las DHPM's-boradas. _____	55
<b>Tabla 11.</b> RMN <sup>11</sup> B para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico. _____	57
<b>Tabla 12.</b> RMN <sup>11</sup> B para las DHPM's-boradas. _____	57
<b>Tabla 13.</b> EMIE para los regioisómeros de los ácidos formilfenilborónicos. _____	59
<b>Tabla 14.</b> EMIE para las DHPM's-boradas. _____	59
<b>Tabla 15.</b> FAB <sup>+</sup> para las DHPM's-boradas. _____	61
<b>Tabla 16.</b> Análisis de alta resolución de las moléculas <b>4a-c</b> . _____	63
<b>Tabla 17.</b> Datos de IR (KBr) cm <sup>-1</sup> para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico. _____	65
<b>Tabla 18.</b> Espectrofotometría de IR (KBr) cm <sup>-1</sup> para las DHPM's- boradas. _____	65
<b>Tabla 19.</b> Economía atómica y rendimiento general para DHPM's-boradas. _____	67
<b>Tabla 20.</b> Comparación de constantes para treinta disolventes comunes. _____	70
<b>Tabla 21.</b> Gasto energético y consumo para la síntesis de las DHPM's-boradas. _____	71
<b>Tabla 22.</b> Comparación de gasto energético. _____	71

# *Lista de Espectros*

	<i>Pág.</i>
<b>Espectro 1.</b> RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ /TMS) de <b>1a</b> , determinado a 200 MHz. _____	88
<b>Espectro 2.</b> RMN $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ /TMS) de <b>1a</b> , determinado a 50 MHz. _____	89
<b>Espectro 3.</b> RMN $^{11}\text{B}$ (DMSO- $d_6$ /BF $_3$ •Et $_2$ O) de <b>1a</b> , determinado a 96 MHz. _____	90
<b>Espectro 4.</b> EMIE de <b>1a</b> , potencial de ionización 70 eV. _____	91
<b>Espectro 5.</b> IR (KBr) de <b>1a</b> . _____	92
<b>Espectro 6.</b> RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) de <b>4a</b> , determinado a 300 MHz. _____	93
<b>Espectro 7.</b> RMN $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ) de <b>4a</b> , determinado a 75 MHz. _____	94
<b>Espectro 8.</b> RMN $^{11}\text{B}$ (DMSO- $d_6$ ) de <b>4a</b> , determinado a 96 MHz. _____	95
<b>Espectro 9.</b> EMIE de <b>4a</b> , potencial de ionización 70 eV. _____	96
<b>Espectro 10.</b> FAB $^+$ de <b>4a</b> , potencial de ionización 3 eV. _____	97
<b>Espectro 11.</b> IR (KBr) de <b>4a</b> . _____	98
<b>Espectro 12.</b> RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ /TMS) de <b>1b</b> , determinado a 200 MHz. _____	100
<b>Espectro 13.</b> RMN $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ /TMS) de <b>1b</b> , determinado a 50 MHz. _____	101
<b>Espectro 14.</b> RMN $^{11}\text{B}$ (DMSO- $d_6$ /BF $_3$ •Et $_2$ O) de <b>1b</b> , determinado a 96 MHz. _____	102
<b>Espectro 15.</b> EMIE de <b>1b</b> , potencial de ionización 70 eV. _____	103
<b>Espectro 16.</b> IR (KBr) de <b>1b</b> . _____	104
<b>Espectro 17.</b> RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) de <b>4b</b> , determinado a 300 MHz. _____	105
<b>Espectro 18.</b> RMN $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ) de <b>4b</b> , determinado a 75 MHz. _____	106
<b>Espectro 19.</b> RMN $^{11}\text{B}$ (DMSO- $d_6$ ) de <b>4b</b> , determinado a 96 MHz. _____	107
<b>Espectro 20.</b> EMIE de <b>4b</b> , potencial de ionización 70 eV. _____	108
<b>Espectro 21.</b> FAB $^+$ de <b>4b</b> , potencial de ionización 3 eV. _____	109
<b>Espectro 22.</b> IR (KBr) de <b>4b</b> . _____	110
<b>Espectro 23.</b> RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ /TMS) de <b>1c</b> , determinado a 200 MHz. _____	112
<b>Espectro 24.</b> RMN $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ /TMS) de <b>1c</b> , determinado a 50 MHz. _____	113
<b>Espectro 25.</b> RMN $^{11}\text{B}$ (DMSO- $d_6$ /BF $_3$ •Et $_2$ O) de <b>1c</b> , determinado a 96 MHz. _____	114
<b>Espectro 26.</b> EMIE de <b>1c</b> , potencial de ionización 70 eV. _____	115
<b>Espectro 27.</b> IR (KBr) de <b>1c</b> . _____	116
<b>Espectro 28.</b> RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) de <b>4c</b> , determinado a 300 MHz. _____	117
<b>Espectro 29.</b> RMN $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ) de <b>4c</b> , determinado a 75 MHz. _____	118
<b>Espectro 30.</b> RMN $^{11}\text{B}$ (DMSO- $d_6$ ) de <b>4c</b> , determinado a 96 MHz. _____	119
<b>Espectro 31.</b> EMIE de <b>4c</b> , potencial de ionización 70 eV. _____	120
<b>Espectro 32.</b> FAB $^+$ de <b>4c</b> , potencial de ionización 3 eV. _____	121
<b>Espectro 33.</b> IR (KBr) de <b>4c</b> . _____	122

# *Introducción*

En 1893 el químico italiano Pietro Biginelli estudió por primera vez la síntesis de las 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas,<sup>1</sup> comúnmente conocidas como ésteres de Biginelli o mediante su acrónimo DHPM's (**4**), a partir de la condensación entre un aldehído aromático (**1**), urea (**2**), un  $\beta$ -Cetoéster (**3**) y alcohol etílico como disolvente en medio ácido, **Esquema 1**.



**Esquema 1.** Reacción de Biginelli.

Se ha reportado que los compuestos antes mencionados presentan propiedades biológicas, tales como: antitumorales,<sup>2,3</sup> anticarcinogénicas,<sup>4</sup> actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria,<sup>5</sup> antiinflamatoria y analgésica;<sup>6</sup> sin embargo, la más destacable es su actividad cardiovascular como antihipertensivo,<sup>7,8</sup> ya que actúan como bloqueadores de los canales de calcio en la subunidad  $\alpha L_1$ .

Las enfermedades cardiovasculares, son aquellas relacionadas con el corazón o los vasos sanguíneos, siendo importante mencionar que están consideradas como la primera causa de muerte en el mundo. Dentro de este tipo de enfermedades destaca la hipertensión, ya que es uno de los tres factores de riesgo más importante; ésta se define como el incremento sostenido de la presión diastólica por arriba de 90 mmHg junto con una elevación también sostenida de la presión sistólica ( $> 140$  mmHg) y es resultado del aumento del tono del músculo liso de los vasos periféricos que produce una mayor resistencia arteriolar y disminución de la capacitancia del sistema venoso.<sup>9,10</sup> Existen diferentes medicamentos que pueden ser empleados en el tratamiento de la hipertensión, estos son denominados antihipertensivos, sin embargo, ninguno de los fármacos antihipertensivos disponibles en la

actualidad es capaz de controlar todos los casos de hipertensión, lo que ocasiona que su área de investigación terapéutica continúe desarrollándose en la actualidad.

Por otro lado, los ácidos borónicos son una clase muy versátil de compuestos empleados en un amplio número de aplicaciones, tales como: la síntesis de sensores de carbohidratos,<sup>11-13</sup> preparación de lectinas artificiales (borelectinas),<sup>14-16</sup> dentro de la terapia de captura de neutrones por boro (Boron Neutron Capture Therapy, (BNCT)), así como en la preparación de compuestos con propiedades antifúngicas. Una propiedad relevante 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 les atribuye excelente actualidad y futuro en el diseño de fármacos.

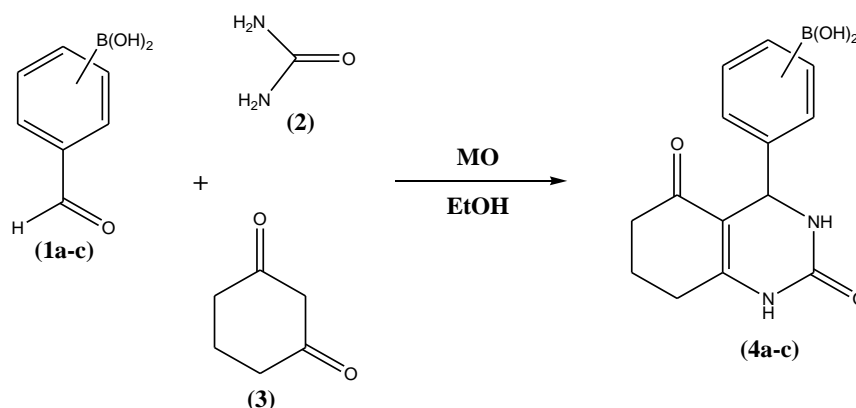
Es importante, tener conocimiento que dentro del mundo de la química, existen innumerables reacciones, las cuales se llevan a cabo empleando procedimientos poco ecológicos y, por consiguiente, perjudiciales para el ambiente;<sup>17-19</sup> como consecuencia de esto último surge la Química Verde, protocolizada mediante sus “doce principios” desarrollados por Anastas y Warner (1998). Estos se encuentran 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), es decir “*la química para **prevenir** la contaminación a través del diseño de productos y procesos que sean ambientalmente benignos*”.<sup>20,21</sup>

Por otro lado, hay que tener presente que tradicionalmente, las reacciones químicas han sido llevadas a cabo mediante la aplicación de calor a través de una fuente externa, sin embargo, esto es considerado como un método lento e ineficiente para transferir energía, por ende, el uso de fuentes alternas de activación con respecto a la térmica tradicional se ha hecho más evidente. Un ejemplo de estas es la irradiación con microondas la cual representa el mayor parte aguas en la metodología de la química, debido a que con su uso, se ha generado un cambio intenso dentro de la síntesis química, lo cual ha sido percibido por la comunidad científica y por tanto se ha aceptado como un medio de activación de reacciones no convencional muy seguro, eficiente y rápido para desarrollar síntesis orgánicas.

La irradiación de microondas se basa en el calentamiento eficiente de los materiales por efecto del “calentamiento dieléctrico de microondas”; ya que las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción incrementan su temperatura rápidamente, debido a que no depende de la conductividad termal de los materiales de contención, originando de manera casi instantánea la activación de las sustancias.<sup>22</sup>

Con base a todo lo anteriormente comentado y en particular lo referente a la filosofía de la Química Verde, en este trabajo se presenta la síntesis de una serie de 3,4-DHPM's-boradas (**4a-c**), las cuales son moléculas nuevas, lo anterior mediante una reacción multicomponente, entre los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a**, *orto*; **1b**, *meta*; **1c**, *para*), urea (**2**), 1,3-ciclohexanodiona (**3**) y etanol como disolvente, **Esquema 2**, empleando como fuente de activación la irradiación de microondas. Los rendimientos obtenidos así como los puntos de fusión se encuentran confinados en la **Tabla 1**; al respecto de los productos, estos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas comunes (**RMN**: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>11</sup>B; **EM**: IE, AR, FAB<sup>+</sup>; **IR**).

Finalmente, se hace importante resaltar que las nuevas 3,4-DHPM's-boradas fueron generadas de tal manera que se cumple con varios de los principios de la Química Verde; por ende, surge este nuevo método como una alternativa de acercamiento verde.



**Esquema 2.** Reacción general para la síntesis de las DHPM's-boradas.



**Tabla 1.** Resultados de las 3,4-DHPM's–boradas.

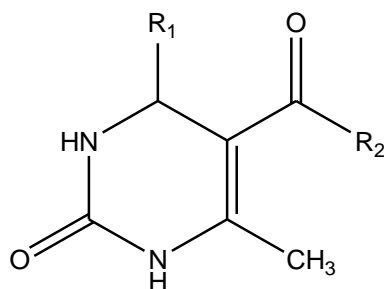
<b>Compuesto</b>	<b>Estado Físico</b>	<b>Punto de Fusión (°C)</b>	<b>Rendimiento (%)</b>
4a	Sólido amorfo café claro	>300	45.45
4b	Sólido amorfo café claro	>300	48.95
4c	Sólido amorfo café claro	>300	17.48

Además, es apropiado resaltar que este trabajo presenta, mediante el análisis de su acercamiento verde, una evaluación de **8** lo que lo ubica con un “*muy buen acercamiento verde*”, lo que nos permitió encontrar una ruta que disminuye el impacto negativo que se ejerce sobre el ambiente.

# *Antecedentes*

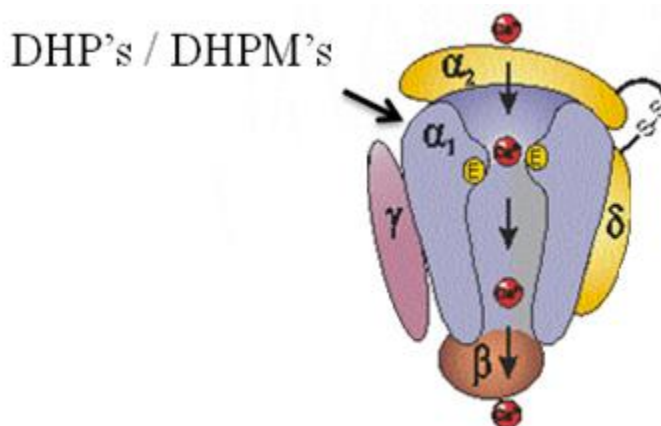
## Ésteres de Biginelli

Las 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas<sup>1</sup> comúnmente conocidas como ésteres de Biginelli o mediante su acrónimo DHPM's, **Figura 1**, constituyen un importante grupo de compuestos orgánicos y fue en 1893 cuando el italiano Pietro Biginelli estudió por primera vez la síntesis de éstas.



**Figura 1.** Estructura general de los ésteres de Biginelli.

A lo largo de los años se han realizado una serie de estudios que han demostrado que las DHPM's presentan diversas propiedades farmacológicas, siendo la más destacable su empleo para el tratamiento de la hipertensión,<sup>23</sup> la arritmia cardíaca y la angina de pecho, debido al mecanismo por medio del cual actúan que es a nivel del canal de calcio,<sup>24-28</sup> bloqueando la entrada de este ion en la subunidad  $\alpha_1$  del canal L en el musculo liso vascular y en el miocardio, **Figura 2**, causando vasodilatación además de disminuir la resistencia vascular periférica.

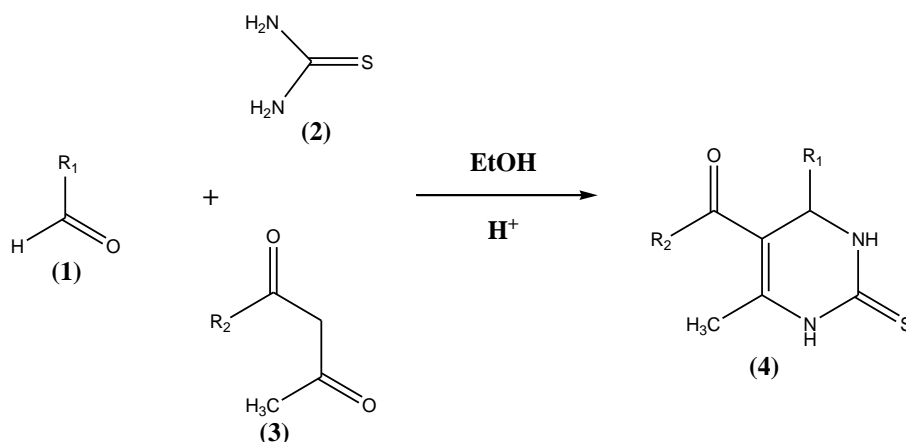


**Figura 2.** Modelo de las subunidades del canal de calcio tipo L.

La actividad cardiovascular que presentan las DHPM's fue descubierta por Khanina y colaboradores en 1978<sup>8</sup> y a partir de 1986 creció rápidamente el número de publicaciones y patentes comerciales de DHPM's con actividad cardiovascular.

## Síntesis

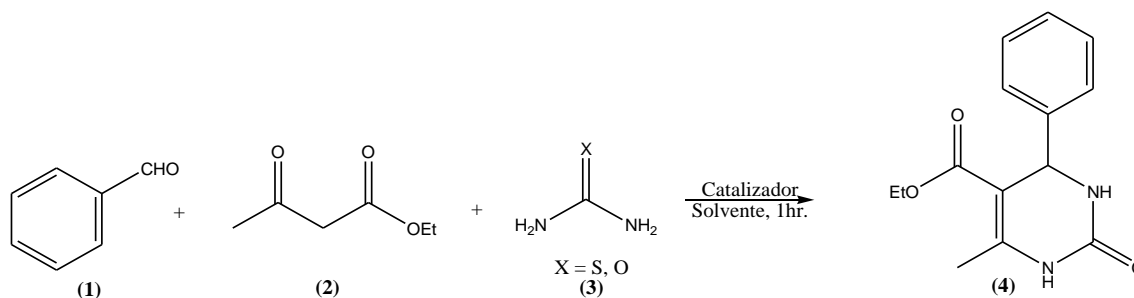
Años más tarde, a la reacción de las DHPM's reportada por Biginelli, se le efectuaron diversas modificaciones, así en 1929 Hinkel y Hey,<sup>29</sup> sustituyeron la urea por tiourea (2) obteniendo así una 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiona (4), **Esquema 3**.



**Esquema 3.** Modificación a la reacción de Biginelli.

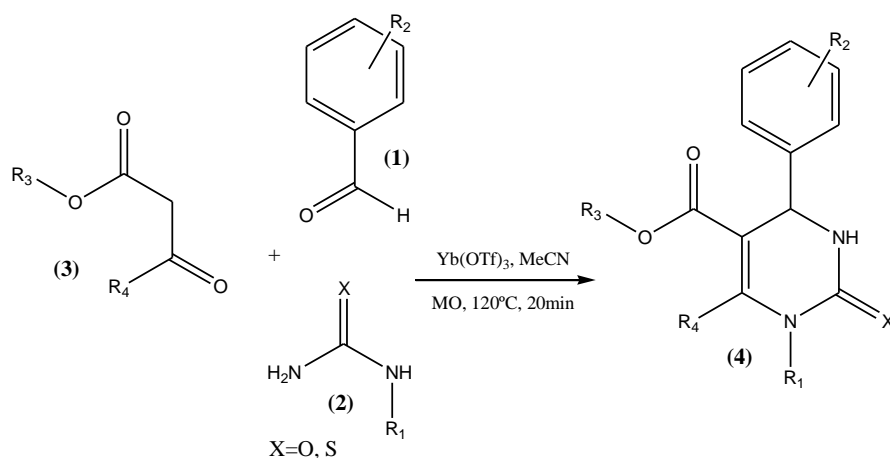
Durante los siguientes años se realizaron cambios en el disolvente empleado, para llevar a cabo la reacción y en 1932 Folkers y colaboradores<sup>30</sup> determinaron que el ácido acético glacial puede ser empleado en dicha reacción para obtener el producto deseado, sin embargo, es más recomendable emplear etanol como disolvente.

Posteriormente, en el 2006 Rafiee y Jafari<sup>31</sup> llevaron a cabo la síntesis de una serie de DHPM's (4) mediante la condensación de un compuesto 1,3-dicarbonílico (1), un aldehído (2) y urea o tiourea (3), empleando como catalizador diferentes hetero poliácidos y diferentes disolventes: cloroformo, acetonitrilo y etanol, **Esquema 4**.



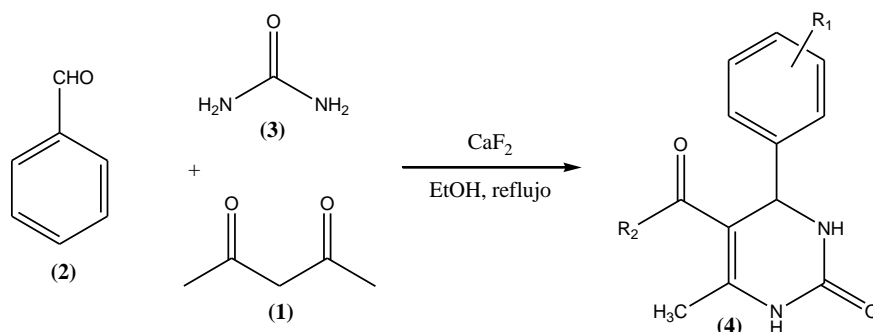
**Esquema 4.** Síntesis de DHPM's catalizada por hetero poliácidos.

En ese mismo año, Desai y colaboradores<sup>32</sup> reportaron la síntesis de una serie de dihidropirimidinonas (4), a partir de diferentes aldehídos aromáticos sustituidos (1), urea y tiourea (2) y compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos (3), empleando como catalizador y disolvente triflato de iterbio y acetonitrilo respectivamente y usando como fuente de activación irradiación de microondas, **Esquema 5**.



**Esquema 5.** Producción de dihidropirimidinonas asistida por microondas.

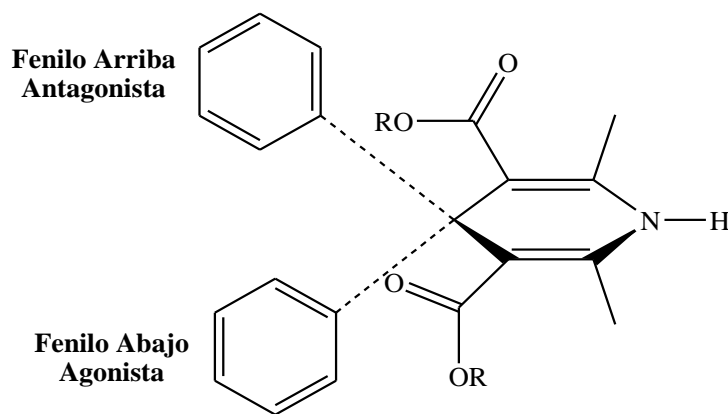
Recientemente en el 2009, Chitra y Pandiarajan<sup>33</sup> llevaron a cabo un procedimiento para sintetizar diversas 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (4), empleando acetoacetato de etilo (1), benzaldehído (2), urea (3) y etanol como disolvente en presencia de fluoruro de calcio como catalizador **Esquema 6**.



**Esquema 6.** Obtención de DHPM's mediante el empleo de  $\text{CaF}_2$ .

## Relación Estructura-Actividad

En el año de 1995 Rovnyak y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el cual se describió el perfil farmacológico en base a la relación existente entre la estructura y la actividad farmacológica de una serie de DHPM's moduladoras de los canales de calcio, en el cual se determinó que la modulación de los canales de calcio, es decir, la actividad antagonista *versus* agonista es dependiente de la configuración absoluta del  $\text{C}_4$ , en donde la orientación del grupo  $\text{C}_4$ -arilo, en base a la configuración R ó S actúa como interruptor molecular entre la actividad antagonista, la cual se presenta cuando el grupo arilo se encuentra ubicado hacia arriba y la actividad agonista, que se presenta cuando éste grupo se encuentra ubicado hacia abajo, **Figura 3.**<sup>34,35</sup>



**Figura 3.** Posición del anillo de fenilo para la modulación de los canales de calcio.

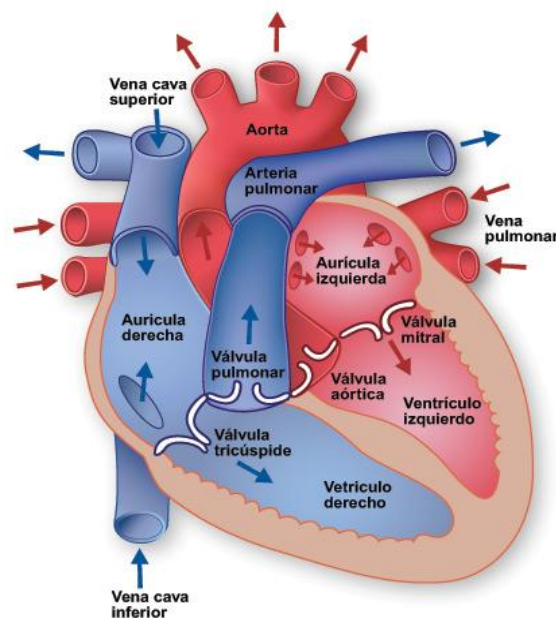
## Sistema Cardiovascular

El sistema cardiovascular es el encargado de distribuir la sangre en todo el organismo, transportando así todas las sustancias fundamentales y el oxígeno “O<sub>2</sub>” hacia los tejidos y retirando los productos de degradación del metabolismo y el dióxido de carbono “CO<sub>2</sub>”. El sistema circulatorio se encuentra conformado por el corazón y los vasos sanguíneos.<sup>36-38</sup>

### Corazón

El corazón, es un órgano muscular formado por dos cavidades superiores, llamadas aurícula derecha y aurícula izquierda y dos cavidades inferiores, llamadas ventrículo derecho y ventrículo izquierdo. La aurícula recibe la sangre y la envía al ventrículo, el cual se encarga de expulsarla. El corazón también cuenta con una serie de válvulas (mitral, tricúspide, aórtica y pulmonar), las cuales se abren cuando han de permitir el paso de sangre y se cierran después, para evitar que refluya de nuevo en su interior, **Figura 4**.

La pared del corazón está formada por tres capas: el endocardio (interna), el miocardio (intermedia) y el pericardio (externa), de las cuales el miocardio es la capa muscular y es la que se contrae para expulsar la sangre del corazón.<sup>39</sup>

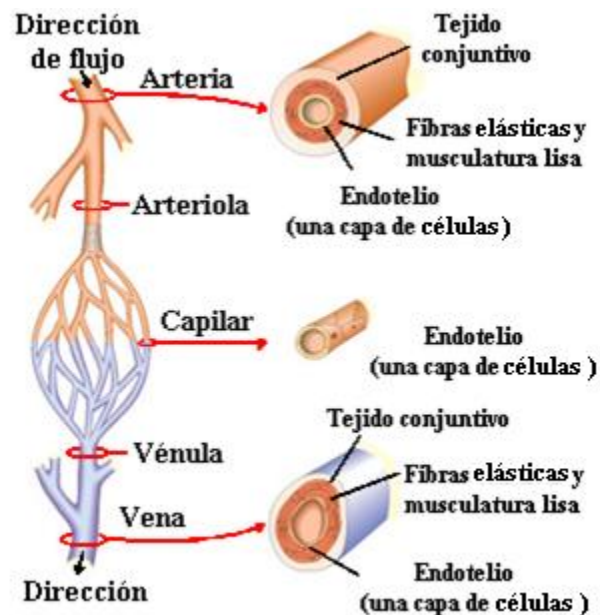


**Figura 4.** Anatomía del corazón.

El corazón se encuentra situado en medio del tórax y su función principal es bombear la sangre rica en oxígeno hacia todos los tejidos del organismo.

## Vasos Sanguíneos

Los vasos sanguíneos son los conductos por donde circula la sangre. Existen cinco clases de vasos sanguíneos: arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas, **Figura 5.**<sup>39</sup>



**Figura 5.** Representación gráfica de las arterias, capilares y venas.

*Las arterias:* son fuertes y flexibles, y transportan la sangre hacia el exterior del corazón a una gran presión y velocidad. Su elasticidad permite mantener una presión arterial casi constante entre cada latido cardíaco.

*Las arteriolas:* son conductos de muy pequeño diámetro que distribuyen la sangre a los capilares, por lo que desempeñan una función clave en la regulación del flujo sanguíneo que va de las arterias a los capilares.

*Los capilares:* son vasos microscópicos, con paredes extremadamente finas que se encargan de unir las arteriolas con las vénulas y su función principal consiste en permitir el



intercambio de nutrimentos y desechos entre la sangre y las células de los tejidos a través del líquido intersticial.

*Las vénulas:* son pequeños conductos formados por la unión de varios capilares, que se encargan de recibir la sangre de los capilares y la drenan en las venas.

*Las venas:* son las encargadas de llevar la sangre hacia el corazón. Debido a que las venas tienen paredes muy finas pero son, por lo general, más anchas que las arterias, transportan el mismo volumen de sangre pero con una velocidad menor y con mucha menos presión.

Las dolencias cardiovasculares representan cerca del 40% de las muertes por enfermedad en nuestro país, siendo las enfermedades cardiovasculares más frecuentes: la arterioesclerosis, la angina de pecho, el infarto de miocardio, los accidentes vasculares cerebrales y la hipertensión.

## **Hipertensión**

La presión sanguínea es la presión hidrostática que ejerce la sangre contra la pared de los vasos que lo contienen. Esta presión es imprescindible para que circule la sangre por los vasos sanguíneos y aporte el oxígeno y los nutrientes a todos los órganos del cuerpo para que puedan funcionar. La presión sanguínea se encuentra constituida por:<sup>38,39</sup>

- ✓ *Presión sistólica:* ésta corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole, es decir, cuando el corazón se contrae.
- ✓ *Presión diastólica:* ésta corresponde al valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole o entre latidos cardíacos.

Las lecturas de la presión sanguínea se miden en milímetros de mercurio (mmHg) y generalmente se representa con dos cifras separadas por una barra, **Figura 6**, en donde la primera cifra corresponde a la presión sistólica y la segunda a la diastólica.

# 90/60

**Figura 6.** Representación numérica de la presión arterial.

Los valores normales de presión arterial varían entre 90/60 y 120/80 mmHg, mientras que los valores por encima de 130/90 mmHg son indicativos de hipertensión y por debajo de 90/60 son indicativos de hipotensión. Por lo tanto, la hipertensión se define como: el incremento sostenido de la presión diastólica por arriba de 90 mmHg junto con una elevación también sostenida de la presión sistólica y es resultado del aumento del tono del músculo liso de los vasos periféricos que produce una mayor resistencia arteriolar y disminución de la capacitancia del sistema venoso.<sup>9,10</sup> La hipertensión, es uno de los tres factores de riesgo cardiovascular más importante.

Ésta se clasifica en base a la media de las lecturas de la presión arterial del paciente en reposo como: hipertensión fase I, hipertensión fase II e hipertensión sistólica aislada, **Tabla 2**. Esta última se refiere a la presencia de una presión sistólica elevada conjuntamente con una presión diastólica normal.<sup>40-43</sup>

**Tabla 2.** Clasificación de la hipertensión arterial en base a los valores de presión sistólica y diastólica, según la American Heart Association (2003).

<b>Clasificación</b>	<b>Presión Sistólica (mmHg)</b>	<b>Presión Diastólica (mmHg)</b>
Normal	90-119	60-79
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión fase I	140-159	90-99
Hipertensión fase II	≥ 160	≥ 100
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

Existen dos tipos de hipertensión arterial:

- 1) *Esencial o Primaria*: se produce por causas desconocidas, es el tipo de hipertensión más común ya que se presenta en un 90 a 95% de los casos. Este tipo de hipertensión no puede ser curada pero si controlada.
- 2) *Secundaria*: se presenta en un 5 a 10% de los casos y es producida como resultado de alguna afección médica, como pueden ser problemas glandulares o renales, el embarazo o el uso de algunos medicamentos.

Puede ser ocasionada por diversas causas como son: factores genéticos hereditarios, alimentación inadecuada, obesidad, edad, sexo, raza, embarazo, estrés, tabaquismo y consumo excesivo de alcohol y de café. Existen diferentes medicamentos que pueden ser empleados en el tratamiento de la hipertensión, estos son denominados como antihipertensivos y se clasifican dependiendo de su sitio o mecanismo de acción en:<sup>9</sup>

- ✓ *Diuréticos*: bumetanida, furosemida, hidroclorotiacida, espironolactona, triantereno.
- ✓ *Bloqueadores  $\beta$* : atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol.
- ✓ *Inhibidores de la ECA*: benaceprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinopril, lisinopril, moexiprilo, quinapril, ramipril.
- ✓ *Antagonista de la angiotensina II*: losartan.
- ✓ *Bloqueadores de los canales de calcio*: amlodipina, diltiacem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamilo.
- ✓ *Bloqueadores  $\alpha$* : doxazosin, prazosin, terazosin.
- ✓ *Otros*: clonidina, diazoxido, hidralacina, alfametildopa, minoxidilo, nitroprusiato de sodio.

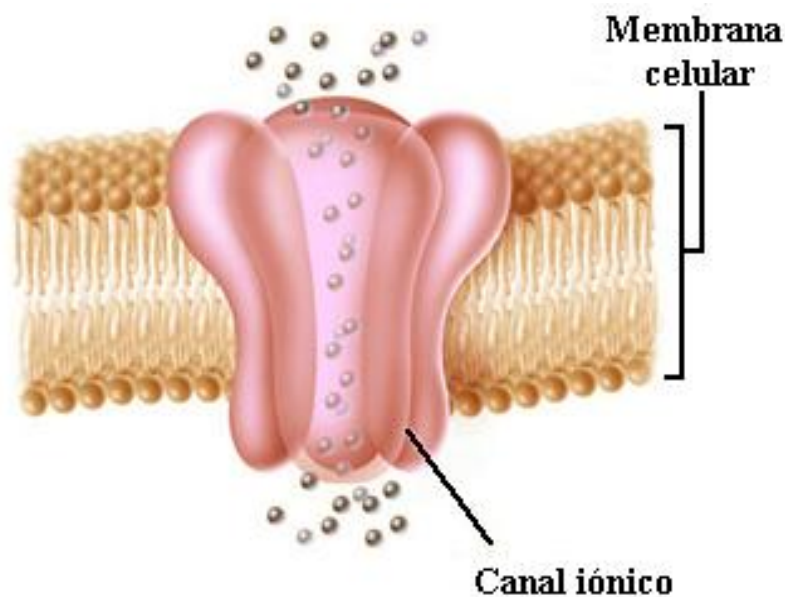
Los fármacos bloqueadores de los canales de calcio, suprimen la entrada de calcio a las células musculares al unirse a los canales de tipo L en el corazón y el musculo liso de los

vasos coronarios y periféricos ocasionando la relajación del músculo liso y dilatación de las principales arteriolas.

## Canales de Calcio

El calcio es un elemento químico, el cual es representado como “Ca”. Este elemento se encuentra en el medio interno de los organismos como ion calcio “Ca<sup>2+</sup>” o formando parte de otras moléculas. Los iones de calcio “Ca<sup>2+</sup>” actúan como co-factor en muchas reacciones enzimáticas, intervienen en el metabolismo del glucógeno y junto al potasio y el sodio regulan la contracción muscular. El porcentaje de calcio en los organismos constituye alrededor del 2.45%, es importante mencionar que este porcentaje de calcio es variable y depende de las especies.

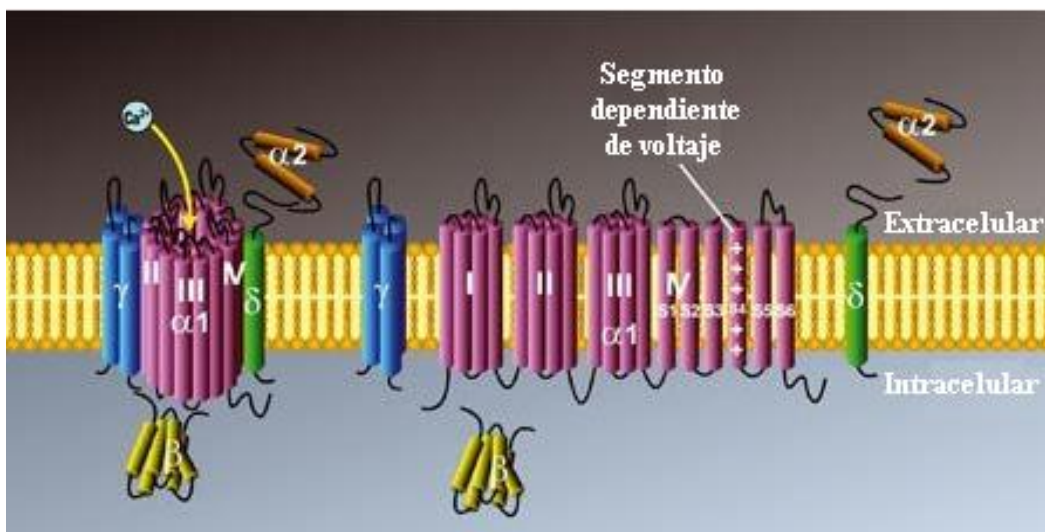
La entrada del ion calcio “Ca<sup>2+</sup>” en las células excitables, como son: las células musculares, las neuronas y las células de glándulas neuroendocrinas, depende de los canales de calcio, dichos canales, son canales iónicos, que se encuentran constituidos básicamente por estructuras macromoleculares transmembrana, provistas de un poro y situadas en la membrana plasmática de las células, **Figura 7**.



