



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

*OBTENCIÓN DE 2,2-DIFENIL-1,3,2-OXAZABOROLIDIN-5-
ONAS MEDIANTE UNA APROXIMACIÓN A LA QUÍMICA
VERDE.*

TÉSIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

OMAR NEGRELLOS CORREA

ASESOR DE TESIS

Dr. BENJAMIN VELASCO BEJARANO

Cuautitlán Izcalli, Estado de México



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.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó en el laboratorio L-222 de la sección de Química orgánica del Departamento de ciencias Químicas bajo la dirección del Dr. Benjamín Velasco Bejarano.

Se Agradece al Laboratorio Nacional de Prevención y de Control de Dopaje CONADE por la facilidades otorgadas para el análisis cromatografico de los productos obtenidos.

A mi familia por ser guía, darme su apoyo y por siempre creer en mi y nunca dejarme caer para lograr el objetivo, meta y sueño que hoy se cumple. Gracias a mis tíos Prospero, Mauricio, Feliciano y Víctor, a mi tías Susana, Rufina, Leticia y Elvia, pero sobre todo gracias a mi abuelo Alberto, a mi hermanos Eliseo y Ernesto y a mi padre Eliseo porque siempre estarán para mí.

DEDICATORIA

El presente trabajo es fruto del apoyo y guía de muchas personas pero lo dedico principalmente a los pilares que lo hicieron posible.

A mi profesor y guía desde que lo conocí, al Dr, Benjamín Velasco Bejarano por dejarme formar parte de su infinito conocimiento, por la paciencia que me tuvo y porque siempre creyó en mi a pesar de que yo mismo no lo hacía. Muchas Gracias doctor.

A mi abuelita Silvina que donde quiera se esté sé que está orgullosa de mi, gracias por que más que mi abuela eras mi amiga, siempre me escuchaste y estuviste ahí para levantarme cuando me daba por vencido, para ti abuelita

Dicen por ahí que “DETRÁS DE UN HOMBRE SIEMPRE HAY UNA GRAN MUJER” y lo confirmo

A mi madre Teresa por su sacrificio, trabajo sin descanso y privaciones que sin merecerlas me las dio. Por darme lo que necesitaba y no lo que yo quería. Por hacerme el hombre que soy, por enseñarme al andar en esta vida. Si hoy soy lo que soy es por ti.

Gracias por que gracias a ti cumplo mi meta y nuestro sueño.

Lo soñaste ahora lo tienes.

Para ti mama.

CONTENIDO

I. ÍNDICE DE FIGURAS	I
II. ÍNDICE DE TABLAS	III
III. LISTA DE ABREVIATURAS	IV
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	6
2.1. HETEROCÍCLOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA.....	6
2.2. MÉTODOS DE SÍNTESIS	6
2.3. FUENTES ALTERNAS DE ENERGÍA	9
2.4. CATALIZADORES NATURALES.....	15
3. JUSTIFICACIÓN	22
4. HIPÓTESIS	23
5. OBJETIVOS	24
5.1.Objetivo General	24
5.2.Objetivos Particulares	24
6. METODOLOGÍA	25
6.1. REACTIVOS UTILIZADOS.....	25
6.2. EQUIPOS	25
6.3. CONDICIONES ANALÍTICAS	25
6.4. METODOLOGÍA	27
6.4.1. Metodología general de síntesis.....	27
6.4.2. Cinética de reacción variando la cantidad de TAFF.....	27
6.4.3. Cinética de reacción variando la potencia en Watts	28
6.4.4. Cinética de reacción variando la temperatura.....	29
6.4.5. Obtención de una familia de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona, a partir de los α -aminoácido correspondiente.....	30
7. RESULTADOS	31
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	54
9. CONCLUSIONES	57
10. REFERENCIAS	58

I. *ÍNDICE DE FIGURAS*

Figura 1: Estructura general de una 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona.....	6
Figura 2: Síntesis Realizada por Lang y Colaboradores.	7
Figura 3: Moléculas obtenidas por Skoog.....	7
Figura 4: Síntesis realizada por Velasco y Colaboradores.....	9
Figura 5: Transferencia de calor de Microondas.....	10
Figura 6: Obtención de 2-Fenil Lepidinas mediante la irradiación de microondas.....	11
Figura 7: Preparación de Quinolona mediante irradiación de microondas.....	11
Figura 8: La síntesis de derivados de Piridina mediante irradiación de microondas.....	12
Figura 9: Preparación de Quinazolinonas mediante irradiación de microondas.....	12
Figura 10: Preparación de Naftoquinonas mediante irradiación de microondas.....	13
Figura 11: Preparación de etanoamidas empleando irradiación de microondas y ultrasonido.....	14
Figura 12: Estructura laminar de la Bentonita.....	17
Figura 13: Micrografías de Montmorillonita antes(a,c,e) y después de ser purificada(b,d,f).....	18
Figura 14: Síntesis realizada por Penieres y colaboradores.....	19
Figura 15: Síntesis de éteres de Biginelli.....	19
Figura 16: Síntesis realizada por Bahuluayan y colaboradores.....	20
Figura 17: Una de las reacciones realizada por Salmon y colaboradores.....	20
Figura 18: Una de las reacciones realizada por Noguez y colaboradores.....	21
Figura 19: Cromatograma de la 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona de Glicina obtenido mediante UPLC-MS-ES(+) se determinó el ion [M+H] ⁺	31
Figura 20: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona de Glicina.....	32
Figura 21: Cinética de % de rendimiento de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas con respecto a los mg de TAFF.....	34
Figura 22: Cinética % de rendimiento de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona con respecto a la potencia expresada en Watts.....	35
Figura 23: Cinética de % de rendimiento de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona Vs la temperatura en °C.....	36
Figura 24: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS/MS se determinó el ion [M+H] ⁺	40
Figura 25: Espectro de masas de la 2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona... ..	41
Figura 26: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(3-amidopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona de obtenida mediante UPLC-MS se determinó el ion [M+H] ⁺	42
Figura 27: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(3-amidopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona.....	43

Figura 28: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(4- <i>1H</i> -imidazolil)-3,2-oxazaborolidin-5-onas obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion [M+H].	44
Figura 29: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(4- <i>1H</i> -imidazolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona.	45
Figura 30: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(3-metilpropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion [M+H]+.	46
Figura 31: Espectro de masas de baja resolución de 2,2-difenil-4-(3-metilpropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona.	47
Figura 32: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(3-indolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion [M+H].	48
Figura 33: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(3-indolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenida partir de triptofano.	49
Figura 34: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(1- <i>p</i> -hidrofenilmetil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion [M+H]+.	50
Figura 35: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(1- <i>p</i> -hidrofenilmetil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona.	51
Figura 36: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(1-hidroxietyl)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion [M+H].	52
Figura 37: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(1-hidroxietyl)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona.	53

II. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Gradiente utilizando como fase móvil durante las corridas analíticas.	26
Tabla 2: Condiciones analíticas del detector de masas.	26
Tabla 3: Cantidad de TAFF empleada.	28
Tabla 4: Variación de potencia en Watts.....	29
Tabla 5: Tabla de variación de temperatura en °C.	29
Tabla 6: % de rendimiento obtenido de la cinética de reacción respecto a la variación de mg de TAFF empleados.	33
Tabla 7: % de rendimiento Vs variación de potencia (Watts).	34
Tabla 8: Resultados obtenidos del % de rendimiento Vs variación de temperatura (°C).....	36
Tabla 9: Tabla de estructuras de las moléculas obtenidas por el método propuesto con su correspondiente peso molecular.	37

III. LISTA DE ABREVIATURAS

MCRs	Reacciones multicomponente
TAFF	Tonsil Actisil FF
IR	Infrarojo
DRX	Difracción de rayos X
MET	Tecnica de microscopia electrónica de transmisión
FTIR	Transformada de Fourier infrarroja
UPLC/MS	Ultra cromatografía de líquidos acoplado a masas
STD	Estandard
W	Watts

1. INTRODUCCIÓN

La Química Verde, es una filosofía de investigación que promueve el diseño de productos y procesos que minimicen el uso y generación de sustancias peligrosas al medio ambiente. Mientras que la química ambiental es la química del medio ambiente y de los productos químicos contaminantes en la naturaleza, la química verde busca reducir y prevenir la contaminación desde su origen. ^(Miranda, 2011; Anastas, 2001) La Ley de prevención de la contaminación en los Estados Unidos fue aprobada en 1990. Esta ley coadyuvo a crear un modo de operación para abordar la contaminación de una manera original e innovadora, ^(Loayza, 2013) su objetivo es prevenir los problemas antes de que ocurran.

Paul Anastas y John C. Warner dos investigadores y académicos de los Estados Unidos, propusieron 12 principios para una nueva filosofía que denominaron Green Chemistry, Química Verde en español, los cuales dictan la pauta para en su momento llegar a una química sostenible y llevar la práctica de esta filosofía. ^(Anastas, 2001)

A continuación se enumeran los 12 principios, los cuales se deberán de cumplir en la medida de lo posible para generar una Química Verde. ^(Anastas, 2001)

1. Prevenir desechos: Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.
2. Diseñar reactivos y productos químicos más seguros: Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso.
3. Diseñar síntesis químicas menos peligrosas: Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

4. Utilizar materias primas renovables: Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
5. Utilizar catalizadores, en lugar de reactivos estequiométricos: Evitar, en lo posible, el uso de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuo posible.
6. Evitar los derivados químicos: Evitarlos mediante el uso de inhibidores o grupos de protección o cualquier modificación temporal de ser posible. Los subproductos o derivados utilizan cantidades adicionales de reactivos generando desperdicio.
7. Maximizar la economía atómica: La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable. Además en la síntesis el producto final deberá contener la máxima proporción de los materiales de partida. Debe haber poco, o de ser posible nada de átomos perdidos.
8. Utilizar solventes y condiciones de reacción más seguros: Evitar el uso de solventes, agentes de separación u otros productos químicos auxiliares. Si estos productos químicos son necesarios, emplear productos químicos que sean lo más inofensivos que se pueda.
9. Aumentar el rendimiento energético: Emplear condiciones de temperatura y presión suaves o atmosféricas siempre que sea posible para los procesos químicos.
10. Diseñar los productos químicos y los productos de degradación para su posterior uso: Los productos químicos se diseñaran de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.
11. Analizar en tiempo real para prevenir la contaminación: Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

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

Como una filosofía química, la Química Verde se puede aplicar a la química orgánica, química inorgánica, bioquímica, química analítica y electroquímica. ^(Miranda, 2011)

En la actualidad los químicos y en particular los del área Orgánica, se han dado a la tarea de emplear métodos no convencionales de reacción, para llevar a cabo transformaciones químicas. ^(Sánchez, 2014)

En este sentido se han publicado un sin número de metodologías acordes con la filosofía de la Química Verde, en donde se han hecho uso fuentes de irradiación como: Las Microondas, el Infrarrojo, el Ultrasonido, el Ultravioleta para promover reacciones químicas.

Así mismo, la química fina tradicionalmente ha empleado “tecnologías estequiométricas”, las cuales involucran la generación de cantidades enormes de residuos. Dada la necesidad de minimizar el uso de tecnologías contaminantes, hoy en día se hace uso de una serie de estrategias que intentan reducir el impacto ambiental. Una de las propuestas incluye la utilización de las llamadas “reacciones multicomponente” (MCRs), las cuales son reacciones convergentes en las que tres o más materiales de partida reaccionan para formar un producto, donde básicamente todos o la mayoría de los átomos contribuyen al nuevo producto formado. ^(Anastas,2001; Sánchez, 2014)

Por otra parte, también se ha logrado minimizar la generación de residuos al incluir el uso de materiales catalíticos reciclables y reutilizables, capaces de sustituir los ácidos minerales empleados comúnmente en cantidades estequiométricas. En este sentido, los heteropolicompuestos resultan ser catalizadores atractivos, ya que cumplen con las condiciones anteriores y que una misma estructura posee multifuncionalidad intrínseca: son ácidos fuertes y pueden tener alta capacidad oxidante. (Sanchez2014; Miranda2014; Penieres 2014)

2. ANTECEDENTES

2.1. Heterocícllos con actividad biológica

En la actualidad ha tomado auge la síntesis de compuestos que contienen boro en su estructura, debido a que han mostrado tener actividad biológica importante. En particular, algunas moléculas que contienen nitrógeno y boro han sido farmacológicamente activas, incluyendo entre ellas actividad como insecticidas^(Morin, 1994), fungicidas, herbicidas,^(Dembitsky, 2003; Srebnik, 2003) antibacteriales,^(Jabbour, 2004) inhibidores de trombina inducida por calcio,^(Dobrydneva, 2003) así como actividad apoptótica entre otras.^(Velasco, 2006)

En particular las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas (Fig.1) son compuestos heterocíclicos que han demostrado inducir la apoptosis en células cancerígenas.^(Velasco, 2006)

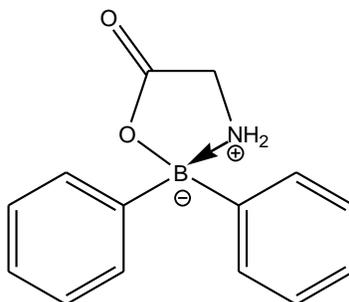


Figura 1: Estructura general de una 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona.

2.2. Métodos de síntesis

En la literatura se encuentran reportados diversos métodos para la obtención de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas. En 1959; Lang y colaboradores sintetizaron una serie de oxazaborolidinonas a través de una reacción entre trialquilboranos y triarilboranos

empleando diferentes α -aminoácidos particularmente glicina y metionina, utilizando xileno como medio de reacción con condiciones de reflujo por un tiempo de 3 horas. ^(Lang,1963)

(Fig. 2)

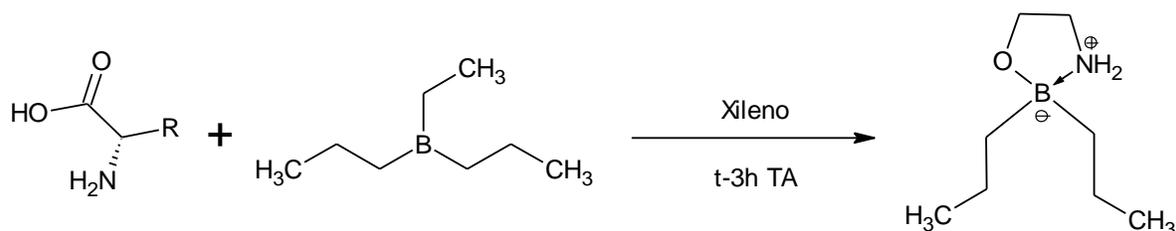


Figura 2: Síntesis Realizada por Lang y Colaboradores.

En este mismo sentido, Skoog en 1964 hizo reaccionar diarilquilborinatos con los α -aminoácidos glicina, alanina y leucina (Fig. 3) bajo condiciones ácidas generando una familia de oxazaborolodionas con rendimientos de 51% de alanina y leucina y 88% de glicina. ^(Skoog,1964)

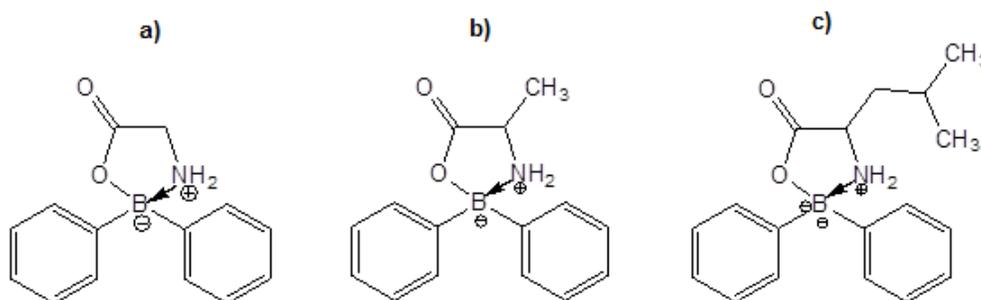


Figura 3: Moléculas obtenidas por Skoog.

Shin-hua y colaboradores en 1967, generaron un conjunto de diariloxaborolidinas a partir de los α -aminoácidos bajo condiciones de reacción similares a los informados

previamente por Skoog, empleando ahora *o*-xileno como medio de reacción y obteniendo rendimientos variables dependiendo del α -aminoácido de partida de cada molécula. (Shin-hua, 1967)

En 1989 Strang y colaboradores a través de diferentes metodologías donde utilizaban los α -aminoácidos en forma de sal y forma libre reaccionando con difenilborinatos y difenilboronatos obtuvieron una serie de difeniloxazaborolidinonas, por lo que propusieron el uso de ácido difenilborínico, en una mezcla de agua:isopropanol:ácido acético (475:475:50) y temperatura de 65-70 °C por un tiempo de 10 minutos cuando se empleó el α -aminoácido en forma libre. Así mismo a partir de la sal sódica del ácido trifenilborínico, se genera en parte el trifenilborano, el cual se hizo reaccionar con el α -aminoácido en su forma libre, en una disolución etanol: agua (75:25) y condiciones de reflujo, aunado a esto los investigadores sugirieron que al emplearse el α -aminoácido en forma de sal (Clorhidrato), se utilice el complejo de ácido difenilborínico-etanolamida en condiciones de reacción semejante a las utilizadas con el α -aminoácido libre. Proponiendo además que al utilizar la sal sódica del tetrafenilboro se utilice el clorhidrato del α -aminoácido seleccionado, diluido en solución de ácido clorhídrico 10 mM o 100 mM de ácido acético. (Strang; 1989)

Así mismo 1992 Farfán sintetiza diferentes difeniloxazaborolidinonas empleando ácido 2-amidoborínico para generar el ácido difenilborínico, el cual hicieron reaccionar con α -aminoácidos previamente disueltos en una mezcla de etanol:agua, las difeniloxazaborolidinonas se obtuvieron después de 5 horas de reflujo, todas en condiciones ácidas. (Farfan, 1992)

En 2007 Velasco y colaboradores, dieron a conocer una metodología para la obtención de la 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas en condiciones básicas con rendimientos muy por arriba de los previamente informados en la literatura (Fig.4). (Velasco, 2007)

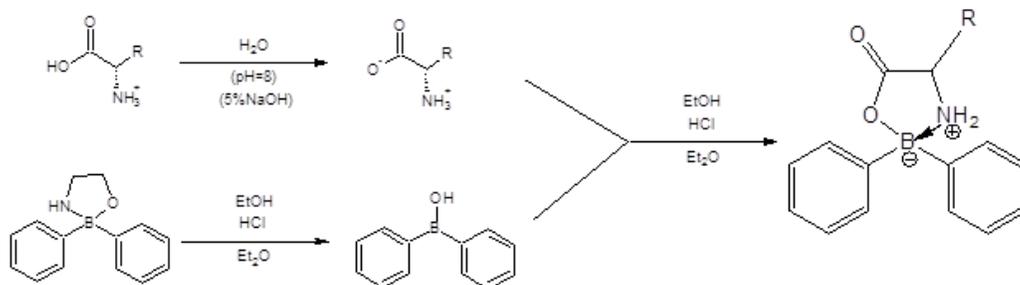


Figura 4: Síntesis realizada por Velasco y Colaboradores.

