



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN**

**“Contribución a la reacción de Biginelli,  
empleando una arcilla bentonítica como  
catalizador, procedimiento en ausencia  
de disolvente”**

**PUBLICACIÓN  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
P R E S E N T A:  
ROBERTO CARLOS OSNAYA MORALES**

**DIRECTOR: M en C. GABRIEL ARTURO ARROYO RAZO  
ASESOR: Dr RENÉ MIRANDA RUVALCABA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

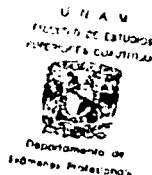
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

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



ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE



ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

Publicación: Contribución a la reacción de Biginelli, empleando una arcilla bentonítica como catalizador, procedimiento en ausencia de disolvente.

que presenta el pasante: Roberto Carlos Osnaya Morales  
con número de cuenta: 09256284-8 para obtener el título de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Febrero de 2002

PRESIDENTE	<u>Dr. Heriberto Miranda Ruvalcaba</u>	
VOCAL	<u>M. en C. Luisa Martínez Aguilar</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Salvador Zambrano Martínez</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>M. en C. Brígida del C. Camacho Enriquez</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Benjamín Velasco Rojasano</u>	

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Investigación en Química Orgánica, L-122, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del cDr. Gabriel Arturo Arroyo Razo y el Dr. René Miranda Ruvalcaba.

**Se agradece a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-UNAM) por el apoyo económico proporcionado mediante el proyecto PAPIIT-IN215598.**

**A MIS PADRES**

*HERLINDA MORALES RUIZ*

*JESÚS OSNAYA ROMERO*

AUNQUE NO ESTAN EN ESTE MUNDO MATERIAL,  
LOS LLEVO EN MI CORAZÓN Y EN MI PENSAMIENTO CADA DÍA,  
GRACIAS POR LA EDUCACIÓN QUE ME DIERON.

**A MIS HERMANOS**

*NORA PATRICIA, JESÚS, SARA, VICTOR, ARTURO Y PANCHITO*

POR EL APOYO Y LA PACIENCIA EN LA CONVIVENCIA DIARIA.

**A MIS SOBRINOS**

*ADRIAN Y GERARDO*

POR SER COMO SON, Y PERMITIRME APRENDER DE USTEDES.

**A MI TIA, TIOS, PRIMAS, PRIMOS**

*ALICIA, NICOLAS, SAMUEL, JESÚS, JOSÉ,*

*YOLANDA, TERESA, ALICIA, FRANCIS, ADRIANA, MARTHA, ALICIA R.,*

*MANUEL, GONZALO, JORGE, ROBERTO, ALFREDO.*

**A MIS PADRINOS**

*CONCHITA Y RAUL*

**A MIS AMIGOS**

*MARIBEL, MARISOL, SALVADOR, DURAN, RAÚL, IVAN,  
GABRIELA, ADRIANA, ELOISA, IRMA, SILAHI.*

**A MIS MAESTROS Y AMIGOS**

RENÉ MIRANDA RUVALCABA  
GABRIEL A. ARROYO RAZO  
FRANCISCO DELGADO REYES  
BERNARDO FRANCISCO TORRES

GRACIAS POR SUS ENSEÑANZAS DE CADA DÍA,  
POR EL APOYO Y LA COMPRENSIÓN.

**A MIS SINODALES**

POR SUS VALIOSAS OPINIONES Y CONTRIBUCIONES PARA EL MEJOR  
DESARROLLO DE ESTE TRABAJO DE TESIS.

**A MIS COMPAÑEROS DEL LABORATORIO**

IVONNE, OLIVIA, INES, PILY, GINA,  
BENJAMÍN, JULIO, ROBERTO, BERNA, RAY.

A TODOS AQUELLOS QUE DE ALGUNA FORMA CONTRIBUYERON A LA  
REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO

MUCHAS GRACIAS

**A MI NOVIA**

*EVA HERNÁNDEZ GODINEZ*

**POR TU AMOR, BELLEZA, TERNURA, COMPRENSIÓN, APOYO  
Y MUCHAS MÁS VIRTUDES**

**RUEGO A DIOS CADA DÍA PARA QUE EL AMOR QUE SENTIMOS POR LOS DOS,  
CRESCA CADA DÍA MÁS Y MÁS Y PODAMOS REALIZAR JUNTOS NUESTROS  
SUEÑOS.**

Te necesito aquí conmigo o allá a tu lado  
para poder unir tu corazón al mío y  
tus manos a las mías.

Robarte un beso mientras duermes,  
acariciar tu espalda con mis dedos,  
verte sonreír una vez más,  
escuchar tu voz para volver a ser parte de  
tu vida presente y diaria  
así como fue en sueños.

