



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**“OBTENCIÓN DE TRES ÉSTERES DE MELDRUM,
DERIVADOS DEL ÁCIDO BORÓNICO, EMPLEANDO
IRRADIACIÓN DE MICROONDAS”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A
RITA ABEJA CRUZ

Asesores: cDr. JOEL OMAR MARTÍNEZ.

Dr. RENÉ MIRANDA RUVALCABA.

Cuautitlán Izcalli, Estado de México 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE

EXAMENES PROFESIONALES
ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

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

"Obtención de tres Esteres de Meldrum, derivados del ácido borónico,
empleando irradiación de microondas".

que presenta la pasante: Rita Abeja Cruz
con número de cuenta: 30206027-8 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 1 de Septiembre de 2010.

PRESIDENTE	<u>Dr. René Miranda Ruvalcaba</u>	
VOCAL	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. Guillermo Penieres Carrillo</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFI. Ma. Guadalupe Koizumi Castro</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MC. Bernardo Francisco Torres</u>	

*Se agradece al **CONSEJO MEXIQUENSE DE CIENCIA Y TECNOLOGIA** por el apoyo brindado para la realización de esta tesis mediante el Programa Becas Tesis de Licenciatura COMECYT 2010.*

Este trabajo se realizó en el Laboratorio L-122 de la sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas bajo la dirección del Dr. René Miranda Ruvalcaba y del M. en C. Joel Omar Martínez.

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

A MI MADRE

En tu memoria por el ejemplo y la educación que me brindaste, por que se que aun estas conmigo.

A MIS TIAS

Con cariño, respeto y amor, a ustedes que hicieron posible gracias a su apoyo, seguir con fuerza y empeño el camino correcto y cerrar este ciclo de mi vida profesional.

Este es el fruto de su trabajo, ahorro y sacrificio. Gracias por el amor y la confianza que me han dado.

A MIS HERMANOS

Por su particular apoyo que me motivo en los momentos más difíciles de este trayecto. Por todo lo que hemos vivido y compartido, que nos ha llevado a los que somos ahora.

A MI ABUELITA Y PRIMOS

Por enseñarme que todo lo que desee conseguir en mi vida será a base de esfuerzo y dedicación.

Gracias por los consejos y ejemplos que me dieron todo este tiempo.

A MIS AMIGOS

Fany, Miriam, Omar, Vida y Kari con quienes compartí muchos momentos inolvidables que nos permitieron conocernos y convivir verdaderamente como amigos, gracias por estos años los cuales estuvieron llenos de buenos momentos los cuales recordare siempre.

A JOEL

Por tu ayuda en la realización de este trabajo, pero sobretodo por tu amistad, comprensión y paciencia. Gracias por orientarme cuando olvide por donde ir.

AL Dr. RENÉ

Por el apoyo que me brindo para poder realizar esta tesis.

A LOS MIEMBROS DEL JURADO

Por su tiempo y su trabajo en la revisión de esta tesis.

A LA FESC-UNAM

Por haber brindado mi formación como profesional y por todas las satisfacciones que obtuve en mí paso por ella.

☪ **ÍNDICE**

	Pág.
☪ Abreviaturas	i
☪ Lista de esquemas	iv
☪ Lista de figuras	v
☪ Lista de tablas	vi
☪ Lista de espectros	vii
1. Introducción	1
2. Antecedentes	5
☪ Hipertensión	6
☪ Canales de calcio	9
☪ Antagonistas de los canales de calcio	11
☪ Derivados del ácido de Meldrum	13
☪ Ácido borónico	15
☪ Química Verde	16
☪ Fuentes alternas de activación	20
☪ Técnicas no convencionales	21
◆ Ultrasonido	21
◆ Infrarrojo	22
◆ Microondas	23
3. Hipótesis	28
4. Objetivos	30
5. Metodología	32
6. Resultados	35
7. Discusión de resultados	50
8. Conclusiones	62
9. Referencias	65
10. Apéndices	69
☪ Apéndice 1: Preparación del ácido de Meldrum	70
☪ Apéndice 2: Resonancia magnética nuclear	72
☪ Apéndice 3: Espectrometría de masas	91
☪ Apéndice 4: Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo	98

◆ *Abreviaturas*

δ	Desplazamiento químico
λ	Longitud de onda
(ar %)	Porcentaje de abundancia relativa
°C	Grados centígrados
°K	Grados Kelvin
ACa	Antagonistas del calcio
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcONH ₄	Acetato de amonio
ACS	Sociedad Americana de Química (<i>American Chemical Society</i>)
ARA II	Antagonistas de la angiotensina II
BBs	Beta bloqueadores
BF ₃ •Et ₂ O	Etearato del trifluoruro de boro
BRA	Bloqueadores de la aldosterona ahorradores de potasio
Ca ²⁺	Ion calcio
<i>ccf</i>	Cromatografía de capa fina
DHP's	Dihidropiridinas
DHPD's	Dihidropiridinonas
DHPM's	Dihidropirimidinonas
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMSO- <i>d</i> ₆	Sulfóxido de dimetilo deuterado
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
EtOH	Etanol

eV	Electrónvoltios
h	Hora
HVA	Canales activados por alto voltaje
Hz	Hercios (<i>Hertz</i>)
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IR	Infrarrojo
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
KBr	Bromuro de potasio
kg	Kilogramo
kHz	Kilohercios (<i>Kilohertz</i>)
kW	Kilovatios (<i>Kilowatts</i>)
<i>m-</i>	Descriptor de regioisomería <i>meta</i>
M. O.	Microondas
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
M^+	Ion molecular
mg	Miligramo
MHz	Megahercios (<i>Megahertz</i>)
min.	Minutos
mL	Mililitros
μm	Picometros
mm Hg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimol
<i>o-</i>	Descriptor de regioisomería <i>orto</i>
O.M.S.	Organización Mundial de la Salud

<i>p</i> -	Descriptor de regioisomería <i>para</i>
PD	Presión diastólica
p. f.	Punto de fusión
pKa	Constante de acidez
ppm	Partes por millón
PS	Presión sistólica
RMN ¹¹ B	Resonancia magnética nuclear de boro 11
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
TBAB	Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrasonido
VGCC	Canales de calcio dependientes de voltaje
W	Vatios (<i>Watts</i>)