En todos los casos previamente descritos se hace necesaria la generación del reactivo libre de boro para posteriormente hacerlos reaccionar con el α -aminoácido correspondiente en condiciones ya sea ácidas y/o básicas. (Velasco, 2007)

2.3. Fuentes alternas de energía

Es bien sabido que el principal objetivo de la Química Verde es promover la no generación de residuos y llevar cabo reacciones en condiciones amigables al medio ambiente basadas en los 12 principios previamente descritos, con el fin de generar transformaciones químicas ecológicas. Además, es importante tener en cuenta que una síntesis ideal ha sido establecida como aquella en la que sólo se produce una molécula objetivo de manera cuantitativa en un sólo paso, en donde no se generan subproductos.

(Anastas, 2001)

Desde el surgimiento de la Química Verde, ésta ha contribuido para tratar de preservar el medio ambiente; un ejemplo es la implementación de nuevas fuentes de activación de las reacciones químicas, resaltando las irradiaciones: infrarroja, microondas y la de ultrasonido, procurando de esta manera que los requerimientos energéticos signifiquen un mínimo de impacto ambiental. (Miranda,2009; Noguez, 2009)

De manera muy particular la radiación de microondas tiene la propiedad de transferir energía directamente a los reactantes (Fig.5), provocando el súpercalentamiento instantáneo que promueve las transformaciones químicas en menor tiempo comparado al observado en las metodologías que involucran la transferencia de calor. (Hernandez, 2011; Leyva, 2010)

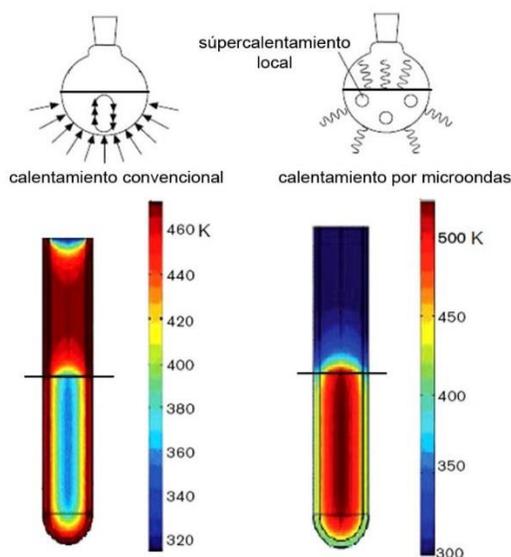


Figura 5: Transferencia de calor de Microondas

Al respecto en la literatura química, existen un sin número de referencias de metodologías de síntesis donde se han utilizado la radiación de microondas, para promover reacciones químicas como por ejemplo:

Para la síntesis de 2-Fenil-Lepidinas se empleó la irradiación de microondas durante un tiempo de 20 minutos a una potencia de 700 Watts utilizando sílica-ácido sulfúrico como catalizador obteniéndose los productos objetivo (Fig.6). (Roa, 2013; Urbina, 2013)

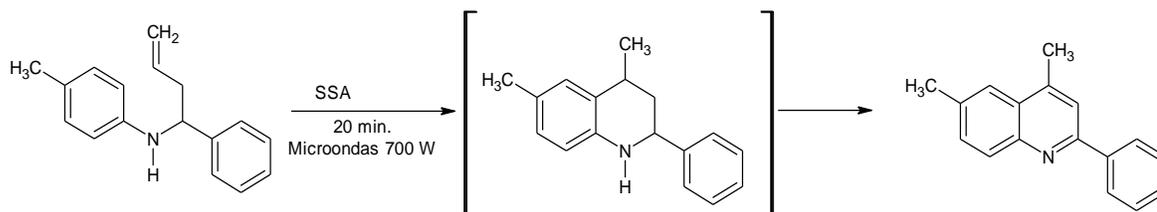


Figura 6: Obtención de 2-Fenil Lepidinas mediante la irradiación de microondas.

Esta reacción destaca su importancia al darse bajo irradiación con microondas en una sola etapa y no emplear disolventes, estos compuestos son precursores para la preparación de complejos metálicos derivados de 8-aminoquinolinas utilizados en la orgánica electrónica principalmente. (Roa, 2013; Urbina, 2013)

Así mismo se ha reportado un método para la síntesis de Quinolona empleando irradiación de microondas a una temperatura de 80-90 °C en promedio durante 8 horas y utilizando etanol y carbonato de potasio para detectar la formación de una emulsion color amarillo, obteniendo un rendimiento del 86 % (Fig. 7). (Hernández, 2011; Ledoussal, 1992; Singh, 1998)

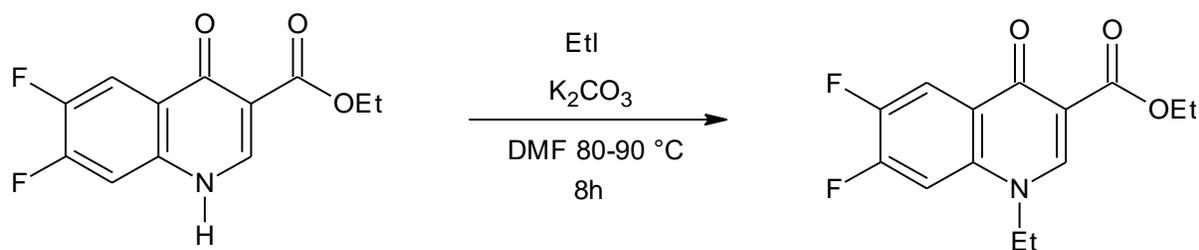


Figura 7: Preparación de Quinolona mediante irradiación de microondas.

También la síntesis de algunos derivados de Piridina ha sido promovida por microondas como se muestra en la siguiente reacción, en donde se empleó una temperatura de 120 °C en condiciones libres de solvente y utilizando un heteropoliácido con estructura tipo Preyssler como material catalítico y con tiempos de reacción desde 3.5 a 7 horas (Fig. 8). (Sánchez, 2014; Heravi.2007)

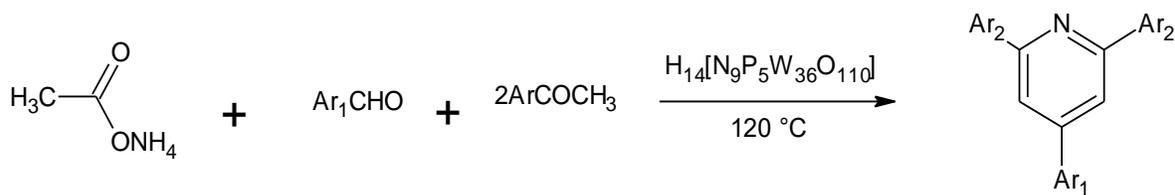


Figura 8: La síntesis de derivados de Piridina mediante irradiación de microondas.

Este tipo de Piridinas sustituidas han presentado actividad biológica y algunas de ellas se han empleado como agentes antiinflamatorios, antiasmáticos, antidepresivos y antibacterianos. (Sánchez, 2014; Heravi.2007)

Un método alternativo para la obtención de Quinazolinonas se presenta a continuación, en donde se empleó irradiación de microondas por un tiempo de 2 horas sin presencia de solvente y utilizando el reactivo ($H_3PW_{12}O_{40}$) como catalizador obteniendo rendimientos del 80 % con respecto a la reacción original pero con tiempos de reacción menores. (Fig. 9). (Sanchez, 2014; Saleh, 2004; Ighilahriz,2008)

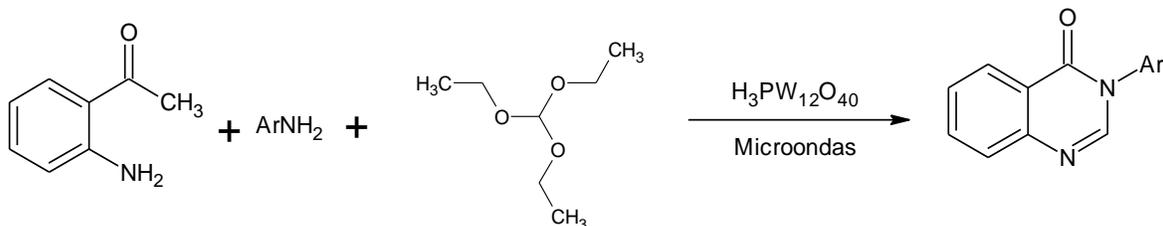


Figura 9: Preparación de Quinazolinonas mediante irradiación de microondas.

Las Quinazolonas y sus derivados presentan propiedades biológicas importantes, por lo que se encuentran entre agentes antihipertensivos ^(Pereira, 2007; Hacker, 1951) y antimalaricos.

^(Brumas, 2006)

Una síntesis más promovida mediante irradiación de microondas; es la que se realizó para obtener una familia de naftoquinonas en la cual se irradiaron por un tiempo de 5 minutos a una potencia promedio de watts (900 MHz) y con una temperatura no mayor de 30 grados para mantener la reacción (Fig. 10). ^(Macias, 2011; Lopez, 2011)

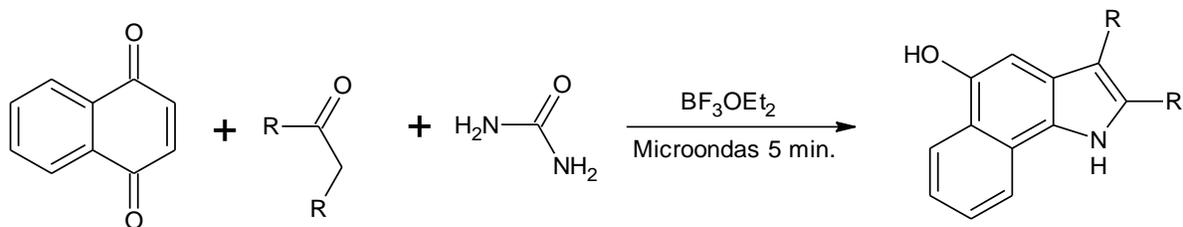


Figura 10: Preparación de Naftoquinonas mediante irradiación de microondas.

Bajo estas condiciones se lograron mejoras en los tiempos de reacción así como se obtuvieran mejores rendimientos a los previamente reportados en la literatura, demostrando que la síntesis por medio de microondas representa una alternativa para proporcionar energía térmica con ventajas interesantes como el ahorro de tiempo y energía, Así con estas metodologías se genera la disminución de subproductos, la optimización de rendimientos, la obtención en un menor número de pasos, sin contar que es una alternativa que apoya el desarrollo de nuevas líneas de investigación mediante la mejora de condiciones de reacción. ^(Macias, 2011; Lopez, 2011; Borthakur, 2010)

Aunado a esto, otro sistema que se ha empleado para mejorar las reacciones es el uso de ondas de ultrasonido, el ultrasonido es la parte del espectro del sonido de la frecuencia aproximada a los 16 kHz que esta fuera del rango de percepción del oído humano.^(Macias, 2011; Borthakur, 2010)

Los efectos químicos producidos por el ultrasonido son derivados de la creación, expansión y destrucción de burbujas pequeñas que aparecen al irradiar el líquido por ultrasonido, esto genera temperaturas y presiones altas definidos dentro del líquido, lo cual nos lleva a un aumento tanto en la activación de compuestos como en la velocidad de reacción de los mismos, a este fenómeno se conoce como cavitación.^(Sinllanpaa,2011)

En base a esto Ovalle y colaboradores propusieron la síntesis de etanoamidas por medio de irradiación de microondas y ausencia de solventes, y al par también consideraron el uso de ultrasonido, la técnica de ultrasonido se realiza a temperatura ambiente por un tiempo de 7 horas y el método por irradiación de microondas se realizó por 15 minutos a 200 watts y con una temperatura de 80 °C (Fig. 11).^(Ovalle,2010)

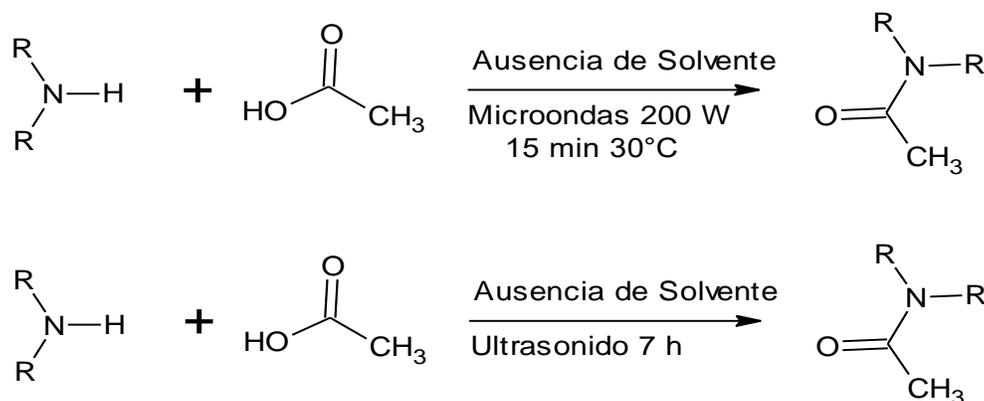


Figura 11: Preparación de etanoamidas empleando irradiación de microondas y ultrasonido

Los resultados comparativos entre sistemas de activación favorecieron al sistema que utiliza irradiación de microondas ya que se obtuvo un rendimiento del 75 % por un 35% obtenido en el método de ultrasonido. (Ovalle, 2010)

2.4. Catalizadores Naturales

Un catalizador es un material que puede modificar la reacción sin formar parte de los productos, dependiendo de las características de los soportes usados en la producción de este catalizador se obtendrán propiedades y afinidades diferentes al momento de reaccionar. (Miranda, 2003; Arroyo, 2003)

Una de las propiedades que más se ha explotado de los catalizadores es la acidez superficial de esos materiales sólidos, que depende en gran medida de los centros activos que forma la estructura del catalizador, ya sean sitios de Brönsted (con capacidad de liberar protones) o sitios de Lewis (con capacidad de capturar electrones) ya que dependiendo de cuál sea esta se tienen aplicaciones importantes desde el punto de vista industrial. (Delgado, 2013; Rios, 2013)

Un soporte catalítico debe poseer además de elevada área superficial, estabilidad térmica y química y resistencia mecánica darle un mayor tiempo de vida dentro del reactor. (Miranda, 2003; Rios, 2003)

La notable capacidad de algunos suelos aluminosilicatos naturales, tales como zeolitas y arcillas (bentonitas), para catalizar varias reacciones químicas sin sufrir cambios estructurales importantes controlables, ha encontrado amplias aplicaciones en las áreas de investigación y de la industria. (Miranda, 2003; Arroyo, 2003)

En la actualidad aproximadamente el 75% de los procesos industriales emplean catalizadores, y es sabido que las innovaciones tecnológicas en la industria se deben en

gran medida al desarrollo de nuevos catalizadores y soportes catalíticos. (Rosales, 2014; Aguayo, 2014)

Principalmente las bentonitas han adquirido gran interés como catalizadores, debido a su alta actividad y a la integridad del medio ambiente ya que no genera un residuo contaminante. (Miranda, 2003; Arroyo, 2003) Estas reacciones incluyen la reacción de Diels-Alder y los procedimientos de Friedel-Crafts, además de la síntesis de compuestos orgánicos de azufre y reacciones electroquímicas. (Delgado, 2003; Penieres, 2003)

En relación a lo anterior desde hace algunos años se han estado utilizando arcillas naturales como catalizadores o soporte de una amplia gama de reacciones orgánicas principalmente bentonitas y zeolitas. (Delgado, 2003; Ríos, 2003) Además, con este tipo de materiales, muchas reacciones se han realizado en tiempos más cortos y los rendimientos obtenidos son por encima de los que se obtuvieron con otros catalizadores ácidos conocidos. (Bernardo, 2003; Arroyo, 2003) por lo tanto, en la actualidad no es sorprendente que muchos grupos de investigación están trabajando en esta área, con el fin de buscar alternativas. Sin embargo, existen muchas arcillas naturales con propiedades interesantes que quedan por descubrir y valorizar en términos de sus características catalíticas, a pesar de ser conocida por otras aplicaciones (Miranda, 2003; Arroyo, 2003)

A este respecto el Tonsil Actisil FF (TAF) es una arcilla bentonítica con estructura de hidroxialuminosilicato, que ha sido durante mucho tiempo empleada como catalizador y soporte de diversos reactivos. (Miranda, 2003) La bentonita o Tonsil Actisil FF (Fig. 12). Es una arcilla mexicana con bajo costo con respecto a otros materiales. (Miranda, 2003; Arroyo, 2003) Esta fue analizada por fluorescencia de rayos X y mostró tener la siguiente composición química en %: S_1O_2 : 74.5; Al_2O_3 : 9.3; MgO: 0.4; Fe_2O_6 : 1.3; CaO: 4.0; K_2O : 0.4; H_2O : 9.5, (110°C) y una superficie específica de 190 m²/g: una distancia entre capas típica de una montomorillonita. (Vargas-Rodríguez, 2008; Salmon, 2008; Miranda, 2003; Arroyo, 2003)

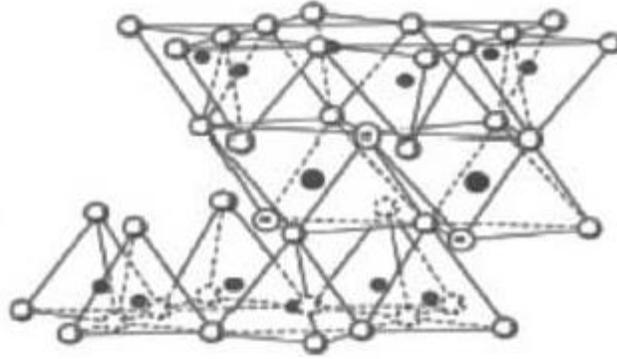


Figura 12: Estructura laminar de la Bentonita.

Los minerales arcillosos del tipo montmorillonita, comunes en suelos y sedimentos, se presentan con iones sodio, calcio, magnesio o combinación de estos. En Durango (México), la especie dominante es la montmorillonita sódica baja en calcio y muy expansible.

Generalmente, las arcillas industriales no son purificadas o caracterizadas apropiadamente y se expenden con variaciones en sus componentes químicos, con impurezas que modifican la reactividad y reproducibilidad de cada lote. De ahí se enfatiza la importancia de una caracterización apropiada de las arcillas naturales, tanto para su uso industrial como en investigación. La etapa de purificación para la remoción de impurezas insolubles y solubles es fundamental para que los resultados experimentales sean reproducibles y atribuibles a la arcilla, permitiendo su transformación en materiales más reactivos (con ácidos, superácidos, sales metálicas, pilareo, etc.) y utilización, por ejemplo como catalizadores heterogéneos (Fig. 13).