Así como fue en realidad, juntos, tu y yo  
para poder decirte al oído  
te quiero mucho mi amor.

**TE AMO EVITA**

**ROBERTO CARLOS**



# ÍNDICE

# Í N D I C E

	Página
GLOSARIO	i
INTRODUCCIÓN	1
ARTÍCULO ORIGINAL	3
TRADUCCIÓN DEL ARTÍCULO	7
CONCLUSIONES	13

# GLOSARIO

# G L O S A R I O

<b>DHPM's</b>	Dihidropirimidinonas (tionas)
<b>[M-R]<sup>+</sup></b>	Ion molecular menos un radical
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b><sup>27</sup>Al</b>	Isótopo de Aluminio 27
<b><sup>29</sup>Si</b>	Isótopo de Silicio 29
<b>60-F<sub>254</sub></b>	Malla 60 con revelador UV para 254 nm
<b>Å</b>	Angström
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	Óxido de aluminio
<b>BET</b>	Brunauer-Emmett-Teller
<b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></b>	Radical fenilo
<b>C<sub>7</sub>H<sub>8</sub></b>	Radical toliilo
<b>CaO</b>	Óxido de calcio
<b>cm<sup>3</sup> g<sup>-1</sup></b>	Centímetros cúbicos por gramos a la menos uno
<b>DTA</b>	Análisis Térmico Diferencial
<b>EIMS</b>	Electron Impact Mass Spectrometry (siglas en Inglés para espectrometría de masas por impacto electrónico)
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	Óxido férrico
<b>h</b>	Hora(s)
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Agua
<b>H<sub>0</sub></b>	Función de acidez de Hammett
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>IR-Py</b>	Infrarrojo – técnica de piridina
<b>K<sub>2</sub>O</b>	Óxido de potasio
<b>m/z</b>	Relación de masa a carga
<b>M<sup>+</sup></b>	Ion molecular
<b>m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup></b>	Metros cuadrados por gramos a la menos uno
<b>MAS</b>	Magic Angle Spin (siglas en Inglés para giro con ángulo mágico)
<b>Me</b>	Metilo

<b>Me<sub>2</sub>CO</b>	Acetona
<b>mg</b>	Miligramos
<b>MgO</b>	Óxido de magnesio
<b>mL</b>	Militros
<b>mm</b>	Milímetros
<b>mmol</b>	Milimol
<b>mp</b>	Melting point (siglas en Inglés para punto de fusión)
<b>nm</b>	Nanómetros
<b>NMR</b>	Nuclear Magnetic Resonance (siglas en Inglés para resonancia magnética nuclear)
<b>O</b>	Oxígeno
<b>o-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	Radical o-clorofenilo
<b>PNMR</b>	Proton Nuclear Magnetic Resonance (siglas en Inglés para resonancia magnética nuclear de protón)
<b>R</b>	Radical
<b>S</b>	Azufre
<b>SEM</b>	Scanning Electron Microscopy (siglas en Inglés para microscopía de barrido electrónico)
<b>SiO<sub>2</sub></b>	Óxido de silicio
<b>TAFF</b>	Tonsil Actisil FF
<b>TG</b>	Termogravimétrico
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TiO<sub>2</sub></b>	Óxido de titanio
<b>tlc</b>	Thin layer chromatography (siglas en Inglés para cromatografía en capa fina)
<b>US\$</b>	Dólares americanos
<b>UV</b>	Ultra violeta
<b>X</b>	Oxígeno o azufre
<b>α-Naf</b>	Radical α-naftilo

# INTRODUCCIÓN

# I N T R O D U C C I Ó N

En nuestra sociedad, se han llevado a cabo evoluciones que han repercutido en el desarrollo de las áreas que la conforman; en forma particular, se puede mencionar la formación de profesionistas en Instituciones de Educación Superior, que, para favorecer la eficiencia terminal de sus egresados, sin detrimento de la calidad, continuamente modifican de manera apropiada los mecanismos requeridos para la adquisición de un Título Profesional.

La Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, no es la excepción; siendo una institución en donde se realiza investigación, la divulgación de los resultados correspondientes es un compromiso inminente. En consecuencia de lo anterior y como complemento por la gran participación de alumnos en el desarrollo experimental de los diversos trabajos de investigación, se creó la opción de titulación denominada **"Titulación por Publicación y Examen Oral"**.

*A favor de este tipo de opción, está la conveniencia de aprovechar el arbitraje riguroso realizado por las instancias de alguna revista nacional o internacional, avalando la calidad de un trabajo que se presenta para su publicación.*

En vinculación con lo antes mencionado, en este documento se presenta el artículo **"Contribution to the Biginelli reaction, using a bentonitic clay as the catalyst and a solventless procedure"**, aceptado en Diciembre del 2001, para su publicación en la *Revista de la Sociedad Química de México*, esto para que el pasante de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, Roberto Carlos Osnaya Morales, pueda optar por el título correspondiente.