◆ *Lista de esquemas*

	Pág.
Esquema 1. Condensación del ácido Meldrum con acercamiento verde.	3
Esquema 2. Reacción general.	4
Esquema 3. Elucidación estructural correcta del ácido de Meldrum.	13
Esquema 4. Síntesis de DHPD's.	14
Esquema 5. Requerimientos estereoquímicos esenciales y no esenciales para las DHPD's.	14
Esquema 6. Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.	15
Esquema 7. Reacción promovida por irradiación de microondas.	26
Esquema 8. Reacción de formación de DHP's.	26
Esquema 9. Reacción de Suzuki con TBAB como aditivo.	27
Esquema 10. Formación de DHP's empleando EtOH como disolvente.	27
Esquema 11. Procedimiento experimental.	34
Esquema 12. Estructura de las DHPD's sintetizadas.	37
Esquema 13. Condensación de Knoevenagel.	51
Esquema 14. Formación de la enamina.	52
Esquema 15. Mecanismo de reacción para la obtención de DHPD's.	53

◆ *Lista de figuras*

	Pág.
Figura 1. Figura de un canal de calcio dependiente de voltaje.	11
Figura 2. Bloqueo de los canales de Ca^{2+} .	13
Figura 3. La química verde en la síntesis orgánica.	19
Figura 4. Longitudes de onda (λ) para las diferentes porciones del espectro de infrarrojo.	23
Figura 5. Espectro electromagnético.	24
Figura 6. Mecanismo de calentamiento de una sustancia en contacto con la radiación por energía térmica y por microondas.	24
Figura 7. Recibo de luz.	48
Figura 8 Enlace dativo formado entre boro y oxígeno.	57

◆ *Lista de tabla*

	Pág.
Tabla 1. Resultados de las 3,4-DHPD's-boradas.	4
Tabla 2. Fármacos empleados en el tratamiento de hipertensión arterial.	8
Tabla 3. Nomenclatura de los compuestos en estudio según la IUPAC.	36
Tabla 4. Resonancia magnética nuclear de ^1H para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.	38
Tabla 5. Resonancia magnética nuclear de ^1H para las DHPD's-boradas.	38
Tabla 6. Resonancia magnética nuclear de ^{13}C para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.	39
Tabla 7. Resonancia magnética nuclear de ^{13}C para las DHPD's-boradas.	40
Tabla 8. Resonancia magnética nuclear de ^{11}B para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.	41
Tabla 9. Resonancia magnética nuclear de ^{11}B para las DHPD's-boradas.	41
Tabla 10. Espectrometría de masas (IE, 70eV) para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.	43
Tabla 11. Espectrometría de masas (IE, 70eV) para las DHPD's-boradas.	44
Tabla 22. Espectrofotometría de IR (KBr) cm^{-1} para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.	45
Tabla 13. Espectrofotometría de IR (KBr) cm^{-1} para las DHPD's- boradas.	46
Tabla 14. Economía atómica y rendimiento general para DHPD's- boradas.	47
Tabla 15. Gasto energético (kWh) y consumo (\$) para la síntesis de las DHPD's-boradas.	49

◆ *Lista de espectros*

	Pág.
Espectro 1. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 1a , determinado a 200 MHz.	73
Espectro 2. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 1a , determinado a 50 MHz.	74
Espectro 3. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 1a , determinado a 96 MHz.	75
Espectro 4. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 1b , determinado a 200 MHz.	76
Espectro 5. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 1b , determinado a 50 MHz.	77
Espectro 6. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 1b , determinado a 96 MHz.	78
Espectro 7. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 1c , determinado a 200 MHz.	79
Espectro 8. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 1c , determinado a 50 MHz.	80
Espectro 9. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 1c , determinado a 96 MHz.	81
Espectro 10. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 5a , determinado a 200 MHz.	82
Espectro 11. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 5a , determinado a 50 MHz.	83
Espectro 12. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 5a , determinado a 96 MHz.	84
Espectro 13. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 5b , determinado a 200 MHz.	85
Espectro 14. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 5b , determinado a 50 MHz.	86
Espectro 15. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 5b , determinado a 96 MHz.	87
Espectro 16. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 5c , determinado a 200 MHz.	88
Espectro 17. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 5c , determinado a 50 MHz.	89
Espectro 18. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de 5c , determinado a 96 MHz.	90
Espectro 19. EMIE de 1a , potencial de ionización 70 eV.	92
Espectro 20. EMIE de 1b , potencial de ionización 70 eV.	93
Espectro 21. EMIE de 1c , potencial de ionización 70 eV.	94

Espectro 22. EMIE de 5a , potencial de ionización 70 eV.	95
Espectro 23. EMIE de 5b , potencial de ionización 70 eV.	96
Espectro 24. EMIE de 5c , potencial de ionización 70 eV.	97
Espectro 25. IR (KBr) de 1a	99
Espectro 26. IR (KBr) de 1b .	100
Espectro 27. IR (KBr) de 1c .	101
Espectro 28. IR (KBr) de 5a .	102
Espectro 29. IR (KBr) de 5b .	103
Espectro 30. IR (KBr) de 5c .	104



INTRODUCCIÓN

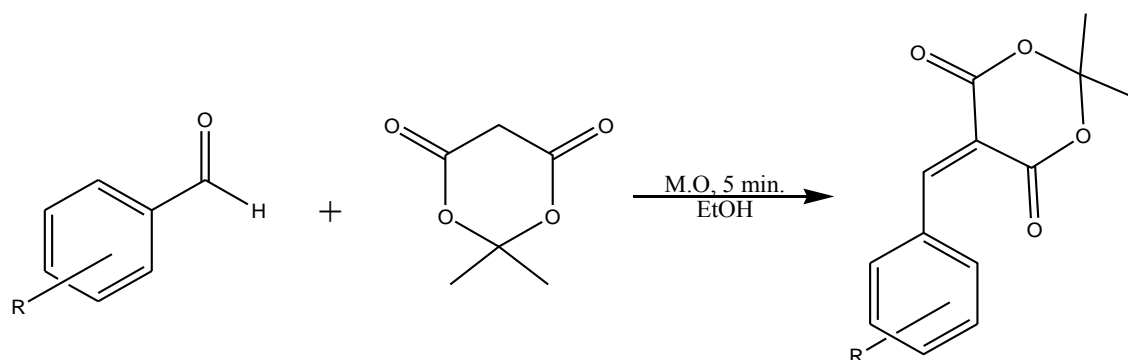
ॐ INTRODUCCIÓN

Los procesos químicos datan de tiempos muy antiguos y por siglos los químicos han estado intentando entender la naturaleza de los procesos y desarrollar, entre otros, métodos basados en la filosofía que la naturaleza puede proporcionar. La razón de esto puede atribuirse al hecho que varios compuestos químicos normalmente usados, tienen altos niveles de toxicidad y son hostiles al medio ambiente.¹

Al respecto, y de acuerdo con los principios desarrollados por Anastas y Warner (1998), la Química Verde se ocupa del diseño de productos o procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias peligrosas. Tales esfuerzos persiguen un fin, la sostenibilidad, para la cual la Química es el medio. Esto se puede lograr mediante el empleo de métodos no convencionales para el diseño, manufactura y transformación de los productos químicos, como lo es el uso de fuentes alternas de activación con respecto a la térmica.