(Vargas-Rodríguez, 2008; Salmon, 2008; Miranda, 2003; Arroyo, 2003)

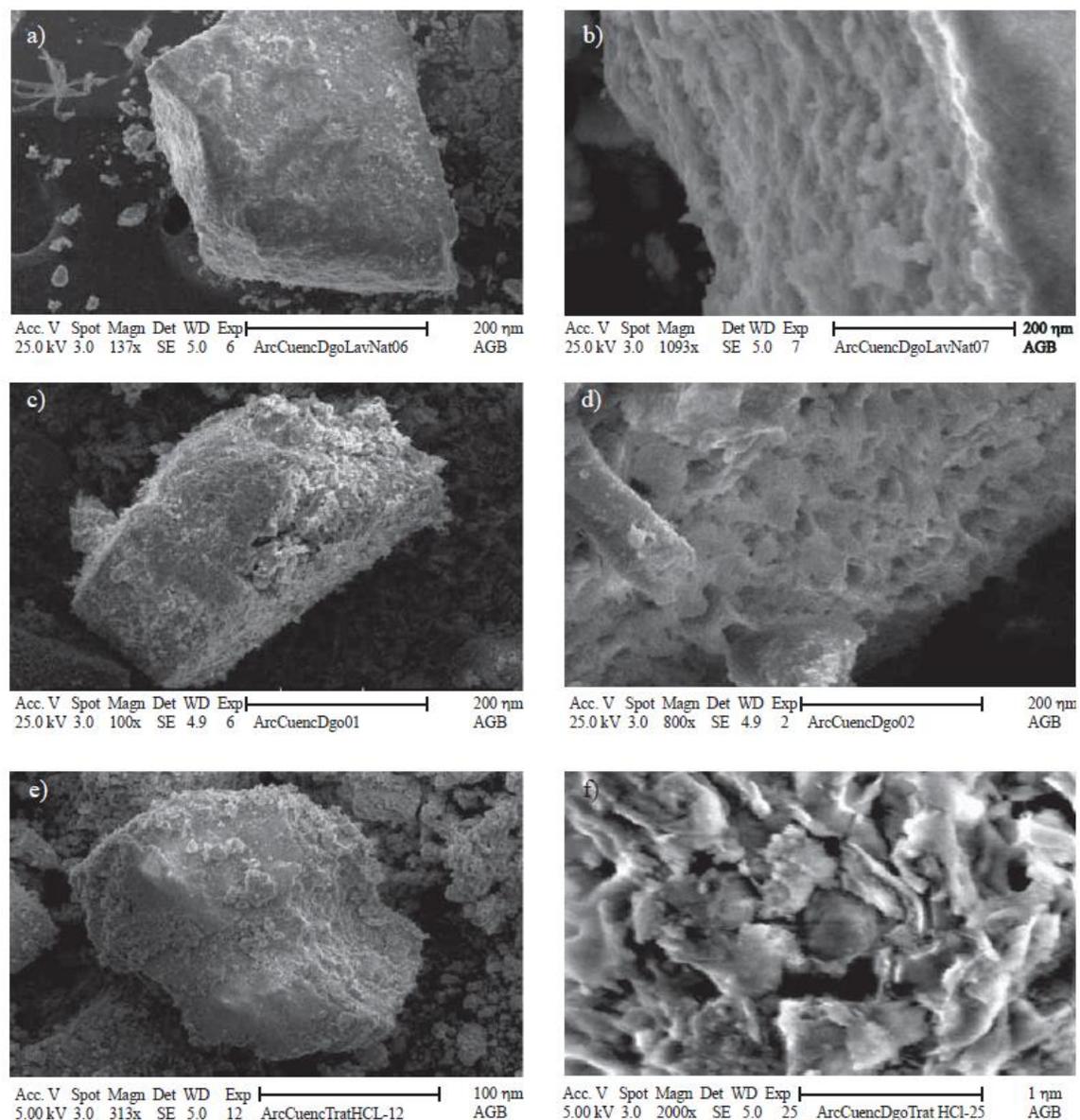


Figura 13: Micrografías de Montmorillonita antes(a,c,e) y después de ser purificada(b,d,f).

Algunos de los compuestos con actividad farmacológica se han obtenido en reacciones generadas por procesos catalíticos. En algunos casos una arcilla bentonítica se ha utilizado en varias reacciones orgánicas como catalizador o soporte de reactivo, obteniéndose buenos resultados. (Penieres, 1996; Miranda, 1996) En este sentido y basados en la filosofía de la Química Verde, se han hecho combinaciones de catalizadores naturales y fuentes de irradiación para promover reacciones químicas. En este sentido, en 1996

Penieres y colaboradores utilizan la bentonita como catalizador para llevar a cabo la transformación orgánica en la síntesis de *índoles* utilizando el TAFF como un efectivo catalizador (Fig. 14). La mezcla se irradia por 30 minutos a 250 Watts, donde quedó demostrado las propiedades como ácido de Lewis-Bronsted de la arcilla comercial, evidenciando las ventajas considerables sobre otros catalizadores heterogéneos comunes. (Penieres, 1996)

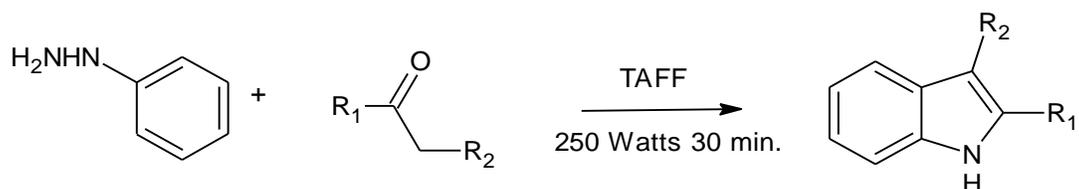


Figura 14: Síntesis realizada por Penieres y colaboradores

En 2001 Salmón y colaboradores, realizaron la síntesis de éteres de Biginelli por medio de la Química Verde, utilizando la Bentonita como catalizador de la reacción, usando además irradiación de microondas durante 4 horas (Fig. 15). (Salmon, 2001)

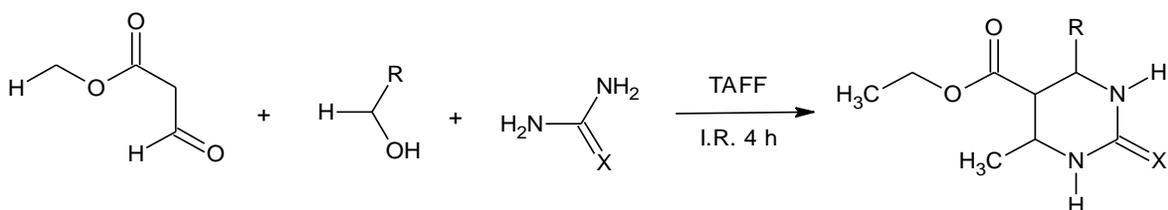


Figura 15: Síntesis de éteres de Biginelli

Bahulayan y colaboradores, utilizaron la bentonita como catalizador-reactivo en la obtención de hidrocarburos aromáticos por medio de nitraciones selectivas y oxidaciones logrando altos rendimientos, utilizando el sistema reutilizable que consiste en el empleo de una arcilla bentonica y HNO₃ diluida en condiciones experimentales relativamente suaves (Fig. 16). El comportamiento dual del sistema de reactivo catalizador se utiliza

para la síntesis regioselectiva de una variedad de compuestos industrialmente importantes. (Bahulayan, 2002)

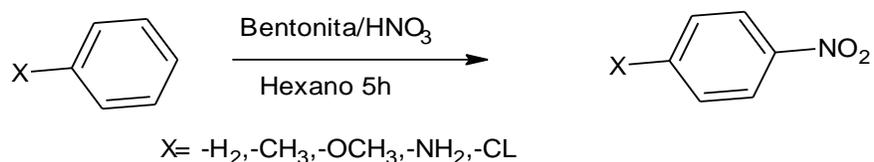


Figura 16: Síntesis realizada por Bahulayan y colaboradores.

En el 2010, Botello utiliza la bentonita como un acelerador para descomposición de plástico, el uso de catalizadores ácidos sólidos permite que la temperatura del proceso sea disminuida lo cual implica consumos menores de energía y altas conversiones. Los resultados obtenidos muestran que estos catalizadores tienen propiedades catalíticas suficientes para producir una disminución de la temperatura de descomposición del plástico logrando mejores resultados. (Botello,2010)

En el 2011 Salmón y colaboradores, utilizan la bentonita en la formación de una serie de productos de sustitución electrofílica aromática partir de acetato de p-metoxibencilo en disulfuro de carbono (Fig.17). Las conclusiones correspondientes se basaron en los momentos calculados dipolo, las distribuciones HOMO / LUMO, y un análisis-poblaciones naturales de las moléculas estudiadas. (Salmon,2011)

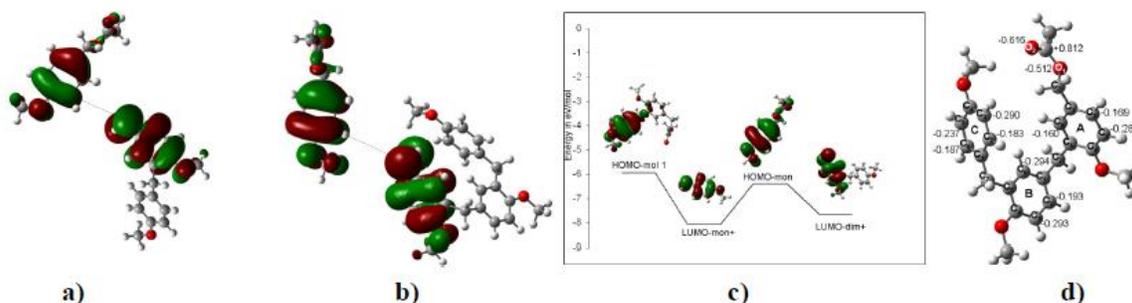


Figura 17: Una de las reacciones realizada por Salmon y colaboradores.

En 2011, Noguéz y colaboradores realiza un comparativo de reacciones químicas de acuerdo a la región infrarroja donde se realiza actividad (Fig.18). Las reacciones fueron comparadas fueron Biginelli, Hantch y Meldrum, utilizando bentonita como catalizador.

(Noguez, 2011)

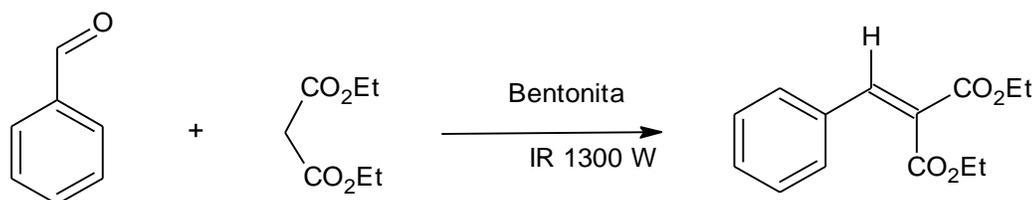


Figura 18: Una de las reacciones realizada por Noguez y colaboradores.

Cuando la reacción se realizaba en la región media, la reacción fue de 15 minutos a 80 °C y cuando se realizaba en una región cercana fue de 7 minutos a 170 °C. (Noguez, 2011)

En 2013, Motshekga propuso un método donde utilizo la bentonita para soportar la síntesis asistida por microondas de compuestos de nanopartículas de óxido de plata y zinc para su uso como un material antibacteriano. El nitrato de plata se utilizó como precursor de nanopartículas de plata, mientras que las nanopartículas de óxido de zinc se obtienen comercialmente. Los materiales compuestos se caracterizaron por difracción de rayos X en polvo (XRD), microscopio electrónico de transmisión (TEM), transformada de Fourier infrarroja (FTIR) y las mediciones del área superficial BET. XRD espectros mostraron picos de plata que confirman la formación de la plata y no de la nitrato de plata o cualquier otra impureza del metal. Mientras tanto TEM confirmó la formación de nanopartículas de plata y de óxido de zinc en las capas de arcilla, con rendimientos superiores al método tradicional. (Motshekga,2013)

3. JUSTIFICACIÓN

Las metodologías de síntesis basadas en la filosofía de la Química Verde han sido una excelente alternativa para promover la obtención de una gran variedad de moléculas.

En la literatura química hay informes de varios métodos para la síntesis de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, las cuales han demostrado tener interesante actividad farmacológica y que potencialmente pueden llegar a ser empleadas como fármacos.

Estas síntesis están basadas principalmente en la formación de un reactivo borado, el cual posteriormente se hace reaccionar con un α -aminoácido, bajo ciertas condiciones ya sea ácidas o básicas para generar las moléculas objetivo.

Por lo que, en el presente trabajo de tesis se propone llevar a cabo la obtención de una familia de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas en un sólo paso, empleando TAFF como catalizador e irradiación de microondas como fuente de energía sin tener que recurrir previamente a la generación del reactivo borado como clásicamente se ha informado en varias publicaciones. Es importante resaltar que hasta el momento no se encuentra en la literatura química, la síntesis de las moléculas objetivo empleando un acercamiento a la Química Verde. El seguimiento de la reacción se llevara a cabo en tiempo real mediante la técnica de UPLC acoplado a espectrometría de masas, de acuerdo a los principios de la Química Verde.

4. HIPÓTESIS

Los métodos químicos previamente reportados en la literatura para la obtención de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona, requieren de la preparación de un intermediario el cual se hace reaccionar posteriormente con un α -aminoácido en condiciones ácidas o básicas.

Por lo que, se hace reaccionar un α -aminoácido con ácido difenil borónico sin tener que recurrir a la formación del intermediario de boro reactivo, empleando TAFF e irradiación de microondas entonces se podrán obtener las moléculas de interés en un solo paso.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Proponer un método de síntesis en un sólo paso, basados en la filosofía de la Química Verde para la generación de una familia de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, mediante el empleo de una arcilla bentónica e irradiación de microondas.

5.2. Objetivo Particulares

5.2.1. Generar una familia de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas mediante una metodología acorde a la filosofía de la Química Verde

5.2.2. Desarrollar una metodología analítica, para la identificación y cuantificación de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas empleando la técnica de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

5.2.3. Llevar a cabo el seguimiento de las reacciones en tiempo real, mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

5.2.4. Establecer las condiciones óptimas de reacción considerando las variables: potencia, temperatura y cantidad de arcilla para la obtención de las moléculas objetivo.

5.2.5. Obtener los espectros de masas de cada uno de las moléculas obtenidas y comparar los datos espectroscópicos y físicos con los reportados en la literatura para su identificación.

6. METODOLOGÍA

6.1. Reactivos Utilizados

Durante la fase experimental para desarrollar la metodología de interés se emplearon los siguientes reactivos; Glicina; Merck Pureza: 99.9 % ; Alanina; Merck Pureza: 99.9 %; Arginina; Merck Pureza: 99.9 %; Aspargina; Merck Pureza: 99.9 %; Histidina; Merck Pureza: 99.9 %; Isoleucina; Merck Pureza: 99.9 %; Leucina; Merck Pureza: 99.9 %; Tirosina; Merck Pureza: 99.9 %; Acido 2- Aminoborínico; G.R. Sigma Aldrich; Dimetil sulfoxido; G.R. Mallinckrodt; Etanol; Meyer pureza: 99.5%; Acetonitrilo; marca J.T. Baker grado LC-MS Pureza 99.9%; Metanol; marca J.T. Baker Pureza 99.96%; Ácido fórmico; J.T. Baker grado LC-MS y Etilteofilina; IST

6.2. Equipos

- Se empleó un horno de microondas QUIMICO modelo SEV con un intervalo de potencia química de 200-600 watts a temperatura ambiente, tipo MIC-1.
- Se empleó un equipo UPLC Marca WATERS Modelo Acquity Ultra Performance LC acoplado a un Detector: Espectrómetro de masas: Modelo Xevo TQMS.
- Una columna analítica de WT-C18-UPLC con una longitud de 2.1×100 mm y de 1.7 µm de tamaño de partícula.

6.3. Condiciones Analíticas

A continuación se muestran las condiciones analíticas empleadas para la determinación de la moléculas objetivo mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

Solución A- Agua: Ac. Fórmico 0.01%

Solución B- Acetonitrilo: Ac. Fórmico 0.01%

Y un gradiente de elución isocrático de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 1: Gradiente utilizando como fase móvil durante las corridas analíticas.

Tiempo (min.)	Flujo mL/min	% A	% B
0.0	0.6	95.0	5.0
0.6	0.6	95.0	5.0
3.8	0.6	10.0	90.0
4.0	0.6	10.0	90.0
4.1	0.6	95.0	5.0
5.0	0.6	95.0	5.0

Los parámetros analíticos del espectrómetro de masas fueron los siguientes, se empleó el método de electrospray con modo positivo, se detectaron los iones m/z $[M^{+H}]^{+}$

Tabla 2: Condiciones analíticas del detector de masas.

SI(+) parámetros	Valores	ESI(+) parámetros	Valores
Capilar(kV)	1.50	Colisión de flujo de Gas Argon (mL/Min.)	0.16
Cono (V)	45.0	LM 1 Resolución	3.2
Extractor (V)	3.0	HM 1 Resolución	13.3
Fuente de Temperatura (°C)	150	Ion De La Energía 1	0.4
Desolvatación de temperatura (°C)	400	MS Modo de Energía de Colisión	2.00
Cono de flujo de Gas (L/Hr)	50	MSMS Modo de Energía de Colisión	5.00
Desolvatación flujo de Gas N ₂ (L/Hr)	650		

6.4. Metodología

6.4.1. Metodología general de síntesis.

A continuación se describe en forma general la metodología empleada para la síntesis de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas:

En un matraz de bola y cuello esmerilado, se colocaron 6.6 mmol de Glicina y 6.6 mmol de ácido difenil borínico, mas 2 mL de dimetil sulfoxido y se agito hasta completar la total disolución. Posteriormente se adicionaron 500 mg de Tonsil Actisil FF, la mezcla se homogenizo formándose una suspensión. La mezcla se colocó en un equipo de microondas químico para ser irradiado empleando potencia: nivel 8 (563-612 Watts), por un tiempo de 2 minutos con una temperatura de 120 °C. La agitación fue de 50 rpm. Finalizado el tiempo de irradiacion se tomó una muestra para ser analizada por cromatografía en placa fina empleando una fase móvil de hexano:acetato de etilo (65:35). Finalmente la mezcla se filtró a vacío empleando 3g de celita para separar el Tonsil Actisil FF y se lavó con 2 mL acetato de etilo y 2 mL de etanol, ambos extractos se juntaron. El filtrado se colocó en un rotavapor para eliminar los disolventes a presión reducida y se obtuvo un polvo amorfo. Se tomó una muestra para ser analizada por UPLC/MS/MS para confirmar la presencia de la molécula objetivo, las reacciones se realizaron por triplicado para tener un valor estadístico. Se preparó una reacción blanco donde se colocaron todos los reactivos a excepción del TAFF.

6.4.2. Cinética de reacción variando la cantidad de TAFF.

De acuerdo a la metodología antes mencionada se procedió a realizar la determinación de la cantidad óptima de TAFF. En un matraz de bola y cuello esmerilado, se colocaron 6.6 mmol glicina y 6.6 mmol de ácido difenil borínico posteriormente se adicionaron 2 mL de dimetil sulfoxido agitándose hasta completar la total disolución, se prepararon tantos ensayos como fueran necesarios y cada uno de ellos se le adiciono una cantidad de bentonita como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 3: Cantidad de TAFF empleada.