La manera como se conforma este documento, es enlistada a continuación:

- Copia del texto original.
- Traducción del artículo al idioma Español.
- Finalmente se proporcionan las conclusiones correspondientes del trabajo.

Respecto al artículo, en él, se informa del empleo del Tonsil Actisil FF (una arcilla bentonítica), como catalizador para la obtención de una serie de dihidropirimidinonas (tionas) (DHPM's) utilizando irradiación infrarroja como fuente de energía; lo cual, a pesar de más de cien años de estudio de este tipo de entidades, no se ha dado a conocer en la literatura. Es importante, mencionar que algunas DHPM's son moléculas ampliamente utilizadas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, la arritmia cardíaca y la angina, actuando como moduladores de canales de calcio. Igualmente, suelen tener actividad contra virus y bacterias, actuar como agentes antitumorales, presentar actividad anticarcinogénica y antiinflamatoria, además de emplearse como analgésicos e inhibidores de la agregación plaquetaria en sangre.



**ARTÍCULO  
ORIGINAL**

de la SOCIEDAD  
QUÍMICA  
de MÉXICO

(Rev. Soc. Quím. Méx.)



ISSN 0543-7693

Vol. 45, Núm. 4, octubre-diciembre del 2001

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

REVISTA de la SOCIEDAD  
**QUÍMICA**  
 de MÉXICO

CONTENIDO

Investigación

La paradoja de Gibbs  
*Leopoldo García-Calín Scherer\**  
 145-148

Relación lineal de energías libres en la fragmentación de 1,3-dinitroas  
*Luis Velasco Ibarra, René Miranda Rosalucha,\* José Guadalupe García  
 Estrada, Gabriel Arturo Arroyo Razo, Otilio Aguero Cortés*  
 149-151

Síntesis y caracterización espectroscópica  
 de N-(2-hidroxibencil)- $\alpha$ -armonocidúas  
*Huamán Beltrán, Arturo Alvarez, Luis S. Zamudio Rivera  
 Teresa Mancilla, Rosa Santillán y Humberto Farján\**  
 152-158

Inhibition of Phosphotriesterase  
 by Malononitril Serineprotease Inhibitors  
*David Vergés, Nicholas H. Fisher,\* and Elizabeth Tomachon*  
 159-162

Diastereoselective hydrogenation of  $\beta$ -keto sulfonides derived  
 from amino acids. A new enay to manipulate  
 $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -amino acid derivatives  
*Benjamín Orosa,\* Angélica Hernández Leteiza Quiñero  
 Rubén Sánchez-Olivero, Francisco Toste and José L. García Ruano*  
 163-166

Mechanism of reaction induced degradation  
 of bisphenol A polycarbonate  
*Rafael Navarro-Castillo and Rosalva Alor\**  
 167-171

Hindered Rotation in  $\alpha$ -Cyanomethylated Indole Derivatives  
*Martha S. Morales Ruiz, Norma F. Santos Sánchez  
 and Pedro Joseph Nettekoven\**  
 172-176

Highly Diastereoselective Addition of a Racemic  $\beta$ -Alanine  
 Enamide Derivative to 1,3-Dicarbonyls  
*Jaime E. Rodríguez,\* Ana Lidia Hernández and Eusebio Jurjón\**  
 177-182

Estudio de ciertas reacciones en el índice de H. P. Schultz  
 Uso de hidrutarburas saturadas como modelo  
*C. Carreras†*  
 183-188

(14) Baccariborones A and B, Novel 1,3-Bis-Benzo[*b*]phosphindolyl  
 Acetone Alkaloids from *Baccara arborea*  
*Antón Jalón and Guillermo Delgado\**  
 189-194

Indoles adicionales de la planta medicinal *Asymbia* mexicana  
 y su actividad hepatocáncer y antitumorígena  
*Mariana Mejías, María Leticia González-Romero  
 Silvia Márquez y Laura Álvarez\**  
 195-199

Aplicaciones de la medición precisa de constantes de acoplamiento  
 en resonancia magnética nuclear  
*Jana Borogović-Radoš, Marina Isabel Chávez  
 y Federico del Río-Parraño\**  
 200-205

Contribución to the Egeffell Reaction, using a Bentonitic Clay  
 as Catalyst and a Substrate Procedure  
*Mamuri Saldaña, Roberto Olvera, Laura Gómez, Gabriel Arroyo,  
 Francisco Delgado and René Miranda\**  
 206-207