La síntesis orgánica asistida por microondas se caracteriza por la espectacular aceleración que se observa en numerosas reacciones como consecuencia de una velocidad de calentamiento que a menudo no puede reproducirse por calefacción clásica. El efecto de la radiación de microondas en reacciones químicas es una combinación de efectos térmicos, por ejemplo, sobrecalentamiento, puntos calientes y calefacción selectiva, y de efectos no térmicos del campo altamente polarizante. Así, es posible obtener resultados no accesibles mediante calefacción convencional y/o modificaciones en la selectividad de una reacción.²

Como ejemplo del uso de la radiación de microondas, se pueden mencionar la reacción del ácido de Meldrum y sus análogos, los cuales presentan efectos interesantes en el sistema nervioso central, Esquema 1.³



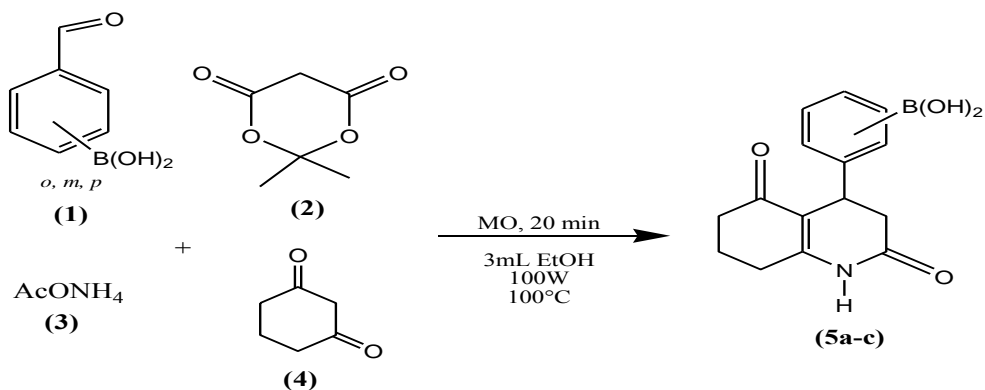
Esquema 1. Condensación del ácido Meldrum mediante un acercamiento verde.

El ácido de Meldrum es un ácido relativamente fuerte, el cual puede generar moléculas de la clase 3,4-dihidro-2(1*H*)-piridinonas (DHPD's), las cuales presentan una amplia variedad de propiedades biológicas, siendo una de ellas la de antagonista de calcio, los cuales disminuyen el calcio intracelular al inhibir, sobre todo, los canales lentos de las membranas provocando vasodilatación, lo que permite que sean usados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión, arritmias cardíacas o angina de pecho; dichas enfermedades ocupan la primera de diversas causas de mortalidad de toda la población mundial.

Para poder enfrentar esta situación tan cambiante es necesario contar con una nueva gama de medicamentos cardiovasculares que ayuden a resolver esta problemática. Estos medicamentos deben de ser eficaces y mejor tolerados que sus antecesores.⁴

Con base a lo anterior y con fundamento en los resultados obtenidos y aplicando el protocolo de la Química Verde, para obtener una serie de 3,4-DHPD's-boradas, en este trabajo se informa sobre la preparación de dichas moléculas utilizando como fuente de activación la irradiación de microondas.

Los resultados obtenidos durante la reacción para la preparación de las tres 3,4-DHPD's-boradas (**5a-c**), bajo las condiciones descritas en el Esquema 2, se muestran en la Tabla 1.



Esquema 2. Reacción general.

Tabla 1. Resultados de las 3,4-DHPD's-boradas.

Compuesto	Estado físico	Punto de Fusión (°C)	Rendimiento (%)
5 a	Sólido amorfo	222-226	78
5 b	Sólido amorfo	171-175	72
5 c	Sólido amorfo	167-172	85

Todos los productos fueron caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , así como por EMIE e IR.

Finalmente, se obtuvieron las diferentes 3,4-DHPD's-boradas, mediante un metodología que cumple con varios postulados de la Química Verde; por ende, surge este nuevo método como una alternativa para la síntesis de estos compuestos.

ANTECEDENTES

☪ ANTECEDENTES

Hipertensión.

La hipertensión arterial se puede definir como la elevación persistente y/o crónica de las presiones arteriales sistólica y diastólica. En algunos casos es un síntoma y en otros es una enfermedad que puede ser debida o asociada a múltiples entidades nosológicas distintas, convirtiéndose en el principal factor de riesgo cardiovascular, lo que puede llevar a que se desarrollen o faciliten nuevas enfermedades. La O.M.S. la define como "la elevación crónica de la presión sanguínea sistólica, diastólica o de ambas, en las arterias". Esta definición no tiene ningún valor si no se establece un límite de normalidad, que en realidad son unos valores arbitrarios que delimitan qué personas están en riesgo de presentar crisis cardiovasculares o deterioro de funciones orgánicas y qué pacientes se beneficiarían de tratamientos activos para controlarla. Según la O.M.S., se considera hipertensión: Estado 1 PD: 90-99 mm Hg, PS: 140-159 mm Hg, Estado 2 PD: 100-109 mm Hg, PS: 160-179 mm Hg y Estado 3 PD: > 110 mm Hg, PS: > 180 mm Hg.⁵

La presión arterial elevada constituye un signo clínico de una enfermedad específica y no es una entidad nosológica por sí misma. Es notoriamente menor durante la noche y es menor en mujeres que en varones. La hipertensión es un trastorno clínico importante porque conduce al desarrollo de alteraciones orgánicas en el corazón, el cerebro, el riñón y los vasos arteriales. La expulsión de la sangre hacia el sistema arterial debe hacerse contra una presión superior a la normal. En consecuencia, el corazón efectúa un trabajo adicional y por ello se hipertrofia. La hipertrofia puede llevar, eventualmente, a una insuficiencia miocárdica.⁶

*Factores asociados al desarrollo de hipertensión.*⁷⁻¹⁰ Dependiendo de los factores asociados a su desarrollo, la hipertensión puede clasificarse como esencial (primaria) y secundaria. Las primarias (esenciales) representan entre el 90-95% de los casos y son de etiología multifactorial; únicamente son secundarias el 5-10% de los casos.