No. de Ensayo	Cantidad de TAFF. (mg)	Potencia (Watts)	Tiempo (min.)
1	100	504	2:0
2	200	504	2:0
3	210	504	2:0
4	220	504	2:0
5	230	504	2:0
6	240	504	2:0
7	250	504	2:0
8	260	504	2:0
9	270	504	2:0
10	280	504	2:0
11	290	504	2:0
12	300	504	2:0
13	400	504	2:0
14	500	504	2:0

Cada mezcla que se preparó de manera independiente se colocó en un equipo de microondas químico para ser irradiado empleando las siguientes condiciones: Potencia: nivel 9 (504 Watts), Tiempo: 2:0 min, Temperatura: 120 °C y Agitación: 50 rpm. La mezcla de reacción se trató como se indica en el punto 6.4.1 y se calculó el rendimiento obtenido en cada caso. De acuerdo a los resultados de la cinética de TAFF se procedió a realizar la determinación de la potencia óptima de irradiación de microondas para promover la reacción respecto al rendimiento, las reacciones se realizaron por triplicado para tener un valor estadístico.

6.4.3. Cinética de reacción variando la potencia en Watts

En un matraz de bola y cuello esmerilado, se colocaron 6.6 mmol de Glicina y 6.6 mmol de ácido difenil borinico posteriormente se adicionaron 2 mL de dimetil sulfoxido agitándose hasta completar la total disolución finalmente se adicionaron 400 mg de Tonsil Actisil FF, formándose una suspensión homogénea. Se prepararon diferentes ensayos bajo las mismas condiciones y se irradiaron según las condiciones que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4: Variación de potencia en Watts.

Ensayo	Potencia (Watts)	Tiempo (min.)	Temperatura (°C)
1	360	2:0	120
2	408	2:0	120
3	456	2:0	120
4	504	2:0	120

La mezcla de reacción se trató como lo indica el punto **6.4.1**. Una muestra de cada reacción fue analizada por UPLC/MS para identificar la presencia de la molécula objetivo y cuantificar el porcentaje de transformación generando en cada caso, las reacciones se realizaron por triplicado para tener un valor estadístico.

6.4.4. Cinética de reacción variando la temperatura.

Empleando los resultados previamente obtenidos de cantidad de TAFF y de potencia en Watts se procedió a preparar una serie de sistemas para evaluar el efecto de temperatura sobre la reacción. En un matraz de bola, se colocaron 6.6 mmol de Glicina y 6.6 mmol de ácido difenil borinico, 2 mL de dimetil sulfoxido, posteriormente se adicionaron 400 mg de Tonsil Actisil FF, formándose una suspensión homogénea. Cada ensayo se colocó de manera independiente en un equipo de microondas químico para ser irradiado empleando las siguientes condiciones de temperatura:

Tabla 5: Tabla de variación de temperatura en °C.

Ensayo	Potencia (Watts)	Tiempo (min.)	Temperatura (°C)
1	504	2:0	80
2	504	2:0	90
3	504	2:0	100
4	504	2:0	120

Posteriormente la mezcla se trató como lo indica el punto **6.4.1**. Una muestra de cada mezcla fue analizada por UPLC/MS para confirmar la

presencia de la molécula objetivo y cuantificar el porcentaje de transformación, las reacciones se realizaron por triplicado para tener un valor estadístico.

6.4.5. Obtención de una familia de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona, a partir de los α -aminoácido correspondiente.

Para la obtención de las moléculas objetivo se procedió a preparar varios ensayos empleando las condiciones óptimas de reacción determinadas previamente de cantidad de TAFF (mg), potencia (Watts) y temperatura ($^{\circ}$ C) obtenidas previamente. Potencia (504 Watts), Tiempo: 2:0 min, Temperatura: 120 $^{\circ}$ C y miligramos de TAFF (400 mg) y se siguió la metodología de preparación, purificación y análisis del punto **6.4.1**. Para la obtención de la familia de moléculas se emplearon los α -aminoácidos: Arginina, Glutamina, Histidina, Leucina, Triptófano, Tirosina, Treonina. La identificación y la cuantificación se realizaron por UPLC/MS/MS como previamente se describió.

7. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos de este trabajo de tesis.

En el siguiente cromatograma obtenido por UPLC/MS/MS se presenta el tiempo de retención de la 2,2-difenil-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenida de glicina (Fig. 19).

En el cromatograma se observa que a una tiempo de retención de 2.67 min aparece un pico asociado a la presencia de la 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona de glicina.

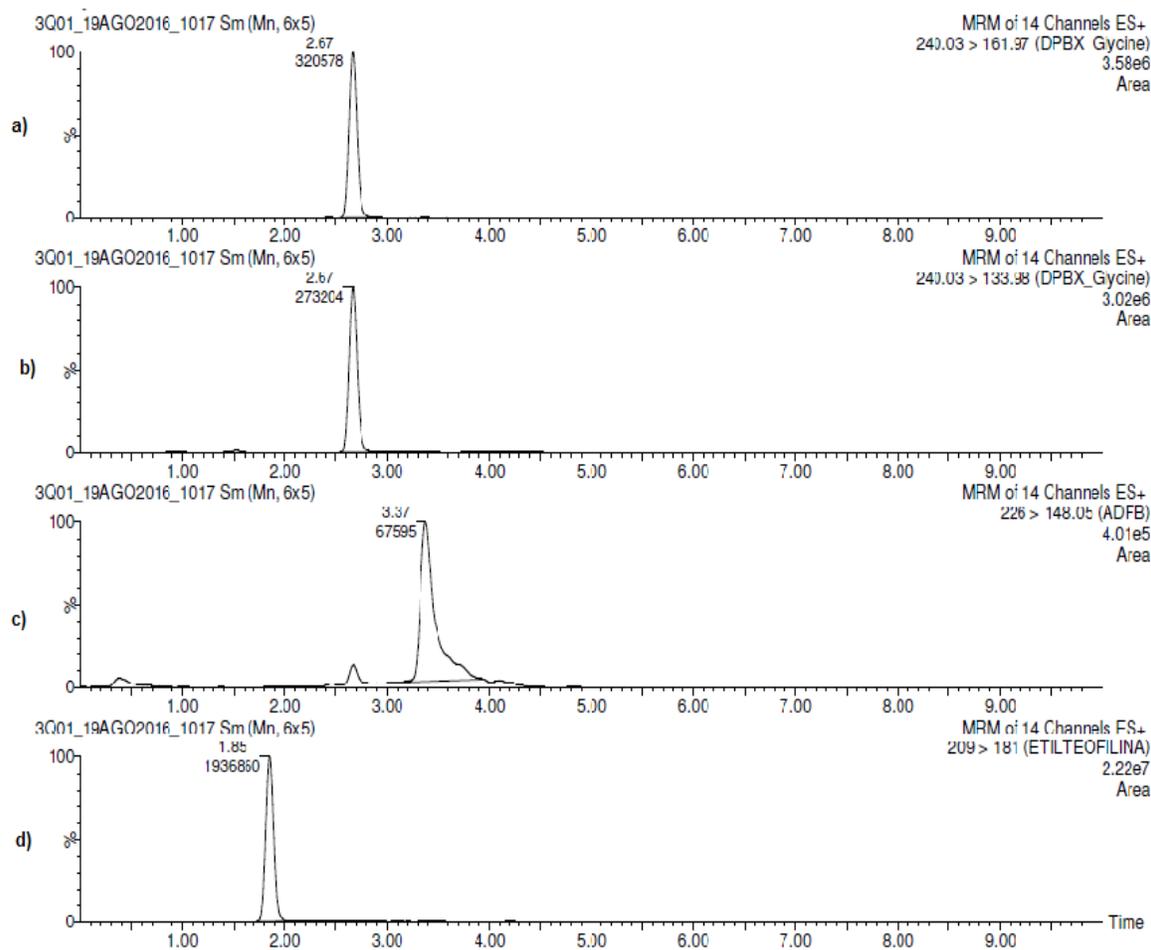


Figura 19: Cromatograma de la 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona de Glicina obtenido mediante UPLC-MS-ES(+) se determinó el ion $[M+H]^+$.

- 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona con la transición 240.0 > 161.97
- 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona con la transición 240.06 > 133.98
- Pico del ácido difenil borínico de referencia
- Pico de etilteofilina empleando como STD interno

En el espectro de masas obtenido por UPLC/MS/MS de esta molécula en donde se detectó un fragmento a m/z 240 que corresponde al ion molecular $M+1$ (Fig. 20).

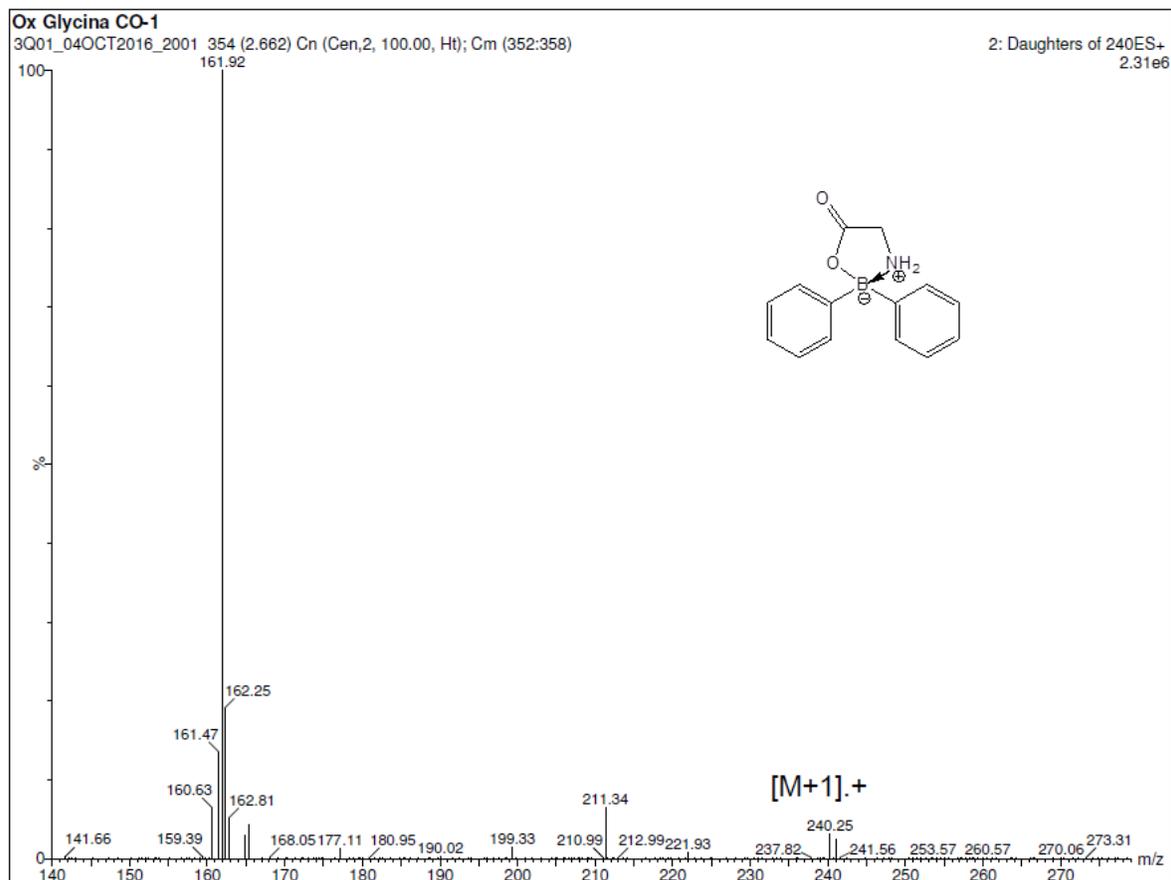


Figura 20: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona de Glicina

Los resultados obtenidos de las cinéticas de reacción para el ensayo variando la cantidad de TAFF se muestran en la Tabla 7.

7.2. De la cinética de reacción respecto a la variación de mg de Bentonita usados y empleando glicina, se obtuvieron los datos que se muestran a continuación:

Tabla 6: % de rendimiento obtenido de la cinética de reacción respecto a la variación de mg de TAFF empleados.

Cantidad de TAFF(mg)	1er Ensayo	2da Ensayo	3er Ensayo	%Rendimiento obtenido	CV
100	1.12	1.16	1.20	1.16	3.85
200	1.79	1.61	1.66	1.69	5.56
210	2.62	2.55	2.64	2.60	1.90
220	3.86	3.84	3.87	3.86	0.45
230	4.01	3.88	4.01	3.97	1.91
240	4.19	4.10	4.10	4.13	1.19
250	6.35	6.50	6.54	6.46	0.34
260	10.01	10.18	10.16	10.12	0.12
270	20.79	20.81	46.35	29.32	0.22
280	45.50	45.46	45.22	45.39	0.32
290	56.66	57.95	54.63	56.41	2.97
300	79.82	79.98	76.98	78.93	2.13
400	95.60	93.99	94.55	94.71	0.86
500	101.22	96.22	98.69	98.71	2.54

Estos datos fueron graficados para un análisis adecuado de los resultados (Fig. 21), No se aceptaron valores que tuvieran un coeficiente de variación mayor al 10 % como se observa en la Tabla 7. La grafica de la cinética se muestra a continuación en donde se observa que a una cantidad de 490 mg ya se obtiene un valor cercano al 100% de la transformación.

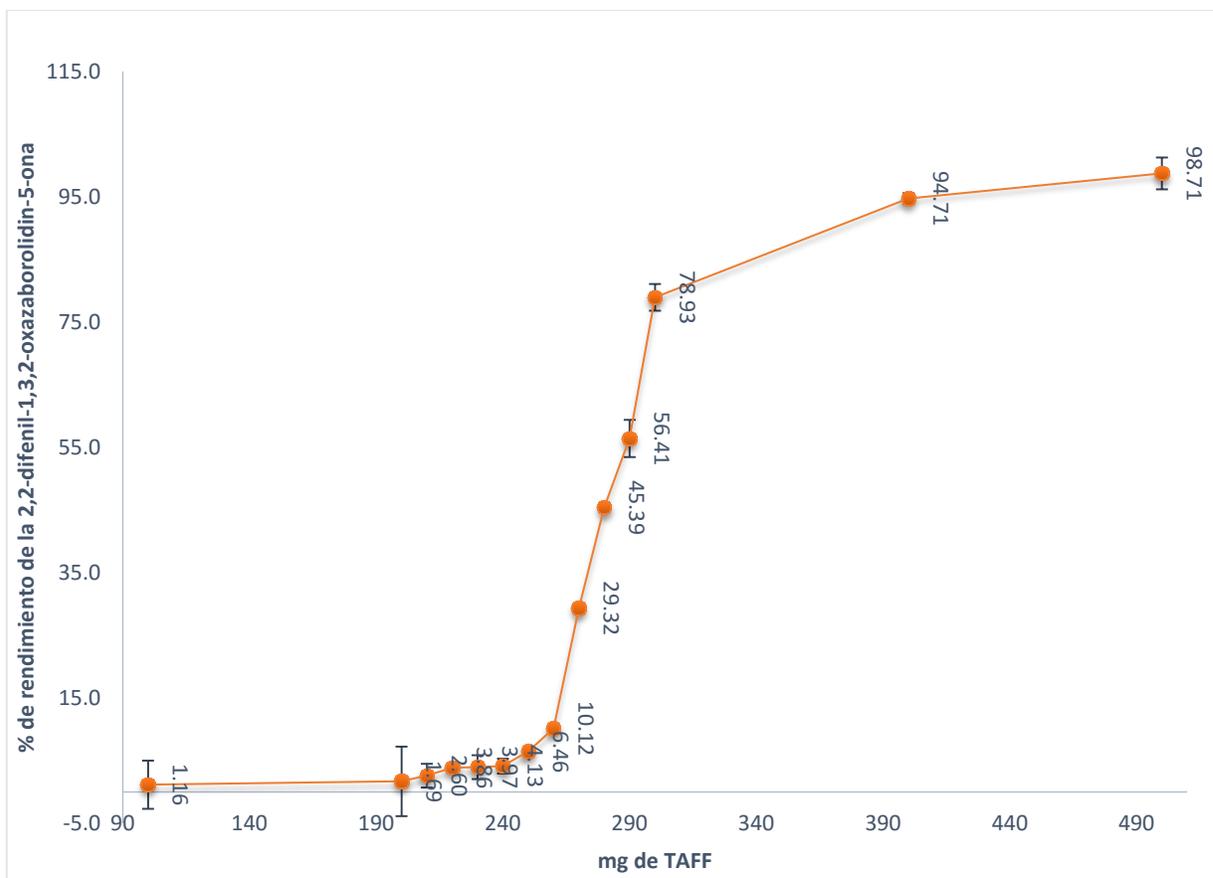


Figura 21: Cinética de % de rendimiento de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas con respecto a los mg de TAFF.

7.3. Siguiendo la metodología descrita en el punto 6.4.1 para la cinética de reacción VS la variación de la potencia en Watts se obtuvo el porcentaje de rendimiento, estos datos se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: % de rendimiento Vs variación de potencia (Watts).

Potencia (Watts)	1er Ensayo	2da Ensayo	3er Ensayo	%Rendimiento	CV
360	1.05	0.95	1.00	1.00	5.26
408	2.07	2.17	2.12	2.12	2.44
456	21.15	20.67	20.18	20.67	2.35
504	68.83	71.05	76.59	72.16	5.54

Estos datos fueron graficados para determinar de manera visual el momento en el que ya no se observa una variación con respecto al porcentaje de transformación (Fig. 22). Es importante mencionar que no se pudo emplear una potencia mayor porque la muestra se calcinaba.