Comportamiento de *N*-Sulfonil acrilamidas  
 como dienófilos quílicas  
*José Luis García Ruano\* y María M. Zarzosa Albo*  
 208-213

Síntesis y estudio estructural por RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$   
 de la N-[4-(2-ciano-2H-1-benzoxepin-3-carboniloxi)  
 etil]benzimidazol]-*N'*-ciclohexilurea y de la N-[4-(2-4-  
 oxobenzoxazolidinil)-2-cianoetil]-*N'*-ciclohexilurea  
*Miguel A. Lapanza, Joaquín Tamayo, Rosa I. Padilla-Morales  
 y Francisco J. Martínez-Morales\**  
 214-217

Revisión

Enthalpic and Entropic Contributions to the Configurational Free Energy  
 Differences in Monosubstituted Cyclohexanes  
*Enrico Jurjón\* and César Melián-Aguiló*  
 218-224

Comentarios

24<sup>o</sup> Simposio Internacional sobre Química de Productos Naturales  
*Pedro Joseph Nettekoven*  
 225

La Revista de la Sociedad Química de México se encuentra indexada en Chemical Abstracts, Biochemistry Information Service, Chemicals Zentralblatt, Sumario Actual de Revistas (España), Russian Institute of Scientific and Technical Information. Includa en el Índice de Revistas Mexicanas de Investigación Científica y Tecnológica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Las instrucciones para los autores aparecen publicadas en el número 1 de cada volumen.

\*En los artículos con más de un autor, el asterisco indica a quién debe dirigirse la correspondencia.

El costo de la suscripción anual es de \$325.00 para la República Mexicana.

Se distribuye gratuitamente entre los socios de la Sociedad Química de México.

Investigación

Contribution to the Biginelli Reaction, using a Bentonitic Clay as Catalyst and a Solventless Procedure

Manuel Salmón,<sup>1</sup> Roberto Osnaya,<sup>2</sup> Laura Gómez,<sup>2</sup> Gabriel Arroyo,<sup>2</sup> Francisco Delgado<sup>3</sup> and René Miranda\*<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México 04510, D.F.

<sup>2</sup> Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Primero de Mayo s/n, Cuautitlán Izcalli, Estado de México 54740, México, E-mail: murruv@latrimail.com

<sup>3</sup> Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación Carpio y Plan de Ayala, Casco de Santo Tomás, México 11340, D.F.

Recibido el 19 de octubre del 2001, aceptado el 21 de diciembre del 2001

This work is dedicated to Dr. Fernando Walls Armijo

**Abstract.** The reaction of a set of five aldehydes, ethyl acetoacetate and urea or thiourea (Biginelli reaction) has been performed over a bentonitic clay as the catalyst, under solventless conditions using infrared irradiation as the energy source, obtaining the corresponding dihydropyrimidones.

**Keywords:** Biginelli esters, green chemistry, tonal, bentonitic clay

**Resumen.** Se realizó la reacción entre una serie de cinco aldehídos, con acetoacetato de etilo y urea o tioúrea (reacción de Biginelli) empleando una arcilla bentonítica como catalizador en ausencia de disolvente y utilizando irradiación infrarroja como fuente de energía, obteniéndose las correspondientes dihidropirimidonas.

**Palabras clave:** Ésteres de Biginelli, tonal, arcilla bentonítica

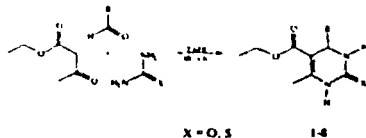
Introduction

Some of the main objectives of green chemistry is to carry out reactions under solventless conditions with natural heterogeneous catalysts in order to be innocuous to the environment [1]. Complementary, it is worth mentioning that an ideal synthesis has been established as one in which a target molecule is produced in one step quantitatively, from available and inexpensive starting compounds, in an environmentally acceptable process [2].

Since the revision of fundamental synthetic reactions under heterogeneous catalysis represents the principal subject of continuous investigation of our research group [3], we now examine the Biginelli reaction with clay catalysis. The Biginelli reaction [4], described more than a hundred years ago and reviewed by Kappe [5], consists of the one-pot condensation of  $\beta$ -dicarbonyl compounds with aldehydes and ureas or thioureas affording dihydropyrimidine moieties (Scheme 1), some of them showing important pharmacological properties (i.e. calcium channel blockers, anti-hypertensive agents,  $\alpha_1$ -antagonists) [6]. The reaction is commonly performed in EtOH or THF under strong protic acid catalysis and combinations of Lewis acids with transition metal salts have

been also used, in addition, a polyphosphate ester was recently employed improving the yield of the process [7].