**Figura 7.** Representación de los canales de calcio.

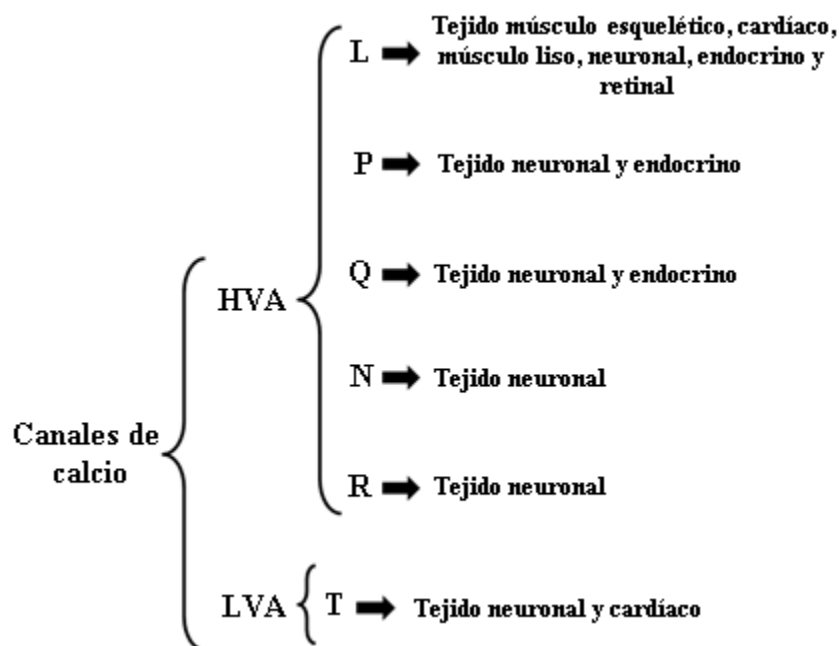
Estos canales permiten la entrada de iones calcio “Ca<sup>2+</sup>” al citosol, incrementando así la concentración intracelular de iones calcio “Ca<sup>2+</sup>” y produciendo una despolarización, lo que constituye una señal para la activación de muchas funciones celulares, ya que al abrirse permiten el flujo selectivo de iones calcio “Ca<sup>2+</sup>” a través del poro del canal, iniciando así una variedad de procesos intracelulares como: la contracción muscular, la secreción de neurotransmisores, la expresión génica, la modulación de la excitabilidad de la membrana, entre otros. Es por esto que los canales de calcio son considerados como el enlace fundamental entre las señales eléctricas de la superficie de la membrana y las respuestas bioquímicas intracelulares.

Se encuentran conformados por una subunidad principal  $\alpha_1$ , que define el subtipo de canal y además sirve como poro y sensor del cambio de potencial y diversas subunidades reguladoras  $\beta$ ,  $\alpha_2$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . A su vez, la subunidad  $\alpha_1$  se encuentra constituida por cuatro dominios: I, II, III y IV, los que a su vez están formados por 6 segmentos transmembrana, de los cuales, el cuarto se encuentra cargado positivamente y sirve como sensor de voltaje. Las subunidades  $\alpha_2$  y  $\beta$  son proteínas hidrofílicas localizadas en el espacio extra e intracelular, respectivamente, mientras que las subunidades  $\gamma$  y  $\delta$  son proteínas transmembrana altamente lipofílicas, **Figura 8.**<sup>44-46</sup>



**Figura 8.** Estructura de los canales de calcio dependientes de voltaje.

Inicialmente, fueron clasificados dependiendo del rango de voltaje necesario para su activación en dos categorías: bajo umbral (LVA), que son aquellos que no requieren grandes despolarizaciones para su activación y alto umbral (HVA), que son aquellos que requieren grandes despolarizaciones para su activación. Posteriormente se realizó una clasificación más específica de dichos canales en base a sus propiedades biofísicas y actividad en los diferentes órganos, en canales de tipo: T, L, N, P, Q y R,<sup>45-47</sup> **Figura 9.**



**Figura 9.** Clasificación de los canales de calcio y su distribución en los tejidos.

## Canales de Calcio Tipo L

Los canales de calcio tipo L son los mejores estudiados y se encuentran ampliamente distribuidos en todas las células excitables y en la mayoría de las células no excitables. Constituyen la principal vía de entrada de iones calcio “Ca<sup>2+</sup>” en las células de los músculos cardíaco, esquelético y liso y contribuyen de forma significativa a controlar la secreción de neurotransmisores y los mecanismos de acoplamiento-excitación, contracción en las células neuroendocrinas, en algunas preparaciones neuronales y en las células de los músculos cardíaco y esquelético. Su activación es voltaje dependiente y el potencial de

activación depende del tipo celular. Por otro lado, la inactivación de los canales depende de factores como:

- ✓ El ion que pasa a través del canal, ya que los iones calcio aceleran la inactivación, mientras que otros tipos de iones la enlentecen.
- ✓ La concentración de calcio, ocasionando así que los quelantes de calcio enlentezcan la inactivación.
- ✓ La amplitud de la corriente, debido a que cuanto mayor es la amplitud de la corriente, más rápida es la inactivación.

Estos datos sugieren que la concentración de calcio desempeña un papel fundamental en el proceso de inactivación de los canales de calcio de tipo L y en general de todos los canales de alto umbral.

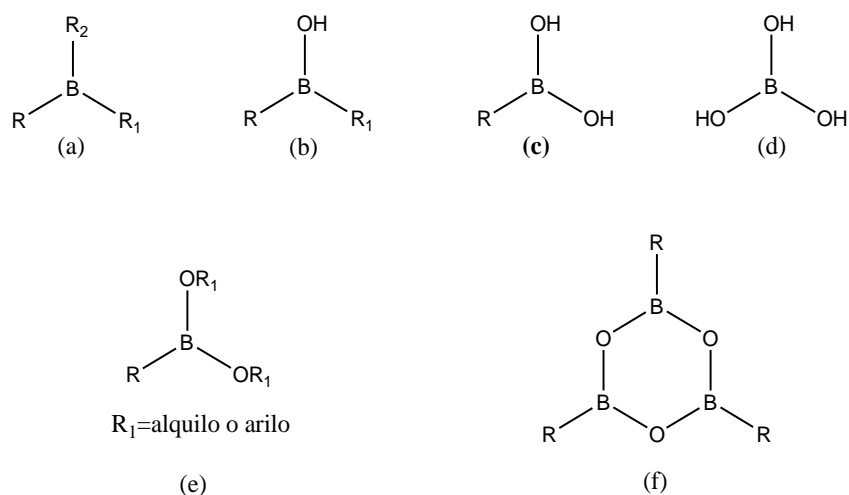
La farmacología de este tipo de canales es de gran importancia debido al éxito alcanzado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinales, entre otras. Los fármacos bloqueantes de los canales de calcio de tipo L, denominados usualmente "*antagonistas del calcio*", constituyen un grupo heterogéneo de compuestos los cuales han sido clasificados atendiendo a su estructura química en 4 grupos:<sup>48,49</sup>

1. Las 1,4-dihidropiridinas (DHP's) (nifedipina, nitrendipina, nimodipina, etc.)
2. Las benzotiazepinas (diltiazem)
3. Las fenilalquilaminas (verapamilo)
4. Las piperacinas (flunaricina, cinaricina, etc.).

Se unen específicamente a receptores acoplados alostéricamente a la subunidad  $\alpha$ , del canal, pero esta unión esta modulada por los estados activo e inactivo del mismo; teniendo mayor afinidad por el estado inactivado, que es el que predomina durante la despolarización, produciendo la estabilización de este estado y por lo tanto un bloqueo voltaje dependiente de la corriente de  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>50,51</sup>

## Ácidos Borónicos

En 1860 Frankland<sup>52</sup> informó por primera vez de la síntesis de un ácido borónico, mediante una reacción de compuestos de organozinc con ésteres borónicos. Los ácidos borónicos son compuestos orgánicos que contienen un átomo de boro trivalente, un sustituyente alquilo o arilo y dos grupos hidroxilo y presentan una geometría trigonal plana, **Figura 10c**. Los ácidos borónicos no se encuentran como tal en la naturaleza ya que son generados sintéticamente a partir de una fuente primaria de boro como lo es el ácido bórico y los ésteres de boro (boratos). Es importante resaltar que estos compuestos presentan un orbital *p* vacío sobre el átomo de boro el cual actúa como ácido de Lewis o electrófilo, por lo tanto tiene la tendencia de reaccionar con bases o nucleófilos para dar lugar al correspondiente organoborato.



**Figura 10.** Estructura general de compuestos organoborados (a) un borano, (b) un ácido borónico, (c) un ácido borónico, (d) un ácido bórico, (e) un éster borónico y (f) un boroxano.

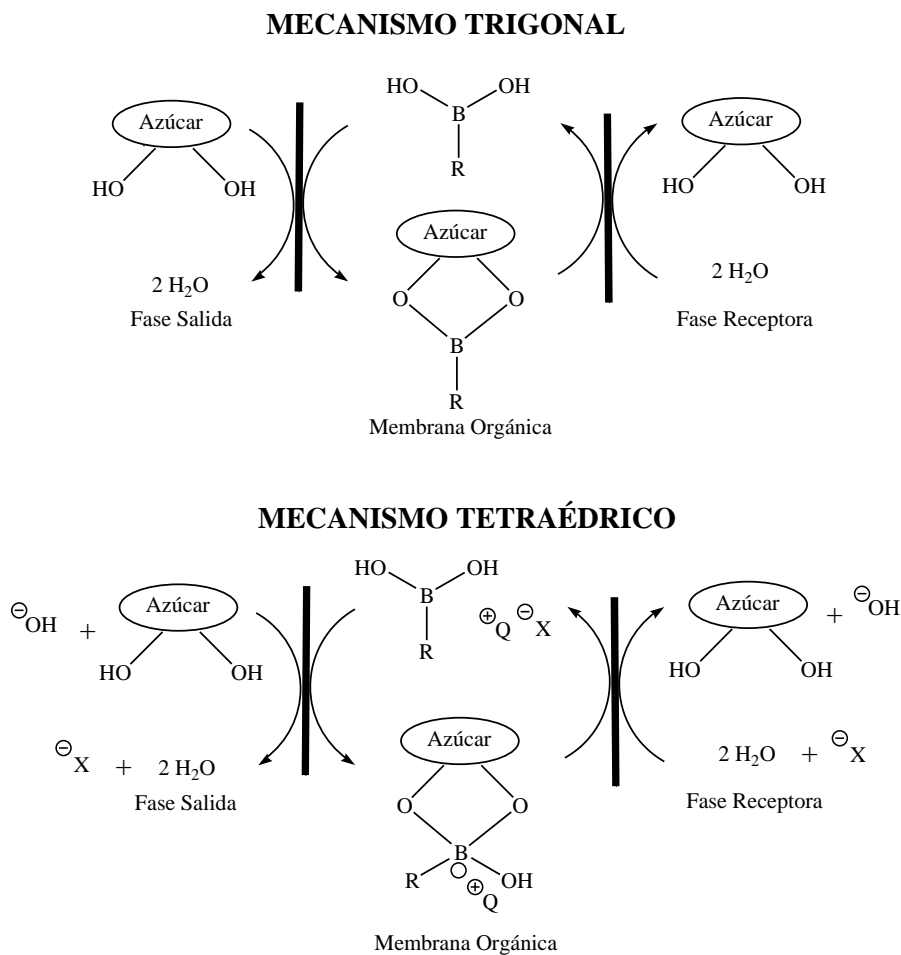
## Aplicaciones

En la literatura se ha encontrado reportado que los derivados de los ácidos borónicos presentan una gran variedad de aplicaciones, tales como: catalizadores, grupos protectores para dioles y diaminas, soporte para la purificación por afinidad de dioles, azúcares y proteínas glicosiladas, como sensores para carbohidratos y otras moléculas pequeñas, como



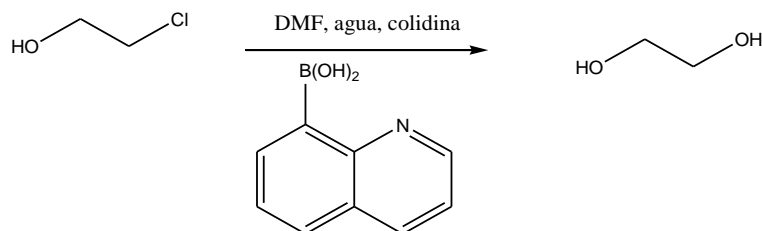
agentes antimicrobianos e inhibidores enzimáticos, en la terapia de captura de neutrones para cáncer, en el transporte transmembrana y en la bioconjugación y marcaje de proteínas.<sup>53</sup>

Un ejemplo del uso de los ácidos borónicos en el transporte transmembrana, es el transporte de carbohidratos a través de la membrana lipofílica, aquí los ácidos borónicos se condensan reversiblemente con los carbohidratos para formar ésteres boronato, y estos ésteres tienen un número de propiedades que los hacen atractivos candidatos para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos a base de carbohidratos. Primero la reacción de condensación es rápida y reversible y, segundo el éster formado es usualmente más lipofílico que el carbohidrato original generando una mayor diferencia en el perfil de solubilidad, lo que le atribuye excelentes aplicaciones en el diseño de fármacos, **Figura 11.**<sup>54</sup>



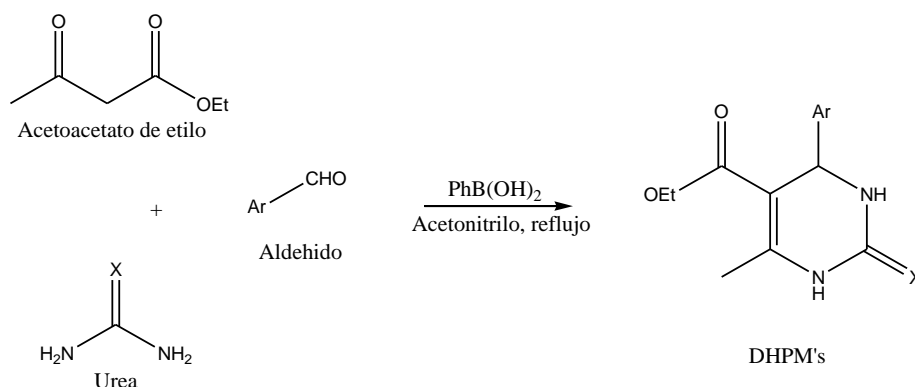
**Figura 11.** Mecanismo para el transporte de carbohidratos.

En lo referente al uso de los ácidos borónicos como catalizadores de reacción podemos mencionar que en la década de 1960, Letsinger demostró que en la formación transitoria de ésteres con alcoholes, dichos compuestos pueden actuar como catalizadores, ya que el ácido 8-quinolinoborónico, acelera la hidrólisis de ciertos cloroalcanoles y que el boroarilbenzimidazol sirve como catalizador para la eterificación del cloroetanol, **Esquema 7**.<sup>55</sup>



**Esquema 7.** Aplicación del ácido borónico como catalizador en una reacción.

Más recientemente en el 2006, Debache y colaboradores<sup>56</sup> reportaron el uso del ácido fenilborónico como catalizador para llevar a cabo la reacción de Biginelli, **Esquema 8**.



**Esquema 8.** Reacción de Biginelli, empleando ácido fenilborónico como catalizador.

En general, se puede decir que los ácidos borónicos son una clase muy atractiva de intermediarios sintéticos gracias a que presentan un bajo perfil de reactividad y ligeras propiedades como ácidos orgánicos de Lewis, junto con su estabilidad y fácil manejo. Además, también es importante mencionar que debido a su baja toxicidad y a que son compuestos que se pueden degradar fácilmente en el medio ambiente, los ácidos borónicos pueden ser considerados como compuestos verdes,<sup>53</sup> contribuyendo así al ámbito de la Química Verde.

---

## Química Verde

La química es la ciencia que estudia la composición, estructura y propiedades de la materia, así como los cambios que ésta experimenta durante las reacciones químicas y su relación con la energía. La química es considerada como una de las ciencias básicas, ya que es de gran importancia en diversos campos del conocimiento, como la ciencia de materiales, la biología, la farmacia, la medicina, la geología, la ingeniería y la astronomía, entre otros.

El desarrollo de la química ha tenido un gran impacto en nuestra sociedad actual, ya que a partir de ella se han generado nuevos estilos de vida debido a los conocimientos aportados por la química, un ejemplo de esto, es el surgimiento de industrias químicas en el área de salud, alimentación, construcción, transporte, entre otras, además de que ha generado fuentes de trabajo y la apertura de nuevas carreras universitarias que forman profesionales en las diferentes áreas del quehacer químico. Sin embargo, el desarrollo de las industrias químicas ha traído como consecuencia la acumulación de residuos y productos de desecho que afectan al ser humano y deterioran el ambiente.<sup>57</sup> Un ejemplo de esto es el hecho de que en los últimos años se ha observado como: los plásticos, detergentes, insecticidas y gases tóxicos, han generado un desequilibrio ambiental.

Como una forma de prevenir este tipo de problemas surgió un nuevo concepto dentro del ámbito químico denominado Química Verde o Química Sostenible\* cuyo objetivo hace referencia al diseño de productos y procesos químicos que implican la reducción o eliminación de productos químicos peligrosos para el ser humano y el medio ambiente, al ofrecer alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, esto es, el uso de la química para **prevenir** la contaminación mediante el empleo de rutas que reduzcan la generación de subproductos, con la consiguiente maximización del aprovechamiento de las materias primas.<sup>20,21,58</sup>

---

\* **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 sobrevivencia y de persistencia, a fin de que pueda extender su acción, no solo en su ámbito (espacio) sino también en el tiempo.

La Química Verde se basa en doce principios que fueron propuestos por Anastas y Warner en 1998 y su fundamento es contribuir a valorar cuan verde puede ser un producto químico, una reacción o un proceso; éstos son:<sup>21,58</sup>

1. **Prevención:** es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo generado.
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 físicos y químicos, ya que su empleo requiere reactivos adicionales y genera residuos.

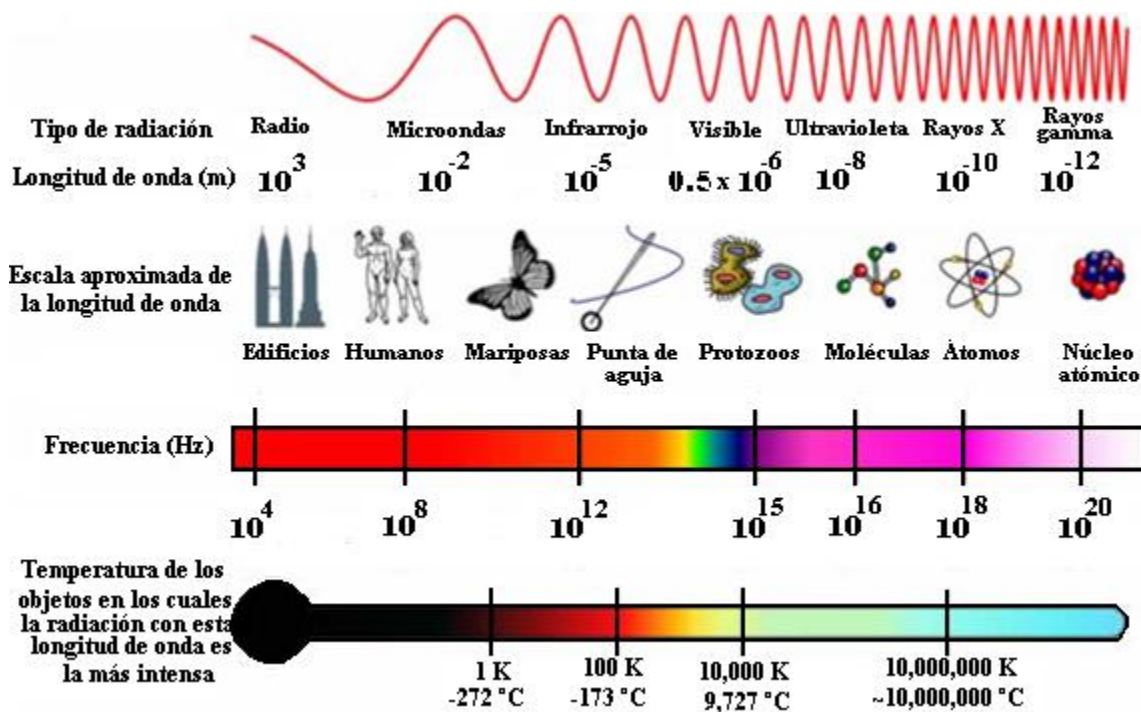
9. **Catálisis:** considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivo posible, de preferencia de origen natural.
10. **Diseñar sustancias biodegradables:** los productos deberán ser diseñados de tal manera que al final de su vida útil no persistan en el ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para 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.

En los últimos años ha surgido todo un enfoque en el campo de la química, particularmente, en química orgánica, cuyo objetivo consiste en prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación y de carácter docente, dentro del contexto de la Química Verde, es decir, evitar en la medida de lo posible, la formación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempo y recursos.<sup>59</sup>

A pesar de ser un concepto relativamente nuevo, 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.<sup>60</sup>

## Fuentes de Activación Alterna

El espectro electromagnético es una colección de radiaciones, desde frecuencias muy altas y energéticas como los rayos gamma y los rayos X, luz ultravioleta, luz visible, radiación infrarroja hasta radiaciones con frecuencias muy bajas y menos energéticas como las microondas y las ondas de radio, **Figura 12.**<sup>61</sup>



**Figura 12.** Espectro electromagnético.

La reactividad química está regida por las leyes de la termodinámica y la cinética; cada transformación requiere un aporte de energía para superar la energía de activación del estado de transición, este suministro de energía es un componente fundamental del balance medioambiental de una reacción, por ello, cada transformación debe diseñarse de manera que requiera el menor consumo de energía posible.<sup>62</sup> Una alternativa es el uso de métodos de reacción no convencionales que activen por lo menos uno de los reactivos por encima de la energía del estado de transición. Siendo algunos de los casos principales los siguientes:<sup>58</sup>

- ✓ Realizar reacciones en ausencia de disolventes.

- ✓ Utilizar fuentes alternas para activación (microondas, infrarrojo, ultrasonido, ultravioleta y láser).
- ✓ Emplear materiales sólidos como medios de reacción (alúmina, sílice, celita, zeolitas 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.

Las ventajas que presenta el uso de fuentes alternas de activación, como son: las microondas, el láser,<sup>63,64</sup> el infrarrojo y el ultrasonido,<sup>65</sup> para llevar a cabo transformaciones químicas son:

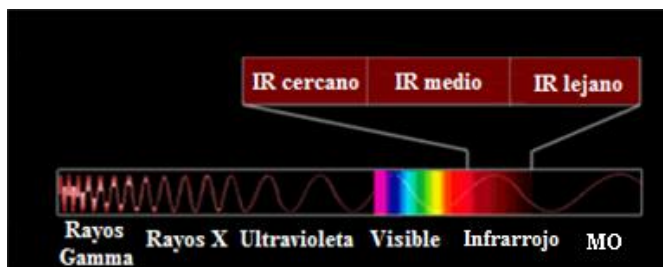
- ✓ No se requiere disolvente.
- ✓ En la mayoría de los casos los tiempos de reacción son más cortos.
- ✓ Suelen presentarse mejores rendimientos.
- ✓ Regularmente las reacciones no generan subproductos de reacción.

## Infrarrojo

La radiación infrarroja, radiación térmica o radiación IR fue descubierta en 1800 por William Herschel y es un tipo de radiación electromagnética de mayor longitud de onda que la luz visible, pero menor que la de las microondas. Su rango de longitudes de onda va desde unos 0.7 hasta los 300 micrómetros, y puede ser emitida por cualquier cuerpo cuya temperatura sea mayor a 0°K. Tradicionalmente el intervalo del infrarrojo se divide en tres zonas:

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

En otras palabras, el término infrarrojo cercano se refiere a la parte del espectro infrarrojo que se encuentra más próxima a la luz visible, y el infrarrojo lejano implica a la región cercana a las microondas, **Figura 13**.

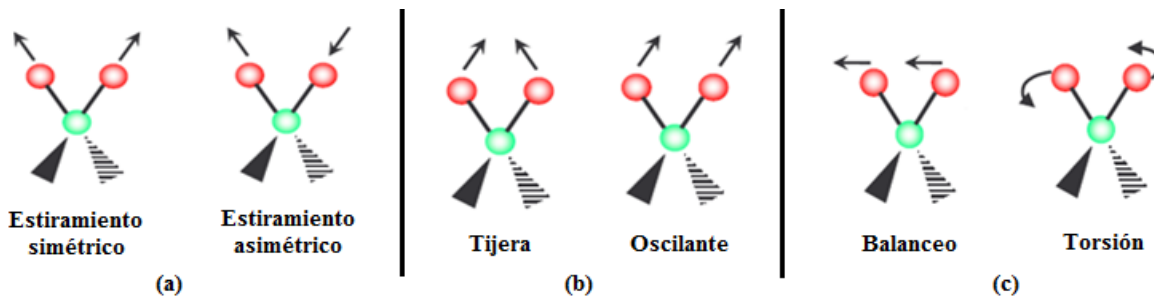


**Figura 13.** Zonas del Infrarrojo en el espectro electromagnético.

Al irradiar una molécula con infrarrojo, ésta absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio por lo tanto, diferentes tipos de enlace (C–H, C–C, C–O, O–H, etc.) absorben radiación infrarroja a diferentes longitudes de onda, por lo cual un enlace en una molécula puede experimentar tipos diferentes 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 vibración:<sup>58</sup>

- ✓ *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 14a**.
- ✓ *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 14b**.
- ✓ *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 14c**.





**Figura 14.** Tipos de movimientos vibratorios: a) vibraciones de tensión, b) vibraciones de flexión sobre el plano y c) vibraciones de flexión fuera del plano.

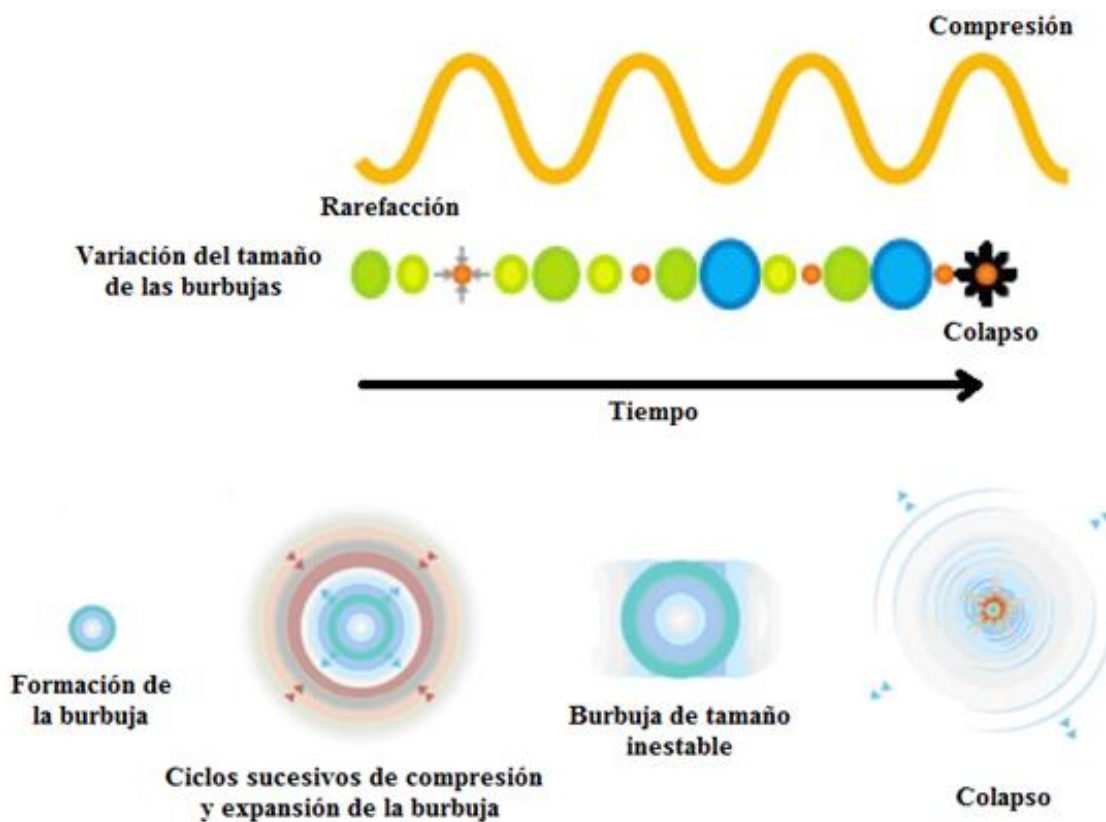
## Ultrasonido

Ultrasonido (US) es el nombre que se le da a las ondas de sonido con frecuencias elevadas, imperceptibles para el oído humano; es la parte del espectro del sonido de la frecuencia de aproximadamente 16 kHz y que es transmitida a través de cualquier sustancia ya sea sólida líquida o gas, pero con propiedades elásticas.<sup>66</sup> El ultrasonido genera vibraciones sonoras, las cuales son vibraciones mecánicas en un medio elástico, que partiendo de un foco generador, se propagan a través de este medio como un movimiento ondulatorio a una velocidad determinada,<sup>67</sup> esto es debido a que la radiación acústica es la energía mecánica que se transforma en energía térmica la cual no es absorbida por las moléculas.<sup>68</sup>

Se pueden distinguir dos áreas de ultrasonidos: la primera incluye las ondas de alta frecuencia (1 a 10 MHz), cuya energía es baja; la segunda se refiere a las ondas de baja frecuencia (entre 20 y 100 MHz) y corresponde a los ultrasonidos de mayor energía.<sup>69</sup>

Los efectos químicos producidos por el ultrasonido son derivados de la formación, expansión y destrucción de burbujas pequeñas que aparecen cuando un líquido se está irradiando por ultrasonido. Este fenómeno, llamado cavitación, es generado debido a que cuando las ondas ultrasónicas pasan a través de un medio, las moléculas experimentan oscilaciones que generan regiones de compresión y rarefacción y al encontrarse en la región de rarefacción dan lugar a la formación de burbujas, **Figura 15**, las cuales dependiendo de la presión pueden estar ocupadas con un gas, vapor de un líquido, o totalmente vacías. Las burbujas ocupadas por gas o vapor son inestables y durante el período de compresión

ocurre un violento colapso. Estas condiciones adiabáticas generan altas presiones y temperaturas, que son consideradas generalmente como responsables de las consecuencias químicas del colapso.<sup>58</sup>



**Figura 15.** Proceso de cavitación.

## Microondas

Se denomina microondas a las ondas electromagnéticas definidas en un rango de frecuencias de 0.3 a 300 GHz. Las microondas no pueden inducir reacciones químicas debido a que la frecuencia es muy baja como para romper los enlaces químicos, es por esto que su aplicación dentro del área química está basada en el eficiente calentamiento de los materiales por el efecto del calentamiento dieléctrico de microondas, debido a que son un tipo de radiación electromagnética no ionizante que causa movimiento molecular por migración de iones y rotación de dipolos.<sup>58,70,71</sup>

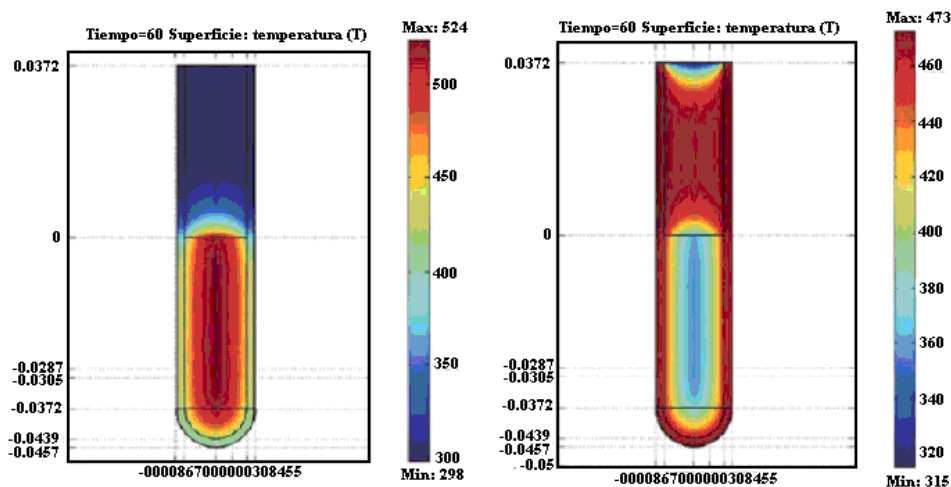
- ✓ **Rotación dipolar:** el fenómeno de rotación dipolar se da cuando las moléculas que poseen un momento dipolar intentan alinearse en el campo eléctrico del microondas. Las moléculas tienen tiempo para alinearse, pero no para seguir la oscilación de dicho campo. Esta reorientación incesante produce la fricción y así el calor.
- ✓ **Conducción iónica:** la conducción iónica se genera cuando hay especies iónicas 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 con microondas dentro de los procesos químicos constituye una interesante oportunidad para concretar reacciones que no tienen lugar bajo condiciones térmicas convencionales, ya que produce un eficiente calentamiento interno, debido al acoplamiento directo de la energía de microondas con las moléculas que están presentes en la mezcla de la reacción.

La síntesis orgánica asistida por microondas se caracteriza por la espectacular aceleración que se observa en numerosas reacciones como consecuencia de una velocidad de calentamiento que a menudo no puede reproducirse mediante un proceso de calentamiento convencional, debido a que en éste, el calentamiento es dirigido a través de las paredes del recipiente que contiene al disolvente y los reactivos, para finalmente llegar a ellos, mientras que en el caso del proceso de calentamiento asistido con microondas, el acoplamiento con las moléculas se lleva a cabo directamente en el interior del medio originando así un supercalentamiento localizado de forma instantánea, por lo cual el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del recipiente del material, lo que permite disminuir tiempos de reacción, obtener altos rendimientos, evitar la obtención de productos colaterales y reducir procesos de purificación, **Figura 16.**<sup>72</sup>

Es importante mencionar que la irradiación con microondas no afecta a la energía de activación, si no que proporciona de manera casi inmediata la energía necesaria para

superar esta barrera y completar la reacción rápidamente y con un mayor rendimiento respecto a los métodos de calentamiento convencionales.



**Figura 16.** Representación grafica de un proceso de calentamiento asistido por microondas (izquierda) y un proceso de calentamiento convencional (derecha).

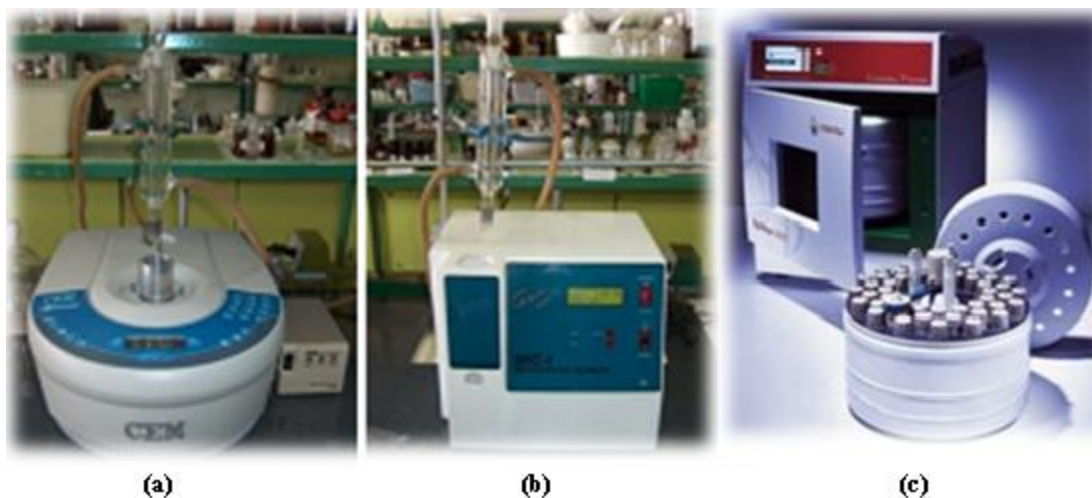
Algunos ejemplos de reacciones en las cuales se ha empleado el calentamiento asistido por microondas, son las reacciones de protección y desprotección de grupos funcionales, oxidaciones, condensaciones, reducciones, reacciones libres de disolvente.<sup>58</sup>

## Reactores de Microondas

Existen dos tipos de reactores de microondas científicos, usados para realizar reacciones químicas:<sup>60</sup>

- ✓ **Monomodales:** son empleados para llevar acabo reacciones de escala reducida, usando tubos de ensayo de cristal de aproximadamente 20 mL o matraces de bola de hasta 125 mL y la cavidad donde se introducen es pequeña puesto que está diseñada para la longitud solamente de una onda, **Figura 17a-b.**

- ✓ **Multimodales:** este tipo de reactores 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 las cavidades, **Figura 17c.**



**Figura 17.** Reactores de microondas para síntesis orgánica.

## Ventajas de la Irradiación con Microondas

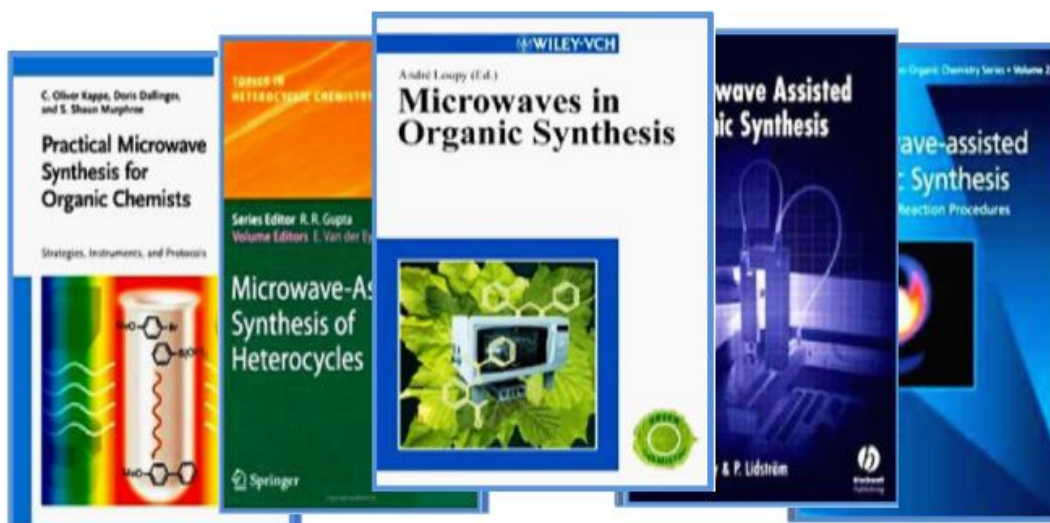
La irradiación con microondas es una fuente de energía química no convencional cuyo renombre y utilidad sintética en química orgánica ha aumentado considerablemente en los últimos años.<sup>58</sup> El empleo de la irradiación con microondas presenta una gran variedad de ventajas sobre el uso del calentamiento térmico convencional, como son:<sup>73</sup>

- ✓ La reducción de los tiempos de reacción, altos rendimientos y reacciones más limpias.
- ✓ La elección del disolvente para una reacción no está gobernada por el punto de ebullición, sino por las propiedades dieléctricas del medio de reacción que puede ser fácilmente adaptado, por ejemplo, por adición de materiales altamente polares o

líquidos iónicos. Evitando así el uso de volúmenes grandes de disolvente, reduciendo emisiones tóxicas y la tarea de redestilación.