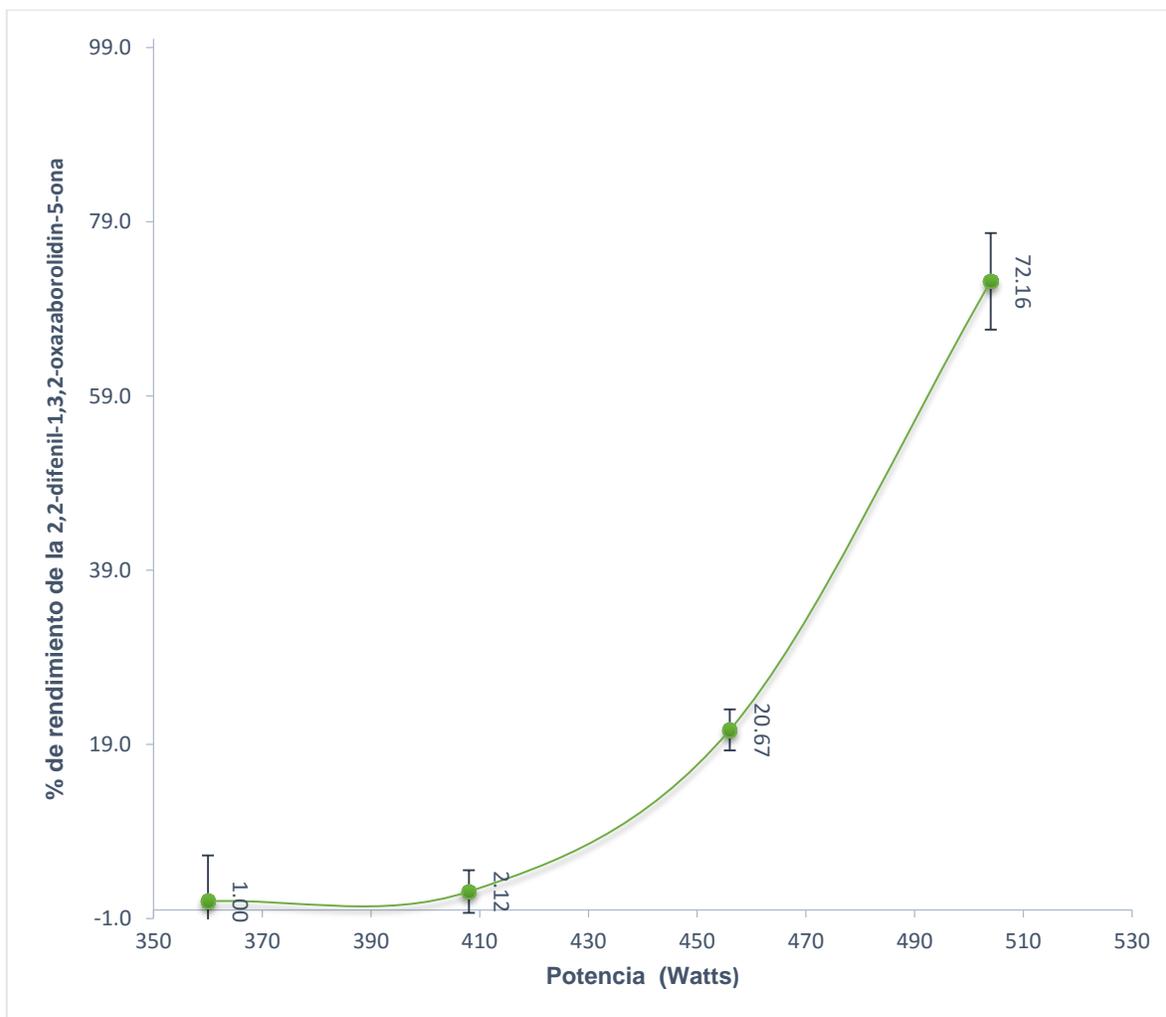


Figura 22: Cinética % de rendimiento de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona con respecto a la potencia expresada en Watts.

7.4. De la variación en base a la temperatura se pudieron obtener los siguientes datos que se presentan en la Tabla 3.

Tabla 8: Resultados obtenidos del % de rendimiento Vs variación de temperatura (°C).

Temperatura	1er Ensayo	2da Ensayo	3er Ensayo	%Rendimiento	CV
80	48.51	47.41	46.35	47.42	2.29
90	52.30	56.78	56.02	55.04	4.35
100	72.48	74.97	70.39	72.61	3.16
120	98.06	97.23	98.83	98.04	0.82

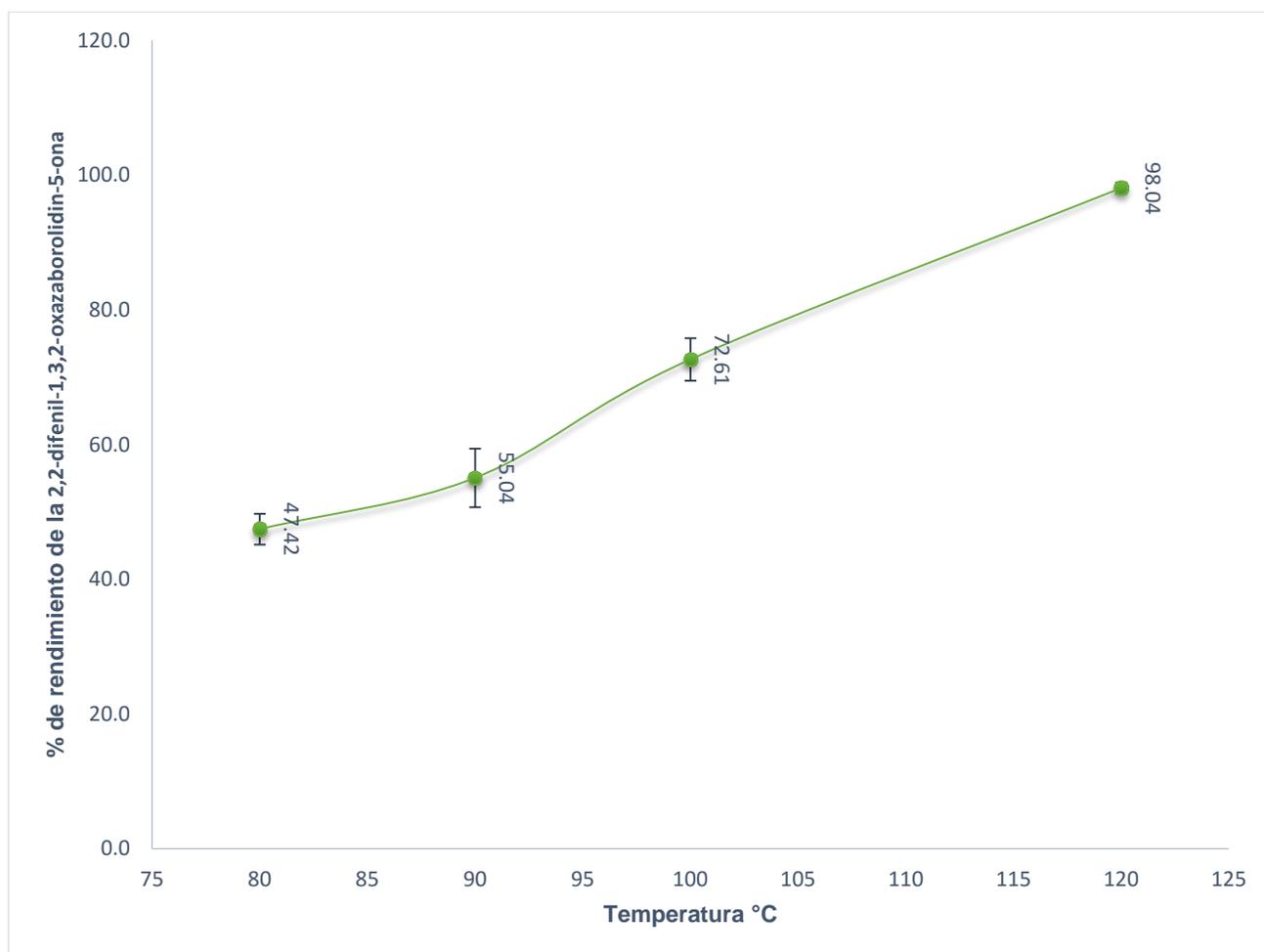
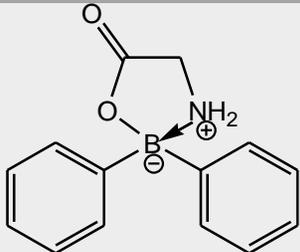
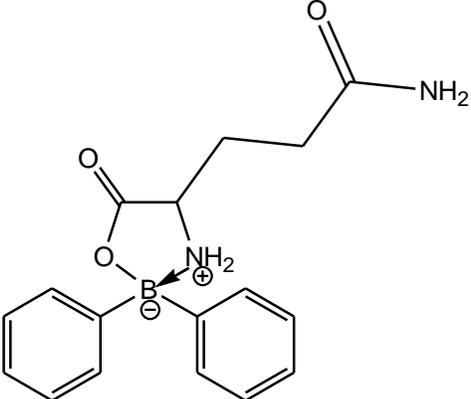
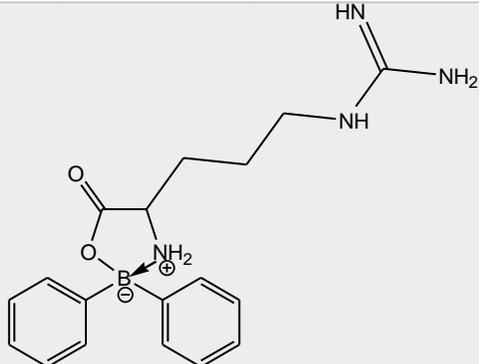


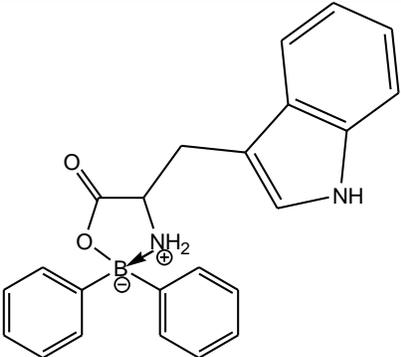
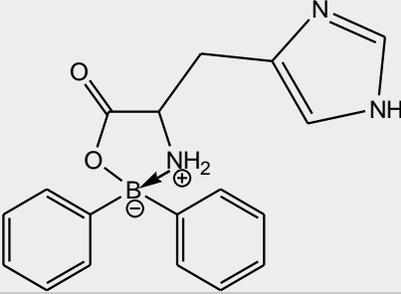
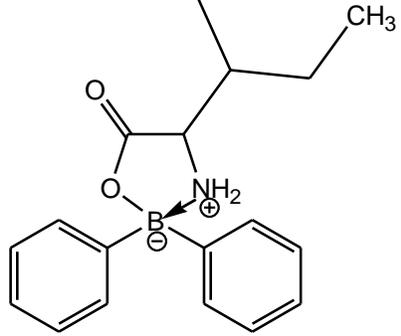
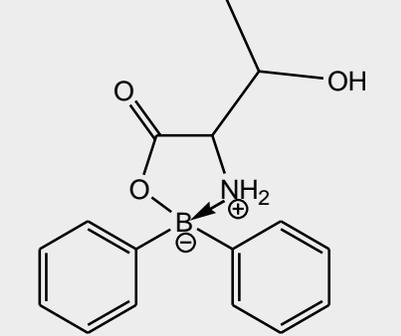
Figura 23: Cinética de % de rendimiento de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona Vs la temperatura en °C.

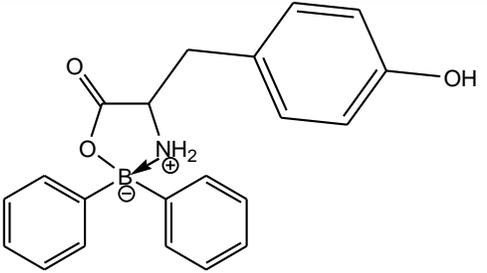
Estos datos fueron graficados para determinar el dato de temperatura que genera el mejor rendimiento (Fig.23).

Con las condiciones óptimas de temperatura, potencia y cantidad de TAFF se procedió a sintetizar la familia de moléculas objetivo. En este sentido se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 9: Tabla de estructuras de las moléculas obtenidas por el método propuesto con su correspondiente peso molecular.

DFOX B	Estructura	Nombre IUPAC	Peso Molecular (g/mol) teórico	Tiempo de retención (min.)
1		2,2-difenil-3,2-oxazaborolidin-5-onas	239	2.67
2		2,2-difenil-4-(3-amidopropil)-3,2-oxazaborolidin-5-ona	310	2.56
3		2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona	335	3.89

DFOX B	Estructura	Nombre IUPAC	Peso Molecular (g/mol) teórico	Tiempo de retención (min.)
4		2,2-difenil-4-(3-indolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona	370	3.35
5		2,2-difenil-4-(4-1H-imidazolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona	319	2.17
6		2,2-difenil-4-(3-metilpropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona	295	3.20
7		2,2-difenil-4-(1-hidroxietil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona	282	2.72

DFOX B	Estructura	Nombre IUPAC	Peso Molecula r (g/mol) teórico	Tiempo de retención (min.)
8		2,2-difenil-4-(1-p- hidroxifenilmetil)1 -3,2- oxazaborolidin-5- ona	345	3.38

A continuación se presenta el cromatograma obtenido por UPLC/MS de la 2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil) 1-3,2-oxazaborolidin-5-ona, a 3.89 min aparece un pico asociado a la molécula obtenida (Fig. 24).

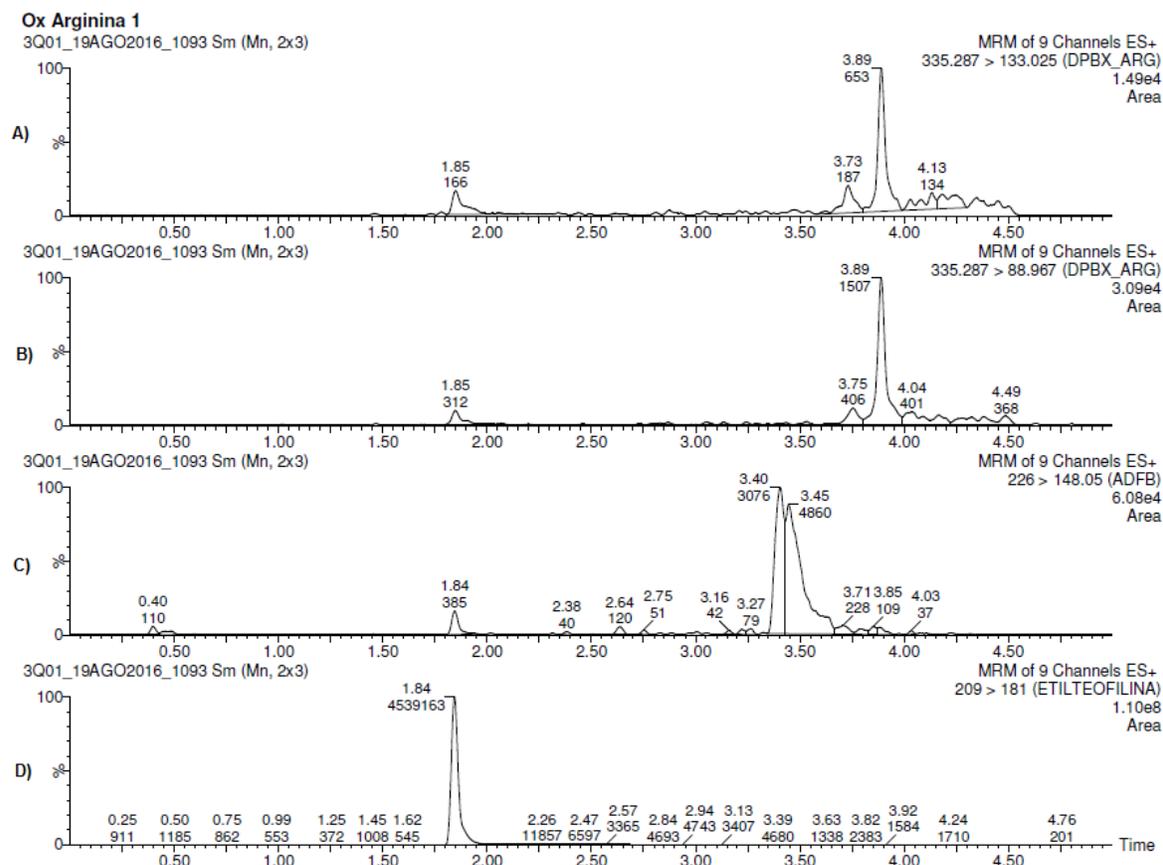


Figura 24: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS/MS se determinó el ion $[M+H]^+$.

- A) 2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 335.287 > 133.025
- B) 2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 335.287 > 88.967
- C) Pico del ácido difenilborínico de referencia a 3.45 min.
- D) Pico de etilteofilina empleando como STD interno a 1.84 min.

El espectro de masas de baja resolución obtenido mediante UPLC/MS/MS de la 2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil) 1-3,2-oxazaborolidin-5-ona muestra un fragmento de m/z 257.56 corresponde al pico base.este fragmento corresponde a la perdida de M-79 (Fig. 25).

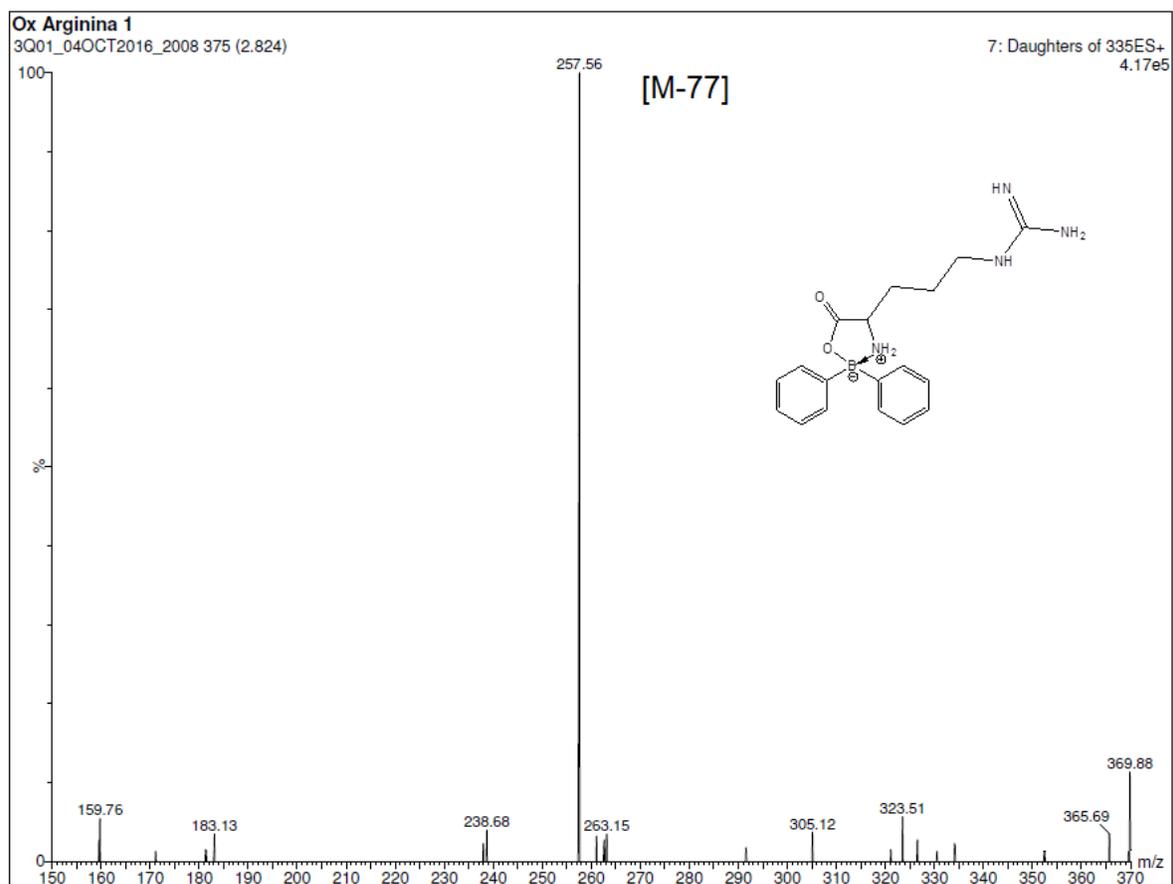


Figura 25: Espectro de masas de la 2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona.

La 2,2-difenil-4-(3-amidopropil) 1-3,2-oxazaborolidin-5-onas muestra un ion molecular de 331.16 como se muestra en el cromatograma obtenido por UPLC/MS, en este cromatograma se observa un pico a 2.56 min que se asocia con la molécula objetivo, así mismo un tiempo de retención de 3.33 min aparece el pico del ácido difenilborinico remanente de la reacción (Fig. 26).