Related to our research program [8-9] on the use of TAEF, a commercial bentonitic clay [10] as a Lewis catalyst, we wish to notify that the aim of this paper is to report the corresponding results in order to obtain a set of dihydropyrimidones (DHPMs) (1-8) promoted by TAEF, under solventless conditions, using infrared irradiation as the energy source [11]. Moreover a contribution to green chemistry is offered since this new method is environmentally benign as well as economically feasible [10].



Scheme 1

Table I. TAFF-promoter of Biginelli esters, under IR radiation

R/X	Entry	Yield (%) <sup>a</sup>	EIMS m/z (%)	
			M <sup>b</sup>	[M-R] <sup>c</sup>
Me/S	1	45	214 (63)	199 (100)
Me/O	2	60	198 (70)	183 (100)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /O	3	55	260 (75)	183 (100)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /S	4	45	276 (73)	199 (100)
n-NaF/O	5	50	310 (72)	183 (53)
C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> /O	6	50	274 (45)	183 (100)
$\alpha$ -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /O	7	60	294 (22)	183 (100)
$\alpha$ -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /S	8	50	310 (75)	199 (100)

<sup>a</sup> These products have been previously reported [3].

<sup>b</sup> After purification by column chromatography and/or recrystallization.

## Discussion

In Table I have been summarized the experiments performed by this new method to prepare the DHPMs 1-8. These compounds were obtained with acceptable yields in an adequate reaction time [12].

This novel technique offers a clean and easy method for the preparation of the target molecules. The reaction provided additional advantages such as an easy work-up and is carried out in absence of solvent. However, most reactions described in the Table showed no further progress after 4 h, as evidenced by TLC.

Our results also demonstrate that infrared irradiation can be used as a valuable means for activating organic compounds. To our knowledge, this is the first time that this energy source has been used for the promotion of this one-pot cyclocondensation. This environmental-friendly clay afforded a valuable alternative to promote a numerous efficient catalytic systems that have already been proposed for the achievement of DHPMs.

## Experimental section

All aldehydes are commercially available (Aldrich Chemical Co.) and were employed without further purification. The reactions were monitored by TLC (*n*-hexane-AcOEt, 7:3) performed on percolated (0.25 mm) Merck silica-gel 60-F<sub>254</sub> aluminum sheets, the product visualization was done using a 254 nm UV lamp. Melting points are uncorrected and were determined on a Fisher-Johns apparatus. The EIMS were determined on a JEOL JMS-SX 102 instrument.

General procedure for the preparation of 1-8. A mixture of aldehyde, urea and ethyl acetoacetate (8.226 mmol) was mixed with 500 mg of TAFF, and placed in a round bottomed flask (50 mL) equipped with a condenser, then it was irradiated by means of an infrared lamp and monitored by TLC during 4 h. After cooling, the product was extracted with Me<sub>2</sub>CO (20 mL) and the solvent evaporated under vacuum. The solid obtained was chromatographed (*n*-hexane-AcOEt, 7:3) and/or recrystallized from EtOH, affording 1-8.

## Acknowledgements

René Miranda and Gabriel Arroyo to DGAPA-UNAM grant PA/P111-IN215598 for financial support. Ms. Eva Hernández Godínez for technical assistance.

## References and notes

- Anastas P.T., Williamson T.C. *Green Chemistry. Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford University Press, 1998.
- Wender, P.A.; Handy, S.L.; Wright, D.L. *Chem Ind (London)*, 1997, 765-769.
- Miranda, R.; Osuna, R.; Garduño, R.; Delgado, F.; Alvarez, C.; Salmón, M. *Synth Commun* 2001, 31, 1587-1597, and references therein.
- Biginelli, P. *Gazz Chim Ital*, 1903, 23, 360-416.
- a) Kappe, C.O. *Tetrahedron*, 1993, 49, 6937-6963. b) Kappe, C.O. *Molecules*, 1998, 3, 1-20.
- Atwal, K.S.; Rovinsky, G.O.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J. *J Org Chem*, 1989, 54, 5898-5907. Kappe, C.O.; Fabian, W.M.F.; Semones, M.A. *Tetrahedron*, 1997, 53, 2803-2816.
- a) Hu, F.H.; Sudler, D.R.; Dolling, U.-H. *J Org Chem*, 1998, 63, 3454-3457. b) Kappe, C.O.; Falsone, S.F. *Synlett*, 1998, 718-720.
- Miranda, R.; Escobar, J.; Delgado, F.; Salmón, M.; Cabrera, A. *J Mol Catal* 1999, 150, 299-305.
- Obador, E.; Castro, M.; Tamara, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. *Synth Commun* 1998, 28, 4649-4663.
- Tonsil Actual FF (TAFF), a commercial Mexican bentonitic clay, is easily available from Tonsil Mexicana S.A. de C.V. Mexico City, Mexico at US \$130/kg. Examined with X-ray fluorescence, this clay proved to have the following composition (in percent): SiO<sub>2</sub>, 74.5; Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 9.1; MgO, 0.4; Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 1.3; CaO, 4.0; K<sub>2</sub>O, 0.4; TiO<sub>2</sub>, 0.4; H<sub>2</sub>O, 9.7. When X-ray diffractograms were run, the lamellar 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 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> and the pore volumes and average pore diameter were 32.04 × 10<sup>-2</sup> cm<sup>3</sup> g<sup>-1</sup> and 77.8 Å, respectively. It is worth mentioning that a detailed characterization of the clay (<sup>29</sup>Si and <sup>27</sup>Al MAS-NMR, SEM, IR, Py, DTA, and TG, H<sub>2</sub>) is under review. Miranda, R.; Ríos, H.; Salmón, M.; Cogordan, J.A.; Castro, M.; Delgado, F. *J Appl Catal* 2001.
- Alcérrega, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamara, J.; Delgado, F. *Synth Commun* 2000, 30, 1295-1301.
- The products 1-8, were identified by physical and spectral correlation with literature reports (mp, <sup>1</sup>H-NMR and EIMS) for example, all the molecular ions (Table) are in agreement with the structure of a Biginelli ester as well as the very intensive fragment [M-R].