- ✓ El proceso es energéticamente más eficiente que el calentamiento clásico, ya que ocurre un calentamiento directo al núcleo del medio.
- ✓ Se tiene el control de los parámetros de la reacción (temperatura y presión), que generalmente lleva a condiciones de reacción más reproducibles, gracias a los mecanismos de monitoreo.
- ✓ Esta técnica permite un rápido ensayo de nuevas ideas y una rápida optimización de las condiciones de reacción. El factor “*si o no*” para una transformación química puede ser obtenido en un tiempo de 5 a 10 min (opuesto a las varias horas de un protocolo convencional), que contribuye significativamente a la aceptación de la Química para la industria y la academia.

Al respecto, y con base a lo mencionado anteriormente, es oportuno resaltar que el empleo de la irradiación de microondas ha sido tan bien aceptada en la comunidad científica que a la fecha ya existen libros especializados sobre el tema, **Figura 18** y **Tabla 3**.



**Figura 18.** Libros especializados sobre microondas.

---

**Tabla 3.** Libros sobre el empleo de microondas.

Microwave dielectric heating effects in chemical synthesis. Mingos, D. M.; Whittaker, A. G., In *Chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions*, von Eldik, R.; Hubbard, C. D. (Eds), Wiley, New York, 479-514, (1997).

Microwave Heating in Organic Chemistry: An Update. Majetich, G.; Wheless, K. In *Microwave-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications*. Kingston, H.M.; Haswell, S. J., Eds., American Chemical Society, Washington, DC, (1997).

Advances in Green Chemistry: Chemical Syntheses Using Microwave Irradiation, Varma, R. S., Kavitha Printers, Bangalore, (2002).

Microwaves in Combinatorial and High-Throughput synthesis (a special issue of *Mol. Diversity*), C. O. Kappe (Ed.), Kluwer Academic Publishers, (2003).

Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry, Kappe, C.O.; Stadler, A., Wiley-VCh, (2005).

Microwave-Assisted Organic Synthesis. Lidström, P.; Tierney, J. (Eds.), Blackwell Scientific, (2005).

Microwaves in Organic Synthesis, 2nd Edition, Loupy, A. (Ed.), Wiley-VCh, (2006).

Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles. Van der Eycken, E.; Kappe, C.O. (Eds.) (*Topics in Heterocyclic Chemistry Series*), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (2006).

---

Asimismo, es apropiado indicar que existen actualmente un número considerable de Reviews acerca del empleo de las microondas, **Tabla 4**.

**Tabla 4.** Reviews acerca del empleo de microondas.

Nonconventional Reaction Conditions: Ultrasound, High Pressure, and Microwave Heating in Organic Synthesis. Giguere, R. *J.Org. Synth.: Theory Appl.* **1**, 103, (1989).

Applications of Microwave Dielectric Heating Effects to Synthetic Problems in Chemistry. Mingos, D.; Michael, P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **20**, 1, (1991).

Applications of Microwave Energy in Organic Synthesis. A Review. Abramovitch, R. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **23**, 683, (1991).

Microwaves in organic and organometallic synthesis. Gedye, R.N.; Smith, F. E.; Westaway, K. C. *J. Microwave Power Electromagn. Energy* **26**, 3, (1991).

Microwave-induced Organic Reaction Enhancement (MORE) Chemistry: Techniques for Rapid, Safe and Inexpensive Synthesis. Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Banik, B. K.; Robb, E. W. *Res. Chem. Intermed.* **20**, 1, (1994).

---

- 
- 
- Applications of Microwave Accelerated Organic Chemistry. Majetich, G.; Hicks, R. *Res. Chem. Intermed.* **20**, 61, (1994).
- The Application of Microwaves in Chemistry. Mingos, M. D. P. *Res. Chem. Intermed.* **85**, (1994).
- Microwave Assisted Organic Reactions. Caddick, S. *Tetrahedron* **51**, 10403, (1995).
- Developments in microwave-assisted organic chemistry. Strauss, C. R., Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **48**, 1665, (1995).
- Applications of microwave-accelerated organic synthesis. Majetich, G.; Hicks, R. *Rad. Phys. Chem.* **45**, 567, (1995).
- Microwave Chemistry. Galema, S. A. *Chem. Soc. Rev.* **26**, 233, (1997).
- Microwave irradiation: more than just a method for accelerating reactions. Lange, F. *Contemp. Org. Synth.* 373, (1997).
- Application of microwave irradiation to heterocyclic chemistry. Almena, I.; Carrillo, J. R.; de la Cruz, P.; Diaz-Ortiz, A.; Gomez-Escalonilla, M. J.; de la Hoz, A., Langa, F.; Prieto, P.; Sanchez-Migallon, A. *Targets in Heterocyclic Chemistry* **2**, 281, (1998).
- Synthesis of inorganic solids using microwaves. Rao, K. J.; Vaidhyanathan, B.; Ganguli, M., Ramakrishnan, P.A. *Chem. Mater.* **11**, 882, (1999).
- Microwave-activation in phase transfer catalysis. Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Luche, J. L.; Petit, A. *Tetrahedron* **55**, 10851, (1999).
- Solvent-free organic synthesis using supported reagents and microwave irradiation. Varma, R. S. *Green Chem.* **1**, 43, (1999).
- A combinatorial approach to the development of environmentally benign organic chemical transformations. Strauss, C. R. *Aust. J. Chem.* **52**, 83, (1999).
- Microwaves - Application to Organic Synthesis. Bogdal, D. *Wiad. Chem.* **53**, 66, (1999), en polaco.
- Solvent-Free Reactions. Loupy, A. *Topics Curr. Chem.* **206**, 153, (1999).
- Solvent-free organic transformations using supported reagents and microwave irradiation. Varma, R. S.; Naicker, K. P.; Kumar, D.; Dahiya, R.; Liesen, P. J. J. *Microwave Power Electromagn. Energy* **34**, 113, (1999).
- Solvent-free organic synthesis on mineral supports using microwave irradiation. Varma, R. S. *Clean Products and Processes* **1**, 132, (1999).
- Microwave-assisted high-speed chemistry: a new technique in drug discovery. Larhed M.; Hallberg, A. *Drug Discovery Today* **6**, 406, (2001).
- Speeding Up Solid-Phase Chemistry by Microwave Irradiation. A New Tool for High-Throughput Synthesis. Kappe, C.O. *American Laboratory* **33**, 13, (2001).
- 
-



- 
- 
- High-Speed Combinatorial Synthetics Utilizing Microwave Irradiation. Kappe, C.O. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **6**, 314, (2002).
- Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. Kappe, C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 6250, (2004).
- The Impact of Microwave Synthesis on Drug Discovery. Kappe, C.O.; Dallinger, D. *Nature Rev. Drug. Discov.* **5**, 51, (2006).
- The Use of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. From Laboratory Curiosity to Standard Practice in Twenty Years. Kappe, C.O. *Chimia* **60**, 308, (2006).
- Microwave-Assisted Synthesis under Continuous Flow Conditions. Glasnov, T. N.; Kappe, C.O. *Macromol. Rapid Commun.* **28**, 395, (2007).
- Microwave Synthesis in High-Throughput Environments. Moving from Automated Sequential to Microtiter Plate Formats. Matloobi, M.; Kappe, C.O. *Chim. Oggi.* **25**, 26, (2007).
- Microwave-Assisted Synthesis in Water as Solvent. Dallinger, D.; Kappe, C.O. *Chem. Rev.* **107**, 2563, (2007).
- Microwave Dielectric Heating in Synthetic Organic Chemistry. Kappe, C.O. *Chem. Sov. Rev.* **37**, 1127, (2008).
- Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. Highlights from the 2004-2008 Literature. Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Diversity.* **13**, 71, (2009).
- 
- 

Un aspecto importante, es el diseño de páginas web así como la realización de diferentes Congresos, en donde se puede obtener la información más relevante y actual sobre el empleo de esta irradiación, **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Congresos y páginas web acerca del empleo de microondas.

---

#### CONGRESOS

Applications of Microwave in Organic Synthesis Symposium, 16th International Conference on Organic Synthesis, Mérida, Yucatán, México, June 11-15, 2006.

3rd International Conference on Microwave Chemistry, 3-7 September, 2006, Brno-Czech Republic.

5th International Microwaves in Chemistry Conference, April 18-20, 2007, Imperial College London, Mechanical Engineering Lecture Theatre, Exhibition Rd., London, UK.

Discovery Chemistry Congress and Microwave-Assisted Organic Synthesis (MAOS) Congress,

---

---

October 3-4, 2007, San Francisco, CA, running in parallel on 3-4 October 2007, in South San Francisco will be the inaugural Discovery Chemistry Congress and the 5th annual MAOSmeeting.

---

---

**PÁGINAS WEB**

<http://www.microwavesynthesis.net>

<http://www.organic-chemistry-org/Highlights/microwave.htm>

<http://www.uni-graz.at/~kappeco/index.htm>

<http://www.tan-delta.com/>

---

---

# *Hipótesis*

En la actualidad es indispensable actuar en beneficio del medio ambiente, mediante el diseño de nuevos procesos, para ello es necesario desarrollar e implementar estrategias sintéticas que sean más amigables con éste; al respecto, los ácidos borónicos, compuestos verdes debido a su baja toxicidad, han incrementado su uso en la síntesis de nuevos fármacos, además, el empleo de fuentes alternas de energía para activar reacciones, con relación a la térmica, se ha hecho más evidente; tal es el caso de la irradiación de microondas, su uso ha llevado a los químicos a desarrollar estrategias para poder encontrar una química sostenible. Por otro lado, los ésteres de Biginelli (3,4-DHPM's) se han utilizado ampliamente en terapias antihipertensivas y son efectivas en el tratamiento de la angina de pecho, entre otras. En consecuencia, si se generan diversas 3,4-dihidropirimidinonas-boradas, derivadas de los ácidos formilfenilborónicos (*o*-, *m*- y *p*-) mediante condiciones no convencionales de reacción, es decir, empleando irradiación de microondas como fuente alterna de activación, se dará lugar al seguimiento de uno o varios principios de la Química Verde.

# *Objetivos*

## General

Obtener una serie de 3,4-dihidropirimidinonas, derivadas de los regioisómeros del ácido formilfenilborónico, empleando como fuente alterna de activación irradiación de microondas y de esta forma generar moléculas híbridas nuevas con potencial vasodilatador, además de contribuir al acervo de la Química Verde.

## Particulares

Generar moléculas nuevas con posible actividad vasodilatadora, mediante el protocolo de la Química Verde.

Sintetizar tres 3,4-dihidropirimidinonas-boradas, derivadas de los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

Determinar las condiciones óptimas de reacción: temperatura, potencia y tiempo, para llevar a cabo la obtención de las 3,4-dihidropirimidinonas-boradas.

Emplear irradiación de microondas como fuente alterna de activación en base al protocolo de la Química Verde.

Caracterizar las moléculas sintetizadas empleando técnicas espectroscópicas comunes (**RMN**:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$ ; **EM**: IE,  $\text{FAB}^+$ , AR; **IR**).

Evaluar, de acuerdo a lo reportado en la literatura, cual es el acercamiento verde que presenta este proceso, en base a los doce principios de la Química Verde.

# *Metodología y Reactivos*

## Reactivos

Los reactivos empleados: ácido 2-formilfenilborónico (**1a**), ácido 3-formilfenilborónico (**1b**), ácido 4-formilfenilborónico (**1c**) y 1,3-ciclohexanodiona (**3**) fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich, la urea (**2**) fue obtenida de la compañía Merck y se usaron sin tratamiento previo. Los disolventes EtOH, AcOEt, y *n*-hexano son grado reactivo y fueron empleados sin tratamiento alguno. El seguimiento de las reacciones se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina (*ccf*) utilizando aluminofolios con gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, utilizando como fase móvil el sistema *n*-hexano/AcOEt/EtOH (60/30/10); el revelado de éstas se llevo a cabo por diferentes métodos: luz ultravioleta (UV), con una lámpara UVP (modelo UVLS-24) y con vapores de yodo. La purificación del producto final se llevó a cabo mediante la técnica de cromatografía en placa preparativa, empleando como soporte sólido gel de sílice y como fase móvil el sistema de elución *n*-hexano/AcOEt/EtOH (60/30/10).

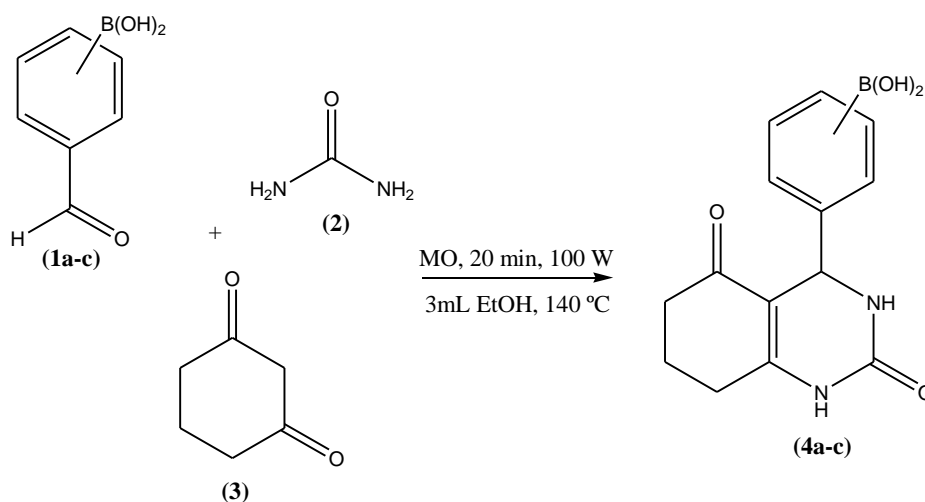
## Equipos

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 300 (modelo Mercury-300BB), a 300 MHz para <sup>1</sup>H y a 75 MHz para <sup>13</sup>C, en disolución de sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Los espectros de RMN <sup>11</sup>B fueron registrados en un espectrómetro Bruker 300 (modelo Oxford-300), a 96 MHz en disolución de sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) usando como referencia interna BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas MStation MJS-700 JEOL, con potencial de ionización de 70 eV en el caso de IE y 3 eV para FAB<sup>+</sup> y los datos de alta resolución. Los espectros de infrarrojo se generaron empleando un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1420 (mediante la técnica de 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<sup>TM</sup> Synthesis System (modelo Discover).



## Metodología

Se colocaron los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a-c**) (**1a**, *orto*; **1b**, *meta* ó **1c**, *para*, 1.000 mmol, 150 mg), urea (9.990 mmol, 600 mg, **2**), la 1,3-ciclohexanodiona (0.981 mmol, 110 mg, **3**) y 3 mL de etanol como disolvente en un matraz de bola de 50 mL, ésta mezcla se sometió a irradiación de microondas por un periodo de 20 min, a una potencia de 100 W y una temperatura de 140 °C, para obtener, mediante una reacción multicomponente, las 3,4-DHPM's-boradas (**4a-c**), **Esquema 9**. El seguimiento de la reacción se efectuó mediante *ccf*, empleando como eluyente una mezcla de disolventes *n*-hexano/AcOEt/EtOH (60/30/10).



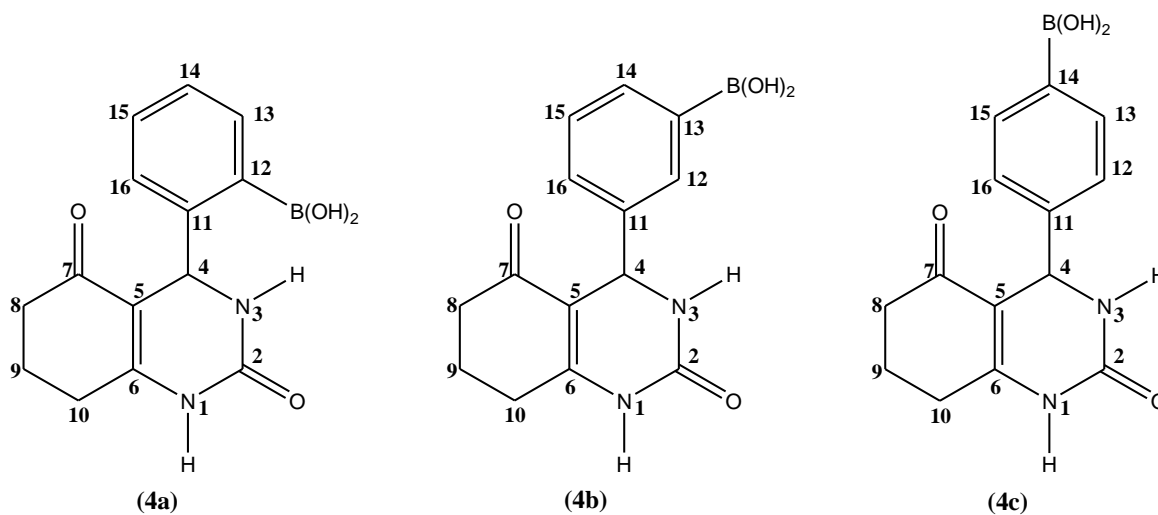
**Esquema 9.** Reacción multicomponente para la síntesis de las DHPM's-boradas.

Una vez concluido el tiempo de reacción, se evaporó parcialmente el disolvente a presión reducida, para posteriormente lavar con agua fría y llevar a cabo la purificación de los productos obtenidos, mediante la técnica de cromatografía en placa preparativa, empleando como soporte gel de sílice y como fase móvil el sistema de elución *n*-hexano/AcOEt/EtOH (60/30/10), para finalmente determinar su punto de fusión y llevar a cabo la caracterización de los productos mediante técnicas espectroscópicas comunes (**RMN**:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$ ; **EM**: IE,  $\text{FAB}^+$ , AR; **IR**).

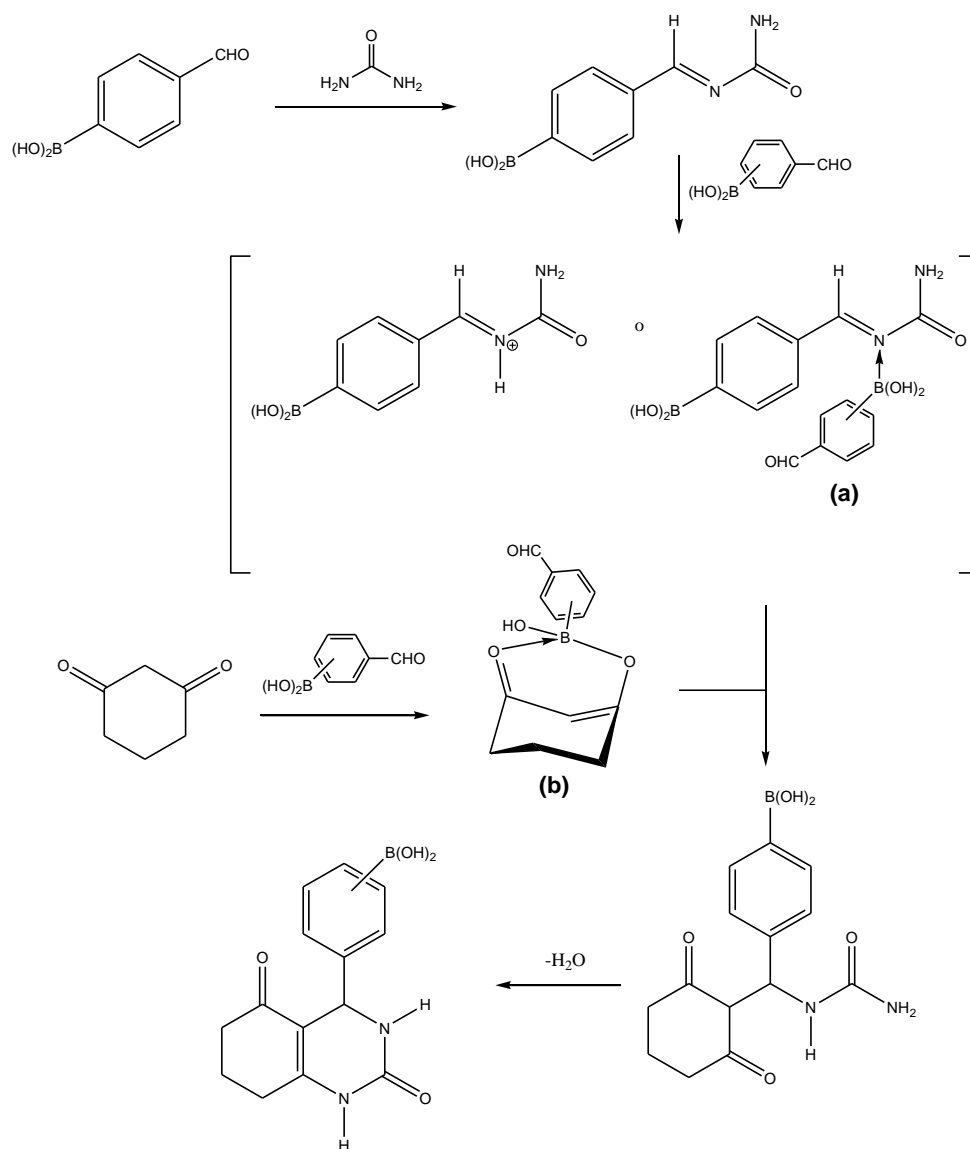
# *Discusión y Resultados*

Con este trabajo se busca contribuir a la química del boro y asimismo a la filosofía de la Química Verde, en consecuencia con las condiciones estudiadas fue posible generar tres diferentes DHPM's-boradas nuevas.

Los productos fueron obtenidos mediante una reacción multicomponente, comúnmente conocida como reacción de Biginelli, la cual consiste en una condensación entre un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico, un aldehído y urea, empleando EtOH como disolvente, siendo ésta modificada bajo el protocolo de la Química Verde usando como fuente de activación irradiación de microondas, obteniendo así una serie de tres 3,4-dihidropirimidinonas-boradas, **Esquema 10**, de esta forma el producto **4a** se presenta como un sólido amorfo de color café claro y un rendimiento del 45.45%; el compuesto **4b** se presenta como un sólido amorfo de color café claro con un rendimiento del 48.95% y el compuesto **4c** se presenta como un sólido amorfo de color café claro con un rendimiento del 17.48%; cabe resaltar que todos los productos tienen un punto de fusión superior a 300°C y solo son solubles en DMSO, **Tabla 1**. Es apropiado comentar que los rendimientos son moderados, posiblemente a la actividad que presenta el ácido borónico como catalizador en la formación del ion *N*-aciliminio (**a**), así como en la generación del enolato derivado de la 1,3-ciclohexanodiona (**b**), **Esquema 11**.<sup>56</sup>

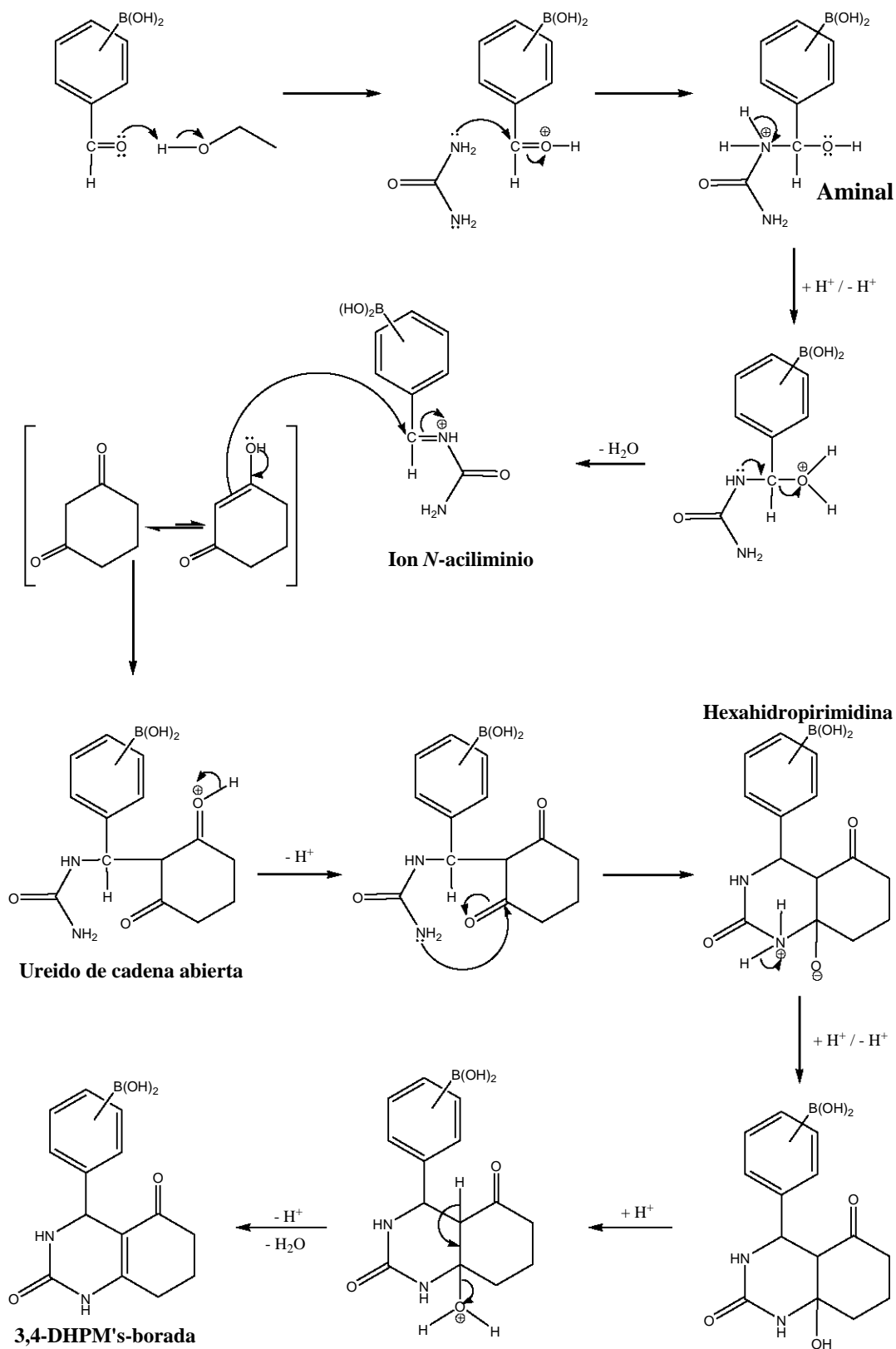


**Esquema 10.** Estructuras de las DHPM's-boradas.



**Esquema 11.** Interacción del ácido borónico como catalizador.

De acuerdo con la literatura puede presentar el mecanismo de reacción propuesto en el **Esquema 12**, se puede observar primeramente la condensación catalítica ácida entre la urea y el aldehído para formar el intermediario aminal; posteriormente, se lleva a cabo una deshidratación y da lugar a la formación del ion *N*-aciliminio. Subsecuentemente, mediante el proceso de tautomerización ceto-enol del  $\beta$ -cetoéster se lleva a cabo un ataque de la forma enol al ion *N*-acilimino, generando, en este paso, el ureído de cadena abierta, el cual da lugar a un proceso de ciclación obteniendo el derivado hexahidropirimidina y finalmente, mediante una deshidratación se generan los compuestos de interés **4a-c**.<sup>74</sup>



**Esquema 12.** Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención de las DHPM's-boradas.

Con respecto a su nomenclatura ésta se muestra aquí con 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, es adecuado mencionar que todas estas moléculas tienen como estructura base el anillo de 3,4-dihidropirimidinona, por lo que se hace necesario mostrar su nomenclatura para sistemas heterocíclicos fusionados,<sup>75</sup> **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Nomenclatura de los compuestos sintetizados.

<b>Compuesto</b>	<b>Sistematizada</b>	<b>Sistemas Heterocíclicos Fusionados</b>
4 <sup>a</sup>	Ácido 2-(4-il-2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinazolina) fenilborónico	4-(2-B-dihidroxifenil)-1-oxociclohexan[2,3-e]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona
4b	Ácido 3-(4-il-2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinazolina) fenilborónico	4-(3-B-dihidroxifenil)-1-oxociclohexan[2,3-e]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona
4c	Ácido 4-(4-il-2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinazolina) fenilborónico	4-(4-B-dihidroxifenil)-1-oxociclohexan[2,3-e]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona

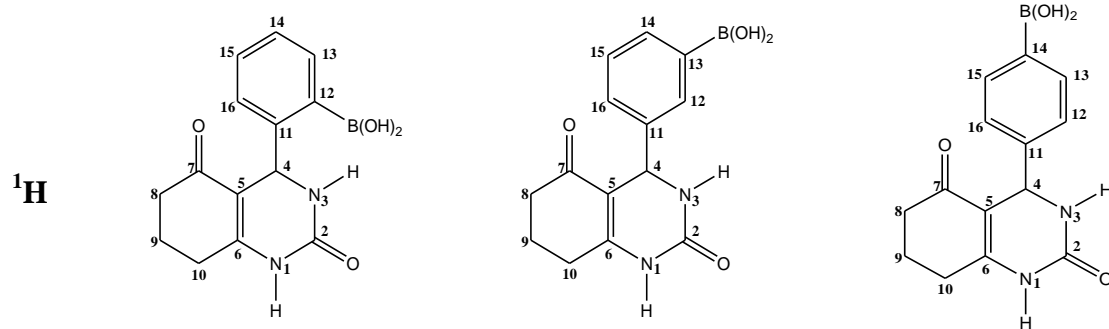
## Caracterización Espectroscópica

**RMN  $^1\text{H}$ :** A continuación se presentan los resultados obtenidos para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a-c**), **Tabla 7**, así como los datos generados para las DHPM's-boradas (**4a-c**), **Tabla 8**.

**Tabla 7.** RMN  $^1\text{H}$  para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

$^1\text{H}$			
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
2	--	8.37	7.86
3	7.92	--	7.98
4	7.55	8.13	--
5	7.55	7.60	7.98
6	7.55	7.97	7.86
7	10.18	10.05	10.02
OH	6.20	8.37	8.42

**Tabla 8.** RMN  $^1\text{H}$  para las DHPM's-boradas.

$^1\text{H}$			
	$\delta$ (ppm)		
1	8.64	8.79	8.27
2	-----	-----	-----
3	6.93	8.31	7.57
4	6.48	5.43	5.87
5	-----	-----	-----
6	-----	-----	-----
7	-----	-----	-----
8	2.27-1.22	2.24-1.74	2.12-1.71
9	2.27-1.22	2.24-1.74	2.12-1.71
10	2.27-1.22	2.24-1.74	2.12-1.71
11	-----	-----	-----
12	-----	8.57	7.28
13	7.69	-----	7.74
14	7.39	8.08	-----
15	7.39	7.56	7.74
16	7.52	7.92	7.28
OH	7.48	8.57	7.21

En el **Espectro 1**, **Espectro 12** y **Espectro 23** de los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a-c**), se pueden apreciar, de manera general, las señales sencillas de los hidrógenos del aldehído ubicadas, a campo bajo, en 10.18, 10.05 y 10.02 ppm, respectivamente, las cuales desaparecen en el **Espectro 6**, **Espectro 17** y **Espectro 28** de las DHPM's-boradas obtenidas (**4a-c**), respectivamente. Para el compuesto **4a**, **Espectro 6**, se observa una señal sencilla ubicada a 8.64 ppm y una señal doble a 6.93 ppm, señal que posiblemente tiene acoplamiento con el hidrógeno de la posición 4, señales asignadas para los hidrógenos soportados en los nitrógenos, con posición 1 y 3 respectivamente, del anillo

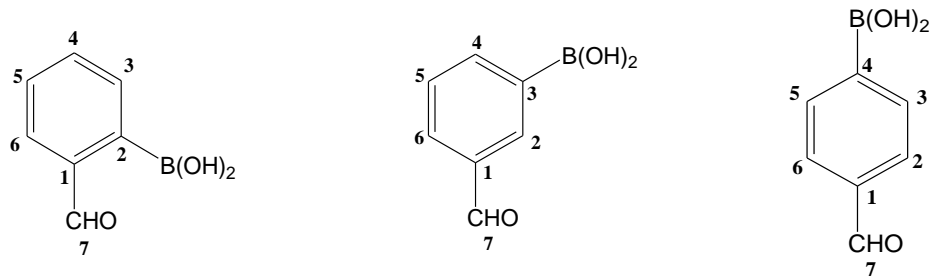


de la dihidropirimidinona, además de una señal doble en 6.48 ppm perteneciente al hidrógeno de tipo metino que es donde se ubica el anillo aromático que posiblemente interacciona con el hidrógeno del nitrógeno ubicado en la posición 3; asimismo, se presenta una señal doble a 7.69 ppm asignada para **H13**, otra señal en 7.52 ppm para **H16**, una señal múltiple centrada en 7.39 ppm asignada a **H14** y **H15**, las cuales corresponden a los cuatro hidrógenos del anillo aromático; además, se observa a los hidrógenos de los grupos hidroxilo del residuo de ácido borónico en 7.48 ppm, finalmente, a campo alto, se presenta entre 2.27-1.22 ppm una señal múltiple correspondiente a los hidrógenos del residuo de la ciclohexanona, que integra para seis hidrógenos de tipo metileno. Con respecto al compuesto **4b**, **Espectro 17**, se observan dos señales sencillas ubicadas a 8.79 y 8.31 ppm asignadas para los hidrógenos soportados en los nitrógenos, posiciones 1 y 3 de manera respectiva, del anillo de la dihidropirimidinona, además se aprecia una señal sencilla ubicada en 5.43 ppm perteneciente al hidrógeno de tipo metino que es donde se ubica el anillo aromático; asimismo, podemos observar a 8.57 ppm una señal sencilla asignada para **H12** la cual se encuentra enmascarada con la señal de los hidrógenos del grupo hidroxilo del residuo del ácido borónico; también se aprecian en 8.08 y 7.92 ppm un par de señales dobles asignadas para los hidrógenos etiquetados como **H14** y **H16**, de manera respectiva, además se presenta una señal triple asignada para **H15** en 7.56 ppm, las cuales corresponden a los hidrógenos del anillo aromático, finalmente podemos observar entre 2.24-1.74 ppm las señales correspondientes a los hidrógenos del residuo de la ciclohexanona, que integran para seis hidrógenos de tipo metileno. De manera análoga, para el compuesto **4c**, **Espectro 28**, se aprecia, a campo bajo, una señal sencilla ubicada a 8.27 ppm y una señal doble a 7.57 ppm, señal que posiblemente tiene acoplamiento con el hidrógeno de la posición 4, señales asignadas para los hidrógenos soportados en los nitrógenos, con posición 1 y 3 respectivamente, además de una señal sencilla ubicada en 5.87 ppm perteneciente al hidrógeno de tipo metino que es donde se localiza el anillo aromático, asimismo, es posible apreciar en 7.74 ppm una señal doble asignada a los hidrógenos etiquetados como **H13** y **H15**, se observa, también, otra señal doble ubicada a 7.28 ppm que corresponde a los hidrógenos **H12** y **H16**, todos ellos pertenecientes al anillo aromático y los hidrógenos de los grupos hidroxilo del residuo de ácido borónico se encuentran a 7.21 ppm, finalmente podemos ver, a campo alto, entre 2.12-1.71 ppm las

señales correspondientes a los hidrógenos del residuo de la ciclohexanona, que integran para seis hidrógenos de tipo metileno.

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** A continuación en la **Tabla 9**, se encuentran confinados los datos obtenidos para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a-c**) y, en la **Tabla 10** se muestran los resultados generados para las DHPM's-boradas (**4a-c**).