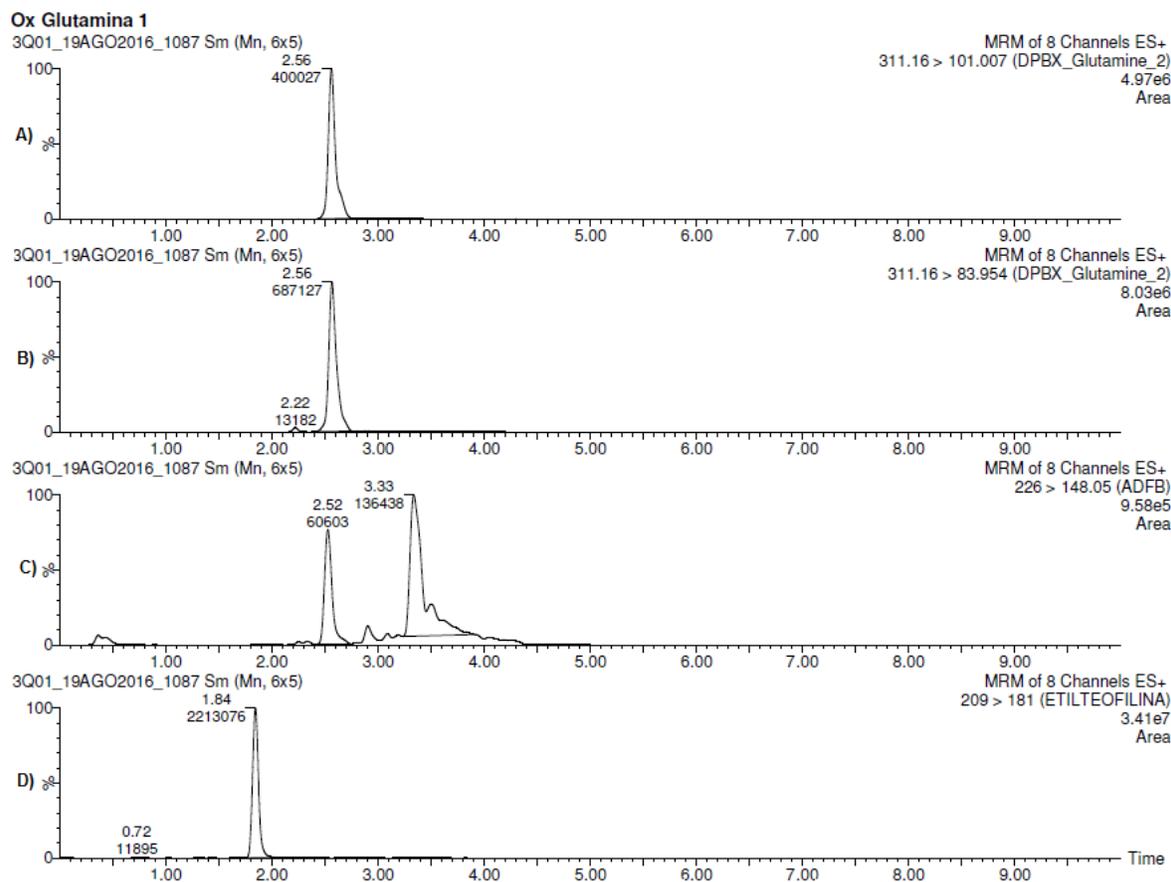


Figura 26: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(3-amidopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona de obtenida mediante UPLC-MS se determinó el ion $[M+H]^+$.

- 2,2-difenil-4-(3-amidopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 311.16 > 101.007
- 2,2-difenil-4-(3-amidopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 311.16 > 83.954
- Pico del ácido difenil borinico a 3.33 min.
- Pico de etilteofilina empleando como STD interno a 1.84 min.

En la figura 27 se presenta el espectro de masas obtenido por UPLC/MS de la 2,2-difenil-4-(3-amidopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido a partir de la Glutamina m/z (Fig. 27).

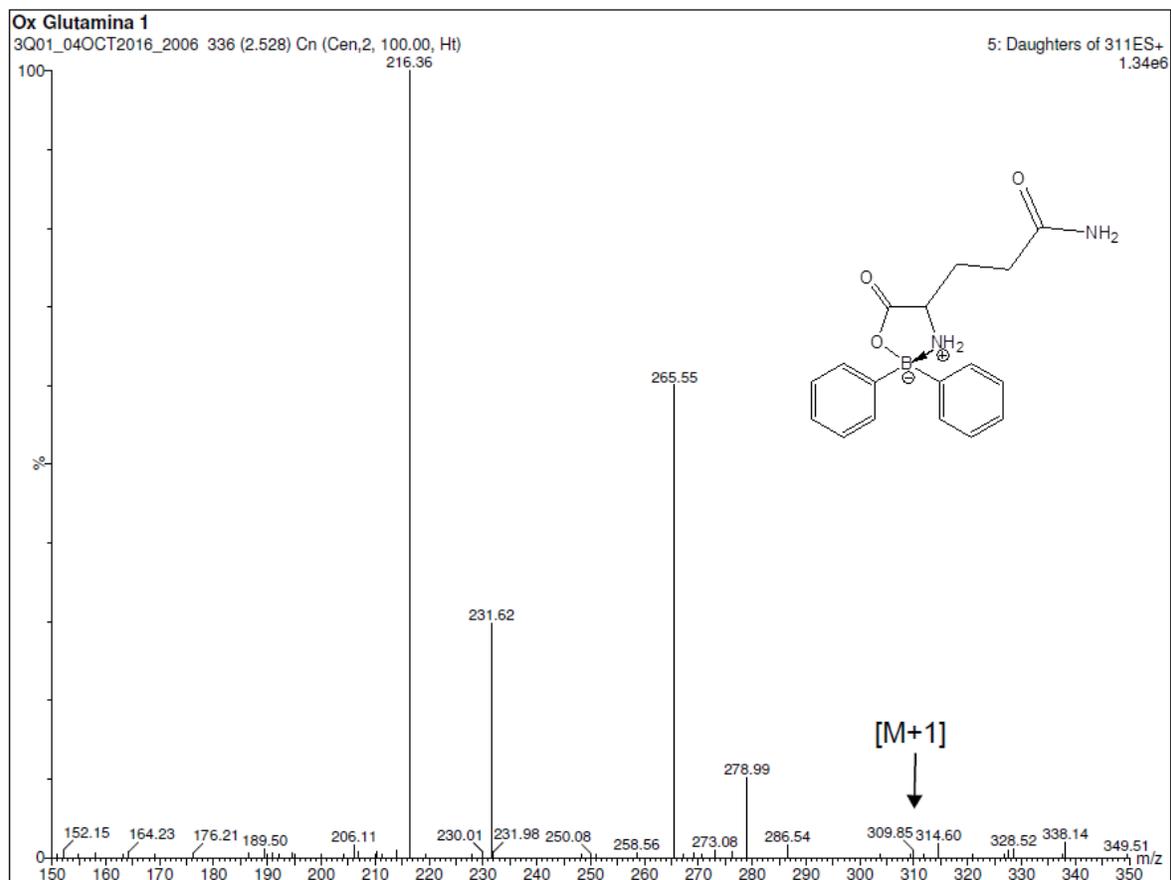


Figura 27: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(3-amidopropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona

A continuación se presenta el cromatograma obtenido por UPLC/MS de la 2,2-difenil-4-(4-1*H*-imidazolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido a partir de la histidina, así como las transiciones asignadas. Las cuales aparecen a un tiempo de retención de 2.17 min. Así como un pico que es asociado al ácido difenilborínico que se empleó como reactivo (Fig. 28).

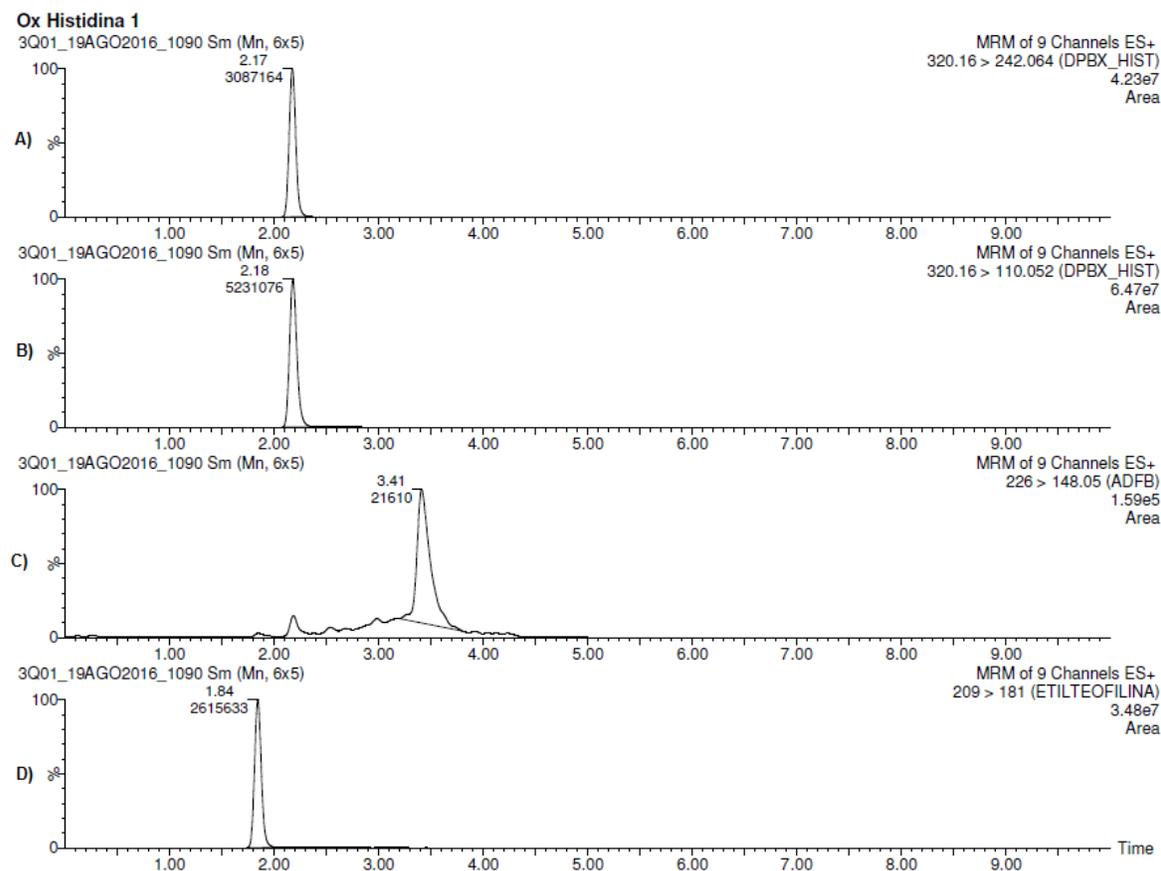


Figura 28: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(4-1*H*-imidazolil)-3,2-oxazaborolidin-5-onas obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion [M+H].

- A) 2,2-difenil-4-(4-1*H*-imidazolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 320.16 > 242.064
- B) 2,2-difenil-4-(4-1*H*-imidazolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 320.16 > 110.052
- C) Pico del ácido difenil borínico a 3.41 min.
- D) Pico de etilteofilina empleando como STD interno a 1.84 min.

A continuación se presenta el espectro de masas obtenido por UPLC/MS/MS de la 2,2-difenil-4-(4-*1H*-imidazolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona donde se observa un ion molecular correspondiente a m/z [M+1] (Fig. 29).

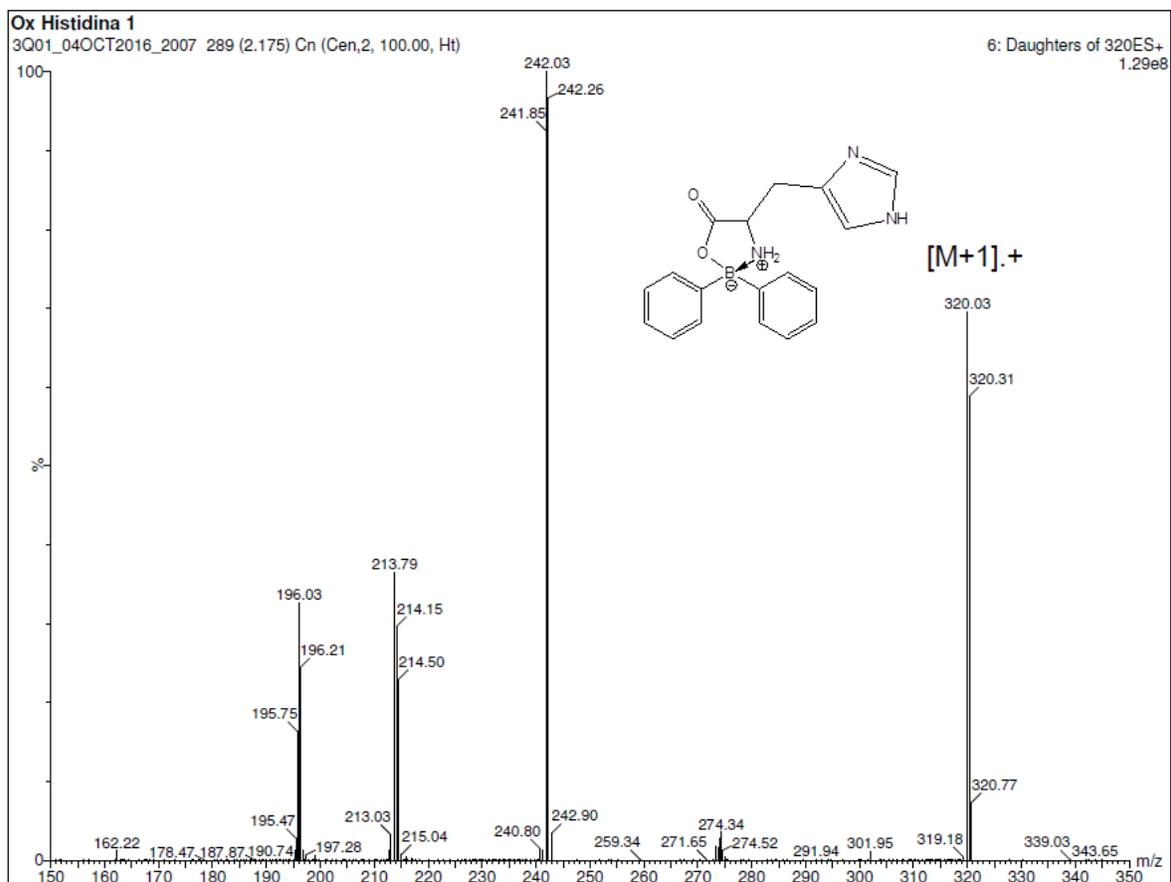


Figura 29: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(4-*1H*-imidazolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona.

A continuación se presenta el cromatograma obtenido por UPLC/MS de la 2,2-difenil-4-(3-metilpropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido a partir de Leucina. En este cromatograma se observa la presencia de un pico a 3.21 min. El cual es consistente con la molécula objetivo y que las transiciones asignadas corresponden a pérdidas de 218 y 86 respectivamente y confirman la presencia de esta molécula (Fig. 30).

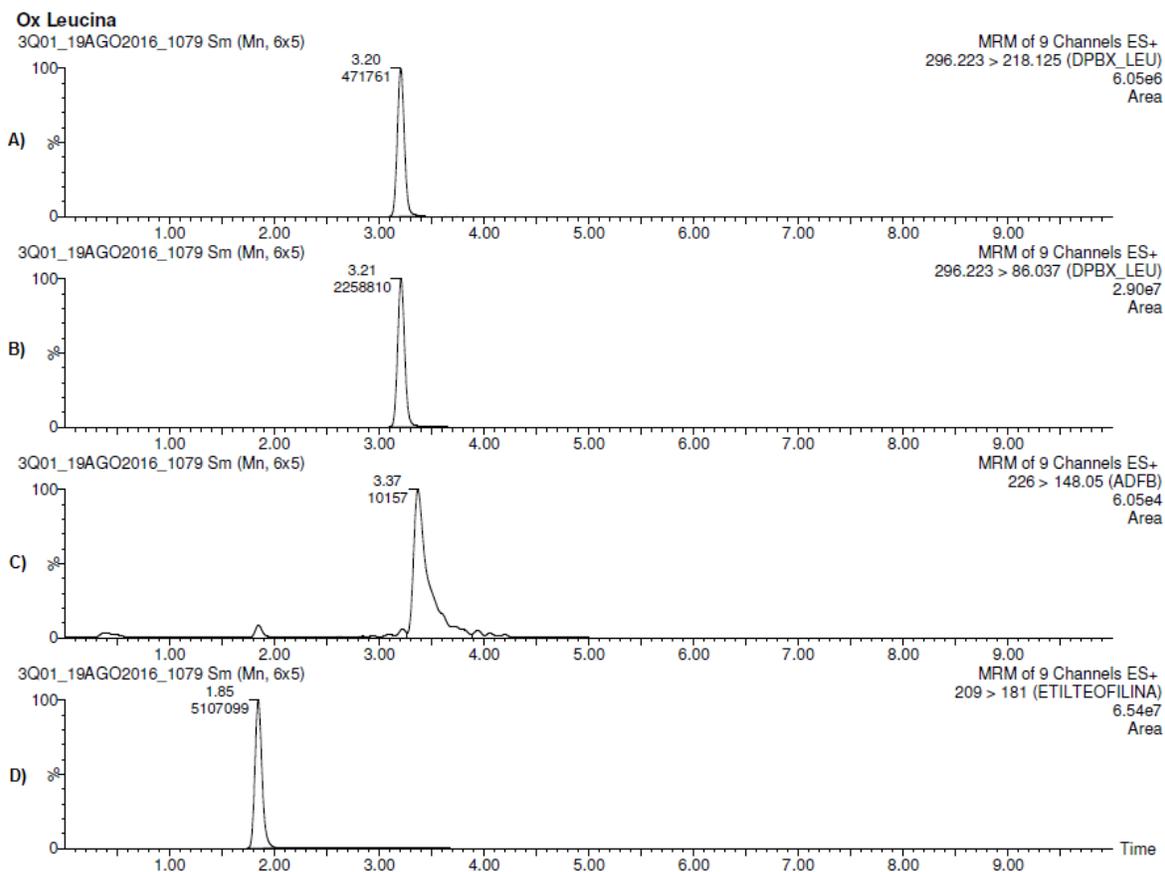


Figura 30: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(3-metilpropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion $[M+H]^+$.

- A) 2,2-difenil-4-(3-metilpropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 296.223 > 218.125
- B) 2,2-difenil-4-(3-metilpropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 296.223 > 86.037
- C) Pico del ácido difenil borínico a 3.37 min.
- D) Pico de etilteofilina empleando como STD interno a 1.84 min.