Tratamiento de la hipertensión. Debido a que la presión arterial elevada en sí misma no produce síntomas, el reto principal es el diagnóstico etiológico. Este debe contemplarse como un factor de riesgo vascular y tratarse junto con los demás factores de riesgo: obesidad, hiperglucemia, tabaquismo, hiperlipemias, entre otros. Cualquier tratamiento es correcto si se comprueba su eficacia continuada con mínimos efectos secundarios, pero antes de prescribir la administración de fármacos, es recomendable aplicar medidas alternativas en las costumbres diarias, como:¹¹

1. Disminución ponderal
2. Limitación en el consumo de etanol
3. Practica del ejercicio físico
4. Reducción en la ingesta de sodio (sal)
5. Ingesta adecuada de potasio, calcio y magnesio
6. Erradicación del tabaquismo
7. Control del estrés

Además de estas medidas, en el tratamiento farmacológico se deben considerar tanto las cifras de presión arterial como la presencia de otros factores de riesgo, el daño a órganos blanco y las condiciones clínicas asociadas. Se sugiere iniciar el tratamiento farmacológico con monoterapia y debe ser individualizado, tomando en cuenta las indicaciones y contraindicaciones, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, las enfermedades concomitantes y el costo económico.⁷

Hoy se conocen múltiples fármacos empleados para el tratamiento de la hipertensión arterial, algunos de los cuales se muestran en Tabla 2.

Tabla 1. Fármacos empleados en el tratamiento de hipertensión arterial.⁸

Tipo de Fármaco		Medicamento	Dosis/mg/día	Frecuencia/día
Diuréticos tiazídicos		Clorotiazida	12.5-50	1-2
		Clortalidona	12.5-50	1
		Hidroclorotiazida	6.25-50	1
Diuréticos de asa		Bumetanida	0.5-2	2
		Furosemida	20-80	2
Agentes ahorradores de potasio		Amilorida	5-10	1-2
		Triamtereno	50-100	1-2
Bloqueadores de la aldosterona ahorradores de potasio (BRA), Beta bloqueadores (BBs)		Espironolactona	25-50	1
		Atenolol	25-200	1
		Metoprolol	50-200	1-2
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)		Captopril	12.5-100	2
		Enalapril	2.5-40	1-2
		Lisinopril	2.5-40	1
Antagonistas de la angiotensina II (ARA II)		Telmisartan	20-160	1
		Losartan	25-100	1-2
Antagonistas de calcio	No-dihidropiridina	Verapamilo	80-240	---
		Diltiacen	90-320	1-3
	Dihidropiridina	Nifedipino	30-60	---
		Amlodopino	5-10	1
		Lecardipino	5-20	---
		Lasidipino	1-4	---
Alfa 1 bloqueadores	Terazosina	1-20	1-2	
	Prazosina	2-8	2-3	
Vasodilatador directo		Hidralacina	25-100	2
De acción central		Metildopa	250-1000	2-4

Sin embargo, el presente trabajo se relaciona de manera muy importante a los fármacos antagonistas de los canales de calcio; los fármacos antagonistas de los canales de calcio son un conjunto de fármacos que disminuyen el calcio intracelular al inhibir, sobre todo, los canales lentos de las membranas. Este efecto en la fibra muscular lisa arteriolar provoca vasodilatación. Hay básicamente dos tipos de fármacos: los dihidropiridínicos y los No dihidropiridínicos;¹² pero primero se debe de considerar qué son los canales de calcio, así como su función para comprender de una mejor manera cómo actúan dichos fármacos.

Canales de calcio

El ion Ca^{2+} juega un importante papel en muchos procesos biológicos vitales para el organismo. Su presencia es indispensable para la coagulación de la sangre, el acoplamiento, estímulo y/o secreción de las glándulas exócrinas y endócrinas, la liberación de los neurotransmisores en el sistema nervioso, participando también en los procesos de exocitosis. En el tejido muscular el grado de relajación o contracción depende de la concentración intracelular de calcio; sin ion calcio no hay interacción entre la actina y la miosina y, por ende, no existe el proceso contráctil.

En el cuerpo humano el calcio tiene dos funciones independientes la una de la otra. Aproximadamente el 99 % del calcio total del cuerpo (alrededor de 1.2 Kg) se encuentra depositado en la matriz orgánica del esqueleto como las sales de fosfato mineral y brinda al hueso su estabilidad mecánica. En tanto, alrededor del 1 % del calcio en el cuerpo está disuelto en el plasma sanguíneo y en fluidos celulares, en donde lleva a cabo varias funciones importantes. Entre éstas podemos mencionar que el calcio participa como un mensajero para las glándulas endócrinas o como un ion eléctrico con carga positiva para la transmisión de señales a lo largo de las vías nerviosas y para la contracción muscular. Estas son funciones vitales, las cuales justifican que el organismo se proporcione, a sí mismo, un nivel constante de calcio en la sangre y niveles constantes para la concentración de calcio en las células. Cuando existe un aporte insuficiente de calcio en la alimentación, el nivel de calcio en la sangre es mantenido dentro de un rango normal a expensas de los depósitos de

calcio en el esqueleto. En otras palabras, el papel del calcio como mensajero y como activador de la transmisión de señales eléctricas adquiere prioridad sobre su función de soporte en el esqueleto. Los canales selectivos de Ca^{2+} se hallan repartidos de manera extensa, pero diferente, en los distintos tejidos como corazón, pulmones, vasos sanguíneos, útero, bronquios, corteza cerebral y otras regiones del encéfalo.

Las corrientes de los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) ¹³ se han clasificado basándose en sus propiedades farmacológicas, electrofisiológicas y sensibilidad a ciertos fármacos y toxinas. Según el voltaje necesario para desencadenar el paso de la corriente, se dividen en tres grupos:

a) Activados por alto voltaje:

- *Canales L*: De activación prolongada y alta conductancia. Localizados en el músculo esquelético, cardíaco y vascular. *Función*: Contracción
- *Canales N*: Ni L ni T, o neuronales. *Función*: liberación de transmisores en los sinaptosomas cerebrales
- *Canales P*: Localizados en las células Purkinje del cerebelo

b) Activados por voltaje intermedio:

- *Canales R*: Sus características están siendo estudiadas. Debe anotarse que algunos autores clasifican los canales tipo R, como HVA (activados por alto voltaje)¹⁴

c) Activados por bajo voltaje:

- *Canales T*: De apertura transitoria (localizados en tejidos marcapasos). *Función*: entrada de Ca^{2+} a niveles negativos de potencial de membrana

Los VGCC son proteínas heterooligoméricas constituidas por una subunidad formadora de un poro (denominada α_1) y un conjunto de subunidades auxiliares o reguladoras, como se señala en la Figura 1, en la cual se observan tres subunidades: las β (intracelular), la γ y la α_2 - δ (parcialmente extracelular), que son reguladoras. La subunidad α , que tiene cuatro

dominios transmembrana (I, II, III y IV), es la formadora del poro. Los segmentos S4 de cada dominio (marcados con el signo +) son los sensores de voltaje.