**Tabla 9.** RMN  $^{13}\text{C}$  para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

$^{13}\text{C}$			
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
1	139.2	140.2	137.2
2	130.9*	140.2	128.4
3	133.2	n.o*	134.7
4	133.1	135.5	141.5*
5	128.9	128.3	134.7
6	129.6	131.1	128.4
7	194.4	193.6	193.7

n.o = no observada; \* = carbono *ipso* al boro

**Tabla 10.** RMN  $^{13}\text{C}$  para las DHPM's-boradas.

$^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
1	-----	-----	-----
2	160.0	193.5	176.4
3	-----	-----	-----
4	n.o	36.4	36.4
5	153.7	140.1	127.3
6	158.1	155.4	154.6
7	160.0	193.5	176.4
8	37.5	33.5	33.6
9	21.0	20.8	21.0
10	29.0	28.9	24.6
11	155.6	135.5	147.4
12	n.o*	155.4	125.3
13	131.0	n.o*	133.3
14	128.4	130.7	n.o*
15	122.4	115.8	134.3
16	130.2	128.2	126.0

n.o = no observada; \* = carbono *ipso* al boro

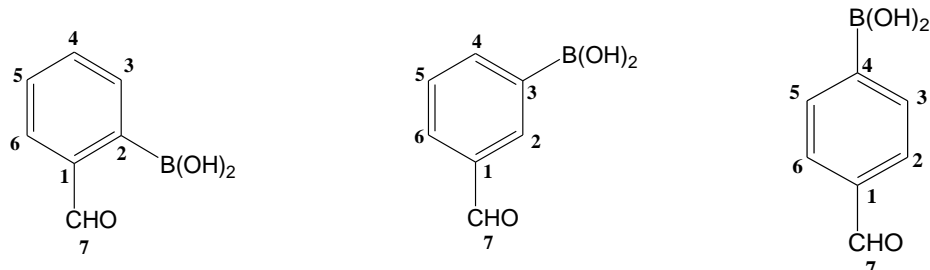
En el **Espectro 2**, **Espectro 13** y **Espectro 24** de los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a-c**), se pueden observar las señales del **C7** asignadas para el grupo aldehído ubicadas en 194.4, 193.6 y 193.7 ppm, de forma respectiva, asimismo, se puede observar al carbono *ipso* al átomo de boro ubicado en 130.9 ppm asignado como **C2** para **1a**, para el compuesto **1b** asignado como **C3** el cual cabe resaltar que no se muestra, debido al efecto cuadropolar ejercido por el átomo de boro y la señal ubicada en 141.5 ppm asignada como **C4** para **1c**. Con relación al **Espectro 7**, **Espectro 18** y **Espectro 29** de las DHPM's-boradas obtenidas (**4a-c**), en el espectro del compuesto **4a**, **Espectro 7**, se puede

observar la desaparición de la señal del aldehído y en su lugar aparecen las señales de dos grupos carbonilo, una asignada como **C2** ubicada en el anillo de dihidropirimidinona y otra etiquetada como **C7** ubicada en el anillo de ciclohexanona a 160.0 ppm, además se presenta un grupo de señales pertenecientes a los carbonos **C11**, **C13**, **C16**, **C14** y **C15** pertenecientes al anillo aromático a 155.6, 131.0, 130.2, 128.4 y 122.4 ppm, respectivamente, sin embargo, es adecuado resaltar que la señal *ipso* al boro, **C12**, no se observa, por el efecto cuadropolar que tiene el átomo de boro, finalmente se tienen tres señales de tipo metileno que corresponden a los carbonos **C10**, **C9** y **C8** con desplazamientos químicos a 21.0, 29.0 y 37.5 ppm, de manera respectiva, pertenecientes al anillo de ciclohexanona, aquí es apropiado mencionar que la señal asignada para **C4** no se aprecia ya que se encuentra enmascarada con las señales del disolvente. Con relación al compuesto **4b**, **Espectro 18**, se aprecia la desaparición de la señal del aldehído y en su lugar aparecen las señales de dos grupos carbonilo, una asignada como **C2** ubicada en el anillo de dihidropirimidinona y otra etiquetada como **C7** ubicada en el anillo de ciclohexanona a 193.5 ppm, también se presenta un grupo de señales asignadas a los carbonos **C11**, **C14**, **C16** y **C15** pertenecientes al anillo aromático a 135.5, 130.7, 128.2 y 115.8 ppm, de forma respectiva, sin embargo, es necesario mencionar que la señal *ipso* al boro, **C13**, no se observa debido al efecto cuadropolar ejercido por el átomo de boro; asimismo, en 36.4 ppm se presenta la señal de tipo metino asignada a **C4** que es el carbono que une al anillo aromático con el anillo de la dihidropirimidinona, finalmente se observa un grupo de señales de tipo metileno que corresponden a los carbonos **C8**, **C9** y **C10** con desplazamientos químicos en 33.5, 20.8 y 28.9 ppm, respectivamente, señales que pertenecen al anillo de ciclohexanona. De forma análoga, en el espectro del compuesto **4c**, **Espectro 29**, se observa la desaparición de la señal del aldehído y en su lugar aparecen las señales de dos grupos carbonilo, una asignada como **C2** ubicada en el anillo de dihidropirimidinona y otra etiquetada como **C7**, ubicada en el anillo de ciclohexanona, en 176.4 ppm, asimismo se aprecia un grupo de señales pertenecientes a los carbonos **C11** a 147.4 ppm, **C13** a 133.33 ppm, **C15** a 134.3 ppm, **C12** a 125.3 y **C16** a 126.0 ppm, pertenecientes al anillo aromático; aquí, es adecuado indicar que la señal *ipso* al boro, **C14**, no se observa por el efecto cuadropolar que tiene sobre él el átomo de boro, además en 36.4 ppm se presenta una señal de tipo metino asignada a **C4** que es el carbono que soporta al

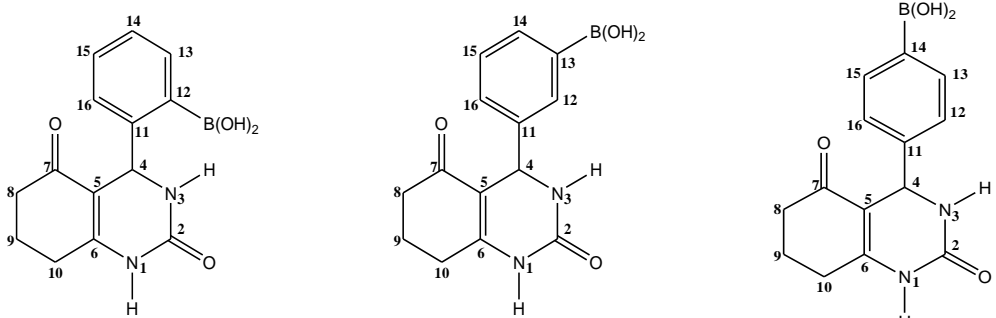
anillo aromático, finalmente se tiene un grupo de señales de tipo metileno, que corresponden a los carbonos **C8**, **C9** y **C10** con desplazamientos químicos en 33.6, 21.0 y 24.6 ppm, respectivamente, pertenecientes al anillo de ciclohexanona.

**RMN <sup>11</sup>B:** A continuación se presentan los resultados obtenidos para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a-c**), **Tabla 11**, así como para las DHPM's-boradas obtenidas (**4a-c**), **Tabla 12**.

**Tabla 11.** RMN <sup>11</sup>B para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

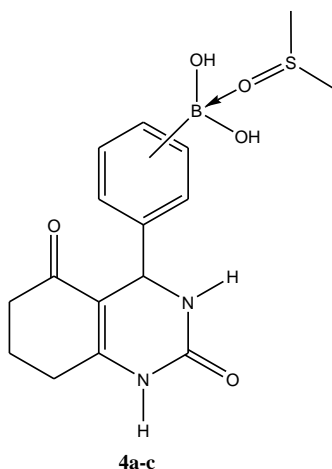
<sup>11</sup> B			
	$\delta$ (ppm)		
B <sub>1</sub>	29.78	28.85	28.61

**Tabla 12.** RMN <sup>11</sup>B para las DHPM's-boradas.

<sup>11</sup> B			
	$\delta$ (ppm)		
B <sub>1</sub>	29.26; 1.18*	32.89	38.92

\*Átomo de boro tipo tetravalente

En el **Espectro 3**, **Espectro 14** y **Espectro 25** de los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a-c**), 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 correspondientes DHPM's-boradas obtenidas (**4a-c**), **Espectro 8**, **Espectro 19** y **Espectro 30**, se pueden observar que se presentan señales para el átomo de boro de tipo trivalente, ubicadas en 29.26, 32.89 y 38.92 ppm, de manera respectiva, aquí es importante resaltar que en relación al compuesto **4a** también se presenta una señal de tipo tetravalente a 1.18 ppm, esta señal se puede observar debido a que el átomo de boro tiene en su estructura un orbital *p* vacío, por lo que puede actuar como un ácido de Lewis o electrófilo, lo que conlleva a una interacción de la molécula objetivo con el disolvente, DMSO, que puede actuar como base o nucleófilo, mediante un enlace dativo con el oxígeno, **Figura 19**.<sup>76</sup>



**Figura 19.** Posible formación del enlace dativo entre boro y oxígeno.

**EMIE:** A continuación, en la **Tabla 13**, se confinan los datos colectados para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a-c**) y en la **Tabla 14** se muestran los resultados generados para las DHPM's-boradas (**4a-c**).

**Tabla 13.** EMIE para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

Compuesto	m/z (ar %) [*]		
	M <sup>+</sup>	Pico Base	Otros Fragmentos
1a	150(42)	149(100)[M-1] <sup>+</sup>	121(18)[M-29] <sup>+</sup> , 104(52)[M-46] <sup>+</sup> , 77(41)[C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> , 45(12)[M-105] <sup>+</sup> , 18(39)[H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
1b	150(62)	149(100)[M-1] <sup>+</sup>	121(41)[M-29] <sup>+</sup> , 105(11)[M-45] <sup>+</sup> , 77(35)[C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> , 45(12)[M-105] <sup>+</sup> , 18(17)[H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
1c	150(64)	149(100)[M-1] <sup>+</sup>	121(38)[M-29] <sup>+</sup> , 105(5)[M-45] <sup>+</sup> , 77(31)[C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> , 45(7)[M-105] <sup>+</sup> , 18(4)[H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>

[\*] = asignaciones

**Tabla 14.** EMIE para las DHPM's-boradas.

Compuesto	m/z (ar %) [*]		
	M <sup>+</sup>	Pico Base	Otros Fragmentos
4a	286 n.o	44(100)[M-242] <sup>+</sup>	242(7)[M-44] <sup>+</sup> , 165(12)[M-121] <sup>+</sup> , 83(23)[M-203] <sup>+</sup> , 18(93)[H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
4b	286 n.o	18(100)[H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>	242(26)[M-44] <sup>+</sup> , 165(39)[M-121] <sup>+</sup> , 83(54)[M-203] <sup>+</sup> , 43(79)[BO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
4c	286 n.o	44(100)[M-242] <sup>+</sup>	242(9)[M-44] <sup>+</sup> , 165(16)[M-121] <sup>+</sup> , 94(34)[M-192] <sup>+</sup> , 17(73)[M-269] <sup>+</sup>

n.o = no observado; [\*] = asignaciones

La caracterización mediante esta técnica para los diferentes ácidos borónicos (**1a-c**), se propone sea la fragmentación siguiente: para **1a**, **Espectro 4**, se tiene la relación m/z 150(42)M<sup>+</sup> (ion molecular), el fragmento 149(100)[M-1]<sup>+</sup> (pico base) propuesto para la

pérdida de un hidrógeno, el ion  $m/z$  121(18)[M-29]<sup>+</sup>, que se propone sea por la pérdida del aldehído, el fragmento  $m/z$  104(52)[M-46]<sup>+</sup> correspondiente a la pérdida de un grupo OH y del aldehído, el pico  $m/z$  77(41)[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, el ion  $m/z$  45(12)[M-105]<sup>+</sup> y el fragmento  $m/z$  18(39)[H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>; en el caso del compuesto **1b**, **Espectro 15**, se observa el ion  $m/z$  150(62)**M**<sup>+</sup> (ion molecular), el fragmento 149(100)[M-1]<sup>+</sup> (pico base) propuesto para la pérdida de un hidrógeno,  $m/z$  121(41)[M-29]<sup>+</sup> para la pérdida del aldehído, el fragmento  $m/z$  105(11)[M-45]<sup>+</sup> para la pérdida del grupo B(OH)<sub>2</sub>, el ion  $m/z$  77(35)[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> y por último la pérdida de agua  $m/z$  18(17)[H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>; para el compuesto **1c**, **Espectro 26**, se tiene el ion molecular  $m/z$  150(64)**M**<sup>+</sup>, el pico base  $m/z$  149(100)[M-1]<sup>+</sup> propuesto para la pérdida de un hidrógeno, el fragmento  $m/z$  121(38)[M-29]<sup>+</sup> asignado por la pérdida del aldehído, el ion  $m/z$  105(5)[M-45]<sup>+</sup> sugerido para la pérdida del grupo B(OH)<sub>2</sub>, el fragmento  $m/z$  77(31) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, el pico  $m/z$  45(7)[M-105]<sup>+</sup> y la pérdida de agua  $m/z$  18(4)[H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. Con respecto a las DHPM's-boradas obtenidas (**4a-c**) no se observa el fragmento  $m/z$  286 correspondiente al ion molecular, **Tabla 14**, sin embargo, considerando que un espectro de masas es una representación de la abundancia de un ión frente a la relación  $m/z$  que este ión posee; el espectro de masas contiene las señales másicas correspondientes no solo al ion molecular sino también las relativas a los iones procedentes de la fragmentación del ion molecular, lo cual es indicativo de que la molécula en cuestión está presente. A continuación, se describen los fragmentos de importancia para cada DHPM's-borada obtenida (**4a-c**). Para el compuesto **4a**, **Espectro 9**, se tienen los siguientes fragmentos:  $m/z$  242(7)[M-44]<sup>+</sup> en el cual se propone la pérdida del grupo B(OH)<sub>2</sub> con transposición de un hidrógeno, se tiene el pico de relación  $m/z$  165(12)[M-121]<sup>+</sup> para el cual se plantea la pérdida del grupo arilo y su sustituyente, el ion  $m/z$  83(23)[M-203]<sup>+</sup> el cual se sugiere corresponda a un anillo de imidazolinona, el cual puede provenir del anillo de pirimidinona, además se aprecia el pico  $m/z$  44(100)[M-242]<sup>+</sup> correspondiente al pico base y por último el fragmento  $m/z$  18(93)[H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, el cual corresponde a la molécula de agua. Con respecto al compuesto **4b**, **Espectro 20**, se observan los siguientes fragmentos:  $m/z$  242(26)[M-44]<sup>+</sup> en el cual se propone la pérdida del grupo B(OH)<sub>2</sub> con transposición de un hidrógeno, se tiene el ion  $m/z$  165(39)[M-121]<sup>+</sup> donde se plantea la pérdida del grupo arilo y su sustituyente, se presenta el fragmento  $m/z$  83(54)[M-203]<sup>+</sup> el cual se sugiere corresponda al anillo de imidazolinona, el cual puede



provenir del anillo de pirimidinona, el ion  $m/z$  43(79)[BO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> el cual puede plantearse se obtenga del grupo B(OH)<sub>2</sub> y por último se aprecia el ion  $m/z$  18(100)[H<sub>2</sub>O]<sup>+•</sup> que corresponde al pico base. En relación al compuesto **4c**, **Espectro 31**, se tienen los siguientes iones:  $m/z$  242(9)[M-44]<sup>+•</sup> en el cual se plantea la pérdida del grupo B(OH)<sub>2</sub> con transposición de un hidrógeno, se observa el fragmento  $m/z$  165(16)[M-121]<sup>+</sup> para el cual se sugiere la pérdida del arilo y del sustituyente, asimismo, se tiene el ion  $m/z$  94(34)[M-192]<sup>+•</sup> el cual se plantea corresponda al anillo de pirimidinona, además se aprecia el pico  $m/z$  44(100)[M-242]<sup>+•</sup> correspondiente al pico base y finalmente se tiene el ion  $m/z$  17(73)[M-269]<sup>+</sup>, el cual corresponde posiblemente a un grupo hidroxilo proveniente del grupo borónico.

**FAB<sup>+</sup>**: A continuación, se muestran los datos obtenidos para las DHPM's-boradas mediante esta técnica, **Tabla 15**.

**Tabla 15.** FAB<sup>+</sup> para las DHPM's-boradas.

Compuesto	m/z (ar %) [*]		
	M <sup>+</sup>	Pico Base	Otros fragmentos
4a	286 n.o	90(100)[C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OS] <sup>+•</sup>	165(3)[M-121] <sup>+</sup> 217(2)[M-69] <sup>+</sup> 395(1)[M+Matriz+2] <sup>+</sup>
4b	286 n.o	90(100)[C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OS] <sup>+•</sup>	165(8)[M-121] <sup>+</sup> 217(14)[M-69] <sup>+</sup> 395(11)[M+Matriz+2] <sup>+</sup>
4c	286 n.o	90(100)[C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OS] <sup>+•</sup>	165(9)[M-121] <sup>+</sup> 217(9)[M-69] <sup>+</sup> 395(6)[M+Matriz+2] <sup>+</sup>

[\*] = asignaciones; n.o = no observado

La fragmentación que se propone para el compuesto **4a**, **Espectro 10**, muestra los siguientes fragmentos: aquí, es adecuado resaltar que no se observa el ion molecular; sin embargo, se aprecia el aducto de relación  $m/z$  395(1)[M+Matriz+2]<sup>+</sup> el cual corresponde al *quasi*-ion molecular, es decir, la molécula de Biginelli asociada con la matriz y dos hidrógenos más los cuales pueden provenir de una reacción de reducción ocasionada por la

misma matriz, dado que los tioles son agentes reductores fuertes y éstos son muy fáciles de oxidar, este tipo de reacciones son muy comunes al emplear esta técnica,<sup>77</sup> además se tiene el fragmento de relación  $m/z$  217(2)[M-69]<sup>+</sup> en el cual se propone sea la pérdida del grupo B(OH)<sub>2</sub>, la pérdida de dos átomos de carbono del anillo aromático y la transposición de un hidrógeno, asimismo, es adecuado mencionar que se detecta el ion de relación  $m/z$  165(3)[M-121]<sup>+</sup> el cual se sugiere sea la pérdida del anillo aromático y del grupo B(OH)<sub>2</sub>. En relación al compuesto **4b**, **Espectro 21**, se obtuvieron los siguientes fragmentos: es conveniente mencionar que no se observa el ion molecular; sin embargo, se presenta el aducto de relación  $m/z$  395(11)[M+Matriz+2]<sup>+</sup> el cual corresponde al *quasi*-ion molecular, es decir, la molécula de Biginelli asociada con la matriz y dos hidrógenos más los cuales pueden provenir de una reacción de reducción ocasionada por la misma matriz, dado que los tioles son agentes reductores fuertes y son muy fáciles de oxidar, este tipo de reacciones son muy comunes al emplear esta técnica,<sup>77</sup> también se observa el pico de relación  $m/z$  217(14)[M-69]<sup>+</sup> en el cual se propone la pérdida del grupo B(OH)<sub>2</sub>, la pérdida de dos átomos de carbono del anillo aromático y la transposición de un hidrógeno, además, es adecuado mencionar que se detecta el ion de relación  $m/z$  165(8)[M-121]<sup>+</sup> el cual se sugiere sea por la pérdida del anillo aromático y del grupo B(OH)<sub>2</sub>. Por último para el producto **4c**, **Espectro 32**, se tienen los siguientes fragmentos: aquí es importante hacer notar que no se observa el ion molecular; sin embargo, se presenta el aducto de relación  $m/z$  395(6)[M+Matriz+2]<sup>+</sup> el cual corresponde al *quasi*-ion molecular, es decir, la molécula de Biginelli asociada con la matriz y dos hidrógenos más los cuales pueden provenir de una reacción de reducción ocasionada por la misma matriz, dado que los tioles son agentes reductores fuertes y éstos son muy fáciles de oxidar, este tipo de reacciones son muy comunes al emplear esta técnica,<sup>77</sup> también se tiene el pico de relación  $m/z$  217(9)[M-69]<sup>+</sup> en el cual se propone la pérdida del grupo B(OH)<sub>2</sub>, la pérdida de dos átomos de carbono del anillo aromático y la transposición de un hidrógeno, además, es apropiado indicar que se detecta el ion de relación  $m/z$  165(9)[M-121]<sup>+</sup> donde se plantea la pérdida del anillo aromático y del grupo B(OH)<sub>2</sub>. Al respecto, es de suma importancia resaltar que en los tres casos se presenta como pico base el fragmento  $m/z$  90 que corresponde al fragmento [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OS]<sup>+</sup>, que proviene del fragmento [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OS]<sup>+</sup> perteneciente a la matriz, el cual mediante sus datos de AR presenta una masa exacta calculada de 91.0212 y una masa



Asimismo, como se observa en la **Figura 21**; los datos de alta resolución concuerdan de manera inequívoca para el fragmento  $m/z$  217, se presentan 7 insaturaciones y se tiene una fórmula molecular condensada  $C_{12}H_{13}N_2O_2$ .

[ Elemental Composition ]  
**Data : Dr. Rene-Miranda 001**  
**Sample : BMOBm**  
**Note : Vladimir-163**  
**Inlet : Direct** **Ion Mode : FAB+**  
**RT : 1.18 min** **Scan# : (17)**  
**Elements: C 19/0 , H 26/0 , O 2/0 , N 2/0**  
**Mass Tolerance : 1000 ppm, 3 mmu if  $m/z < 3$ , 10 mmu if  $m/z > 10$**   
**Unsaturation (U . S .) : -0.5 - 8.5**

<b>Observed <math>m/z</math></b>	<b>Int%</b>					
217.0984	100.0					
<b>Estimated <math>m/z</math></b>	<b>Err [ppm / mmu]</b>	<b>U . S .</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>	<b>O</b>
217.0977	+3.3 / +0.7	7.5	12	13	2	2

**Figura 21.** Alta resolución del fragmento de relación  $m/z$  217 de los productos (**4a-c**).

A continuación, en la **Figura 22**, se muestran los datos de alta resolución para el fragmento  $m/z$  165, datos que concuerdan de manera inequívoca con la fórmula molecular condensada  $C_8H_9N_2O_2$  y con las 5 insaturaciones presentes.

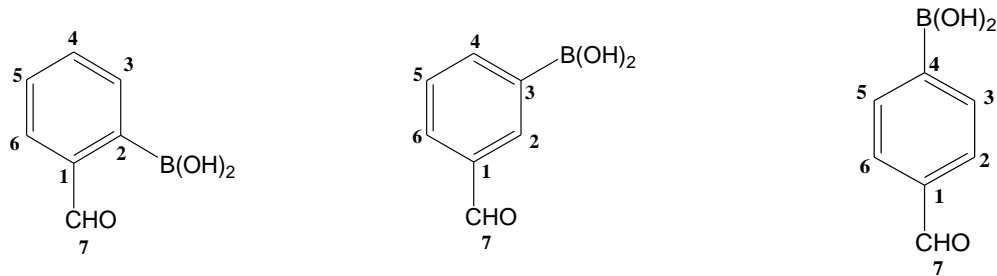
[ Elemental Composition ]  
**Data : Dr. Rene-Miranda 001**  
**Sample : BMOBm**  
**Note : Vladimir-163**  
**Inlet : Direct** **Ion Mode : FAB+**  
**RT : 2.36 min** **Scan# : ( 8,29 )**  
**Elements: C 33/0 , H 27/0 , O 2/0 , N 2/0**  
**Mass Tolerance : 1000 ppm, 3 mmu if  $m/z < 3$ , 5mmu if  $m/z > 5$**   
**Unsaturation (U . S .) : -0.5 - 21.0**

<b>Observed <math>m/z</math></b>	<b>Int%</b>					
165.0669	25.8					
<b>Estimated <math>m/z</math></b>	<b>Err [ppm / mmu]</b>	<b>U . S .</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>	<b>O</b>
165.0664	+3.1 / +0.5	5.5	8	9	2	2

**Figura 22.** Alta resolución del fragmento de relación  $m/z$  165 de los productos (**4a-c**).

**IR:** A continuación se presentan los datos de espectrofotometría infrarroja obtenidos para los ácidos borónicos (**1a-c**), **Tabla 17** y de los productos obtenidos (**4a-c**), **Tabla 18**.

**Tabla 17.** Datos de IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

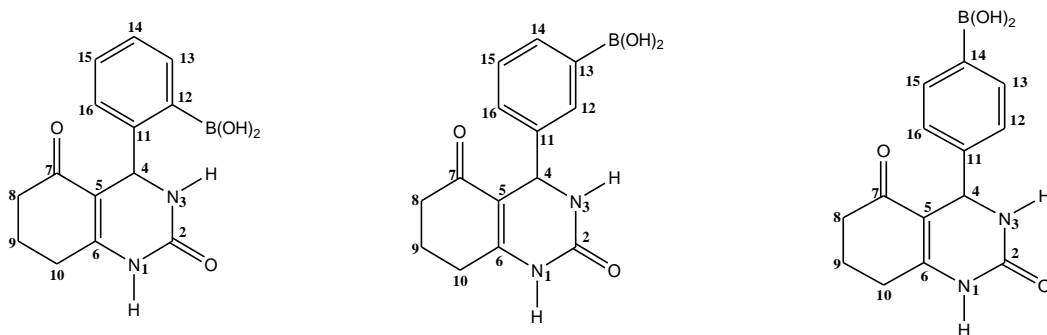


$\text{cm}^{-1}$

3349.08 (s, OH),	3360.96 (s, OH),	3406.47 (s, OH),
1662.08 (s, C=O),	1672.95 (m, C=O),	1664.24 (s, C=O),
1516.62 (s, C=C),	1602.37 (m, C=C),	1562.16 (w, C=C),
1373.05 (s, B-O),	1361.65 (m, B-O),	1340.34 (m, B-O),
1029.06 (m, B-C)	1049.71 (m, B-C)	1038.63 (m, B-C)

s = Intensa; m = Media; w = Débil

**Tabla 18.** Espectrofotometría de IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  para las DHPM's- boradas.



$\text{cm}^{-1}$

3446.93 (s, OH),	3447.62 (s, OH),	3414.29 (s, OH),
1680.41 (s, C=O),	1681.24 (s, C=O),	1668.84 (s, C=O),
1624.78 (s, C=C),	1626.45 (s, C=C),	1613.34 (s, C=C),
1390.49 (m, B-O),	1372.08 (m, B-O),	1368.84 (s, B-O),
1050.11 (m, B-C)	1062.75 (m, B-C)	1021.89 (m, B-C))

s = Intensa; m = Media; w = Débil

En los espectros obtenidos para los diferentes ácidos formilfenilborónicos (**1a-c**), **Espectro 5**, **Espectro 16** y **Espectro 27**, se puede observar la vibración para el grupo **OH** con bandas de absorción intensas localizadas en 3349.08, 3360.96 y 3406.47  $\text{cm}^{-1}$ , 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  $\text{cm}^{-1}$ , 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, éstas se encuentran en la región de 1516.62  $\text{cm}^{-1}$  para **1a**, la cual tiene una intensidad fuerte, 1602.37  $\text{cm}^{-1}$  para **1b** de intensidad media y 1562.16  $\text{cm}^{-1}$  para **1c** con una intensidad débil, siendo estas bandas agudas. El grupo **B-O** se encuentra ubicado en los valores de 1373.05, 1361.65 y 1340.34  $\text{cm}^{-1}$ , de forma respectiva, con una absorción intensa, finalmente, el grupo **B-C** se presenta en 1029.06, 1049.71 y 1038.63  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, como bandas de intensidad media. En cuanto a los compuestos obtenidos (**4a-c**), **Espectro 11**, **Espectro 22** y **Espectro 33**, de manera respectiva, en el compuesto **4a** se pueden observar la bandas para los grupos **OH**, **C=O** y **C=C**, de fuerte intensidad ubicadas en 3446.93, 1680.41 y 1624.78  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente; respecto a la asignación de los grupos **B-O** y **B-C**, éstas se encuentran ubicadas en 1390.49 y 1050.11  $\text{cm}^{-1}$ , en forma respectiva, como bandas de intensidad media; en relación al compuesto **4b**, se observan las bandas de los grupos **OH**, **C=O** y **C=C**, todas ellas con una intensidad fuerte, ubicadas a 3447.62, 1681.24 y 1626.45  $\text{cm}^{-1}$ , de manera respectiva; además, el grupo **B-O** se ubica en 1372.08  $\text{cm}^{-1}$  como una banda de intensidad media; de manera análoga, el grupo **B-C**, se presenta como una banda de mediana intensidad a 1062.75  $\text{cm}^{-1}$ . Finalmente, para el compuesto **4c** se puede observar la banda del grupo **OH** de intensidad elevada ubicada en 3414.29  $\text{cm}^{-1}$ , la cual se encuentra unida al átomo de boro; también se presentan los grupos **C=O** y **C=C** ubicados en 1668.84 y 1613.34  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, como bandas de fuerte intensidad, mientras que el grupo **B-O** se encuentra ubicado a 1368.64  $\text{cm}^{-1}$ , como una banda de intensidad media; en relación al grupo **B-C** se presenta como una banda de baja intensidad y se presenta en 1021.89  $\text{cm}^{-1}$ .

## Química Verde

Teniendo en cuenta que la experimentación se llevó a cabo en base al protocolo de la Química Verde, a continuación se muestran los resultados obtenidos referentes a los siguientes principios:

**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 para los compuestos sintetizados se muestra en la **Tabla 19** y se determinó en base a la siguiente ecuación:

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

**Tabla 19.** Economía atómica y rendimiento general para DHPM's-boradas.

Compuesto	Economía Atómica (%)	Rendimiento (%)
4a	33.25	45.45
4b	33.25	48.95
4c	33.25	17.48

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 irradiación 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, como se puede observar en la **Tabla 19**, la economía atómica que presentan los productos obtenidos es baja, sin embargo, es adecuado resaltar que ésta aumentaría de forma significativa, alrededor del 89%, si se emplearán cantidades equimolares; sin embargo, el rendimiento disminuiría

drásticamente, alrededor del 11%. Además, aquí es importante resaltar que el principal subproducto generado en la reacción es agua, el cual es considerado como un disolvente verde por excelencia.<sup>78</sup>

**Principio 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, como se muestra en la ecuación de la **Figura 23**, esto, debido a que el desarrollo de la industria química ha traído como consecuencia la acumulación de residuos y productos de desecho que afectan al ser humano y deterioran el ambiente.<sup>57</sup>

$$\text{Risk} = f[\text{hazard, exposure}]$$

**Figura 23.** Fórmula para determinar el factor riesgo.\*

En este apartado se tiene, en primera instancia, el empleo de una reacción multicomponente, la cual proporciona un menor tiempo de exposición ante los diferentes sustratos usados, y se busca la máxima incorporación de éstos al producto final, diferencia que es notable si se compara con una reacción llevada en etapas o pasos, en donde la exposición frente a los sustratos es más prolongada.

Asimismo, se sabe que los ácidos borónicos y sus derivados presentan un bajo perfil de toxicidad hacia los humanos, ya que este tipo de compuestos se pueden degradar fácilmente a ácido bórico, motivo por el cual son catalogados como benignos para el medio ambiente y el ser humano.<sup>53</sup>

Al llevar a cabo este proceso, se emplea como disolvente etanol, el cual de acuerdo a la lista TRI (Toxics Release Inventory) de la EPA no es considerado como un contaminante emitido al ambiente, además de que se emplea en la menor cantidad posible.<sup>79</sup>

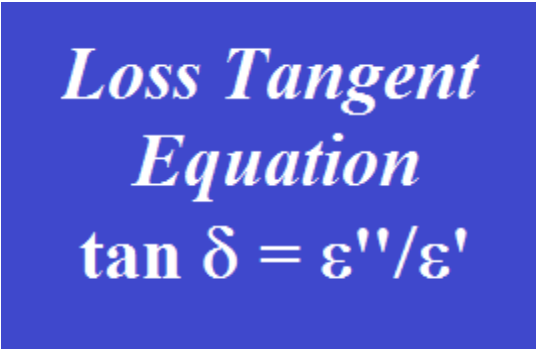
---

\* Es apropiado indicar que no se hace la traducción literaria al idioma español, a efecto de no alterar el significado de su lengua nativa.



Finalmente, la obtención de nuestros productos se llevó a cabo en un reactor de microondas, el cual ofrece la seguridad de tener el matraz de reacción aislado en la cavidad interna del reactor, lo que protege a la persona(s) que lo usa(n) o se encuentra(n) cerca en caso de una explosión o proyección de la reacción.<sup>21</sup>

**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. Es por esto que para llevar a cabo la reacción propuesta se empleó la mínima cantidad de etanol como disolvente (3 mL). Es importante resaltar que el etanol es sumamente soluble en agua por lo que es más amigable con el ambiente, en comparación con otros disolventes empleados para llevar a cabo este tipo de síntesis además y de acuerdo a la literatura, el etanol es el mejor disolvente, **Tabla 20**, para llevar a cabo reacciones empleando, como fuente de activación, las microondas ya que posee la mayor constante de pérdida dieléctrica (tangente), **Figura 24**, que es la responsable de transformar la energía eléctrica en calor.<sup>79,80</sup>



*Loss Tangent  
Equation*  
 $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$

**Figura 24.** Ecuación para calcular la constante de pérdida dieléctrica.\*

\* Es apropiado indicar que no se hace la traducción literaria al idioma español, a efecto de no alterar el significado de su lengua nativa.

**Tabla 20.** Comparación de constantes para treinta disolventes comunes.\*

*Dielectric constant ( $\epsilon'$ ),  $\tan \delta$ , and dielectric loss ( $\epsilon''$ ) for 30 common solvents (measured at room temperature and 2450 MHz)*

Solvent (bp °C)	Dielectric Constant ( $\epsilon'$ )	Solvent	Tan $\delta$	Solvent	Dielectric Loss ( $\epsilon''$ )
Water (100)	80.4	Ethylene Glycol	1.350	Ethylene Glycol	49.950
Formic Acid (100)	58.5	Ethanol	.941	Formic Acid	42.237
DMSO (189)	45.0	DMSO	.825	DMSO	37.125
DMF (153)	37.7	2-Propanol	.799	Ethanol	22.866
Acetonitrile (82)	37.5	1-Propanol	.757	Methanol	21.483
Ethylene Glycol (197)	37.0	Formic Acid	.722	Nitrobenzene	20.497
Nitromethane (101)	36.0	Methanol	.659	1-Propanol	15.216
Nitrobenzene (202)	34.8	Nitrobenzene	.589	2-Propanol	14.622
Methanol (65)	32.6	1-Butanol	.571	Water	9.889
NMP (215)	32.2	Isobutanol	.522	1-Butanol	9.764
Ethanol (78)	24.3	2-Butanol	.447	NMP	8.855
Acetone (56)	20.7	2-Methoxyethanol	.410	Isobutanol	8.248
1-Propanol (97)	20.1	o-Dichlorobenzene	.280	2-Butanol	7.063
MEK (80)	18.5	NMP	.275	2-Methoxyethanol	6.929
2-Propanol (82)	18.3	Acetic Acid	.174	DMF	6.070
1-Butanol (118)	17.1	DMF	.161	o-Dichlorobenzene	2.772
2-Methoxyethanol (124)	16.9	1,2-Dichloroethane	.127	Acetonitrile	2.325

**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. El Diseño de la eficiencia energética para los compuestos sintetizados se muestra en la **Tabla 21** y se determinó de la siguiente manera:

*Gasto energético:*

$$100W \times \frac{kW}{1000W} \times \frac{1hr}{60min} \times 20min = 0.033kWh$$

\* Es apropiado indicar que no se hace la traducción literaria al idioma español, a efecto de no alterar el significado de su lengua nativa.

Finalmente, para conocer el consumo energético, se tomó en cuenta que la Comisión Federal de Electricidad reporta el consumo de energía eléctrica en kWh, **Figura 25**.

*Consumo Energético:*

$$0.033kWh \times \frac{\$ 0.723}{kWh} = \$ 0.024$$

**Tabla 21.** Gasto energético y consumo para la síntesis de las DHPM's-boradas.

Compuesto	Gasto Energético (kWh)	Consumo (\$)
4a-c	0.033	0.024

Este es uno de los principios en los que se tiene un impacto directo al utilizar la irradiación de microondas, ya que establece que los procesos químicos deben ser diseñados para que sus requerimientos energéticos signifiquen un mínimo impacto ambiental y económico, de esta manera, al llevar a cabo el calentamiento mediante irradiación con microondas se minimiza la pérdida de energía en comparación con el calentamiento tradicional. Como se puede observar en la **Tabla 21**, la reacción propuesta presenta un gasto energético de 0.033 kWh, lo que equivale a un consumo de 0.024 pesos; al compararlo con otros procesos donde se emplean condiciones tradicionales se puede requerir de gastos energéticos de 4.104 kWh, lo que representaría un gasto de 4.104 pesos, o si se emplea la irradiación de infrarrojo se puede requerir de un gasto energético de 3.000 lo que representa un consumo de 3.000 pesos, **Tabla 22**.