El espectro de masas obtenido por UPLC/MS (Fig. 31) de la 2,2-difenil-4-(3-metilpropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona, muestra un ion molecular de m/z 296.2 consistente para el peso molecular de la molécula obtenida a partir de Leucina

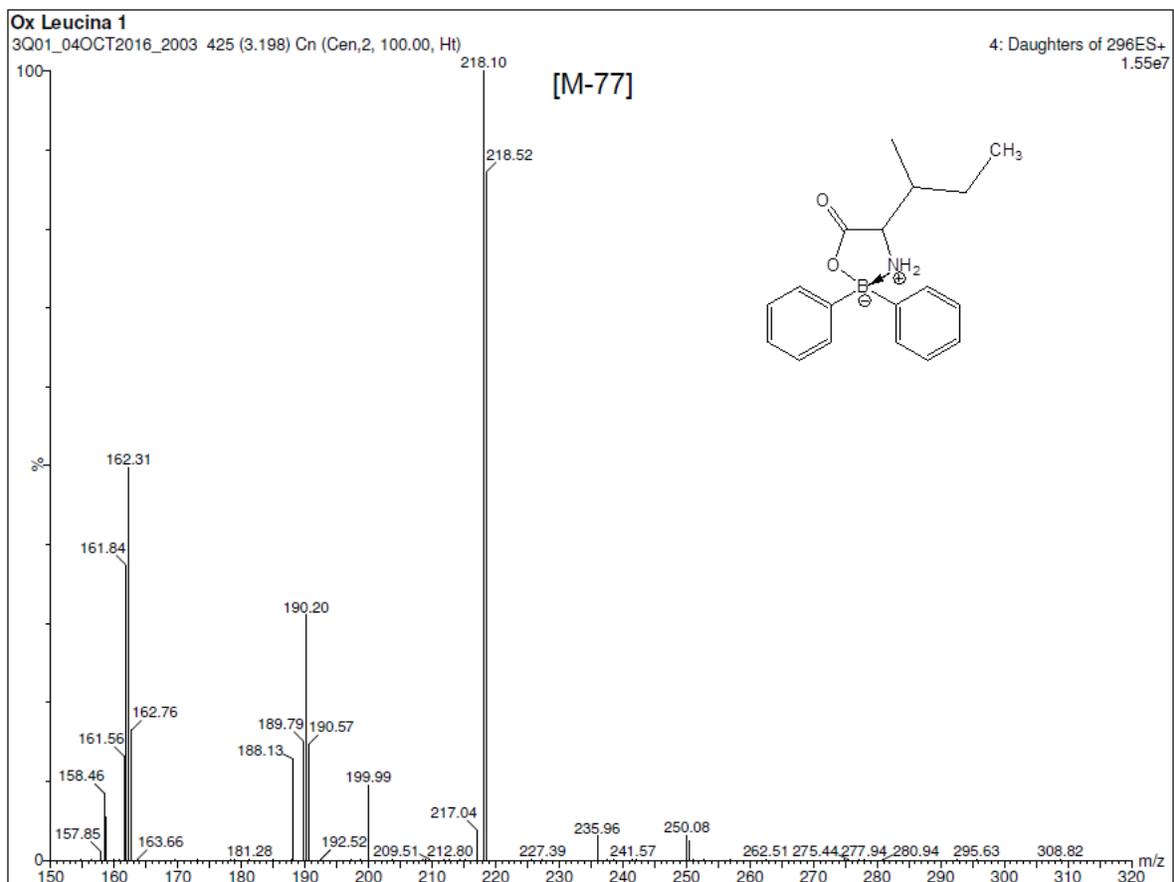


Figura 31: Espectro de masas de baja resolución de 2,2-difenil-4-(3-metilpropil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona.

A continuación se presenta el cromatograma obtenido por UPLC/MS de la 2,2-difenil-4-(3-indolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona, se observa que a un tiempo de retención de 3.25 min aparece un pico que es asignado a esta molécula y a 3.35 un pico que corresponde al ácido difenilborínico que no reacciono (Fig. 32).

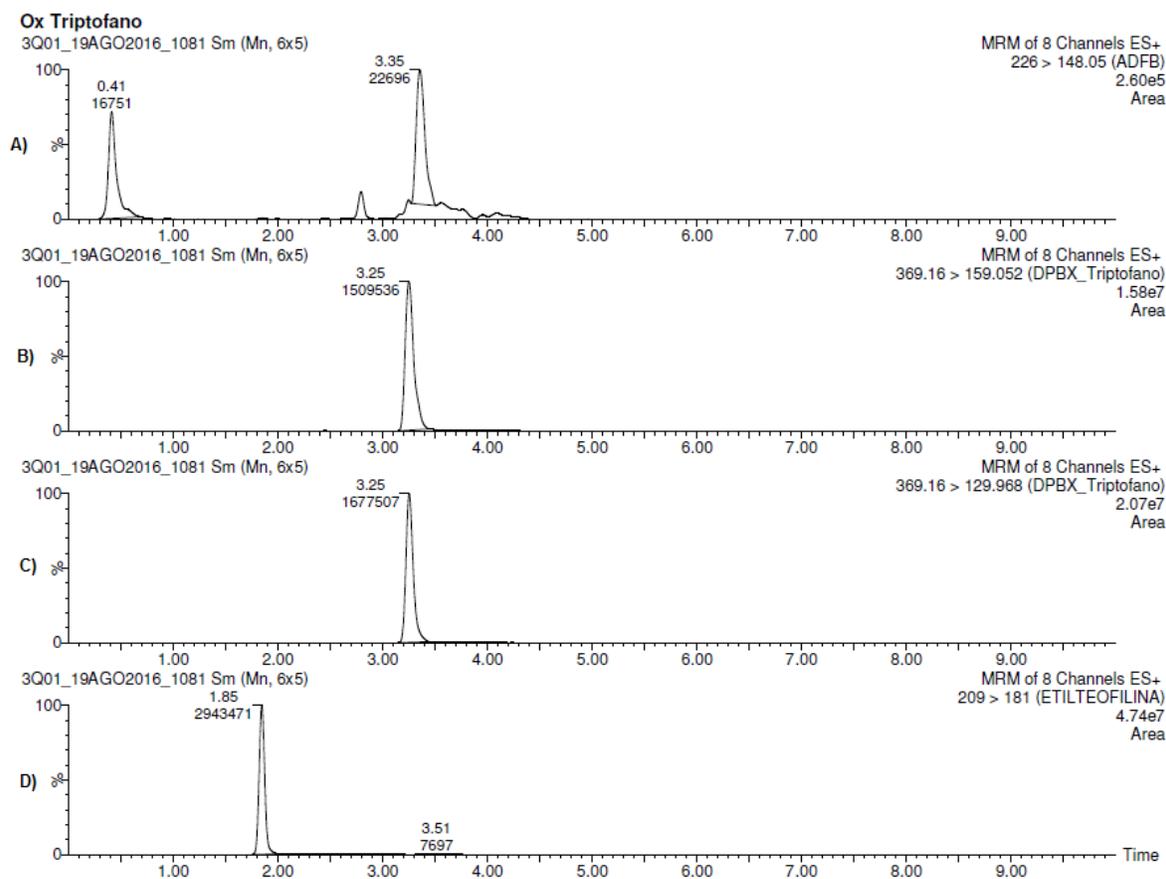


Figura 32: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(3-indolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion $[M+H]$.

- Pico del ácido difenil borínico de referencia a 3.25 min.
- 2,2-difenil-4-(3-indolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 369.16 > 159.052
- 2,2-difenil-4-(3-indolil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 369.16 > 129.968
- Pico de etilteofilina empleando como STD interno a 1.84 min.

A continuación se presenta el espectro de masas obtenido por UPLC/MS de la 2,2-difenil-4-(3-indolil)-3,2-oxazaborolidin-5-ona figura 33. En donde se detectó un fragmento de $m/z = 368$ que puede ser asignado al ion molecular de la molécula objetivo así como las pérdidas características de $[M-77]$. El ion molecular es consistente con lo reportado previamente en la literatura (Fig. 33).

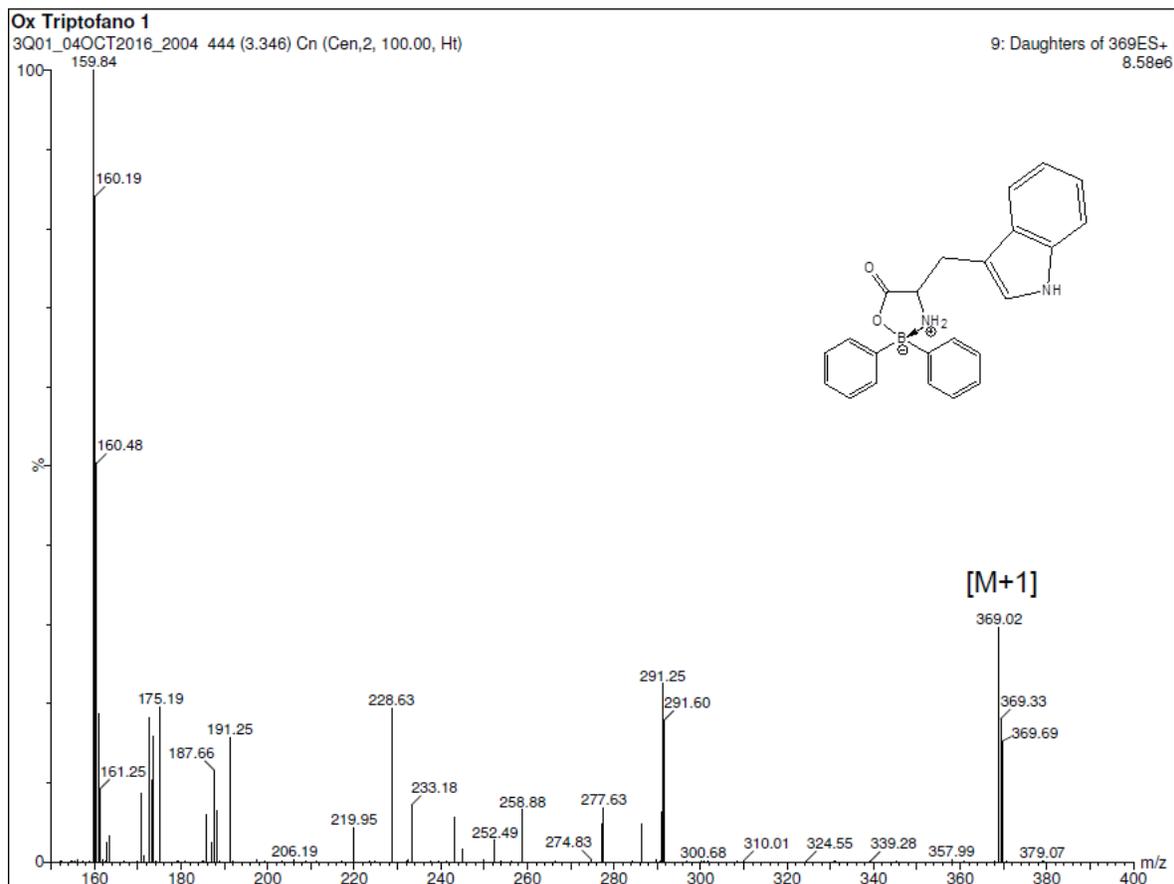


Figura 33: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(3-indolil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenida a partir de triptofano.

A continuación se presenta el cromatograma obtenido por UPLC/MS de la 2,2-difenil-4-(1-p-hidrofénilmetil)-3,2-oxazaborolidin-5-onas en donde se observa que el tiempo de retención es de 2.96 minutos para esta molécula y a 3.38 aparece el ácido difenilborínico que no reacciona y que está presente en la reacción (Fig. 34).

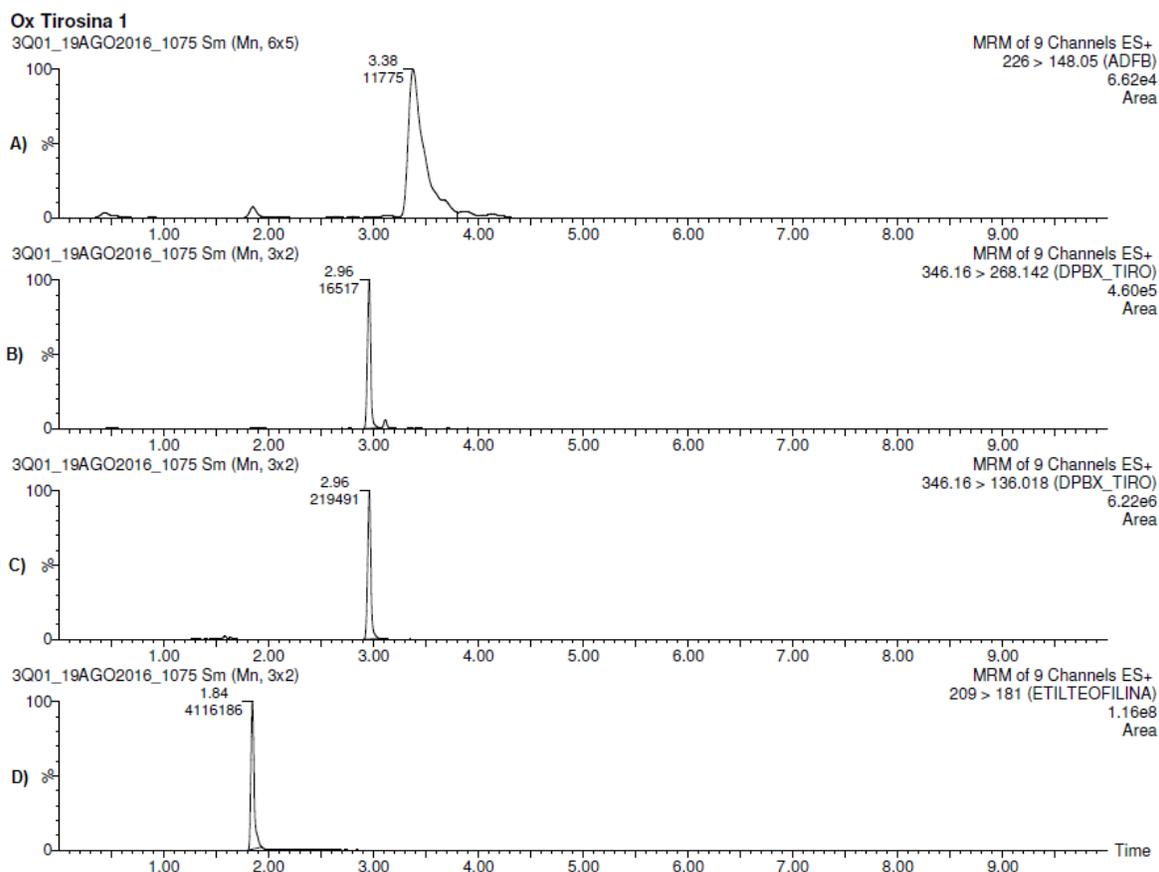


Figura 34: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(1-p-hidrofénilmetil)-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion $[M+H]^+$.

- A) Pico del ácido difenil borínico de referencia a 3.38 min.
- B) 2,2-difenil-4-(1-p-hidrofénilmetil)-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 346.16 > 268.142
- C) 2,2-difenil-4-(1-p-hidrofénilmetil)-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 346.16 > 136.018
- D) Pico de etilteofilina empleando como STD interno a 1.84 min.

A continuación se presenta el espectro de masas obtenido por UPLC/MS/MS de la 2,2-difenil-4-(1-p-hidrofenilmetil)-3,2-oxazaborolidin-5-onas (Fig.35), en donde se observa un fragmento de $m/z = 346.16$ que corresponde al peso molecular de la molécula objetivo, así como algunas pérdidas características. Este ion molecular es consistente con lo reportado en la literatura química.

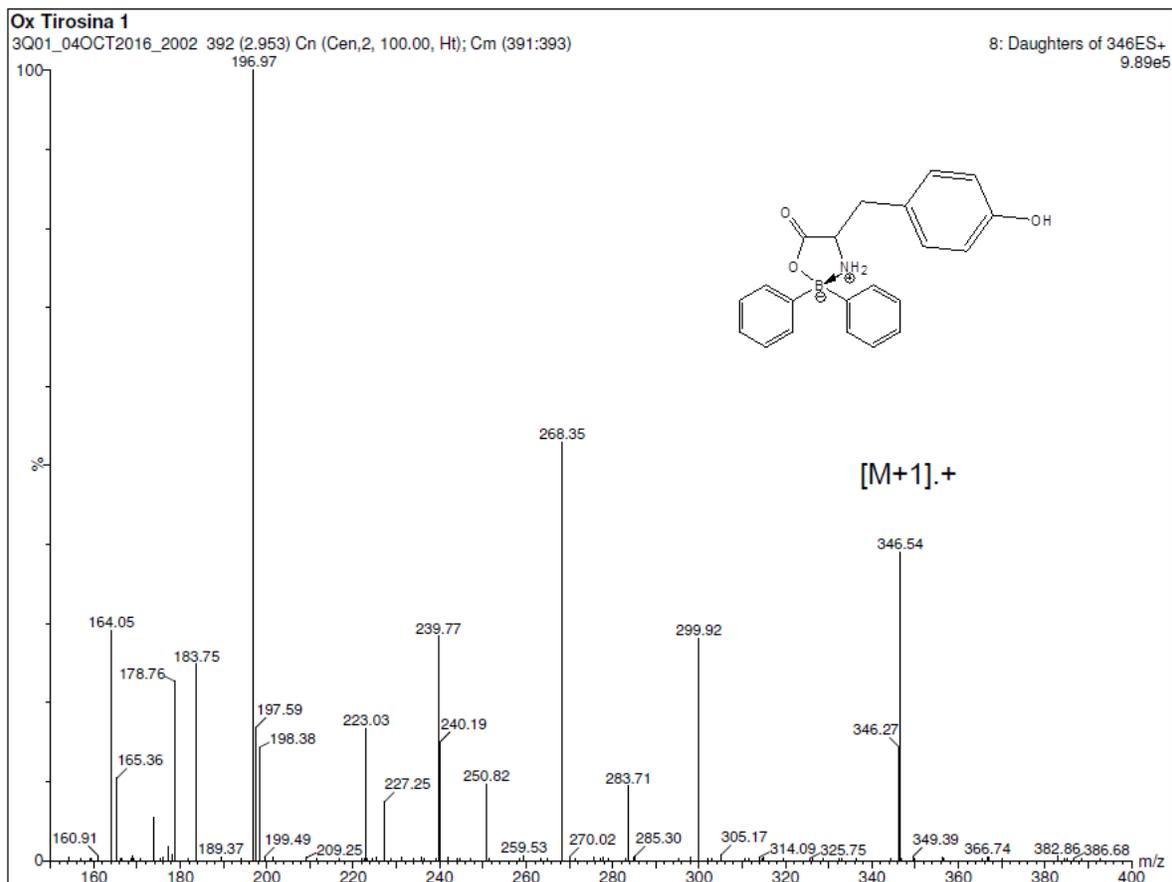


Figura 35: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(1-p-hidrofenilmetil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona.

Finalmente se presenta el cromatograma obtenido por UPLC/MS de la 2,2-difenil-4-(1-hidroxietil)1-3,2-oxazaborolidin-5-onas, en donde a 2.72 minutos aparece un pico que es consistente con las transiciones propuestas para esta molécula figura 36.