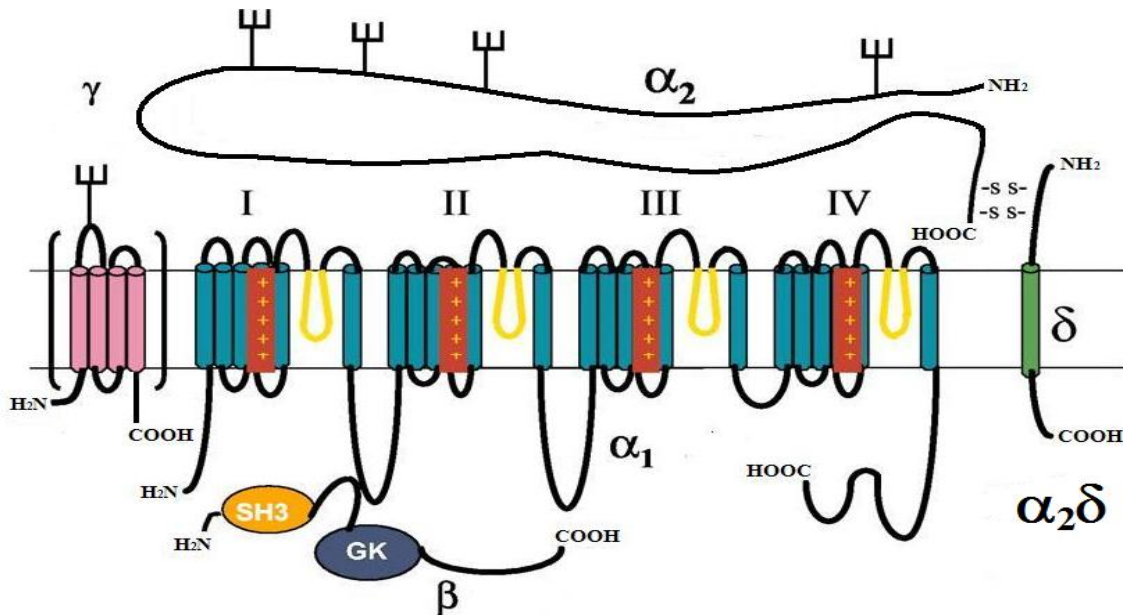


Figura 1. Figura de un canal de calcio dependiente de voltaje.

Antagonistas de los canales de calcio

Los antagonistas del calcio (ACa) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que nacieron en 1962, cuando Hass y Hartfelder observaron que el Verapamilo poseía efectos vasodilatadores coronarios y efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos, son una serie de compuestos orgánicos cuyas fórmulas difieren profundamente entre sí, pero tiene el común denominador de bloquear las corrientes iónicas del calcio a través de los canales lentos de la membrana celular e impedir la entrada de este ion al citoplasma.¹⁵

La presencia del calcio es imprescindible para la contractilidad muscular y de acuerdo con la diferente reserva de este ion en el retículo sarcoplasmático de las miofibrillas, su ausencia se hace notar con mayor intensidad en el músculo liso que en el miocardio y el

músculo estriado. Por esta razón, la acción de los antagonistas del calcio es mayor sobre el músculo liso de las paredes.

Los primeros compuestos datan del comienzo de la década de los años 60, por sus efectos inotrópicos negativos que en cierta forma son antagonizados por las catecolaminas, se les consideró a inicio como bloqueantes betaadrenérgicos.

Fue Fleckenstein, en 1967, quien comprobó sus acciones específicas.¹⁶ La efectividad para disminuir el tono muscular de la pared arterial y reducir el vasoespasma condujo sus primeras indicaciones en la cardiopatía isquémica, especialmente en la angina estable y la angina vasospástica. La acción hipotensora fue un hallazgo secundario que generó su utilización en la hipertensión arterial.¹⁷

Hay básicamente dos tipos de antagonistas de calcio:¹²

- Dihidropiridínicos: (*Amlodipino, Felodipino, Nifedipino, Nitrendipino*), que no afectan la conducción auriculoventricular. No producen bradicardia ni descenso en el gasto cardíaco. Pueden asociarse a bloqueadores beta.
- No dihidropiridínicos: (*Verapamilo y Diltiazem*) que producen bradicardia y descenso del gasto cardíaco, disminuyendo la conducción auriculoventricular. Son fármacos alternativos a los bloqueadores beta.

Los efectos hemodinámicos de los antagonistas de calcio se deben al bloqueo selectivo de la entrada de calcio a la célula a través de los canales de calcio tipo L y T regulados por voltaje (Figura 2);¹⁸ de esta forma, cuando entra calcio el receptor de rionidina libera calcio permitiendo la salida de potasio y con ello se mantiene un tono arterial basal (Figura 2B); en cambio en el bloqueo de beta1, la entrada de calcio produce la salida normal de chispas de calcio, pero sale menos potasio, la membrana está más despolarizada y el vaso está más contraído (Figura 2A) y, por el contrario, si sale más potasio que en controles normales, la membrana se hiperpolariza y causa vasodilatación (Figura 2C).

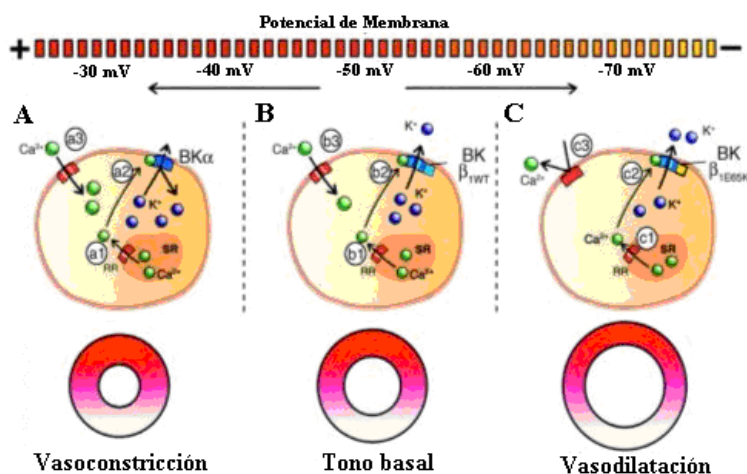
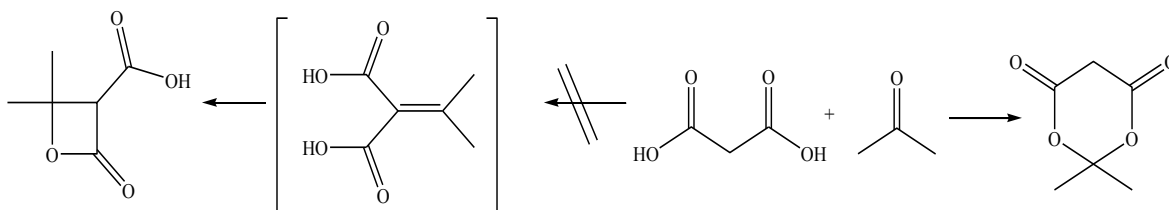


Figura 2. Bloqueo de los canales de Ca^{2+} .