**Tabla 22.** Comparación de gasto energético.

Fuente de Energía	Gasto Energético (kWh)	Consumo (\$)
Microondas 100W	0.033	0.024
Térmico 171W	4.104	4.104
Infrarrojo 250W	3.000	3.000

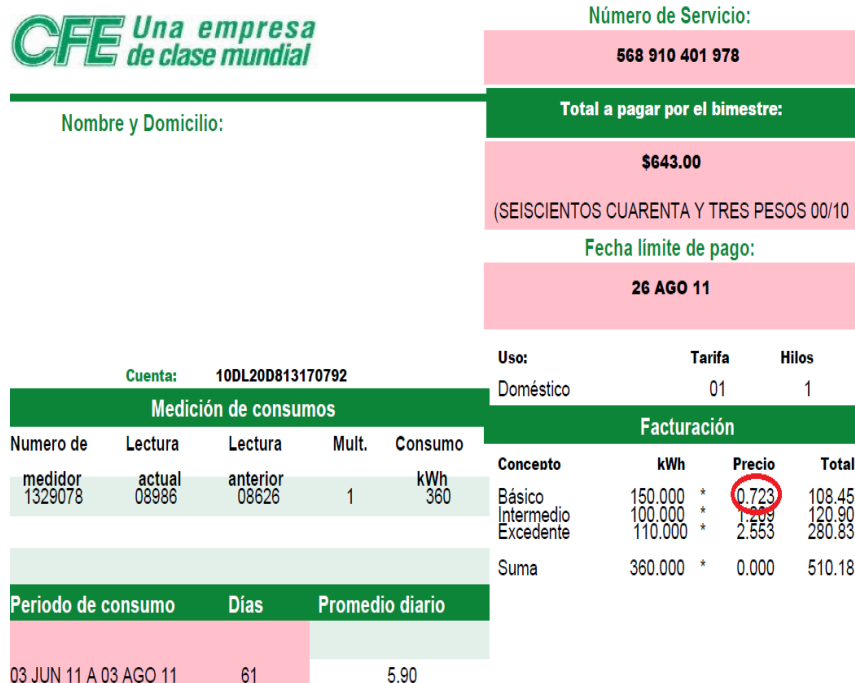


Figura 25. Recibo de la Comisión Federal de Electricidad.

**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. En base a lo citado anteriormente, el avance de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina, la cual es una técnica de identificación que fue de gran utilidad para poder observar de manera detallada el progreso de la reacción así como la cantidad de subproductos formados.

**Principio 12. Químicos seguros para prevenir accidentes:** las sustancias y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deberán ser elegidas para reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios. De acuerdo a la lista TRI de la EPA el etanol, a pesar de ser un disolvente flamable, es considerado verde en función de su baja toxicidad y buena degradabilidad, por lo que no es considerado como material tóxico al ser emitido al medio ambiente, además de que la cantidad empleada es muy pequeña (3 mL).<sup>79</sup> Con respecto, a los ácidos borónicos no son considerados como tóxicos, ya que estos se degradan a ácido bórico, por lo que se consideran como reactivos

verdes.<sup>81</sup> En relación a la urea al igual que el etanol no está considerada como contaminante emitido al ambiente, además, dado que no se alcanza su temperatura de descomposición dentro de la reacción no se producen subproductos peligrosos (amoníaco, cianato de amonio y biurea).<sup>82</sup>


## Evaluación del Acercamiento del Proceso a la Química Verde

En muchos trabajos de investigación publicados se manifiesta que son verdes; sin embargo, hasta ahora pocos son en los que se cuestiona qué tanta es su incidencia en los planteamientos de la Química Verde, o en los cuales se proponga cómo evaluar ésta. Por ello, con la finalidad de contribuir a un cambio educativo que acerque a la química a la búsqueda cotidiana de la sostenibilidad, se ha desarrollado una propuesta para analizar de forma crítica y bajo el protocolo de la Química Verde, desarrollos experimentales, tanto de publicaciones en revistas indizadas, como de prácticas, ejercicios o proyectos educativos, con objeto de establecer criterios para determinar qué tan verde es un experimento o proceso. El análisis se efectúa en relación al cumplimiento de los principios de la Química Verde. La herramienta metodológica que se propone es mixta: cualitativa, mediante un código de color y semicuantitativa, a través del uso de una escala numérica tipo Likert que va de totalmente café (1) a totalmente verde (10), y que de manera ponderal indica cuál es el grado de acercamiento al protocolo de la Química Verde, **Figura 26.**<sup>81</sup>

	(10)	Totalmente verde
	(9)	Gran acercamiento verde
	(8)	Muy buen acercamiento verde
	(7)	Buen acercamiento verde
	(6)	Ligero acercamiento verde
	(5)	Transición café a verde
	(4)	Ligeramente café
	(3)	Medianamente café
	(2)	Muy café
	(1)	Totalmente café

**Figura 26.** Código de color y escala para efectuar el análisis y evaluación del acercamiento verde.

La herramienta fundamental para llevar a cabo la evaluación del acercamiento del proceso a la Química Verde, es el llevar a cabo la elaboración de un diagrama de flujo del método experimental propuesto, en el cual se incluyen los pictogramas de los reactivos y disolventes, **Figura 27**, se muestra, además, que principio de la Química Verde se está evaluando y que tan verde o café es su aplicación o incidencia mediante la escala tipo Likert y el código de color, **Figura 26**.

		
Veneno	Inflamable	Corrosivo
		
Xn Nocivo	Xr Irritante	Daña al ambiente

**Figura 27.** Pictogramas.

Una vez realizado el diagrama de flujo, **Figura 28**, se lleva a cabo la evaluación del mismo, la cual se determina mediante la sumatoria de todas las evaluaciones realizadas (88), la cual se divide entre el total de eventos analizados (11), obteniendo de esta forma la evaluación correspondiente para este proceso, el cual se considera con un muy buen acercamiento verde (8).

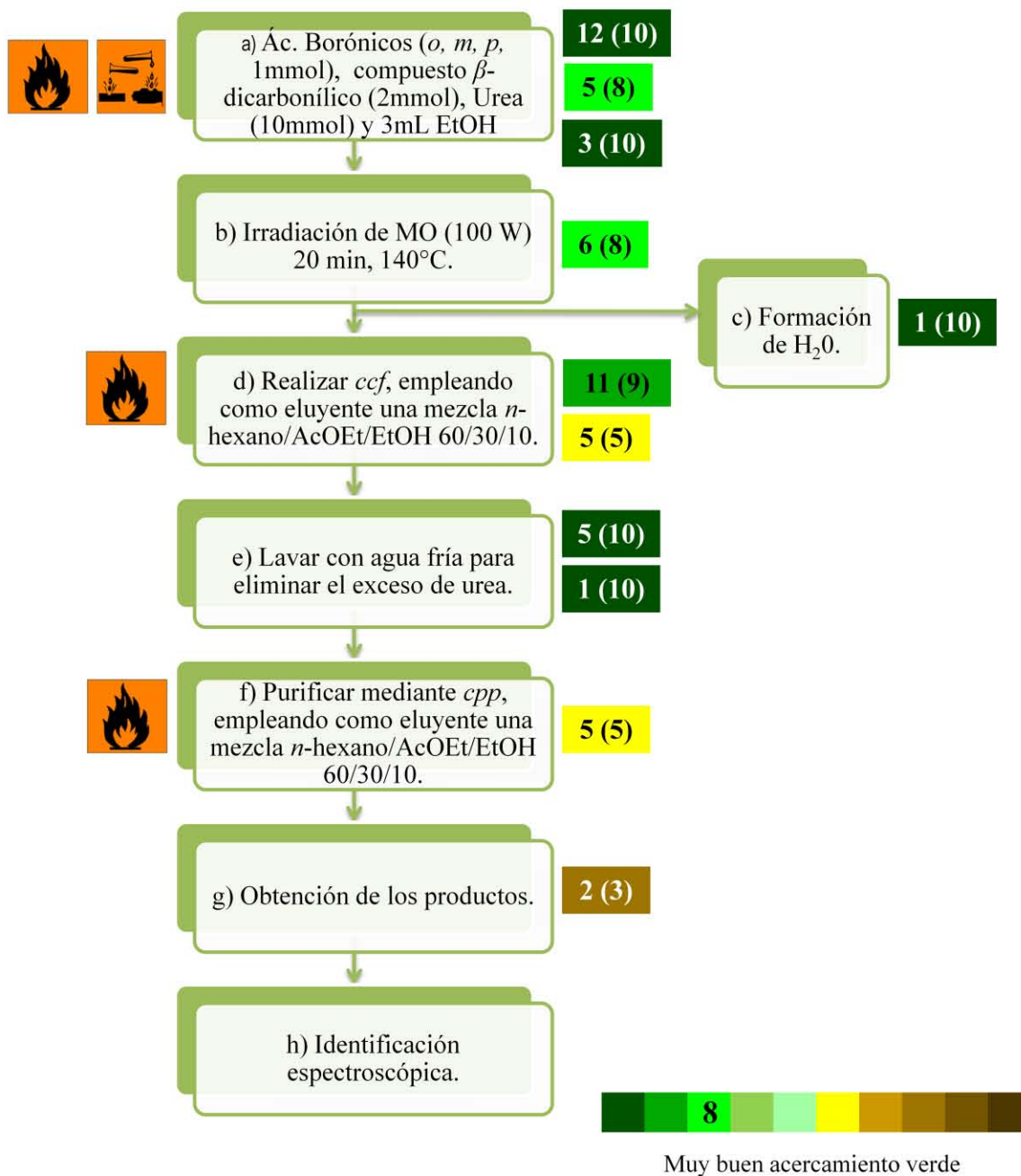


Figura 28. Diagrama de flujo para la síntesis de los ésteres de Biginelli.

# *Conclusiones*



En primera instancia, es conveniente resaltar que tanto la hipótesis, como los objetivos originalmente propuestos, para esta tesis, fueron cubiertos satisfactoriamente.

Se generaron tres moléculas nuevas (**4a-c**), las cuales fueron caracterizadas con los datos correspondientes de **RMN**:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$ ; **EM**: IE, FAB<sup>+</sup> y AR; **IR**.

Se logró obtener tres 3,4-dihidropirimidinonas-boradas (**4a-c**), a partir del proceso multicomponente planteado.

Se determinaron las condiciones óptimas de reacción, las cuales constan de un tiempo de 20 min, una potencia de 100 W, una temperatura de 140 °C y la mínima cantidad de disolvente (3 mL), empleando la irradiación de microondas como fuente de activación, lo cual proporciona un seguimiento al protocolo de la Química Verde.

Dado que el desarrollo experimental se llevó a cabo dentro del contexto de la Química Verde, en este sentido se hace adecuado resaltar los siguientes principios abarcados:

Principio 2. Economía atómica

Principio 3. Síntesis químicas menos peligrosas

Principio 5. Uso de disolventes seguros o auxiliares

Principio 6. Diseño de la eficiencia energética

Principio 11. Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación

Principio 12. Químicos seguros para prevenir accidentes

La aplicación de estos principios nos permitió conocer cuál es el acercamiento verde, que presenta nuestra metodología, en acuerdo a lo presentado por Morales y col.,<sup>81</sup> ubicándonos, con un muy buen acercamiento verde, lo que hace de este proceso una excelente alternativa para la producción de los compuestos objetivo.

# *Perspectivas a Futuro*

Llevar a cabo la evaluación de la actividad antihipertensiva, mediante el modelo de aorta aislada de rata.

Llevar a cabo un cernimiento farmacológico para detectar posible actividad anticancerígena de las moléculas objetivo.

Evaluar otra fuente de energía de activación alterna, como el ultrasonido, y ver si puede ser empleado en la formación de estos compuestos.

Usar tiourea como fuente de nitrógeno para generar otra familia de moléculas nuevas.

Emplear otros compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos, para aumentar el número de derivados.

# *Referencias*

1. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **23**, 360, (1893).
2. Zidermane, A.; Duburs, K. *Zinat. Akad. Vestis.* **77**, (1971).
3. Kumsars, K.; Velen, A.; Duburs, G.; Uldriskis, J.; Zidermane, A. *J. Am. Chem. Soc.* **35**, 1201, (1971).
4. Kato, T. *Japn. Kokai.* **59**, 1974, (1984).
5. Ertan, M.; Balkan, A.; Srac, S.; Uma, S. *J. F. Arzneim-Forsch.* **41**, 725, (1991).
6. Sadanan, Y. S.; Shetty, M. *Eur. J. Med. Chem.* **27**, 87, (1992).
7. Godfraind, T.; Miller, R. *Pharmacol. Rev.* **38**, 321, (1986).
8. Khanina, E. L.; Siliniece, G.; Ozols, J.; Duburs, G.; Kimenis, A. *Khim-Farm. Zh.* **12**, 72, (1978).
9. Mycek, M. J.; Harvey, R. A.; Champe, P. C. *Farmacologia*, 2a. ed., Mc Graw Hill, D.F, (2000).
10. Selkurt, E. E. *Fisiología*, El Ateneo, D.F., (1981).
11. Wang, W.; Gao, X.; Wang, B. *Curr. Org. Chem.* **6**, 1285, (2002).
12. Cao, H. S.; Heagy, M. D. *J. Fluorescence* **14**, 569, (2004).
13. Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 113, (2005).
14. 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).
15. Burnett, T. J.; Peebles, H. C.; Hageman, J. H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **96**, 157, (1980).
16. Kramp, K. L.; DeWitt, K.; Flora, J. W.; Muddiman, D. C.; Slunt, K. M.; Houston, T. *A. Tetrahedron Lett.* **46**, 695, (2005).
17. Anastas, P. T.; Farris, C. A. editores *Benign by design. Alternative synthetic design for pollution prevention*, (ACS symposium series 577).
18. Culler, N. *Apuntes para un cuidado responsable del medio ambiente*. Cámara de la Industria Química y Petroquímica, (2000).
19. De Vito, S. C.; Garret, R. L. editores *Designing safer chemicals. Green Chemistry for pollution prevention*, (ACS symposium series 640).
20. Gunningham, N.; Sinclair, D. *A Final Report: Barriers And Motivators To The Adoption Of Cleaner Production Practices*, Environment Australia, Australian for Environmenta Law, The Australian National University, Canberra, July, (1997).

21. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, (1998).
22. Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, NC, (2002).
23. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **33**, 1510, (1991).
24. Goldman, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30**, 1559, (1991).
25. Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **34**, 806, (1991).
26. Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **35**, 3254, (1992).
27. Opie, H.; Gersh, B. J. *Drug for the heart*, Saunders Company, Philadelphia, 211, (2001).
28. Hurst, E. W.; Hull, R. *J. Med. Pharm. Chem.* **3**, 215, (1961).
29. Hinkel, L.; Hey, D. *Rec. Trav. Chim.* **48**, 1280, (1929).
30. Folkers, K.; Harwood, H. J.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 3751, (1932).
31. Rafiee, E.; Jafari, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 2463, (2006).
32. Desai, B.; Dallinger, D.; Kappe, O. *Tetrahedron* **62**, 4651, (2006).
33. Chitra, S.; Pandiarajan, K. *Tetrahedron Lett.* **50**, 2222, (2009).
34. 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. *J. Med. Chem.* **38**, 119, (1995).
35. a) Triggler, D. J.; Rampe, D. *Trends Pharmacol. Sci.* **10**, 507, (1989). b) Hess, P.; Lansman, J. B.; Tsien, R. W. *Nature* **311**, 58, (1984).
36. Kimber, D. C. *Manual de Anatomía y Fisiología*, La Prensa Médica Mexicana, México, (1974).
37. Levy, M. N. *Fisiología*, 4a. Ed., Elsevier, España, (2006).
38. Pecina Ramiro, César Adrian. *Tesis: Síntesis, caracterización y modelaje molecular de derivados morfolínicos con potencial actividad cardiovascular*, FES-Cuautitlán, UNAM, (2004).
39. Tórtora, G. J. *Principios de Anatomía y Fisiología*, 9a. ed., D.F., (2000).

- 
40. Norma Oficial Mexicana NOM 030-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, México, (2000).
41. Chobanian, A. V.; Bakris, G. L.; Black, H. R. *Hypertension* **42**, 1206, (2003).
42. *Health Care Guideline: Hypertension Diagnosis and Treatment*, 10th ed., ICSI Institute for Clinical Systems Improvement, (2005).
43. Whitworth, J. A. *J. Hypertens* **21**, 1983, (2003).
44. Catterall, W.A. *Science* **242**, 50, (1988).
45. Makato, E.; Yoshihina, K.; Masayoshi, M. *Pharmacology of ionic channel function: Activator and Inhibitor*, Springer, Alemania, (2000).
46. Triggle, D. J.; Gopalakrishnan, M.; Rampe, D.; Zheng, W. *Voltaged-Gated Ion Channels as Drug Targets*, Wiley-CVH, Alemania, (2006).
47. Zhang, J. F.; Randall, A. D.; Ellinor, P. T.; Horne, W. A.; Sather, W. A.; Tanabe, T.; Schwarz, T. L.; Tsien, R. W. *Neuropharmacology* **32**, 1075, (1993).
48. Fisher, M.; Grotta, J. *Therapeutic Implications Drugs* **46**, 961, (1993).
49. Fleckenstein, G.; Gfrey, M.; Fleckenstein, A. *Trends Pharmacol. Sci.* 283, (1984).
50. Bean, B. P.; Nowycky, M. C.; Tsien, R. W. *Nature* **307**, 371, (1984).
51. Porzig, H. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **114**, 209, (1990).
52. a) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Justus Liebigs Ann.* **115**, 319, (1860). b) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Proc. Royal Soc. (London)* **10**, 568, (1860). c) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **15**, 363, (1862).
53. Hall, D. G., editore *Boronic Acids*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, (2005).
54. Altamore, T. M.; Duggan, P. J.; Krippner, G. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 1126, (2006).
55. a) Letsinger, L. R.; Dandegaonker, S.; Vullo, W. J.; Morrison, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2223, (1963). b) Letsinger, L. R.; Morrison, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2227, (1963). c) Letsinger, L. R.; Maclean, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2230, (1963).
56. Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; B-Elfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **47**, 5697, (2006).
57. a) Anastas, P. T.; Lauren, B.; Bartlett, M.; Kirchhoff, M.; Tracy, C. *Catalysis Today* **55**, 11, (2000). b) Anastas, P. T.; Lauren, B.; Bartlett, M.; Kirchhoff, M. *Accounts of Chemical Research* **35**, 686, (2002).
-

- 
58. Miranda, R. (Compilador) *Prácticas de Laboratorio de Química Orgánica Verde*, 1a. ed., Editorial Tecnológica de Costa Rica, Cartago, (2010).
59. Kirchhoff, M.; Ryan, M. A. *American Chemical Soc.* **5**, 1031, (2003).
60. Romero Vega, Karla Stephany. *Tesis: Obtención de tres ésteres de Hantzsch, derivados del ácidos formilfenilborónico, empleando irradiación de microondas*, FES-Cuautitlán, UNAM, (2010).
61. Cresswell, S. L.; Haswell, S. J. *J. Chem. Educ.* **78**, 900, (2001).
62. De la Hoz, A.; Díaz, A. *Seg. Med. Amb.* **110**, 32, (2008).
63. Varma, R. S. *Green Chem.* **1**, 43, (1999).
64. Radoiu, M. T.; Hájek, M. *J. Mol. Cat., A: Chemical* **186**, 121, (2002).
65. Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **26**, 443, (1997).
66. Lorimer, J. P.; Manson, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **16**, 239 (1987).
67. Kharisov, B. I. *Ingenierías* **2**, 13, (1999).
68. Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, (1993).
69. a) Clark, D. E.; Sutton, W. H. *Annu. Rev. Mater. Sci.* **26**, 299, (1996). b) Cundy, C. S. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **63**, 1699, (1998). c) Caddick, S. *Tetrahedron* **38**, 10403, (1995).
70. Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int.* **43**, 6250, (2004).
71. Hayes, B. L. *Aldrichimica Acta* **37**, 66, (2004).
72. De la Hoz, A.; Díaz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **34**, 164, (2005).
73. Abeja Cruz, Rita. *Tesis: Obtención de tres ésteres de Meldrum, derivados del ácido borónico, empleando irradiación de microondas*, FES-Cuautitlán, UNAM, (2010).
74. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applicaticas of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, USA, (2005).
75. Herrera, L.; Miranda, R.; Penieres, G.; Velasco, B. *Nomenclatura Sistematizada en Química Heterocíclica*, 1a. ed., Universidad Nacional Autónoma de México, D. F., (1998).
76. Suzuki, A. *Organoboranes in Organic Synthesis*, Hokkaido University, Hokkaido, (2005).
77. Tanaka, M.; Takashi, N. *Eur. Mass Spectrom.* **3**, 301, (1997).
-

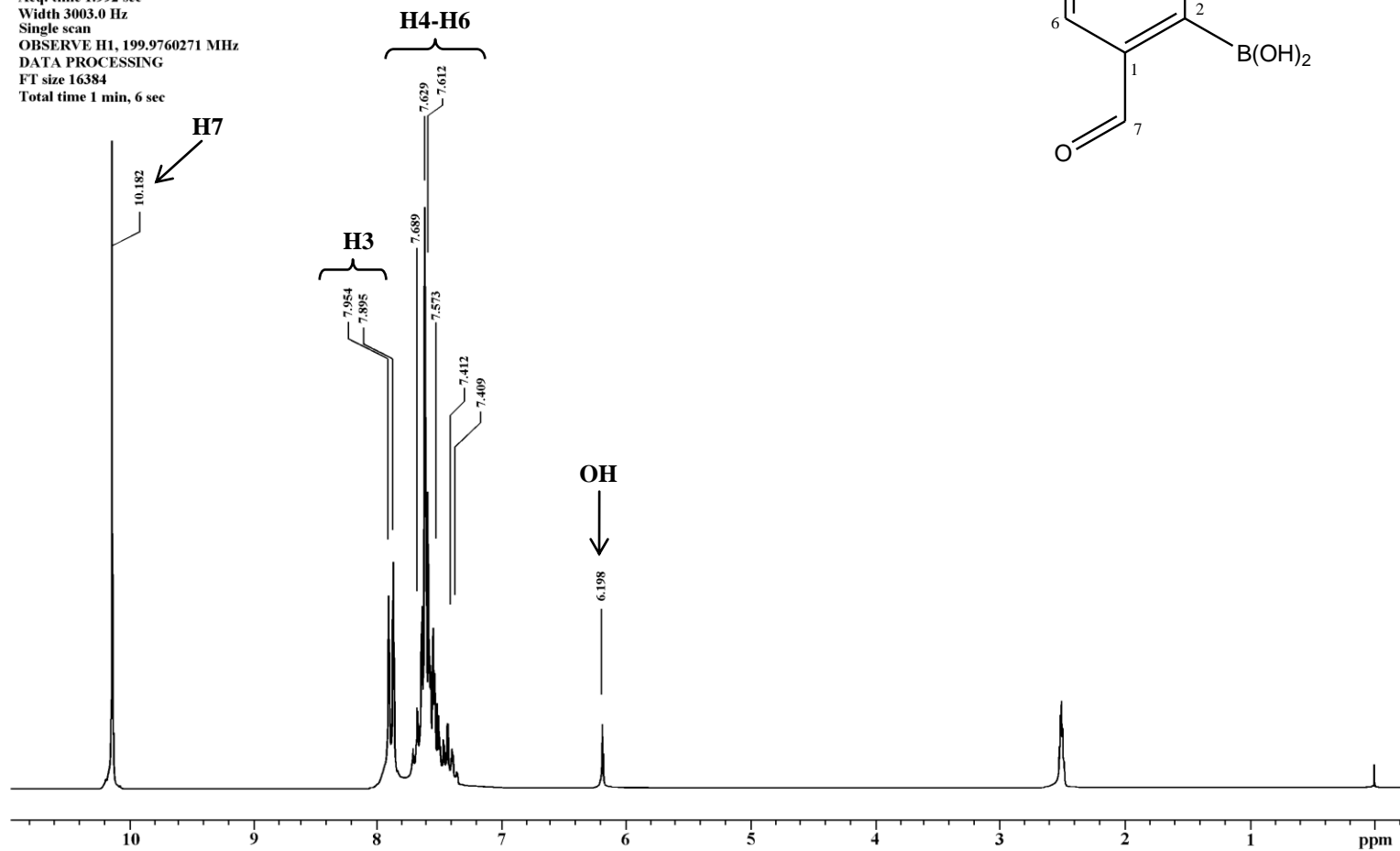


78. Lancaster, M. *Green Chemistry: an Introductory text*, Thomas Graham House, RSC, Cambridge, (2002).
79. <http://www.epa.gov/tri/trichemicals/index.htm>
80. Doxsee, M.; Hutchison, E. *Green Organic Chemistry Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*, Thomson Brooks/Cole, USA, (2004).
81. Morales, M. L.; Martínez, J.; Reyes-Sánchez, L.; Martín, O.; Arroyo, G.; Obaya, A.; Miranda, R. *Educ. Quím.* **22**, 240, (2011).
82. Merck & Co, *The Merck Index 14th - An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, Merck Publications, (2006).

# *Apéndices*

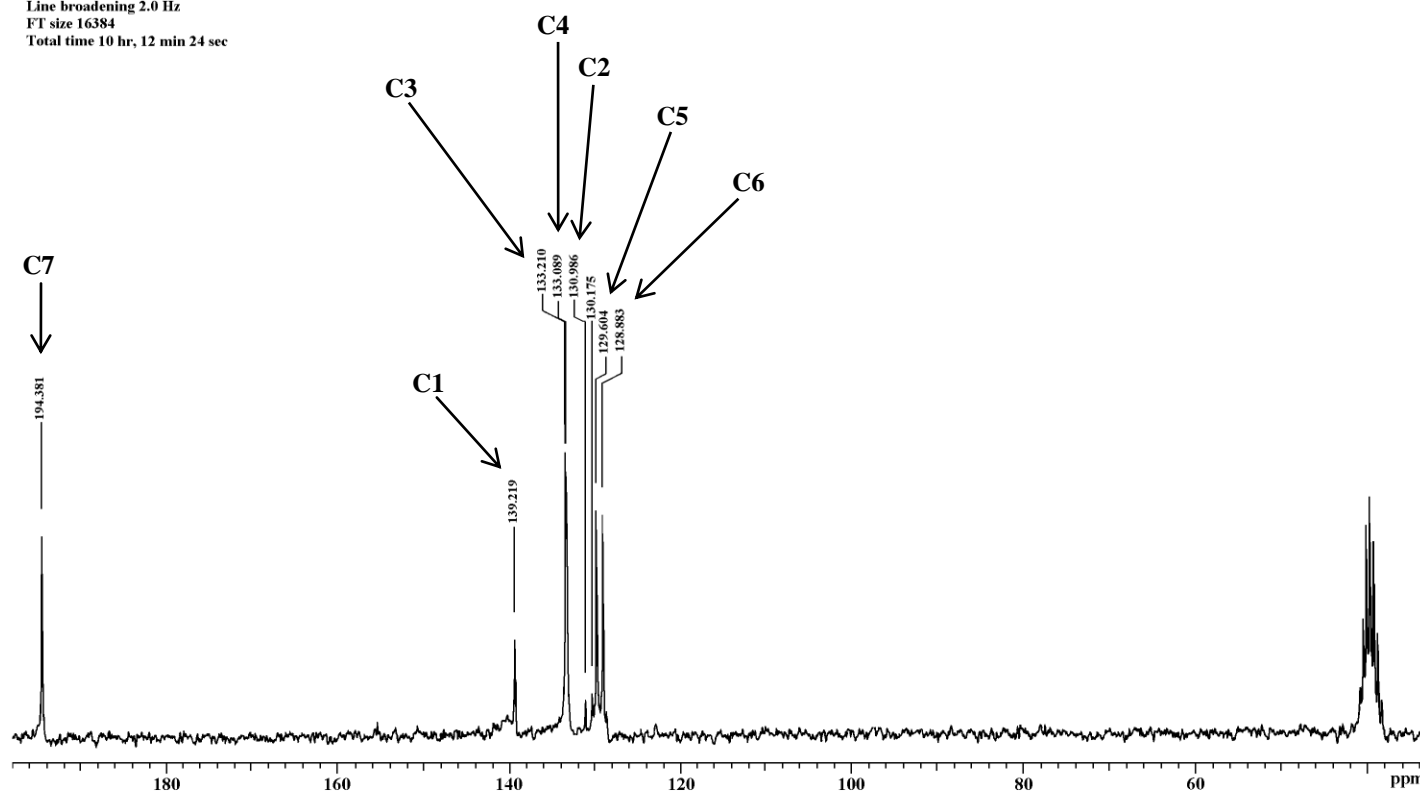
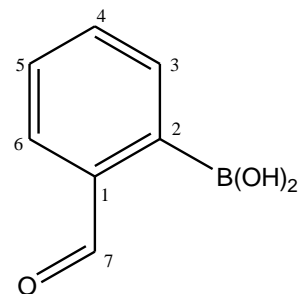
*Espectros del Ácido Borónico y de la DHPM-  
borada en Posición orto*

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 sec  
Width 3003.0 Hz  
Single scan  
OBSERVE H1, 199.9760271 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 16384  
Total time 1 min, 6 sec



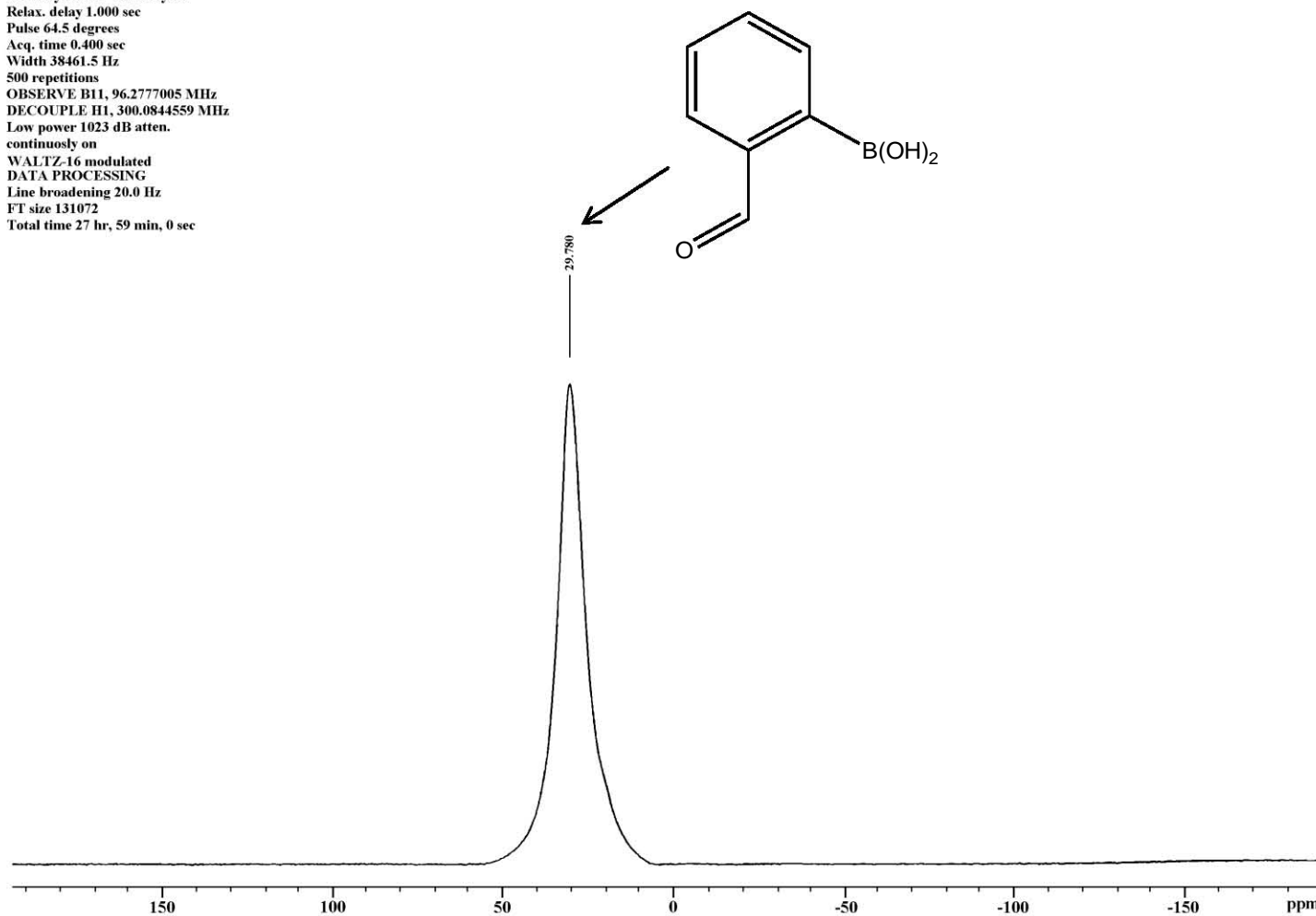
Espectro 1. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) de **1a**, determinado a 200 MHz.

Muestra ABorto  
 Pulse Sequence: s2pul  
 Solvent: DMSO  
 Ambient temperature  
 Mercury-200 "Mercury200"  
 Relax. delay 0.800 sec  
 Pulse 43.9 degrees  
 Acq. time 0.201 sec  
 Width 12376.2 Hz  
 2208 repetitions  
 OBSERVE C13, 50.3245982 MHz  
 DECOUPLE H1, 199.9675845 MHz  
 Power 40 dB  
 continuously on  
 WALTZ-modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 2.0 Hz  
 FT size 16384  
 Total time 10 hr, 12 min 24 sec

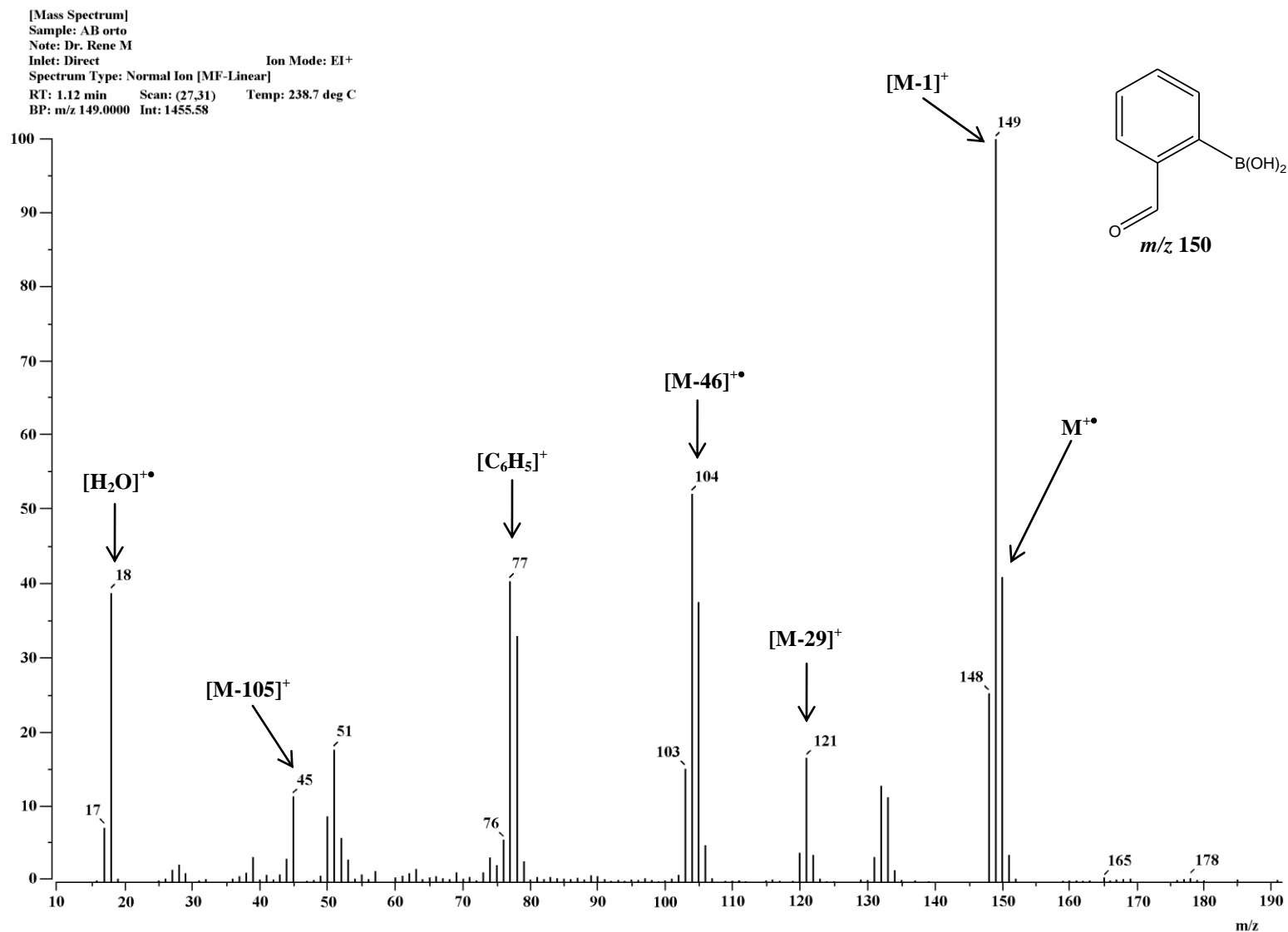


Espectro 2. RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) de 1a, determinado a 50 MHz.