TESIS CON  
FALLA DEL ORIGEN

# TRADUCCIÓN DEL ARTÍCULO

# CONTRIBUCIÓN A LA REACCIÓN DE BIGINELLI, EMPLEANDO UNA ARCILLA BENTONÍTICA COMO CATALIZADOR, PROCEDIMIENTO EN AUSENCIA DE DISOLVENTE.

Manuel Salmón<sup>1</sup>, Roberto Osnaya<sup>2</sup>, Laura Gomez<sup>2</sup>, Gabriel Arroyo<sup>2</sup>,  
Francisco Delgado<sup>3</sup> y René Miranda<sup>\*2</sup>.

- <sup>1</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México DF., CP 04510.
- <sup>2</sup> Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Primero de Mayo s/n, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México, CP 54740.
- <sup>3</sup> Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación Carpio y Plan de Ayala, Casco de Santo Tomás, México DF., CP 11340.

Recibido el 19 de Octubre del 2001

*Este trabajo está dedicado al Dr. Fernando Walls Armijo.*

**Resumen.** Se realizó la reacción entre una serie de cinco aldehídos, con acetoacetato de etilo y urea o tiourea (reacción de Biginelli) empleando TAFF, una arcilla bentonítica como catalizador en ausencia de disolvente y utilizando irradiación infrarroja como fuente de energía, obteniéndose las correspondientes dihidropirimidinonas.

**Palabras clave:** Ésteres de Biginelli, Tonsil, arcilla bentonítica, química verde.

**Abstract.** The reaction of a set of five aldehydes, ethyl acetoacetate and urea or thiourea (Biginelli reaction) has been performed over a bentonitic clay as the catalyst, under solventless conditions using infrared irradiation as the energy source, obtaining the corresponding dihydropyrimidinones.

**Key words:** Biginelli esthers, Tonsil, bentonitic clay, green chemistry.

---

\* Autor para correspondencia, e-elec [mirray@latunmail.com](mailto:mirray@latunmail.com) o [garroyo@servidor.unam.mx](mailto:garroyo@servidor.unam.mx)  
Tel-Fax 56 23 20 56.

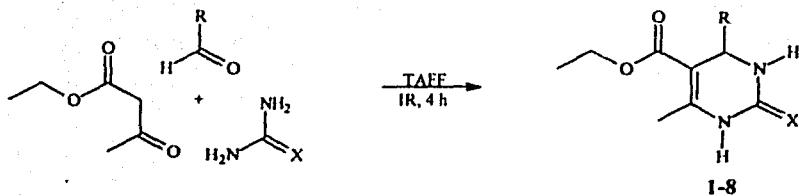
## Introducción

Uno de los objetivos principales de la química verde es realizar reacciones en ausencia de disolventes y emplear catalizadores de origen natural, particularmente, por ser inofensivos al medio ambiente [1]. Es importante mencionar que una síntesis ideal, se define como aquella en la que una molécula objetivo, se obtiene en un solo paso de manera cuantitativa, empleando reactivos disponibles y baratos, lo anterior mediante procesos ambientalmente adecuados [2].