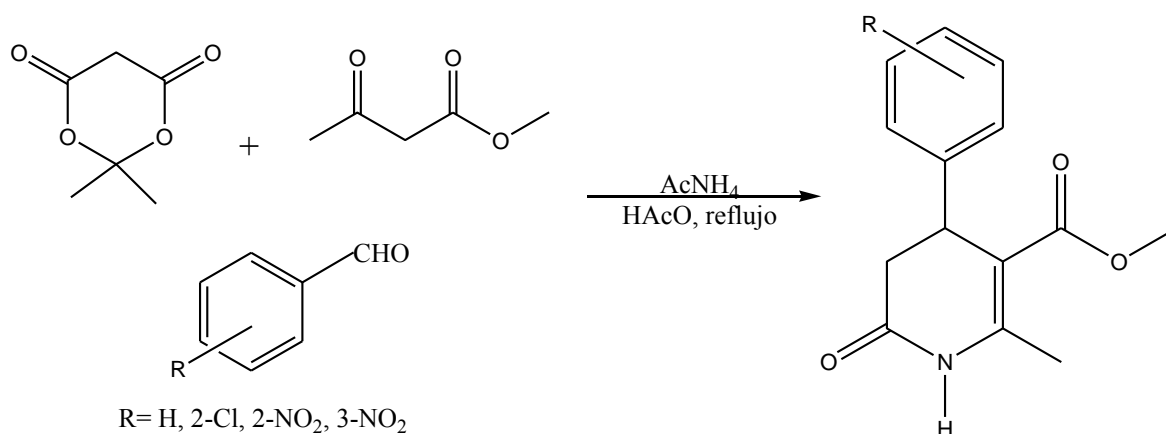
Derivados del ácido de Meldrum

Hace más de cien años (1908) que el químico escocés Andrew Norman Meldrum estudió la reacción entre acetona y ácido malónico, empleando una mezcla de anhídrido acético y ácido sulfúrico como agentes de condensación, lo que en un principio él pensó se trataba de una β -lactona del ácido β -hidroxiisopropilmalónico,¹⁹ fue elucidado de forma inequívoca, hasta el año 1948, como el 2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano (ácido de Meldrum),²⁰ Esquema 3, un ácido relativamente fuerte (pK_a de 4.83 en agua); éste se ha empleado como un segundo componente dicarbonílico en síntesis similares a la de Hantzsch.²¹



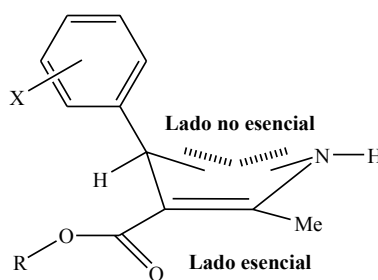
Esquema 3. Elucidación estructural correcta del ácido de Meldrum.

Asimismo, se sabe que al someterlo a condiciones clásicas de la condensación de Knoevenagel,²²⁻²⁹ con aldehídos aromáticos y heteroaromáticos se obtiene satisfactoriamente moléculas de la clase de las 3,4-dihidro-2(1*H*)-piridinonas (DHPD's), Esquema 4, los cuales pueden presentar actividad farmacológica potencial.³⁰



Esquema 4. Síntesis de DHPD's.

Al respecto, las 3,4-DHPD's presentan todos los requerimientos necesarios para poseer un comportamiento antagonista: tienen los sustituyentes esenciales (ésteres y grupos metilo) de un lado de la molécula, los sustituyentes del otro lado son considerados como no esenciales, el hidrógeno de la amina, esencial como enlace receptor y el sustituyente arilo en posición pseudo axial con respecto a la conformación semibote del anillo de piridinona, Esquema 5.^{22, 31}

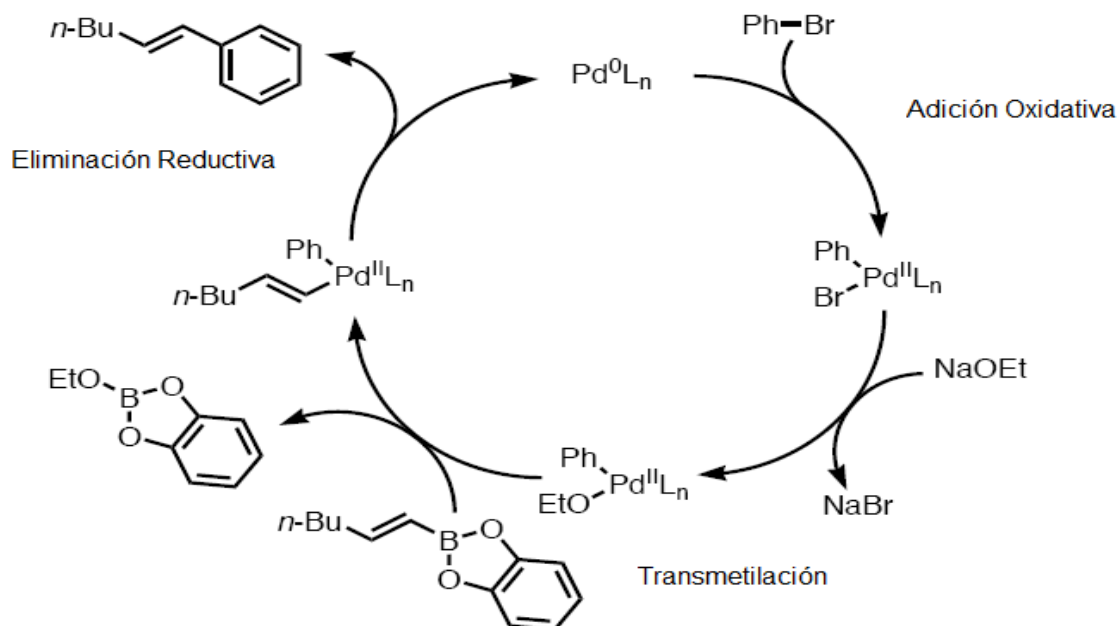


Esquema 5. Requerimientos estereoquímicos esenciales y no esenciales para las DHPD's.