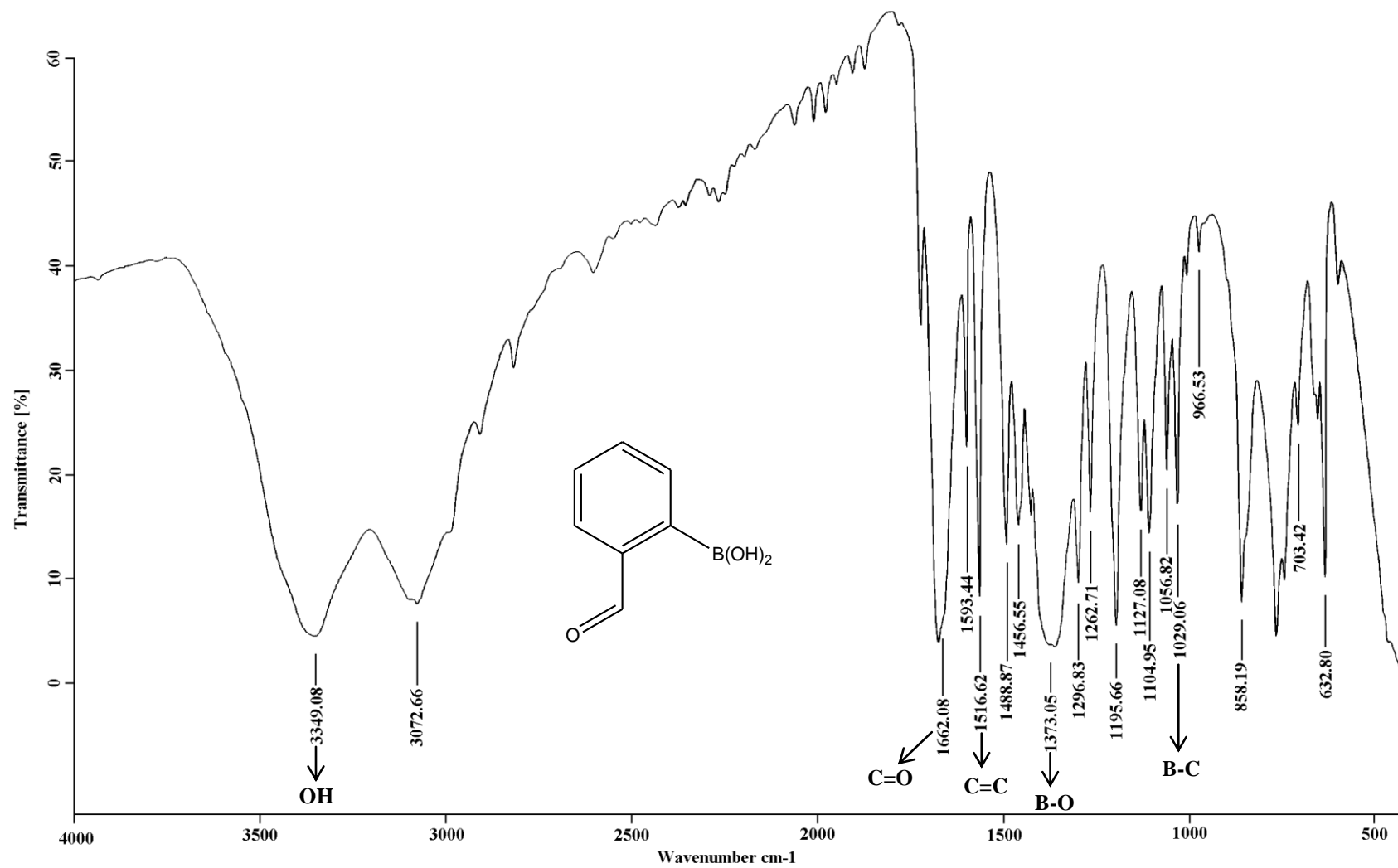
Muestra ABorto  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Mercury300BB "mercury300"  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 64.5 degrees  
Acq. time 0.400 sec  
Width 38461.5 Hz  
500 repetitions  
OBSERVE B11, 96.2777005 MHz  
DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz  
Low power 1023 dB atten.  
continuously 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  $^{11}\text{B}$  (DMSO- $d_6$ /BF $_3$ •Et $_2$ O) de **1a**, determinado a 96 MHz.



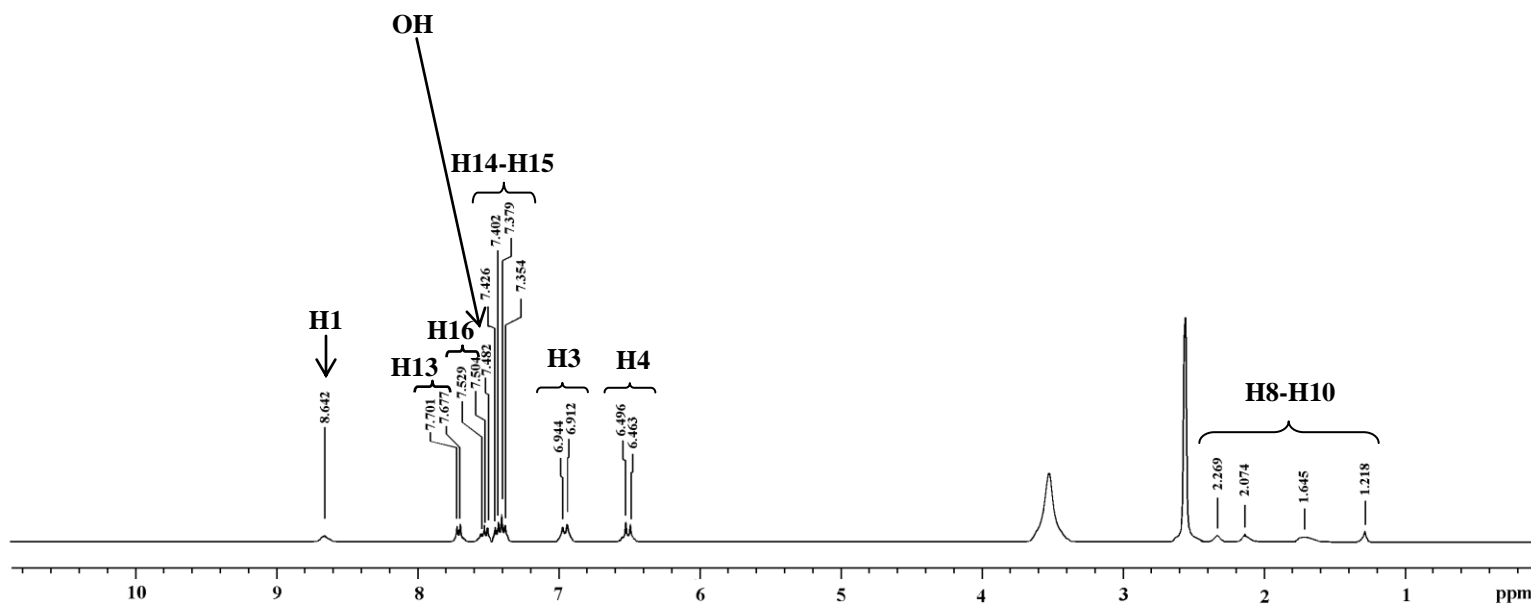
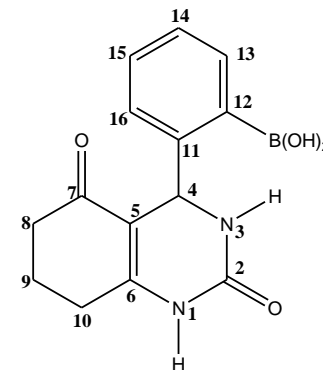
Espectro 4. EMIE de 1a, potencial de ionización 70 eV.



Espectro 5. IR (KBr) de 1a.

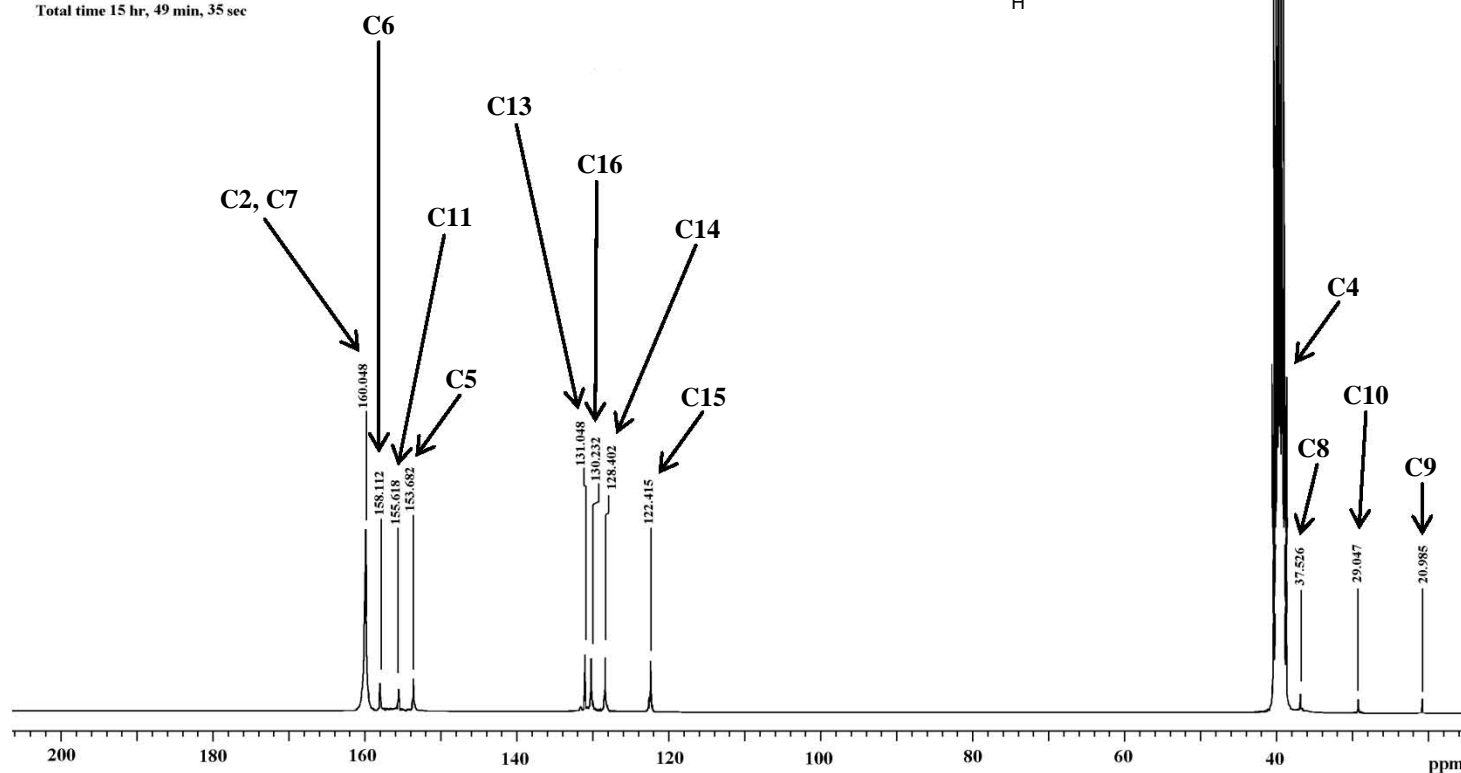
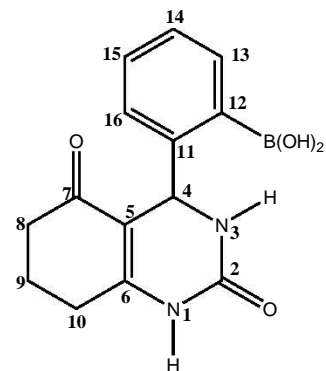


Muestra BMOBo  
 Pulse Sequence: s2pul  
 Solvent: DMSO  
 Ambient temperature  
 Mercury-300BB "Mercury300"  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.9 degrees  
 Acq. time 1.998 sec  
 Width 4506.5 Hz  
 208 repetitions  
 OBSERVE H1 300.0803672 MHz  
 DATA PROCESSING  
 FT size 32768  
 Total time 13 min, 19 sec



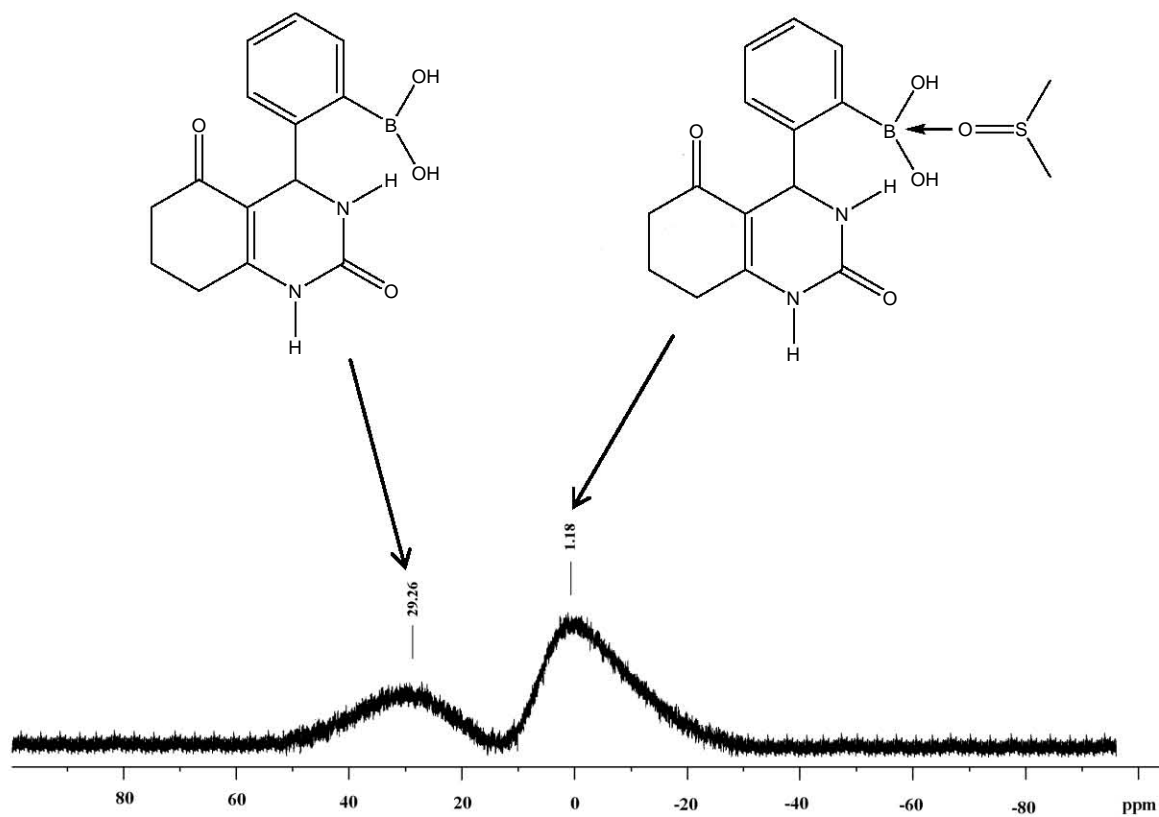
Espectro 6. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **4a**, determinado a 300 MHz.

Dr. Rene  
Muestra BMOBo  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "Mercury300"  
Relax. delay 0.800 sec  
Pulse 33.2 degrees  
Acq. time 0.301 sec  
Width 18691.6 Hz  
13680 repetitions  
OBSERVE C13 75.4552976 MHz  
DECOUPLE H1 300.0818386 MHz  
Power 1023 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 3.0 Hz  
FT size 32768  
Total time 15 hr, 49 min, 35 sec



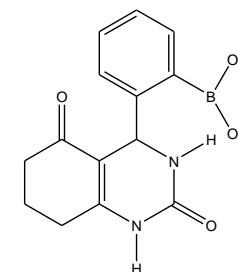
Espectro 7. RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) de **4a**, determinado a 75 MHz.

Dr. Rene  
Muestra BMOBo  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Bruker 300 "Oxford-300"  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse  
Acq. time 1.703 sec  
Width 19230.770 Hz  
144 repetitions  
OBSERVE B11 96.4187590  
DATA PROCESSING  
Total time 12 min, 17 sec

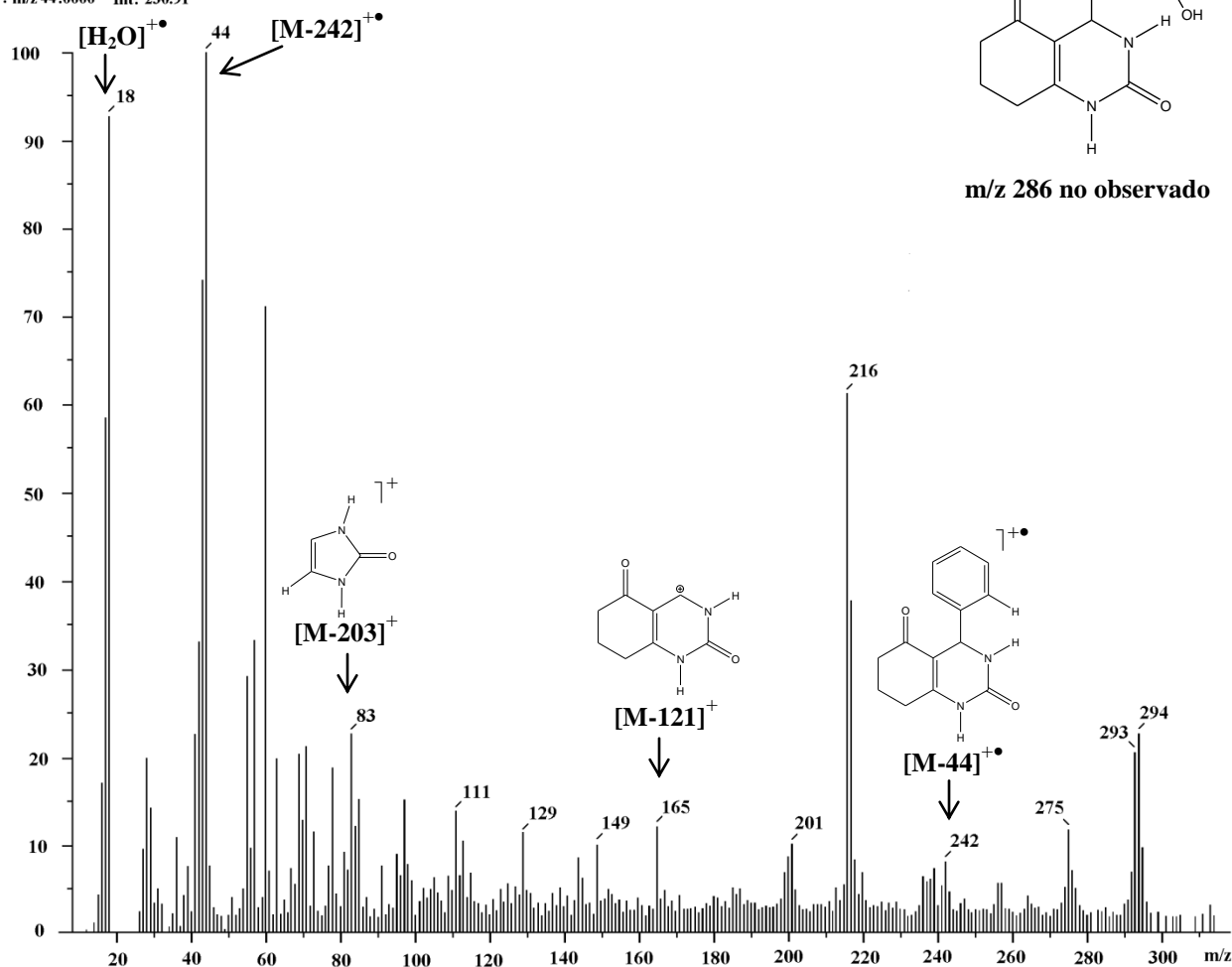


Espectro 8. RMN  $^{11}\text{B}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ) de **4a**, determinado a 96 MHz.

Inlet: Direct  
 [Mass Spectrum]  
 Sample: BMOBo  
 Note: Dr. Rene M  
 Inlet: Direct  
 Ion Mode: EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]  
 RT: 1.52 min Scan: (7,72)  
 BP: m/z 44.0000 Int: 230.91

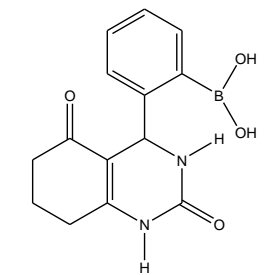
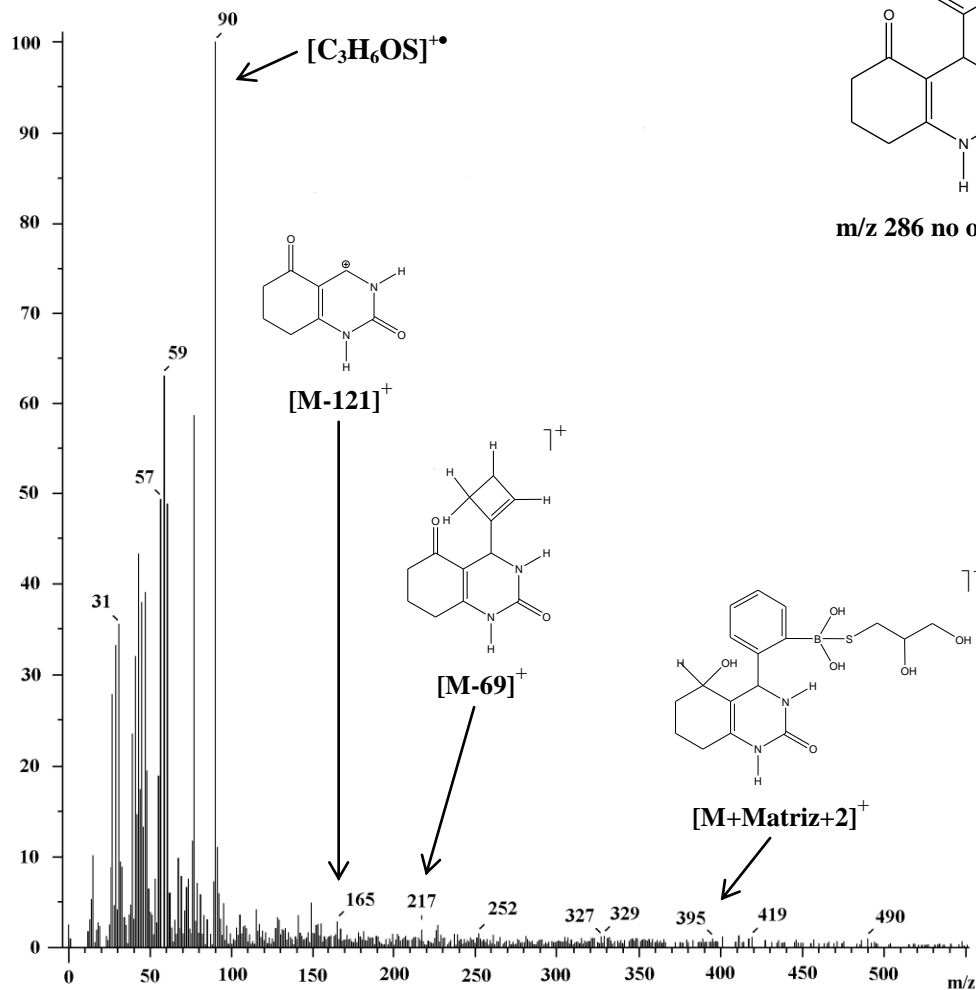


m/z 286 no observado



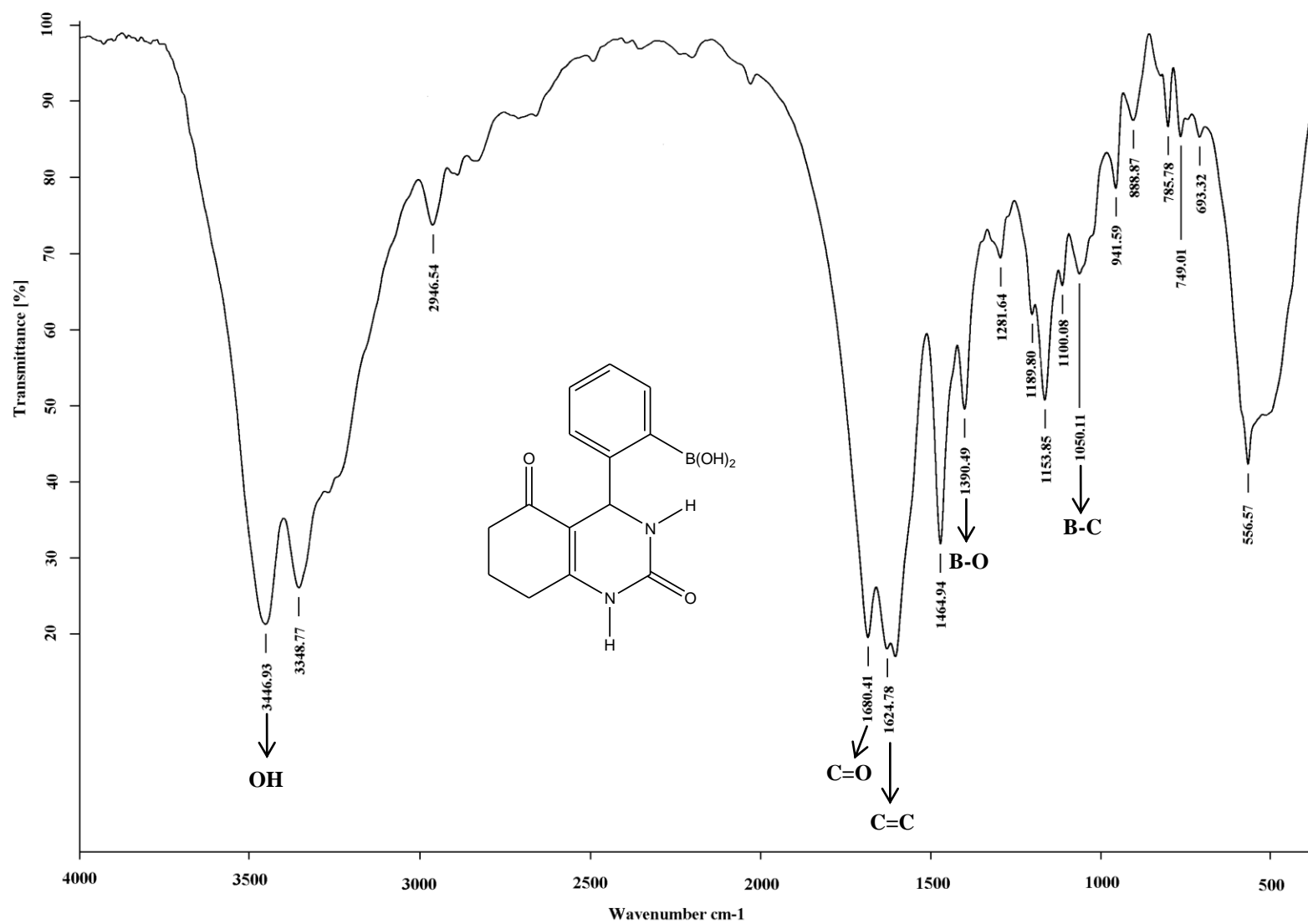
Espectro 9. EMIE de 4a, potencial de ionización 70 eV.

[Mass Spectrum]  
 Sample: BMOBo  
 Note: Dr. Rene M  
 Inlet: Direct Ion Mode: FAB+  
 Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]  
 RT: 0.62 min Scan: (2,5)  
 BP: m/z 90.0000 Int: 54.80



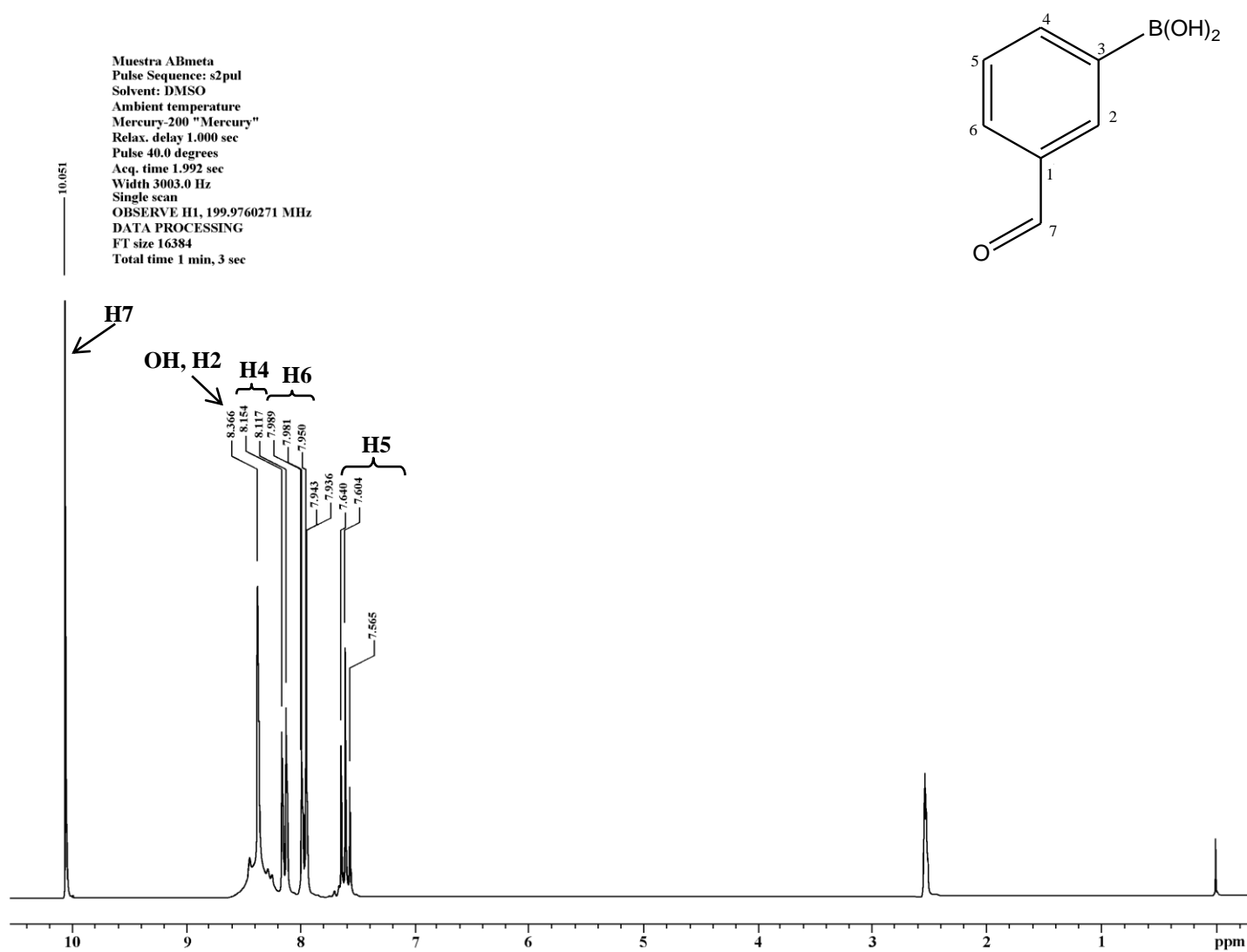
m/z 286 no observado

Espectro 10. FAB<sup>+</sup> de 4a, potencial de ionización 3 eV.



Espectro 11. IR (KBr) de 4a.

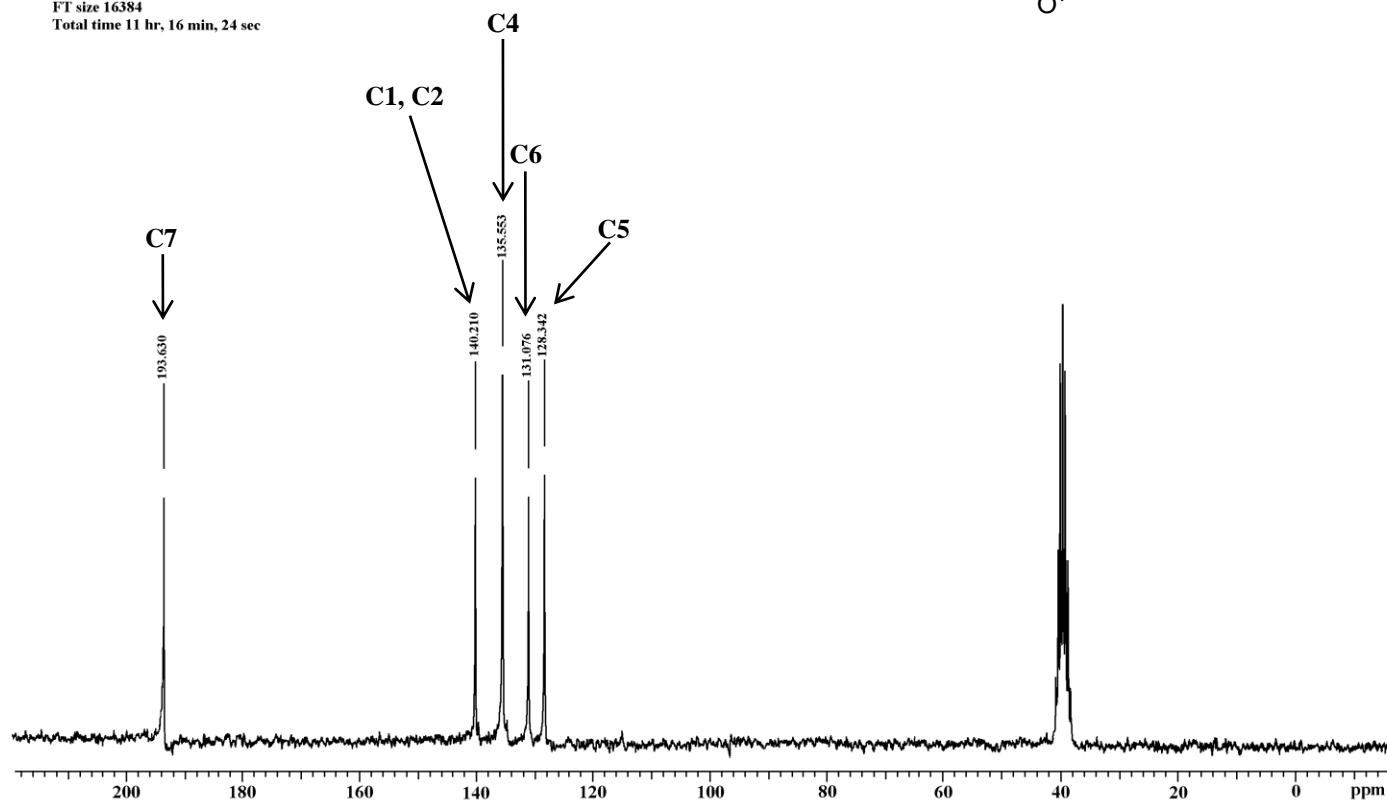
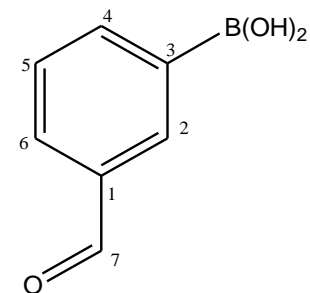
*Espectros del Ácido Borónico y de la DHPM-  
borada en Posición meta*



Espectro 12. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ /TMS) de **1b**, determinado a 200 MHz.