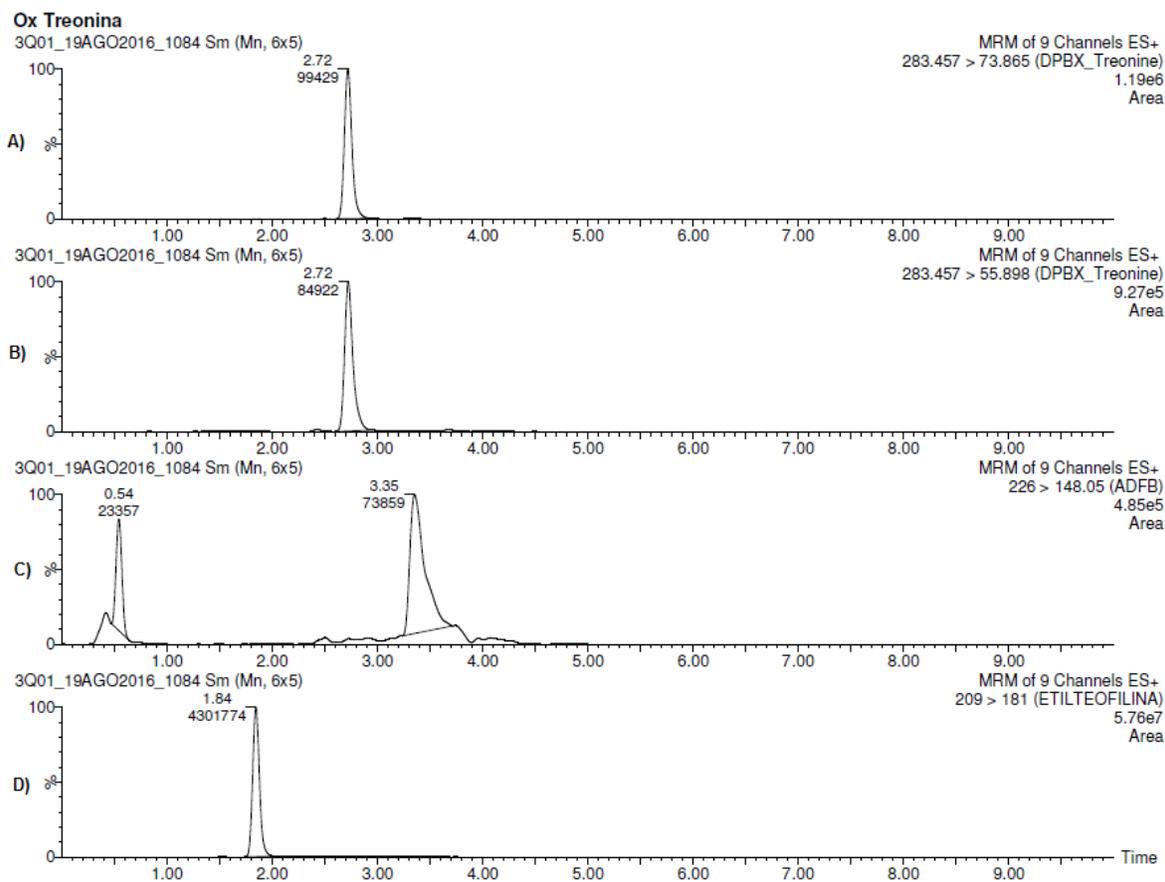


Figura 36: Cromatograma de la 2,2-difenil-4-(1-hidroxietil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenido mediante UPLC-MS se determinó el ion $[M+H]$.

- A) 2,2-difenil-4-(1-hidroxietil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 283.457 > 73.865
- B) 2,2-difenil-4-(1-hidroxietil)1-3,2-oxazaborolidin-5-ona para la transición 283.457 > 148.05
- C) Pico del ácido difenil borínico de referencia a 3.35 min.
- D) Pico de etilteofilina empleando como STD interno a 1.84 min.

El espectro de masas obtenido por UPLC/MS/MS de 2,2-difenil-4-(1-hidroxi-etil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona obtenida a partir de treonina presenta un fragmento de $m/z = 283$ peso molecular +1 el cual es consistente para el peso molecular de la molécula objetivo (Fig. 37). Así mismo se presentan de los fragmentos característicos.

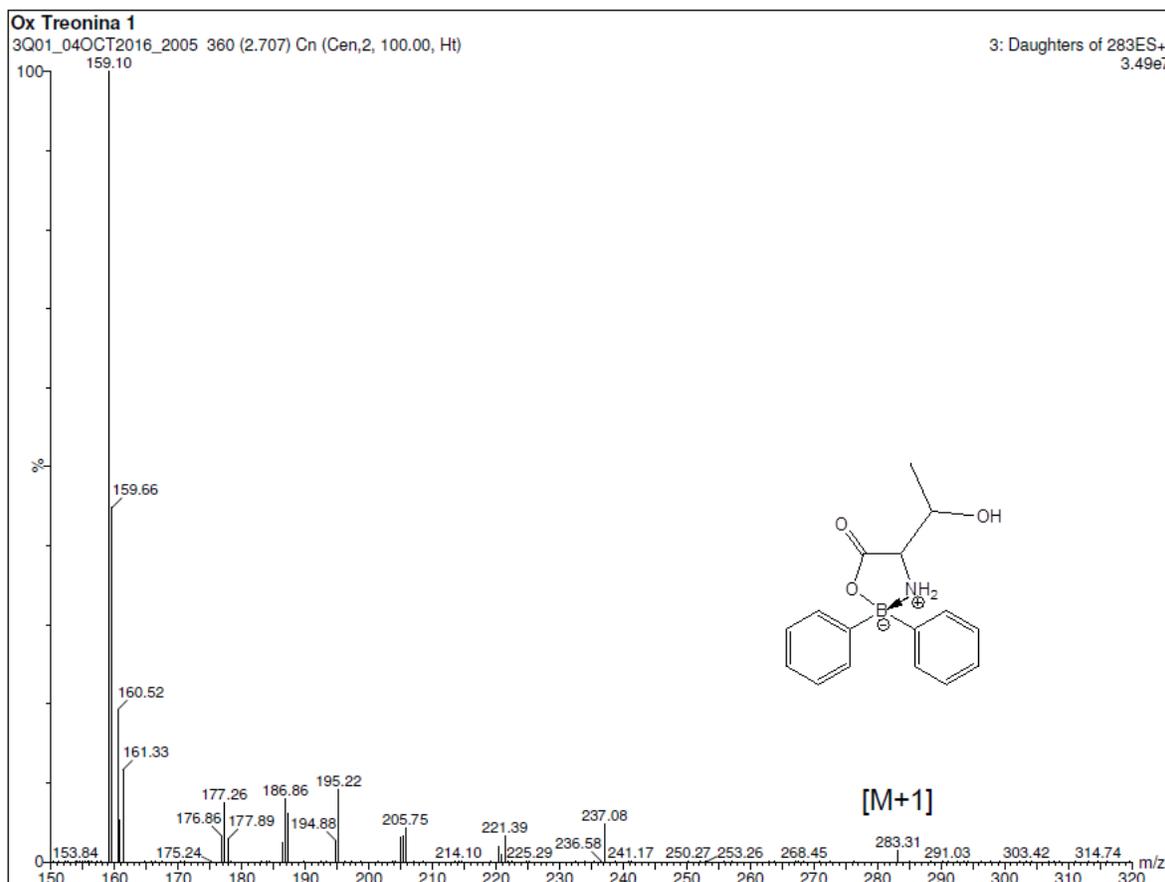


Figura 37: Espectro de masas de baja resolución de la 2,2-difenil-4-(1-hidroxi-etil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Por medio de la metodología de síntesis, la cual se propuso basada en la filosofía de la Química Verde se logró obtener la familia de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona que se plantearon originalmente.

En este sentido, se determinaron tres de los parámetros que pueden estar influenciando la obtención de las moléculas objetivo. Al respecto y después de analizar los datos del porcentaje de rendimiento con respecto a la variación de la cantidad de TAFF empleada en la reacción se determinó que en la cantidad que, el intervalo va desde 400 mg hasta 500 mg no se observó una diferencia significativa en cuanto al rendimiento obtenido, por lo que se consideró emplear 400 mg que generan un 94.7 % de rendimiento, como la cantidad óptima. Esta cantidad se empleó en las posteriores evaluaciones, este resultado fue excelente en cuanto al % de transformación.

Así mismo y siguiendo la metodología propuesta en este trabajo de tesis, se determinó la potencia óptima en Watts que promueva la síntesis de las moléculas objetivos con el mayor rendimiento. De los datos experimentales obtenidos se determina que a la potencia de 504 Watts se obtiene un rendimiento de 72.16 %. Por arriba de 504 Watts las reacciones se calcinaban, por lo que se determinó que la potencia que se emplea será de 504 watts. A potencias por debajo de 456 watts no se observa un % de transformación significativo.

Aunado a estos resultados, la determinación de la temperatura óptima fue un parámetro que también se determinó por medio de una cinética de variación de la temperatura de

reacción. Para esta cinética se emplearan los resultados previamente obtenidos de cantidad de TAFF y de potencia en Watts. Los datos de % de transformación de la temperatura mostraron que a una temperatura de 120 °C se obtiene un 98.04 % de transformación. En la gráfica se observa que el porcentaje presente es dependiente de la temperatura llegando a un máximo de transformación, a los 120 °C.

Todas las determinaciones de % de transformación con respecto a mg de TAFF, potencia y temperatura fueron determinados empleando UPLC acoplado a espectrometría de masas de triple cuadrupolo, se empleó la metilteofilina como estándar interno para la cromatografía líquida, lo que permitió desarrollar una metodología analítica para su identificación y cuantificación.

La metodología aquí propuesta, así como la determinación de los parámetros que promueven de manera óptima la síntesis de las moléculas objetivo, permitieron obtener excelentes porcentajes de transformación.

El acercamiento verde propuesto que se empleó para la síntesis de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona, permite llevar a cabo la eliminación de residuos contaminantes que se generan en los métodos previamente descritos en la literatura como por ejemplo el ácido clorhídrico, el uso de éter, de metanol, etc.

Así mismo, la liberación del ácido difenil borínico a partir del reactivo de partida ya no se lleva a cabo, dado que con la metodología aquí propuesta se lleva a cabo la liberación de ácido difenil borínico *in situ* promovida posiblemente por la acidez propia del TAFF.

En la literatura Química hay varios reportes que mencionan que el TAFF tiene un carácter de ácido de Lewis asociado a su estructura de hidroxialuminosilicato, la cual se sugiere puede favorecer la liberación del intermediario borinado, el cual posteriormente reacciona con el α -aminoácido de manera posiblemente superficial e interlaminar.

De acuerdo a los principios establecidos de la química verde se puede determinar qué tan verde es una reacción. En el presente trabajo cumplimos con varios puntos, el principal era evitar el uso de disolventes que generen una contaminación al medio, utilizando variables como la temperatura para mejorar la reacción y provocando la reducción de los derivados obteniendo en la mayoría de los casos la molécula al 100 %, el uso de bentonita como catalizador facilitó la reacción y permitió observar la reacción en tiempo real para observar si se genera o no un metabolito no deseado. Por lo tanto el método obtenido debe catalogarse como un buen acercamiento a la química verde.

9. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología con un acercamiento verde para la síntesis de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona.
- Se sintetizaron una familia de 8 diferentes moléculas con estructura de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas mediante el uso de TAFF e irradiación de microondas.
- Por medio de UPLC/MS/MS se identificaron y cuantificaron cada una de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas obtenidas.
- Se llevó a cabo el seguimiento de las reacciones en tiempo real mediante el uso de la cromatografía líquida acoplado a espectrometría de masas cumpliendo con uno de los principios de la Química Verde.
- Se determinaron las condiciones óptimas de reacción: temperatura, cantidad de mg de TAFF y potencia, para la síntesis de moléculas objetivo.
- Se propuso un método novedoso con acercamiento verde para la síntesis de las moléculas propuestas.
- Se disminuyó la generación de residuos dañinos al medio ambiente.

10. REFERENCIAS

- Anastas, P.T. Kirchoff, M. *Catalysis as a foundational pillar of Green Chemistry*; University of Nottingham, Washington, 2001. 3-13
- Anastas.P.T. Kirchoff.M. Williamson, T. *Elsevier*. **2001**, 221, 3-13
- Bahulayan, D. Gopinathan, N. Vellalath, S. Lalithambika, M. *Synt Commun*. **2002**, 32, 3565-3574
- Bernardo, F. Arroyo, G. Noguez, O. Aceves, J.; Domínguez, J.M.; Delgado, F.; Miranda, R., *J. Chem. Soc*. **2003**, 47, 295
- Borthakur. M. Gogoi. S. Gogoi. J. Boruah. C. *Tetrahe. Lett*. **2010**, 51, 5160-5163
- Brumas. B.V. Fiallo. M. M. L. J. *Inorg. Biochem*. **2006**, 100, 362-373
- Delgado, F. Ríos, H. Aceves,J. M. Penieres,G. Arroyo, G. Velasco, B. Miranda, R. *Organic Chemistry*. **2003**, 3,108
- Delgado, F. Rios, H. Penieres, G. Arroyo,G. Velasco,B. Miranda,R. *Organic. Chem. Mex*. **2003**, 11, 118-131
- Dembitsky, V.M. *Chem Rev*. **2003**, 59, 579-593
- Dobrydneva, Y. Abelt, C.J. Drovel, B. Thadighiri, C.M. Williams, R.L. Blackmore, P.F. *Mol. Pharmacology*. **2006**, 69, 247-256
- Farfán, N. Silva, D. Santillán. R. *Heteroatoms Chem*. **1993**, 4(6), 533-536
- Heravi. M.M. Bakhtiari. K. Daroogheha. Z. Bamoharram F. F. *Catal. Commun*. **2007**, 8, 1991–1994
- Hernández, H. Leyva, S. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. **2014**, 42, 28-34
- Hernández, H.; Leyva, S. *Fluorine Chem*.**2010**, 131, 982-988
- Ighilahriz. K. Boutemeur. B. Chami. F. Rabia. C. Hamdi M. Hamdi. S. M. *Molecules*. **2008**, 13, 779-789

Jabbour, A. Steinberg, D. Dembitsky. V.M. Moussaieff, A. Zaks, B. Srebnik, M.. Jour. *Med. Chem.* **2004**, *47*, 2409-2410

Kacker. I.K.; Zaheer. S. H. *J. Indian Chem. Soc.* **1951**, *28*, 344-346

Lang., K. Nuetzel, K. Schubert, F. *Chem. Abs.* **1963**, *58*, 1488.

Ledoussal. B. Bouzard. D. Coroneos. E. J. *Med Chem.* **1992**, *35*, 198-200

Loayza, J. Silva, V. *Los procesos industriales sostenibles y su contribución en la prevención de problemas ambientales*, Facultad de Química e Ingeniería Química, UNMSM, México D. F. **2011**, 108-117

Macías, M. J. López, L. Sáenz, A. Belmares, S. *Acta Quim. Mex.* **2013**, *5*, 20-26

Miranda, R. Marinez, J.R. Arroyo, G.A. Morales, M. Ed., *Publidisa*, **2011**, *1*, 187-216

Miranda, R.; Marinez, J.R.; Arroyo, G.A.; Morales, M.; *Educ. Quím*, **2011**, *22*(3), 240-248

Miranda. R. Noguez. O. Velasco. B. Arroyo. G. Penieres. G. *Educ. Quim.* **2009**, *2*, 422-425

Morin, C., *Chem Rev.* **1994**, *50*, 12521-12569

Motshekga, S. Suprakas, R. Onyango, M. Medrano, M. E. *Elsevier.* **2013**, *262*, 439-446.

Noguez-Córdova, M.O. Marcelino-Valencia, V. RodríguezCabrera, H. Martín-Hernández, O. Martínez, J.O. Arroyo-Razo, G.A. Pérez-Flores, F.J. Miranda, R. *Organic. Chem.* **2009**, *3*, 75-82

Ovalle, J. Saenz, A. Perez, C. Lopez, L. Barajas, E. *Quim. Méx.* **2010**, *2*, 177-183

Pereira, M.F. Chevrot. R. Rosenfeld. E. Thiery. V. Besson. T. *Med. Chem.* **2007**, *22*, 577-583

Roa, D.; Urbina, J. *Chemical Engineering.* **2013**, *15*, 71-77

Rosales, E.; Aguayo, J.; Macías, M.; Aguayo, M.; Ibarra, P. *Caracterización de soportes de aluminosilicatos ácidos elaborados en el laboratorio de química de*

superficies y análisis industrial de la Universidad Autónoma de Zacatecas para su posible utilización en la industria del petróleo UACQ University. México, 2014, 273-290

Saleh. M. Hafez. Y. Abdel-Hay. F. Gad. G. Elem. **2004**, 179, 411-426

Salmon, M. Miranda, R. Vargas-Rodriguez, Y. Medrano, M. E. *J. Mol.* **2011**, 80, 1761-177

Sanchez, L. *Inves. Jov.* **2014**, 1, 17-23

Sanchez, L. *Investigación Joven.* **2014**, 1, 17-23

Shin-Hua, T. Kuo-Min.C. Shin-Lu, T. Chia-Chun, L. Shin-Lin, C. *Chem. Abs.* **1967**, 66, 3632

Sillanpää, M. *Green Chem.* **2011**, DOI: 10.1007/978-94-007-2409-9_1

Singh.R. Fathi-Asfhar.R. Thomas. G. Singh. M.P. *J. Med Chem.* **1998**, 33, 697-703

Skoog, I.H. *Jour. Org. Chem.* **1964**, 29, 492-493

Strang, C.J. Henson E. Okamoto, Y. Paz, M.A. Gallop, P.M. *Biochem. Analytical.* **1989**, 2, 276-286

Tonsil Actisil FF (TAFF), a comercial Mexican bentonitic clay, is easily available from Tonsil Mexicana S. A. de C. V. Mexico City, Mexico at US \$1.30 / kg. Examined with X-ray fluorescence, this clay proved to have the following composition (in percent): SiO₂, 74.5; Al₂O₃, 9.3; MgO, 0.4; Fe₂O₃, 1.3; CaO, 4.0; K₂O, 0.4; TiO₂, 0.4; H₂O, 9.7. When X-ray thermodiffractograms were run, the laminar structure was found to be unstable above 150 °C. Quartz and cristobalite are also important components in the clay composition as observed by X-diffraction powder. The corresponding BET surface area was 198.718 m²g⁻¹ and the pore volumen and average pore diameter were 32.04 × 10⁻² cm³ g⁻¹ and 77.8 Å, respectively. It is worth mentioning that a detailed characterization of the clay (²⁹Si and ²⁷Al MAS-NMR, SEM, IRPy, DTA, and TG, Ho) is under review. Miranda, R.; Ríos, H.; Salmón, M.; Cogordán, J.A.; Castro, M; Delgado, F. *J. Appl. Cat.* **2001**.

Velasco, B.; *Cernimiento Farmacológico De 2-2-Difenil-1,3,2-Oxaborolidin-5onas, Derivadas de los α -Aminoácidos. Algunas de sus Propiedades Fisicoquímicas de Importancia Biológica*, IPN, México, D.F. **2006**

Velasco, B.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Fabila, L. H.; Miranda, R.; Sánchez-Torres, L. E.; Life. Sci. **2007**, *80*, 1007-1013