Ácido borónico

Los ácidos borónicos son una clase muy versátil de compuestos, fáciles de preparar, mediante la hidroborcación de un alqueno o un alquino; asimismo, la preparación de compuestos tetracoordinados se pueden llevar a cabo por transmetalación, mediante intercambio de ligando o por una reacción tipo Friedel-Crafts.³²

En general, los compuestos que contienen residuos de ácidos borónicos $[RB(OH)_2]$ o sus ésteres $[RB(OR')_2]$ han sido usados como precursores para llevar a cabo la reacción Suzuki-Miyaura,³³ Esquema 6, y son empleados en un amplio rango de aplicaciones incluyendo la síntesis de sensores de carbohidratos, lectinas artificiales (borolectinas), en su uso dentro de la terapia de captura de neutrones por boro (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT), así como compuestos con propiedades antifúngicas; además, una remarcable propiedad del boro, y en particular de los ácidos borónicos, es su capacidad selectiva para transportar carbohidratos y otras moléculas a través de la membrana lipofílica, lo que le atribuye excelentes aplicaciones en el diseño de fármacos.³⁴



Esquema 6. Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

Química Verde

La Química ha tenido un crecimiento enorme desde finales del siglo XIX hasta la actualidad. Este desarrollo se ha basado principalmente en la explotación y producción de petróleo y sus derivados, así como en la fabricación de productos químicos finos y farmacéuticos.

En la actualidad, la Química ha sufrido grandes cambios, quizás los beneficios más grandes obtenidos han sido en la industria farmacéutica con el desarrollo de antibióticos, fármacos para el corazón y más recientemente el viagra; además, es difícil encontrar en nuestra vida alguna cosa que no haya sido transformada por productos de la industria química.

Sin embargo, uno de los mayores inconvenientes de la Química y de la industria química es el problema de la generación de residuos y productos que afectan el medio ambiente.^{35,36} Esto ha ocasionado que se tenga una imagen negativa ante la sociedad, ya que en muchas ocasiones se destacan más los aspectos negativos que los positivos. La aparición de estos efectos sobre el ambiente la ha llevado a ser vista como una de las responsables de ensuciar al planeta,³⁷

Al respecto, ha surgido un nuevo enfoque que tiene como objetivo prevenir o minimizar el daño al ambiente, este nuevo enfoque se conoce como *Química Verde o Sostenible*, es decir, el uso de la química para prevenir la contaminación a través del diseño de productos y procesos que sean ambientalmente benignos, así como en la reducción en la emisión de contaminantes la cual puede ser reducida de diversas maneras, como el empleo de rutas que reduzcan la generación de subproductos, con la consiguiente maximización del aprovechamiento de las materias primas.

Por otra parte, el empleo de catalizadores puede ayudar a reducir la generación de subproductos de desecho, pero además puede ayudar a reducir el consumo de energía de los procesos de producción, esto basado en un fuerte desarrollo científico guiado por la necesidad económica de lograr un desarrollo sostenible.

La Química Verde es el diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y la generación de sustancias peligrosas. Esta metodología, además de proponer la innovación en la Química con beneficios económicos y ambientales, fomenta la interdisciplina, ya que incorpora aspectos de ingeniería, biología, economía y ética.

La Química Verde es un reto a "hacer Química" de una manera responsable con el ambiente. Otras definiciones apropiadas para la química sostenible son:²

- La Química sostenible es el uso de principios químicos y metodologías para reducción de las fuentes. Incorpora la prevención de la contaminación en la manufactura de productos químicos, y la ecología industrial (Anastas y Warner)
- La Química sostenible utiliza materias primas preferentemente renovables, elimina los residuos y evita el uso de reactivos tóxicos y nocivos y disolventes en la manufactura y aplicación de productos químicos (Sheldon)

Son doce principios de la Química Verde que fueron propuestos por Anastas y Warner en 1998 y sirven de guía para el desarrollo de más productos y procesos amigables con el ambiente. Concretamente, estos principios son:³⁸

Principios de la Química Verde

1. **Prevención:** es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo generado.
2. **Economía atómica:** los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal manera que se incorporen al máximo, en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso.
3. **Síntesis químicas menos peligrosas:** los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten baja o nula toxicidad, tanto para el ser humano como para el ambiente.
4. **Diseño de químicos seguros:** los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.

5. **Uso de disolventes seguros o auxiliares:** evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de que se empleen deberán ser lo más inocuos posible.
6. **Diseño de la eficiencia energética:** los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente; por lo tanto, se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.
7. **Uso de materia prima renovable:** la materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. **Reducir derivados:** evitar el uso de grupos de bloqueo, de protección-desprotección o la modificación temporal de los procesos físicos y químicos, ya que su empleo requiere reactivos adicionales y genera residuos.
9. **Catálisis:** considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivo posible, de preferencia de origen natural.
10. **Diseñar sustancias biodegradables:** los productos deberán ser diseñados de tal manera que al final de su vida útil no persistan en el ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que permitirá un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. **Químicos seguros para prevenir accidentes:** las sustancias y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deberá ser elegida para reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

Estos principios se enfocan hacia los aspectos que intervienen en las diferentes síntesis y procesos, como son: uso de disolventes, separaciones, energía y disminución de residuos.

El concepto y la práctica de la Química Verde lo constituye el desarrollo de una estrategia para lograr una química industrial sostenible y, en consecuencia, un mundo sostenible. Un factor muy importante es la incorporación de la industria química en estas acciones, para que implemente técnicas que reduzcan la contaminación y sus costos. El propósito es formular una conducta a seguir para el desarrollo sostenible, donde la prevención de la

contaminación cree un equilibrio entre el desarrollo económico y la protección del medio ambiente.

Esta preocupación por las cuestiones medioambientales ha hecho que en los últimos años surja todo un enfoque en el campo de la Química, particularmente, en química orgánica (Figura 3), cuyo objetivo consiste en prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación y de carácter docente, dentro de la filosofía de la Química Verde. Lo anterior está de acuerdo con el código de conducta de la ACS:³⁹

Los Químicos tienen como responsabilidad profesional servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse de la salud y el bienestar de sus compañeros, consumidores y la comunidad, comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo, evitar la contaminación y proteger el medio ambiente.