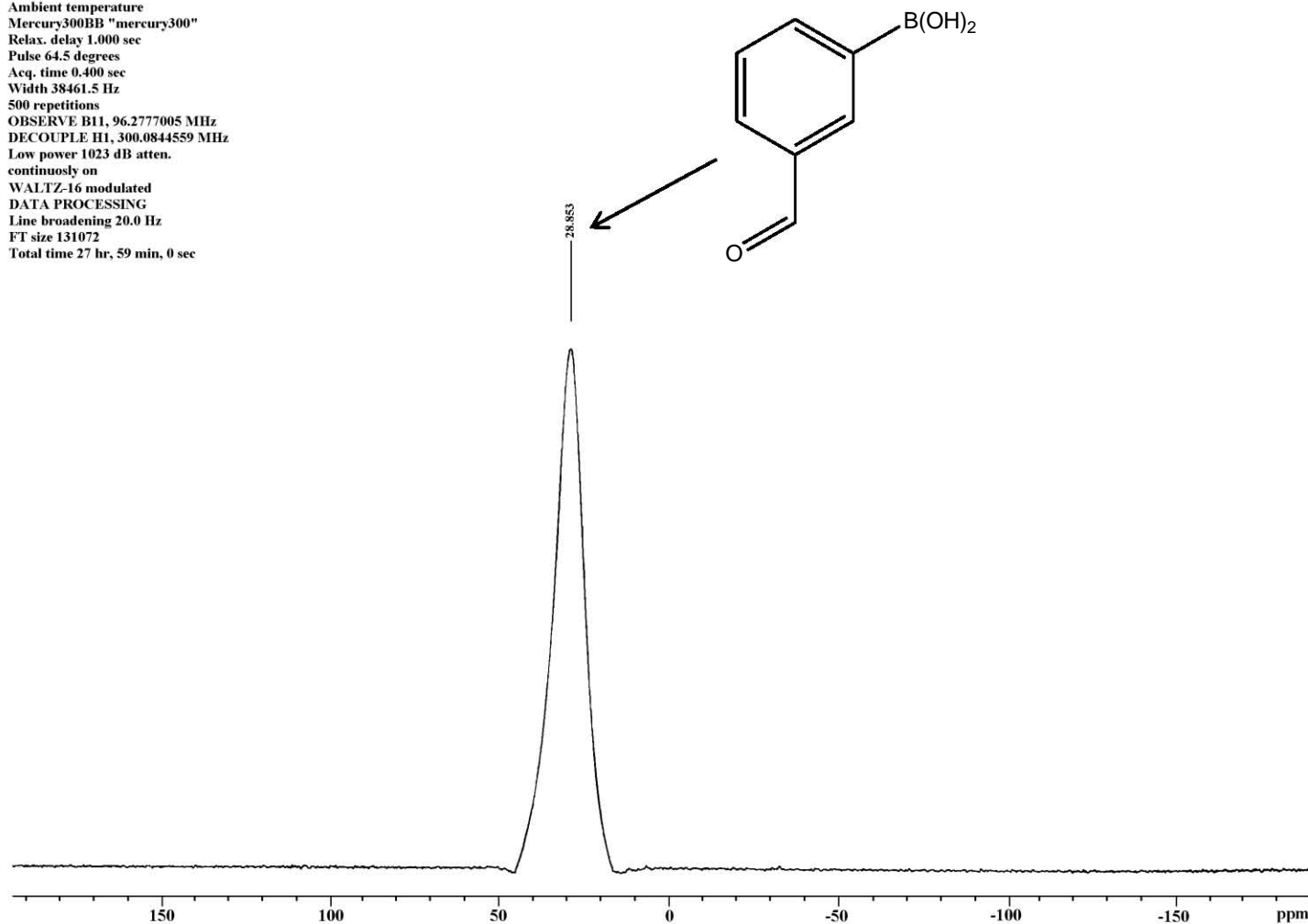


Muestra ABmeta  
 Pulse Sequence: s2pul  
 Solvent: DMSO  
 Ambient temperature  
 Mercury-200 "Mercury200"  
 Relax, delay 0.800 sec  
 Pulse 43.9 degrees  
 Acq. time 0.201 sec  
 Width 12376.2 Hz  
 2208 repetitions  
 OBSERVE C13, 50.2840292 MHz  
 DECOUPLE H1, 199.9675845 MHz  
 Power 40 dB  
 continuously on  
 WALTZ-modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 2.0 Hz  
 FT size 16384  
 Total time 11 hr, 16 min, 24 sec



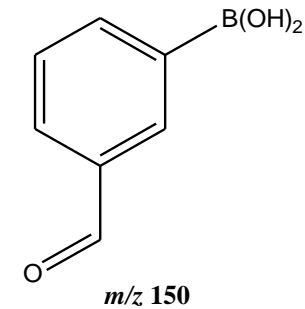
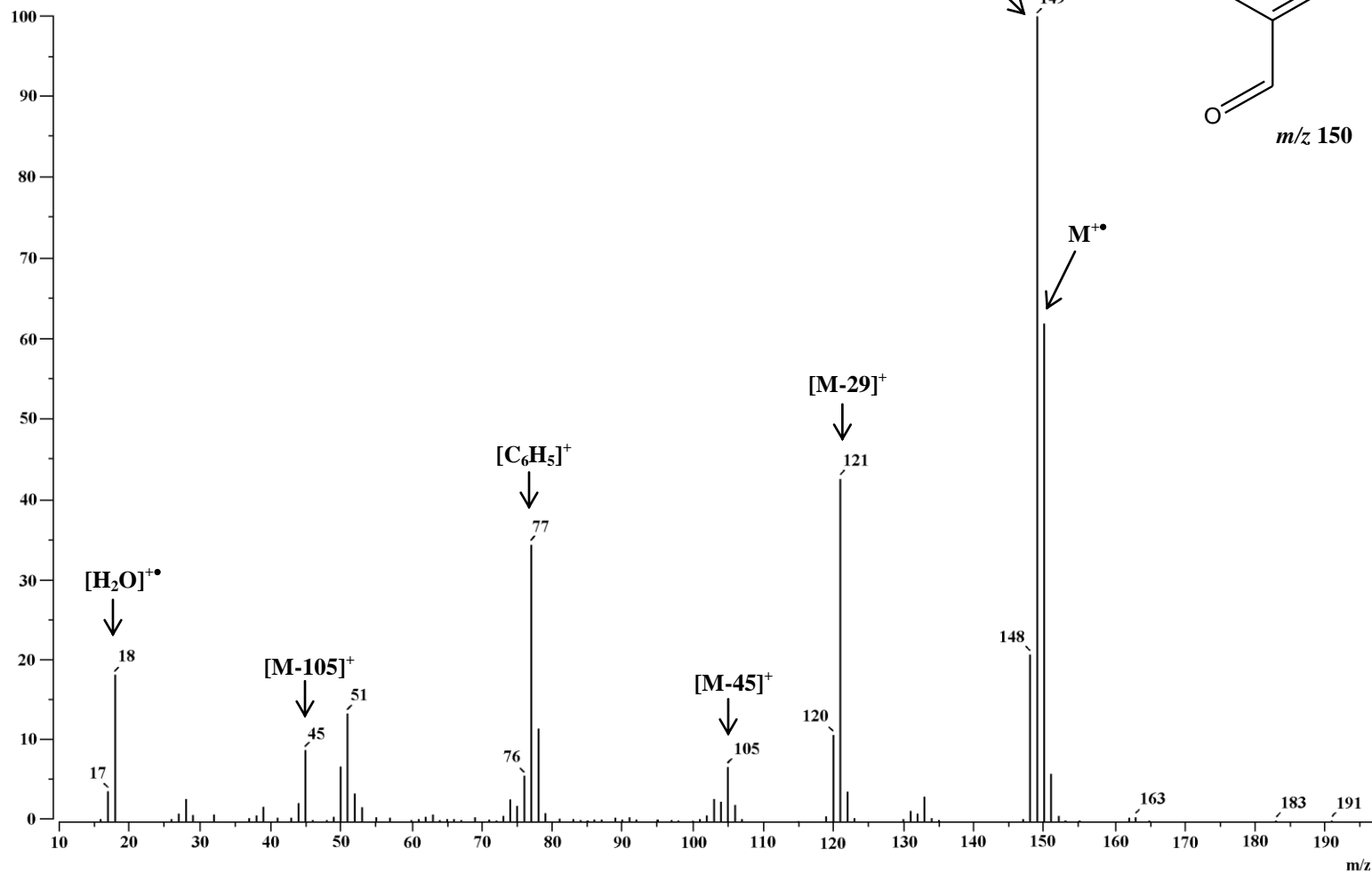
**Espectro 13.** RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) de **1b**, determinado a 50 MHz.

Muestra ABmeta  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Mercury300BB "mercury300"  
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.  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 20.0 Hz  
FT size 131072  
Total time 27 hr, 59 min, 0 sec

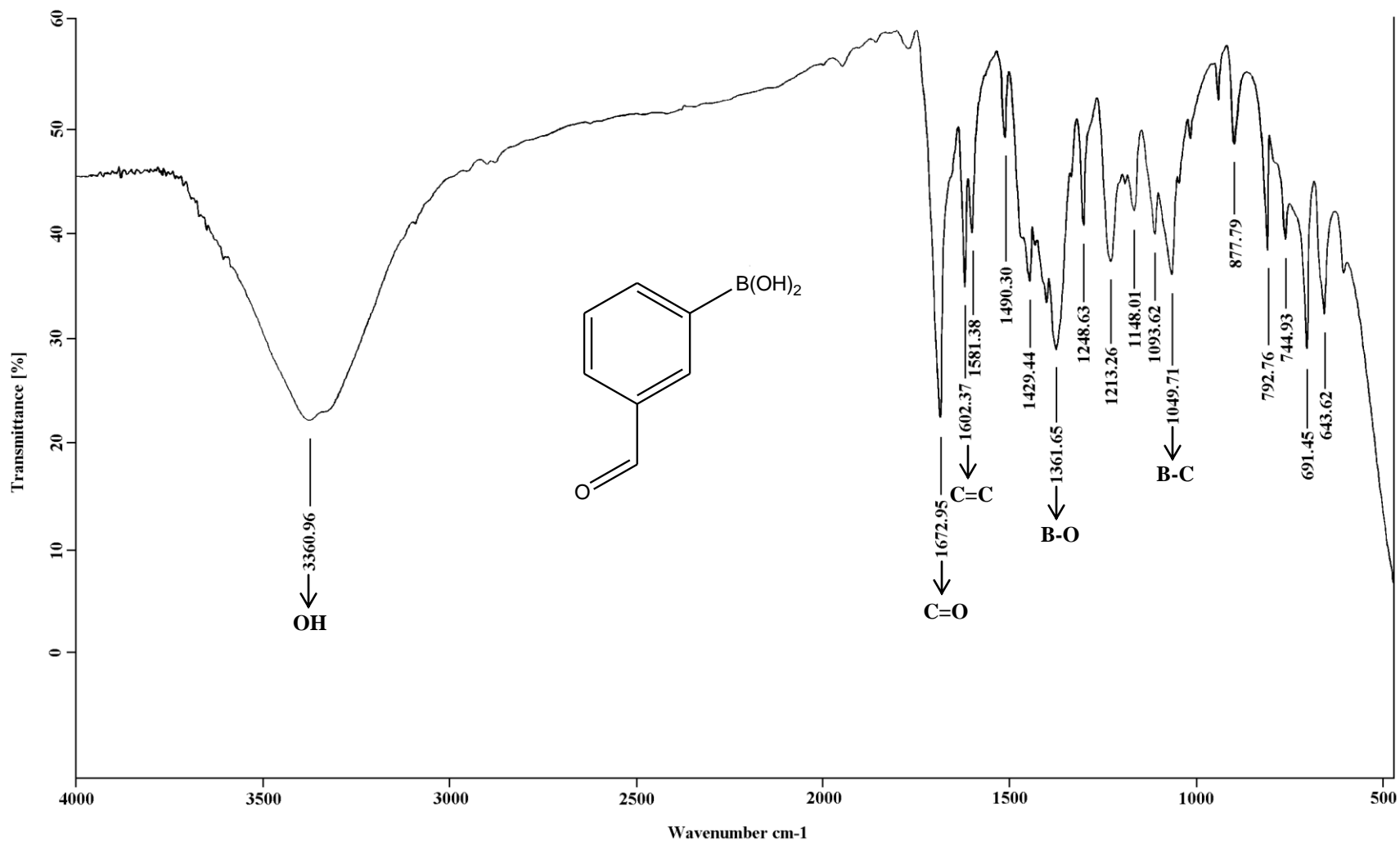


Espectro 14. RMN <sup>11</sup>B (DMSO-*d*<sub>6</sub>/BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O) de **1b**, determinado a 96 MHz.

[Mass Spectrum]  
Sample: AB meta  
Note: Dr. Rene M  
Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]  
RT: 0.24 min Scan: (6,9) Temp: 235.5 deg. C  
BP: m/z 149.0000 Int: 738.13

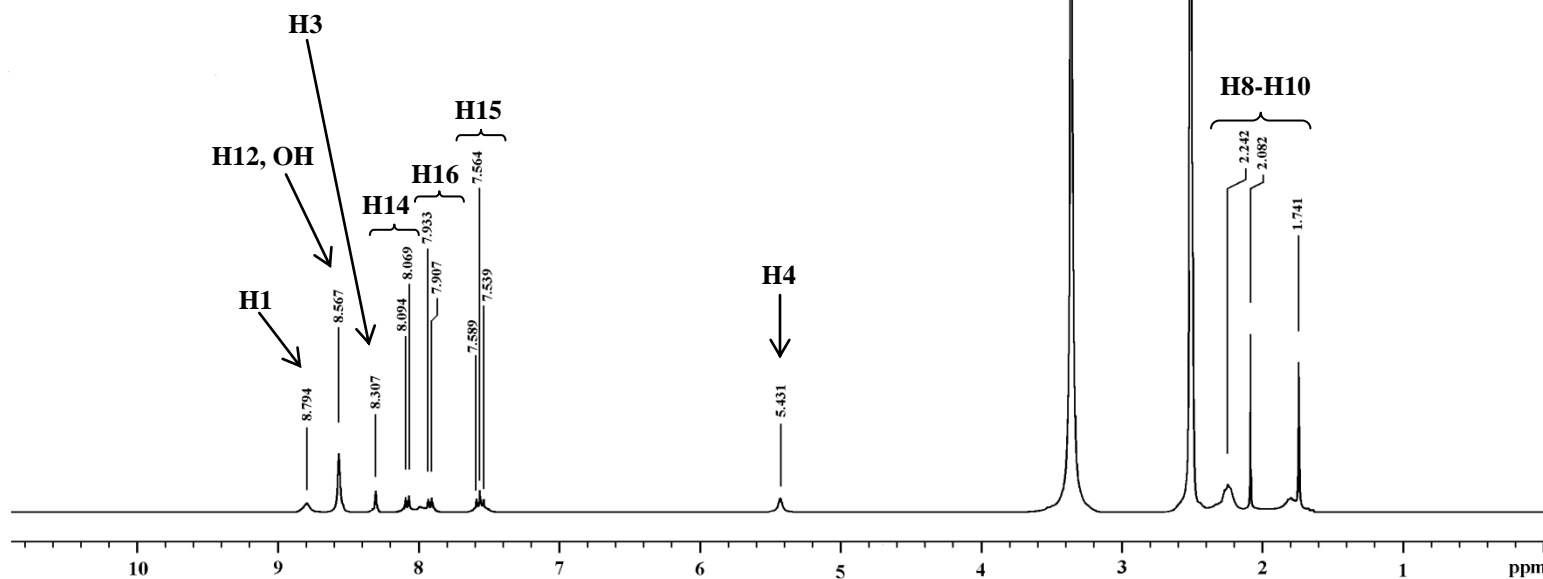
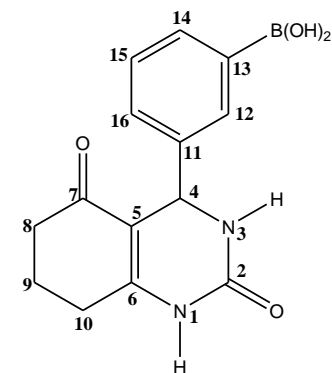


Espectro 15. EMIE de 1b, potencial de ionización 70 eV.



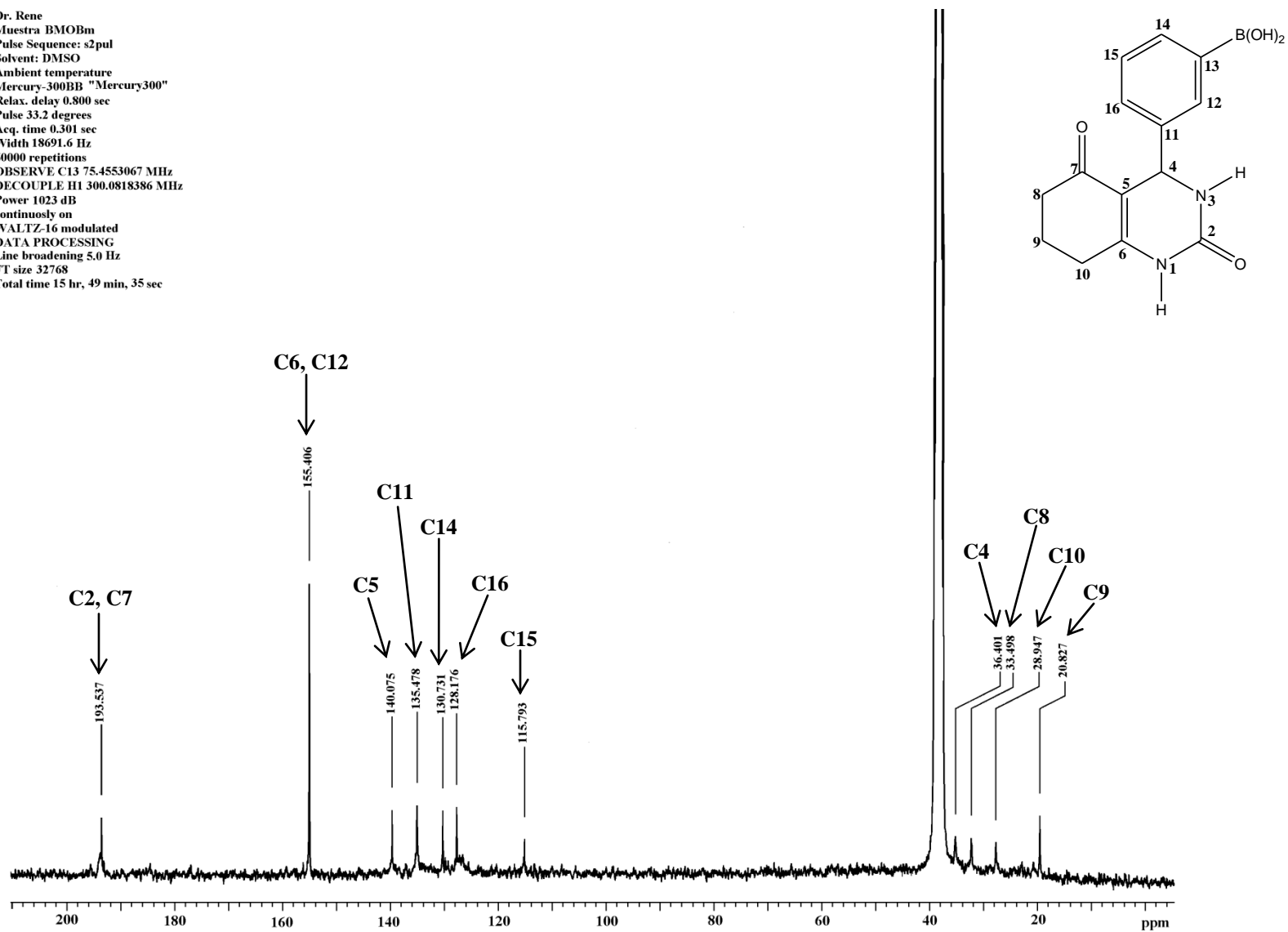
Espectro 16. IR (KBr) de 1b.

Dr. Rene  
 Muestra BMOBm  
 Pulse Sequence: s2pul  
 Solvent: DMSO  
 Ambient temperature  
 Mercury-300BB "Mercury300"  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.9 degrees  
 Acq. time 1.998 sec  
 Width 4506.5 Hz  
 250 repetitions  
 OBSERVE H1 300.0803705 MHz  
 DATA PROCESSING  
 FT size 65536  
 Total time 12 min, 58 sec



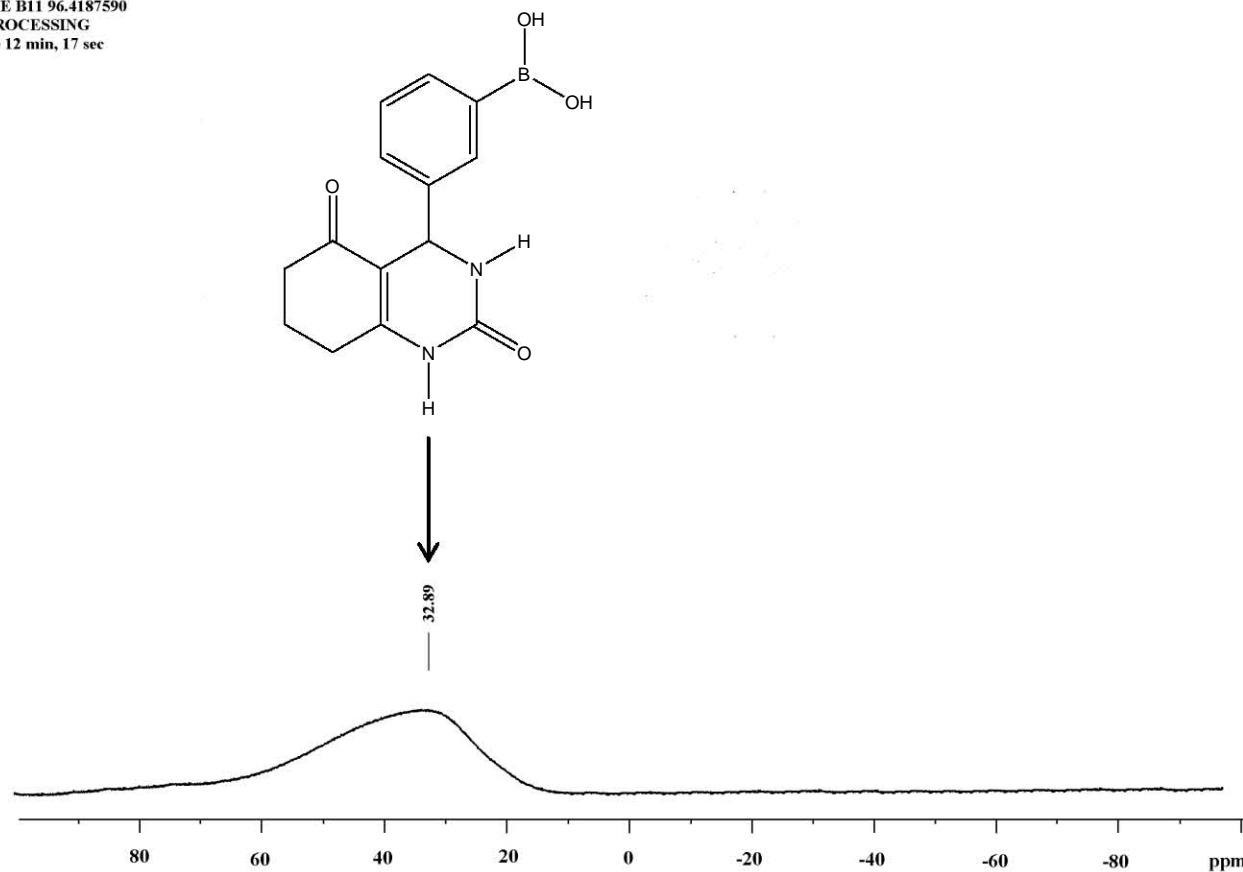
Spectro 17. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **4b**, determinado a 300 MHz.

Dr. Rene  
Muestra BMOBm  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "Mercury300"  
Relax. delay 0.800 sec  
Pulse 33.2 degrees  
Acq. time 0.301 sec  
Width 18691.6 Hz  
50000 repetitions  
OBSERVE C13 75.4553067 MHz  
DECOUPLE H1 300.0818386 MHz  
Power 1023 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 5.0 Hz  
FT size 32768  
Total time 15 hr, 49 min, 35 sec



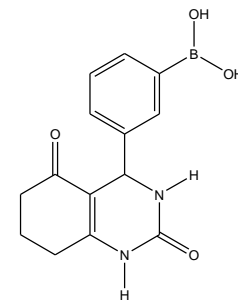
Spectro 18. RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) de **4b**, determinado a 75 MHz.

Dr. Rene  
Muestra BMOBm  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Bruker 300 "Oxford-300"  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse  
Acq. time 1.703 sec  
Width 19230.770 Hz  
144 repetitions  
OBSERVE B11 96.4187590  
DATA PROCESSING  
Total time 12 min, 17 sec

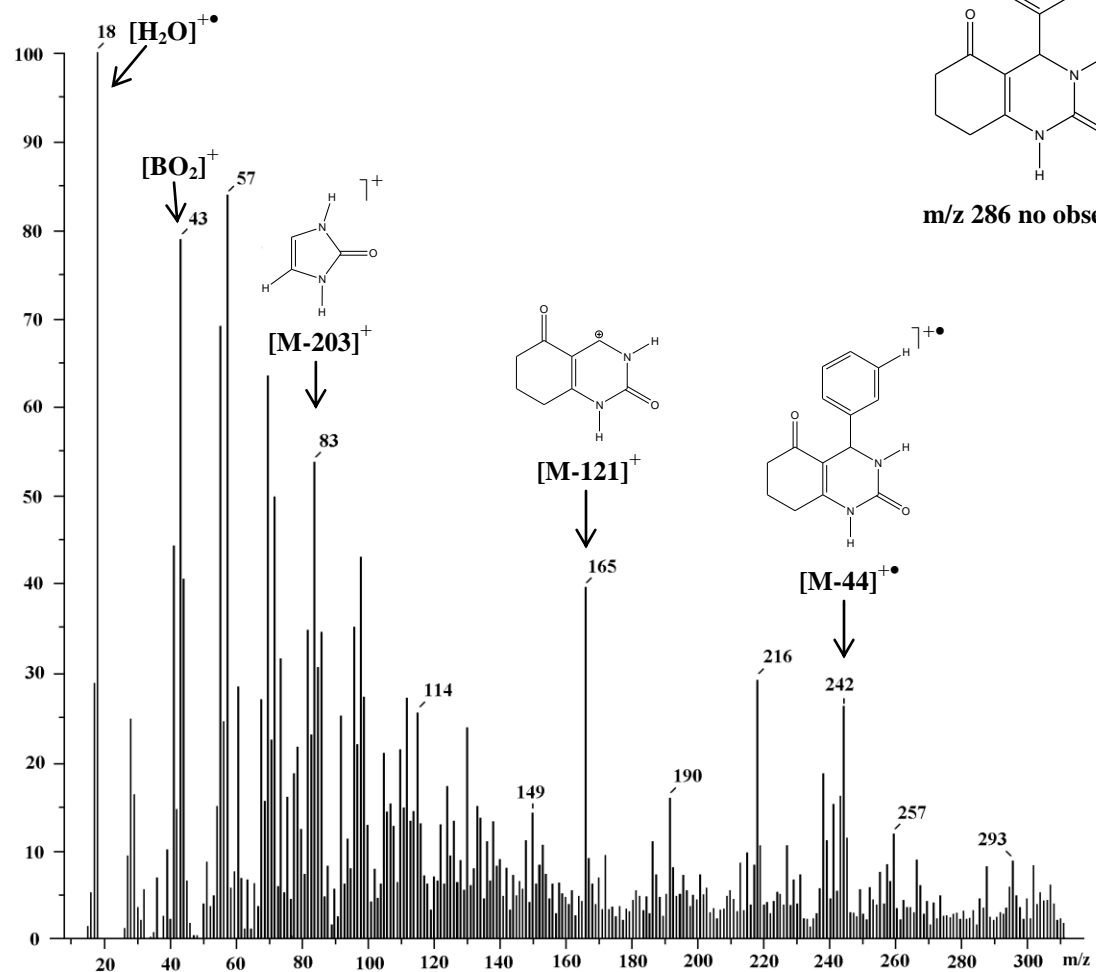


Espectro 19. RMN <sup>11</sup>B (DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **4b**, determinado a 96 MHz.

[Mass Spectrum]  
 Sample: BMOBm  
 Note: Dr. Rene M  
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]  
 RT: 1.00 min Scan: (7,46)  
 BP: m/z 18.0000 Int: 121.84

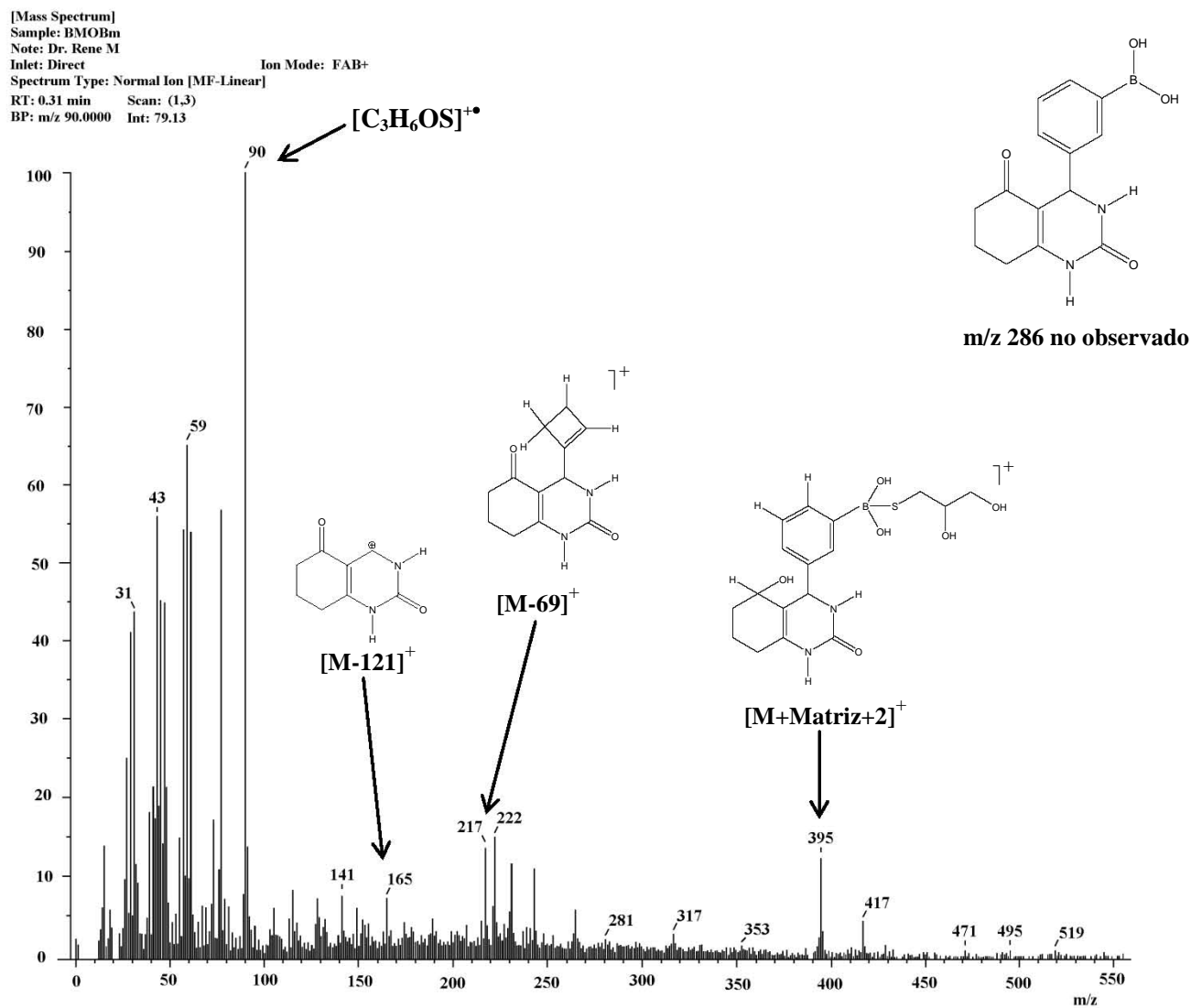


m/z 286 no observado

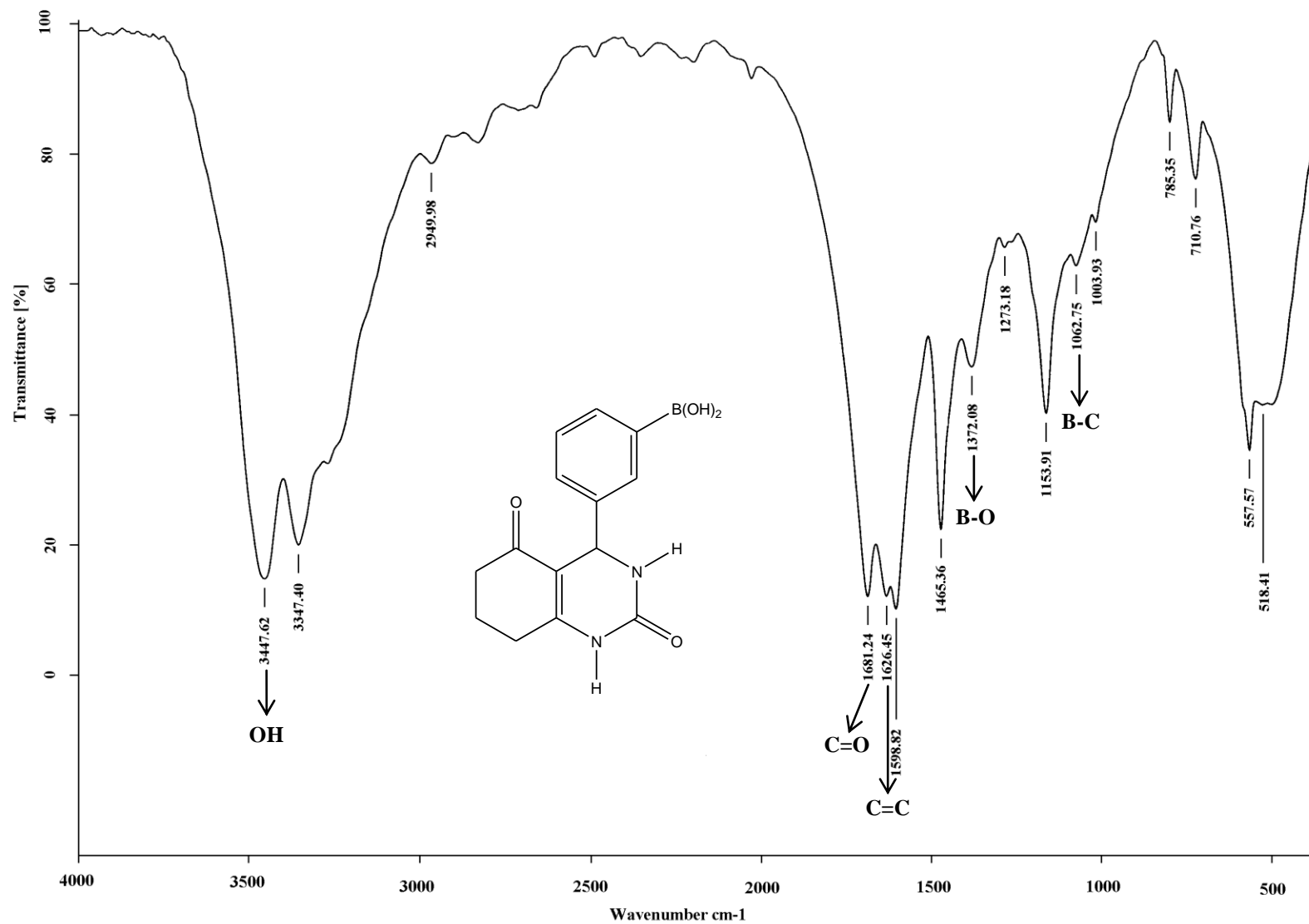


Espectro 20. EMIE de 4b, potencial de ionización 70 eV.





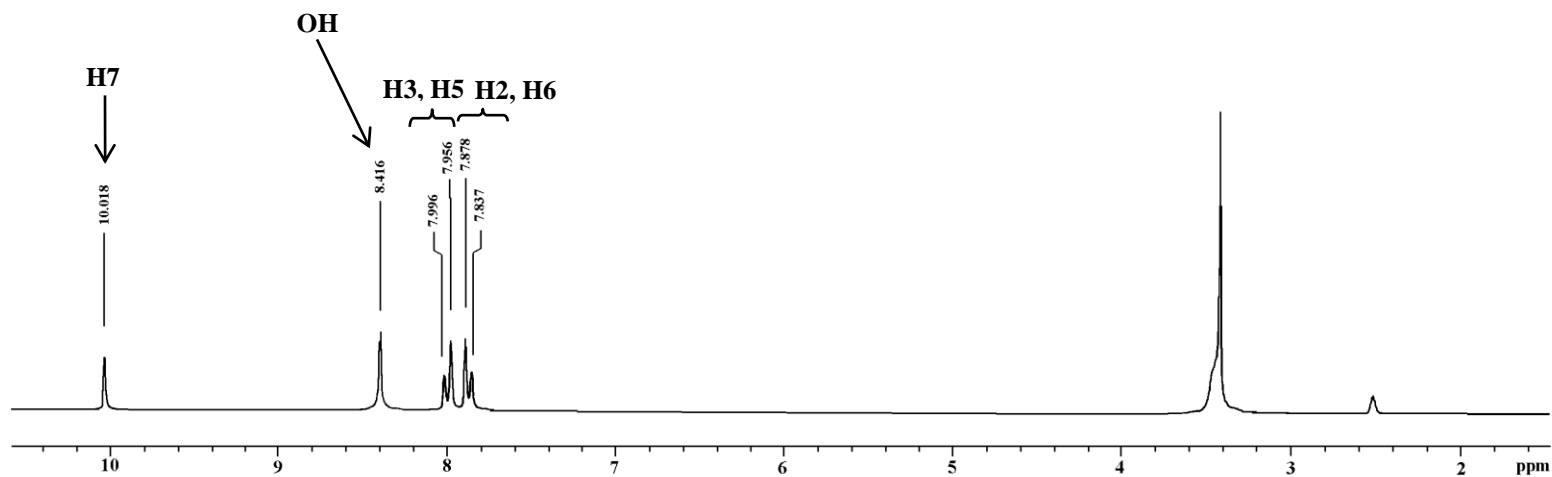
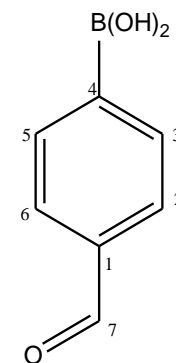
Espectro 21. FAB<sup>+</sup> de **4b**, potencial de ionización 3 eV.



Espectro 22. IR (KBr) de 4b.