Por otro lado, el estudio de reacciones con aplicación sintética, principalmente del tipo de la catálisis heterogénea, representa el tema principal de investigación de nuestro grupo de trabajo [3]; así en esta ocasión, hemos examinado la reacción de Biginelli catalizada por una arcilla (Esquema 1). Esta reacción fue descrita hace más de cien años [4], además a sido revisada por Kappe [5], y consiste en la condensación en un solo paso de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos, aldehidos y urea o tiourea para formar dihidropirimidonas, algunas de las cuales presentan características farmacológicas importantes (bloqueadores del canal del calcio, agentes anti-hipertensivos,  $\alpha_1$ -antagonistas) [6]. La reacción se realiza comúnmente en EtOH o THF, mediante una catálisis fuerte con ácidos próticos, y también se ha utilizado la combinación de ácidos de Lewis con sales de metales de transición; recientemente fue empleado un polifosfato resultando un incremento del correspondiente rendimiento de la reacción [7].

En relación a nuestro programa de investigación [8-9], que implica el uso de TAFF [10], como catalizador de Lewis, en esta ocasión deseamos dar a conocer los resultados correspondientes en la obtención de dihidropirimidinonas (DHPMs) (1-8) en ausencia de disolvente utilizando irradiación infrarroja como fuente de energía [11]. Asimismo, se desea resaltar que se generó una contribución a la química verde mediante este método nuevo, puesto que ambientalmente es benigno, además de ser económicamente factible [10].





**Tabla 1.** Ésteres de Biginelli promovidos por TAFF, empleando irradiación infrarroja.

R / X	DHPM <sup>a</sup>	Rendimiento (%) <sup>b</sup>	EMIE m/z (%)	
			M <sup>++</sup>	[M-R] <sup>+</sup>
Me / S	1	45	214 (63)	199 (100)
Me / O	2	60	198 (70)	183 (100)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> / O	3	55	260 (75)	183 (100)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> / S	4	45	276 (73)	199 (100)
α-Naf / O	5	50	310 (72)	183 (53)
C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> / O	6	50	274 (45)	183 (100)
o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> / O	7	60	294 (22)	183 (100)
o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> / S	8	50	310 (75)	199 (100)

<sup>a</sup> Estos productos ya han sido previamente informados [5]; <sup>b</sup> después de purificar por cromatografía en columna y/o recrystalización.

ESTA TESIS NO PUEDE  
DE LA BIBLIOTECA

## Discusión

En la Tabla 1, se han resumido los datos correspondientes a los experimentos realizados, empleando este método nuevo, para obtener una serie de ocho DHPM's, 1-8. Las moléculas objetivo fueron obtenidas con rendimientos y tiempo de reacción adecuados [12].

Esta opción nueva, implica un método fácil y limpio para la preparación de 1-8. En la reacción resaltan ventajas adicionales como: facilidad en el trabajo, y en especial el hecho de no utilizar disolvente. La mayoría de las reacciones descritas en la Tabla no presentaron avance alguno después de 4 horas, lo cual fue evidenciado por la *ccf*.

Los resultados, también demuestran que la irradiación infrarroja se puede utilizar como medio para incrementar la reactividad o facilitar la reacción entre compuestos orgánicos. Además, es apropiado mencionar, que hasta donde es de nuestro conocimiento, ésta es la primera vez que se utiliza el infrarrojo como fuente de energía, para la promoción de la ciclocondensación. Por otra parte, es necesario resaltar que dado el origen natural del catalizador, éste es favorable al medio ambiente y por ende ofrece una alternativa valiosa a los numerosos métodos catalíticos eficientes, que se han propuesto para la obtención de las DHPM's.

## Sección Experimental.

Todos los aldehídos son comercialmente disponibles (Aldrich Chemical Co.) y fueron empleados sin purificación adicional. El avance de las reacciones se determinó por *ccf* (7:3, *n*-hexano-AcOEt) empleando placas de gel de sílice 60-F<sub>254</sub> Merck (0.25 mm), usando como revelador luz UV a 254 nm. Los puntos de fusión, que no fueron corregidos, se determinaron en un aparato de Fisher-Johns. Los estudios de EMIE fueron realizados en un espectrómetro de masas JEOL JMS-SX 102.

**Procedimiento general para obtener 1-8.** En un matraz de bola (50 mL) equipado con un condensador, se colocó una mezcla de un aldehído (8.226 mmol), urea o tiourea (8.226 mmol) y acetoacetato de etilo (8.226 mmol); posteriormente se adicionaron 500 mg de TAFF. Inmediatamente después el matraz fue irradiado por medio de una lámpara de infrarrojo, siguiéndose el desarrollo de la reacción mediante *ccf* durante 4 h. Acto seguido se dejó enfriar la mezcla, se realizó una extracción con Me<sub>2</sub>CO (20 mL), y se eliminó el disolvente a presión reducida. Finalmente, el compuesto obtenido fue purificado por cromatografía en columna (7:3, *n*-hexano-AcOEt) y/o recristalizado con EtOH, obteniéndose así, la serie de DHPM's, 1-8.