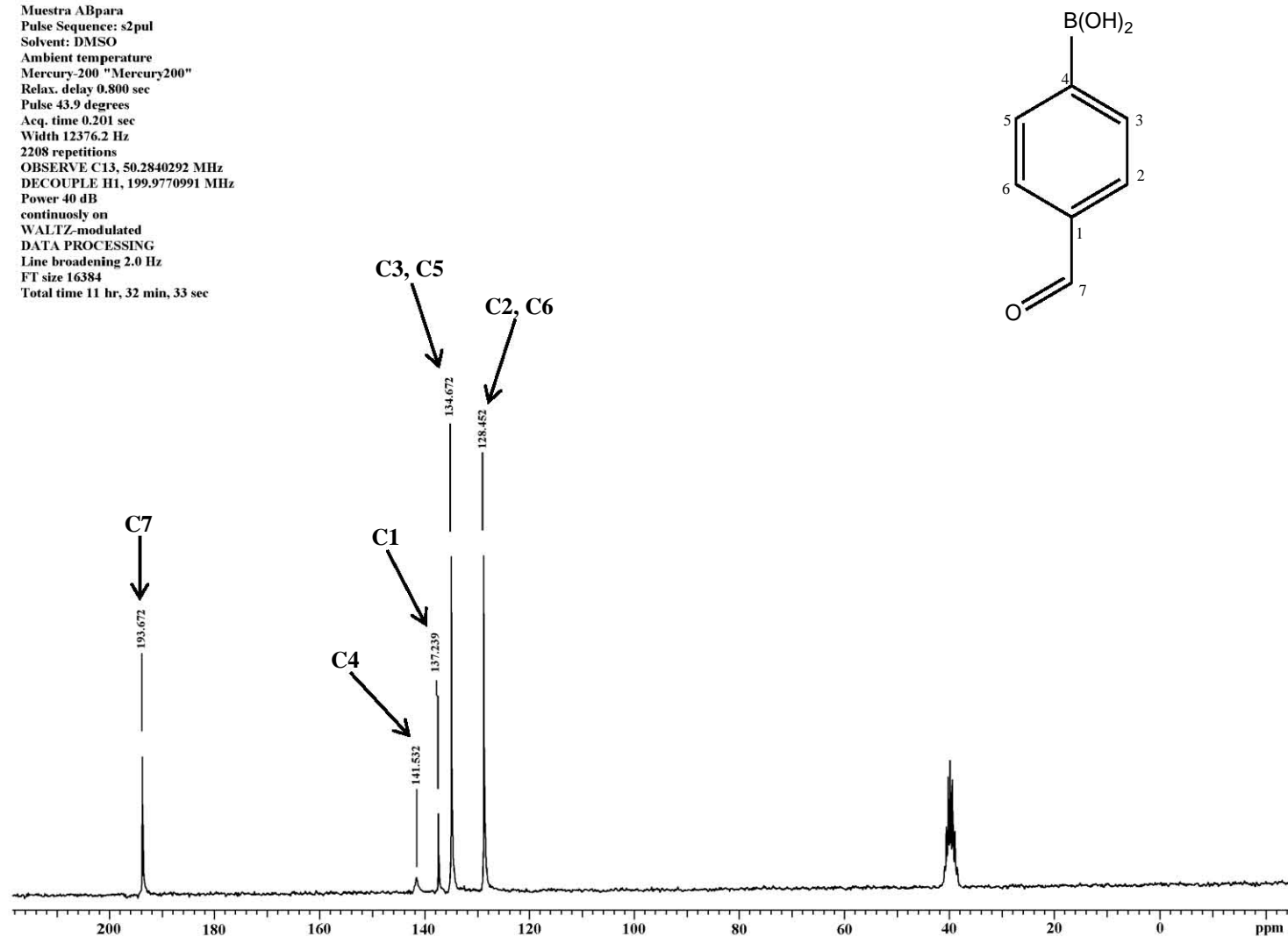
*Espectros del Ácido Borónico y de la DHPM-  
borada en Posición para*

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



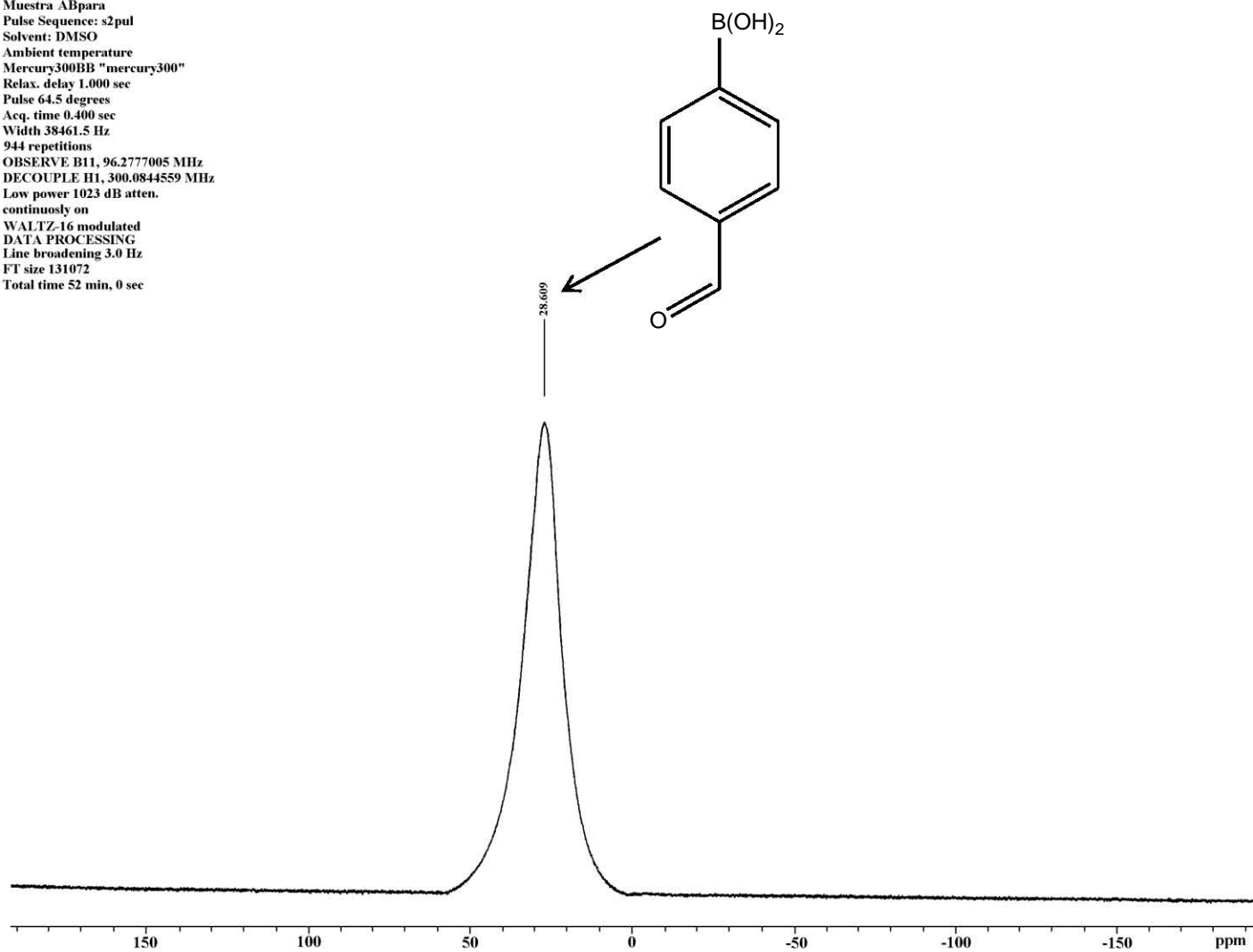
Espectro 23. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) de **1c**, determinado a 200 MHz.

Muestra ABpara  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Mercury-200 "Mercury200"  
Relax. delay 0.800 sec  
Pulse 43.9 degrees  
Acq. time 0.201 sec  
Width 12376.2 Hz  
2208 repetitions  
OBSERVE C13, 50.2840292 MHz  
DECOUPLE H1, 199.9770991 MHz  
Power 40 dB  
continuously on  
WALTZ-modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 2.0 Hz  
FT size 16384  
Total time 11 hr, 32 min, 33 sec



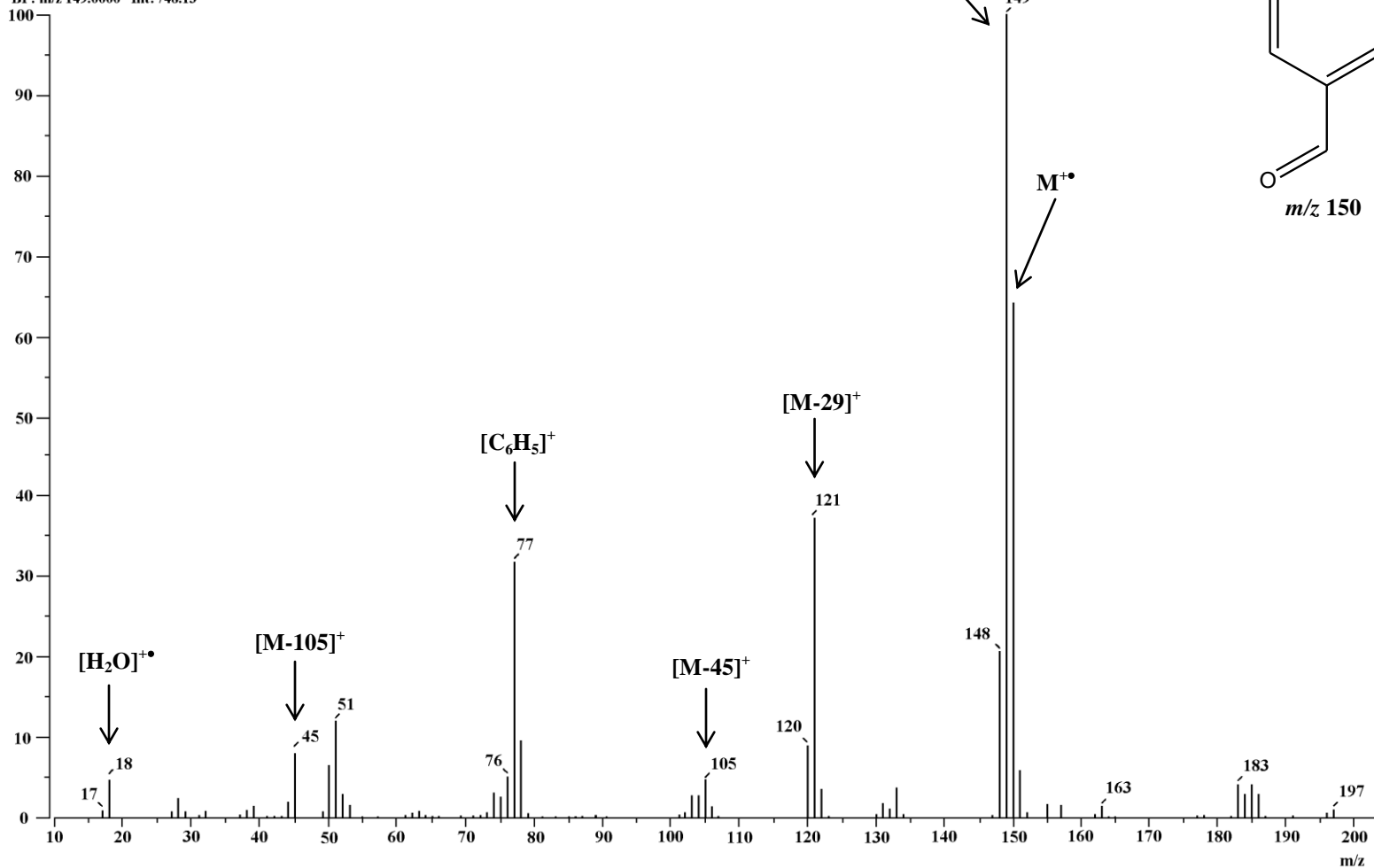
Espectro 24. RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) de **1c**, determinado a 50 MHz.

Muestra ABpara  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Mercury300BB "mercury300"  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 64.5 degrees  
Acq. time 0.400 sec  
Width 38461.5 Hz  
944 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 3.0 Hz  
FT size 131072  
Total time 52 min, 0 sec

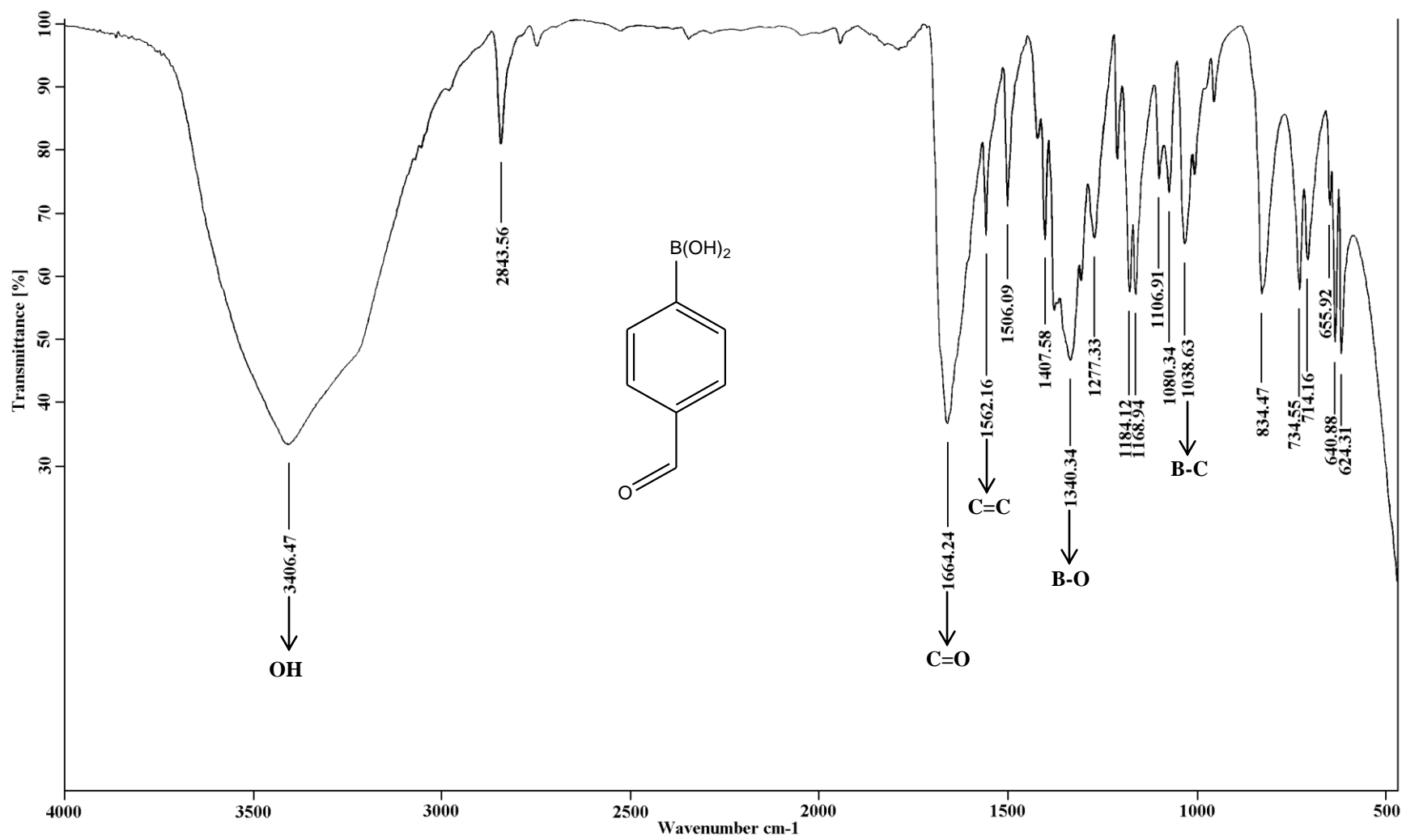


Espectro 25. RMN <sup>11</sup>B (DMSO-*d*<sub>6</sub>/BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O) de **1c**, determinado a 96 MHz.

[Mass Spectrum]  
 Sample: AB para  
 Note: Dr. Rene M  
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]  
 RT: 0.24 min Scan: (6, 9) Temp: 243.1 deg C  
 BP: m/z 149.0000 Int: 748.13



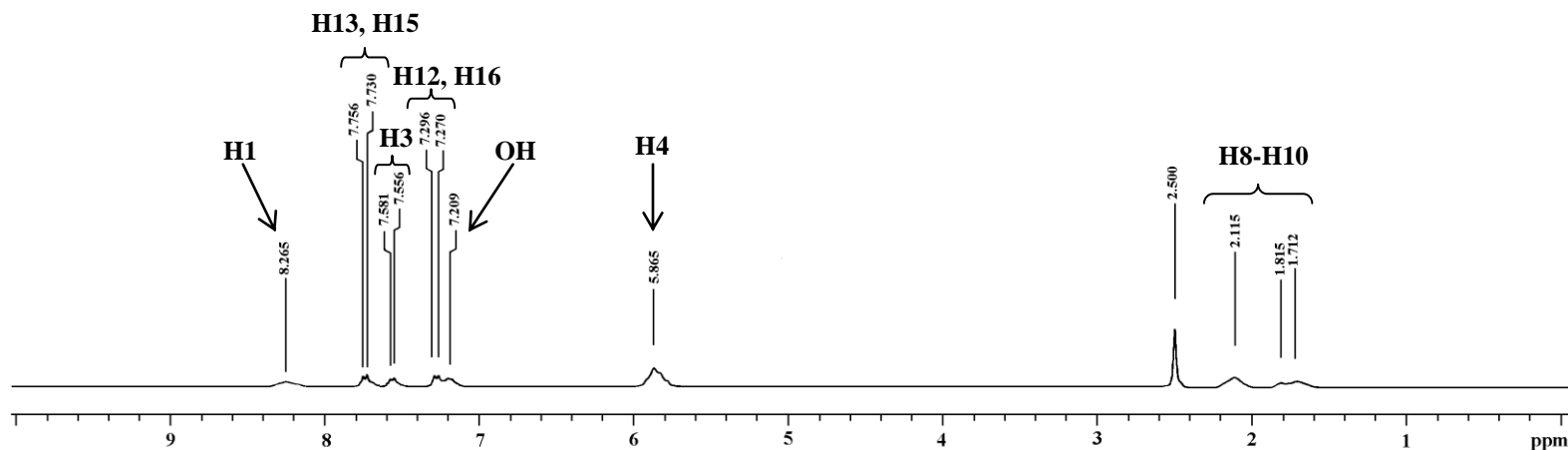
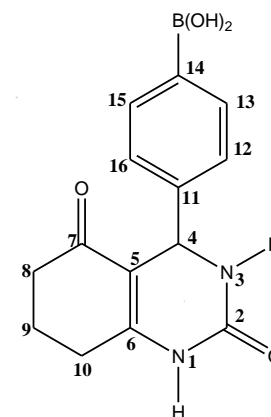
**Espectro 26.** EMIE de **1c**, potencial de ionización 70 eV.



Espectro 27. IR (KBr) de 1c.

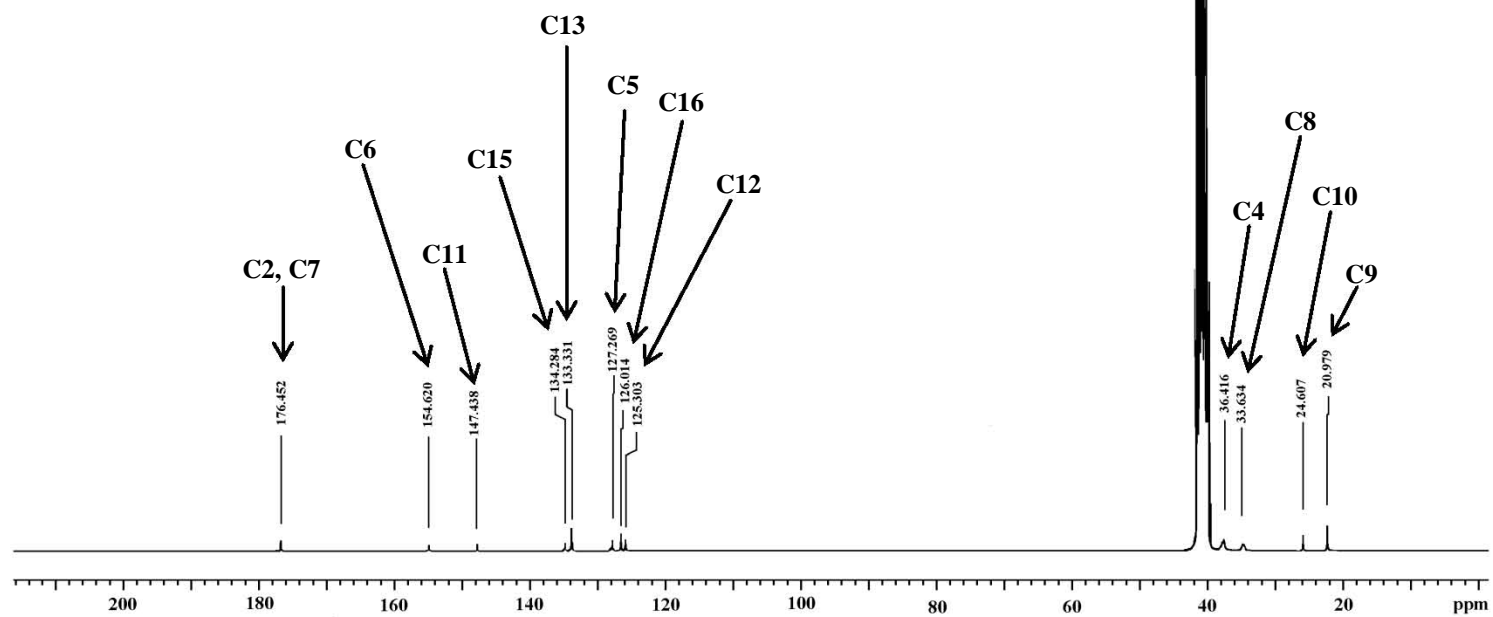
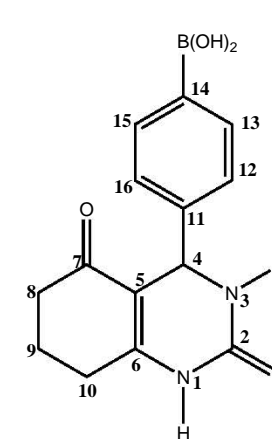


Dr. Rene  
Muestra BMOBp  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "Mercury300"  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.9 degrees  
Acq. time 1.998 sec  
Width 4506.5 Hz  
300 repetitions  
OBSERVE H1 300.0803655 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 32768  
Total time 15 min, 33 sec



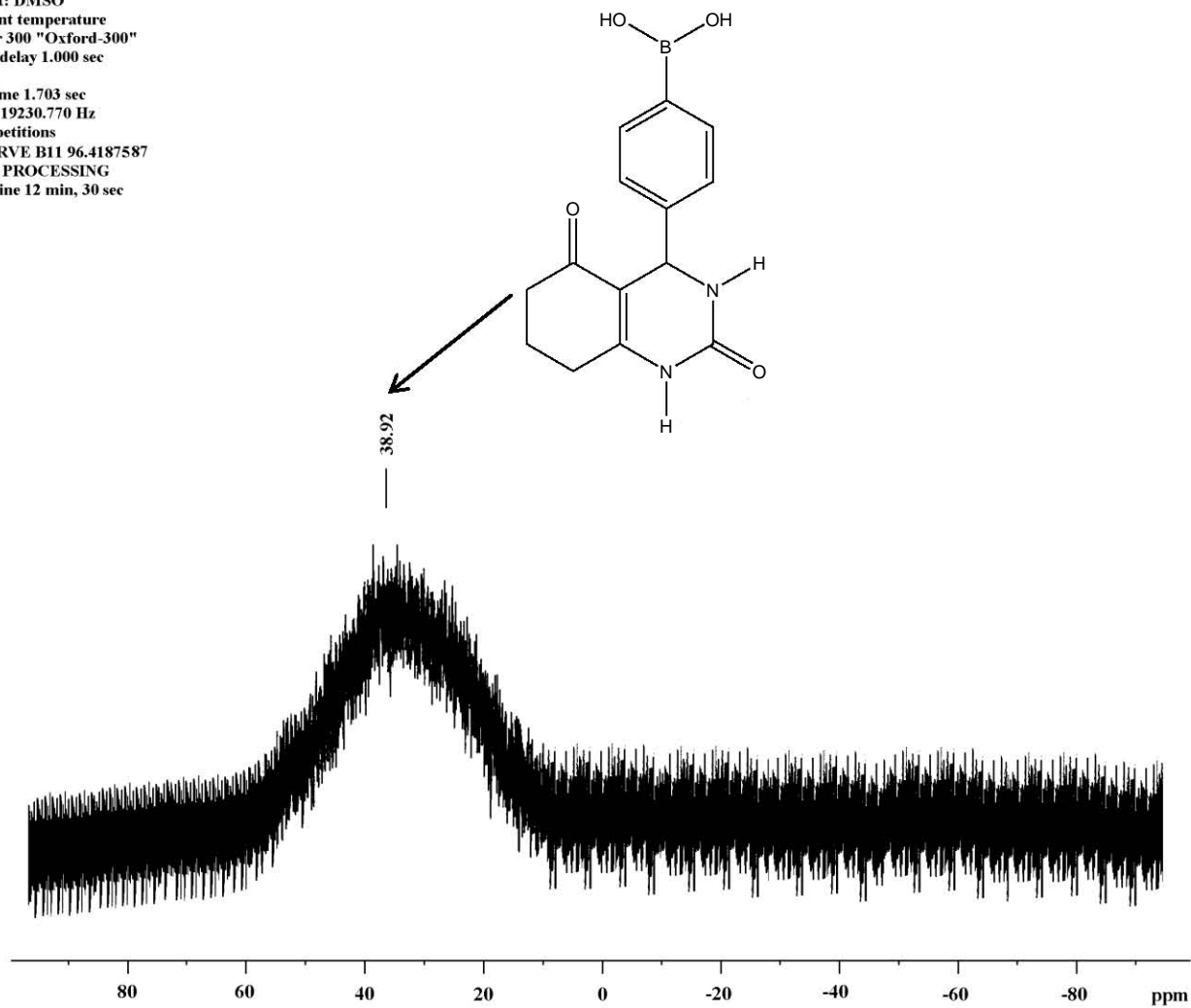
Espectro 28. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **4c**, determinado a 300 MHz.

Dr. Rene  
Muestra BMOBp  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "Mercury300"  
Relax. delay 0.800 sec  
Pulse 33.2 degrees  
Acq. time 0.301 sec  
Width 18691.6 Hz  
43680 repetitions  
OBSERVE C13 75.4552918 MHz  
DECOUPLE H1 300.0818386 MHz  
Power 1023 dB  
continuosly on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 3.0 Hz  
FT size 32768  
Total time 15 hr, 49 min, 35 sec



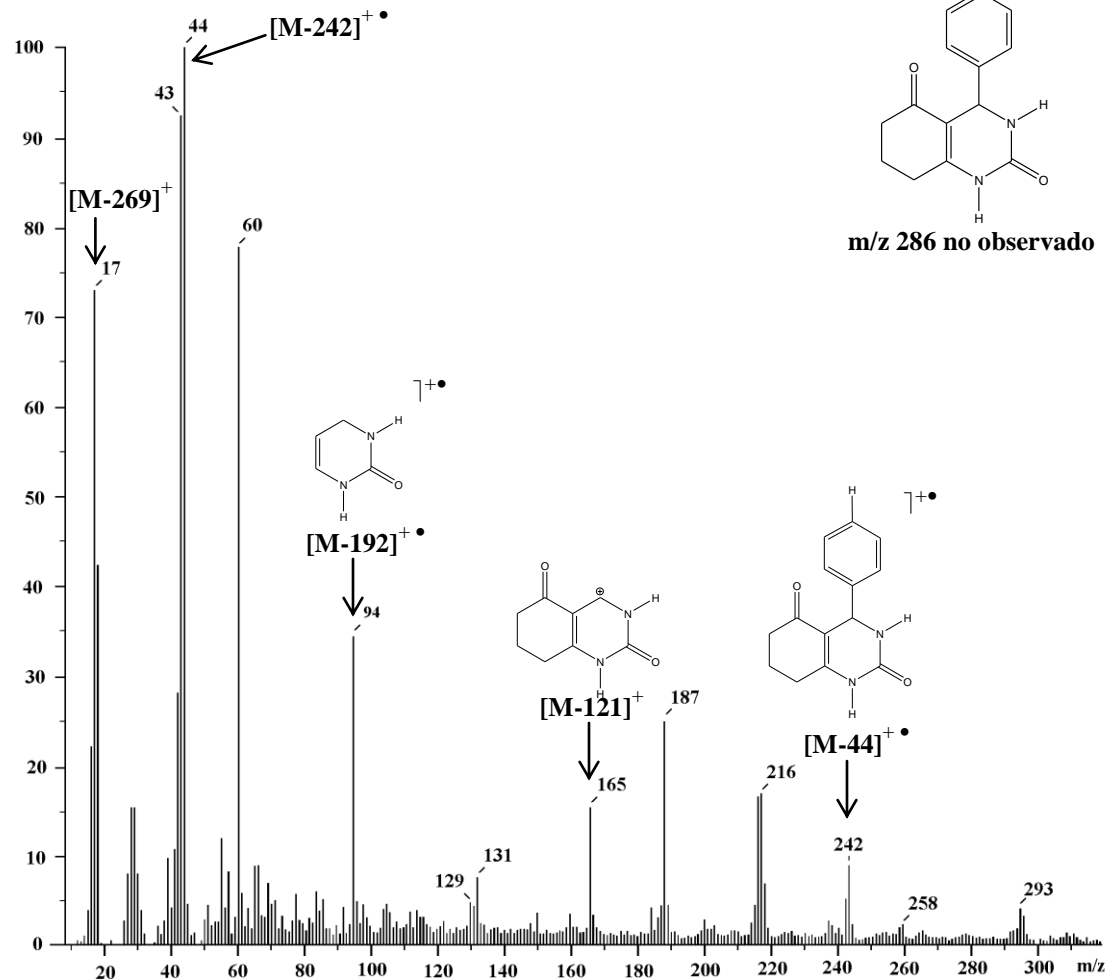
Espectro 29. RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) de 4c, determinado a 75 MHz.

Dr. Rene  
Muestra BMOBp  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
Bruker 300 "Oxford-300"  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse  
Acq. time 1.703 sec  
Width 19230.770 Hz  
144 repetitions  
OBSERVE B11 96.4187587  
DATA PROCESSING  
Total time 12 min, 30 sec

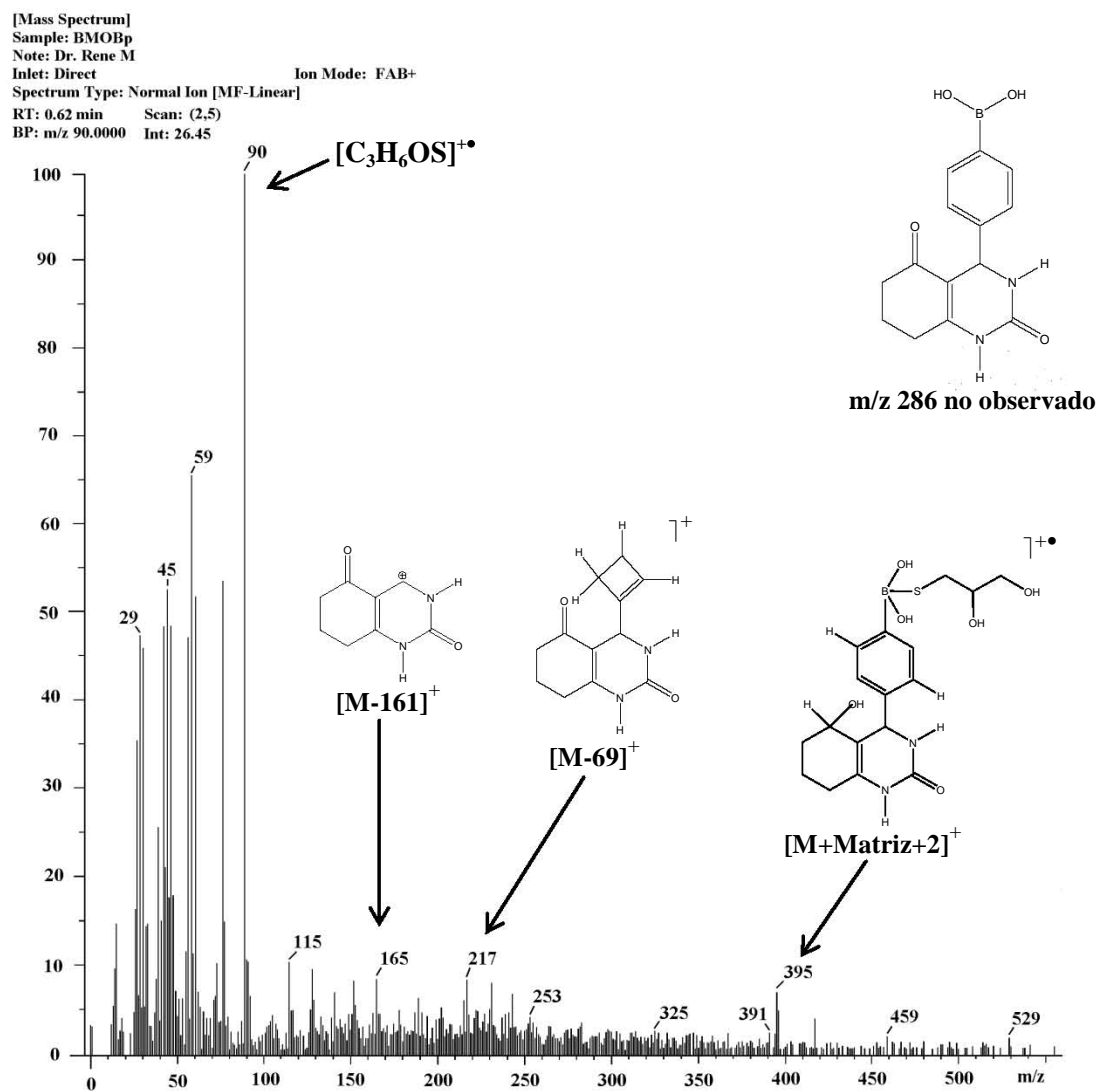


Espectro 30. RMN  $^{11}\text{B}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ) de **4c**, determinado a 96 MHz.

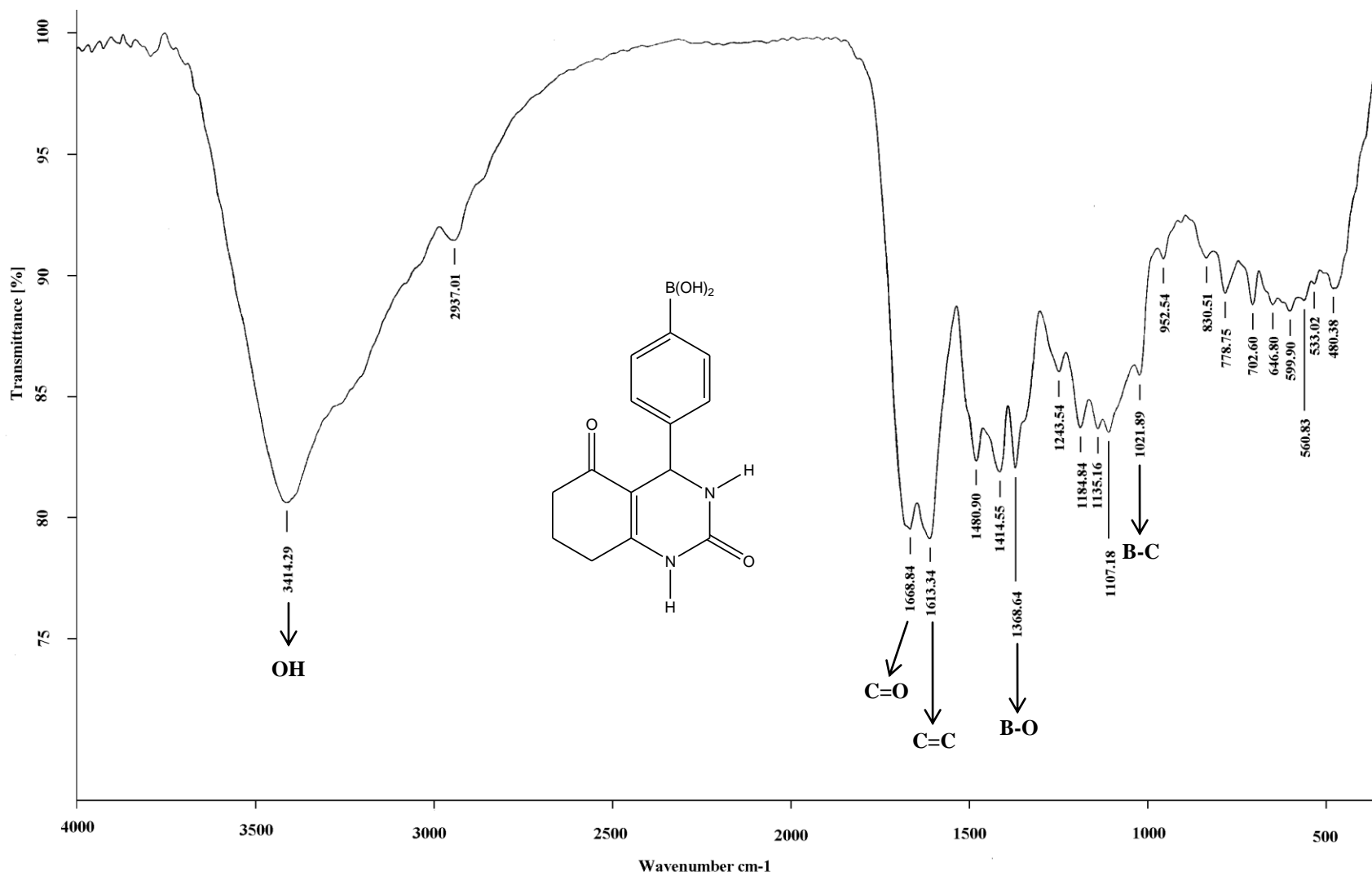
[Mass Spectrum]  
 Sample: BMOBp  
 Note: Dr. Rene M  
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]  
 RT: 1.28 min Scan: (13,53)  
 BP: m/z 44.0000 Int: 511.53



**Espectro 31.** EMIE de 4c, potencial de ionización 70 eV.



Espectro 32. FAB<sup>+</sup> de 4c, potencial de ionización 3 eV.



Espectro 33. IR (KBr) de 4c.