### Agradecimientos

René Miranda y Gabriel Arroyo agradecen a la DGAPA-UNAM, por financiar el proyecto PAPIIT-IN215598, y a la M en C Éva Hernández Godínez por su apoyo técnico.

### Referencias y notas

1. Anastas P.T.; Williamson T.C. *Green Chemistry. Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford University Press, 1998.
2. Wender, P.A.; Handy, S.L.; Wright, D.L. *Chem. Ind. (London)*, 1997, 765-769.
3. Miranda, R.; Osnaya, R.; Garduño, R.; Delgado, F.; Álvarez, C.; Salmón, M. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1587-1597, y referencias incluidas.
4. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* 1893, 23, 360-416
5. a) Kappe, C.O. *Tetrahedron*, 1993, 49, 6937-6963. b) Kappe, C.O. *Molecules*, 1998, 3, 1-9.
6. Atwal, K.S.; Rovnyak, G.O.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5898-5907; Kappe, C.O.; Fabian, W.M.F.; Semones, M.A. *Tetrahedron*, 1997, 53, 2803-2816.
7. a) Hu, E.H.; Sidler, D.R.; Dolling, U.-H. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 3454-3457; b) Kappe, C.O.; Falsone, S.F. *Synlett*, 1998, 718-720.
8. Miranda, R.; Escobar, J.; Delgado, F.; Salmón, M.; Cabrera, A. *J. Mol. Cat. A: Chemical*, 1999, 150, 299-305.
9. Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. *Synth. Commun.* 1998, 28, 4649-4663.

10. El Tonsil Actisil FF (TAFF), es una arcilla bentonítica mexicana, comercialmente está disponible en Tonsil Mexicana S. A. de C. V. Ciudad de México, México a un costo de US \$ 1.30/kg. El material ha sido examinado por fluorescencia de rayos X, la arcilla tiene la siguiente composición (en por ciento): SiO<sub>2</sub>, 74.5; Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 9.3; MgO, 0.4; Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 1.3; CaO, 4.0; K<sub>2</sub>O, 0.4; TiO<sub>2</sub>, 0.4; H<sub>2</sub>O, 9.7. Después de determinar varios termodifractogramas de rayos X, se comprobó la presencia de una estructura laminar, la cual es inestable sobre los 150 °C; complementariamente se encontró que el cuarzo y la cristobalita son dos minerales importantes en la composición de la arcilla. Además, mediante el correspondiente análisis de BET se determinó que el área superficial es de 198.718 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>, y que tanto el volumen como el diámetro medio del poro son de 32.04 x 10<sup>-3</sup> cm<sup>3</sup>g<sup>-1</sup> y 77.8 Å, respectivamente. Cabe mencionar, que se encuentra bajo revisión una caracterización detallada de la arcilla (<sup>29</sup>Si y <sup>27</sup>Al RMN-MAS, SEM, IR-Py, DTA, y TG, Ho). Miranda, R.; Rios, H.; Salmón, M.; Cogordán, J.A.; Castro, M. y Delgado, F. *J. Appl. Cat.* 2001.
11. Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* 2000, 30, 1295-1301.
12. Los productos 1-8, fueron identificados por correlación física y espectroscópica con los datos presentados en la literatura (pf, RMN <sup>1</sup>H y EMIE): por ejemplo, todos los iones moleculares (Tabla) están de acuerdo con la estructura del éster de Biginelli así como el fragmento más intenso [M-R]<sup>+</sup>.

# CONCLUSIONES

## C O N C L U S I O N E S

- ◆ Se participó en forma satisfactoria, en el trabajo aquí presentado mediante la obtención, separación y purificación de los productos obtenidos.
- ◆ El estudio realizado para obtener las DHPM's (1-8), está acorde a la filosofía de la química verde, ya que en la obtención de este tipo de moléculas no se emplea disolvente y se utiliza un catalizador, que al desecharse no impacta negativamente al ecosistema.
- ◆ En general, durante la obtención de las DHPM's no se detectaron subproductos; sin embargo, en uno de los múltiples experimentos realizados se detectó la presencia de un producto de reacción; por lo que se sugiere un trabajo posterior, para estudiar la promoción del correspondiente subproducto.
- ◆ Asimismo, es conveniente resaltar que el procedimiento experimental aquí descrito que contempla el empleo de irradiación infrarroja como fuente de energía en sinergismo con una arcilla bentonítica como catalizador ácido de Lewis, para la obtención de las DHPM's, no se ha publicado en la literatura.