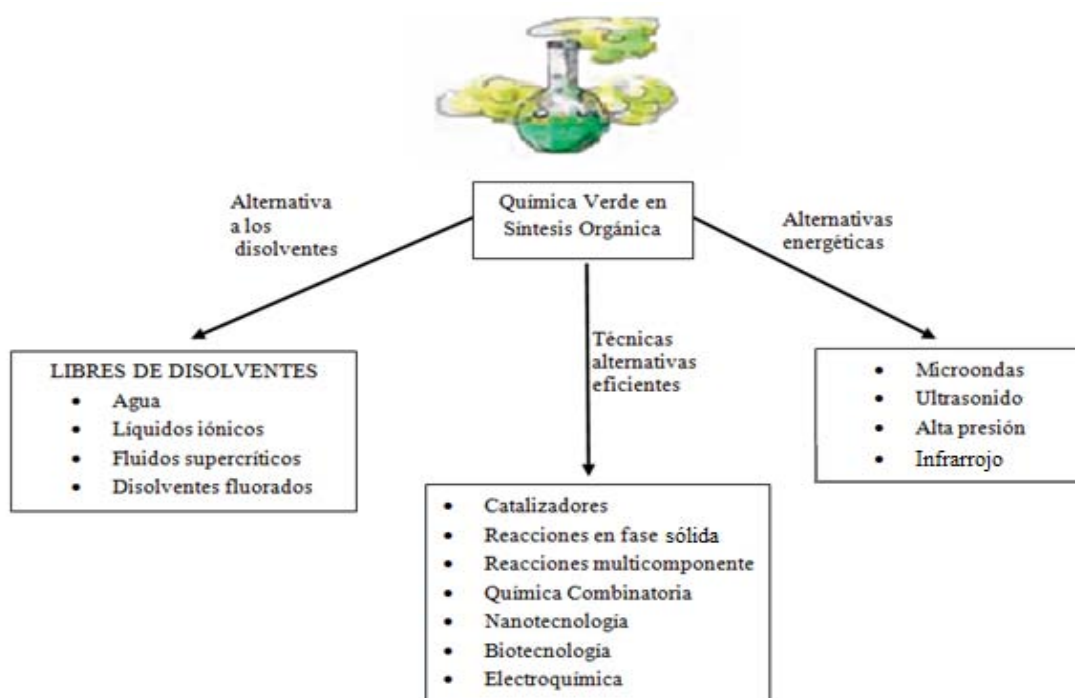


Figura 3. La Química Verde en la síntesis orgánica.

Fuentes alternativas de activación

Durante miles de años los seres humanos y sus predecesores en la cadena evolutiva han modificado su entorno de vida. En los siglos XIX y XX, la actividad humana ha transformado con mayor rapidez la composición química del agua, del suelo y del aire en la Tierra, ha modificado la faz del propio planeta y ha alterado la vida misma. Sin lugar a dudas, uno de los factores principales ha sido el empleo de los combustibles fósiles que han suministrado energía a una población mucho mayor que en cualquier otra época.

Entre los combustibles fósiles, también llamados fuentes de energía no renovables, se incluyen el carbón, el gas natural y el petróleo, que son los residuos petrificados y licuados de la acumulación durante millones de años de organismos vegetales en descomposición.⁴⁰

La escasez de materias primas, combustibles fósiles que son actualmente la base de la Química, plantea un reto a futuro. Aunque la cantidad de reservas y su duración es objeto de amplias discusiones, es reconocido el aumento de los precios que seguirá en el futuro. Esto nos lleva al empleo de materias primas renovables y, por tanto, al diseño de tecnologías para su aprovechamiento, es decir, el diseño de procesos para la extracción de los productos de las materias primas y para su transformación en productos de utilidad industrial.

Últimamente se están desarrollando nuevas metodologías sintéticas más benignas y con mayor economía atómica. Estos nuevos métodos deben eliminar residuos, mejorar la seguridad y aumentar el rendimiento en la síntesis de productos químicos.

En el diseño de la síntesis orgánica en los últimos 100 años el criterio más importante ha sido el rendimiento de la reacción para “conseguir el producto a cualquier precio”. Toda mejora en una secuencia sintética se ha medido en términos de incremento en el rendimiento de la síntesis. Sin embargo, debe realizarse un análisis completo de la eficacia de una síntesis. Si comparamos una reacción con un rendimiento del 75% que produzca pocos residuos y una nueva reacción que mejore significativamente el rendimiento pero

reduzca la economía atómica en mayor medida, entonces la primera síntesis será más eficaz.

Técnicas no convencionales

La reactividad química está regida por las leyes de la termodinámica y la cinética. Cada transformación requiere un aporte de energía para superar la energía de activación del estado de transición. Este suministro de energía es un componente fundamental del balance medioambiental de una reacción. Por ello, cada transformación debe diseñarse de manera que requiera el menor consumo de energía posible.²

Una alternativa es el uso de métodos de reacción no convencionales que activen por lo menos uno de los reactivos por encima de la energía del estado de transición. Ejemplos de estas técnicas son:⁴⁰

- Realizar reacciones en ausencia de disolventes
- Utilizar fuentes alternas para la activación (microondas, infrarrojo, ultrasonido y ultravioleta)
- Emplear materiales sólidos como medios de reacción (alúmina, sílice, celita, zeolitas y arcillas)

Ultrasonido

El ultrasonido (US) es la parte del espectro del sonido de la frecuencia de aproximadamente 16 kHz que está fuera del rango normal del oído humano. El oído humano es capaz de captar sonidos entre 16 Hz y 16 kHz.

Esta técnica empezó a utilizarse a partir de la década de los 70's, los efectos químicos producidos por el US son derivados de la creación, expansión y destrucción de burbujas pequeñas que aparecen cuando un líquido se está irradiando por US. Este fenómeno,

llamado “cavitación”, genera temperaturas altas y presiones en los puntos definidos dentro del líquido. El líquido circundante enfría rápidamente estas partes del medio. La temperatura de cavitación varía desde 1000 hasta 10000 °K, más frecuente en el rango 4500-5500 °K.

A diferencia de las radiaciones electromagnéticas, las vibraciones sonoras son vibraciones mecánicas en un medio elástico, que partiendo de un foco generador, se propagan a través de este medio como un movimiento ondulatorio a una velocidad determinada.⁴¹

La radiación acústica es la energía mecánica (no cuántica) que se transforma en energía térmica. A diferencia de los procesos fotoquímicos, esa energía no se absorbe por las moléculas. Debido al rango extenso de frecuencias de la cavitación, muchas reacciones no son reproducibles.⁴²

Se pueden distinguir dos áreas de ultrasonidos: la primera incluye las ondas de alta frecuencia (1 a 10 MHz), cuya energía es baja; la segunda se refiere a las ondas de baja frecuencia (entre 20 y 100 MHz) y corresponde a los ultrasonidos de mayor energía.⁴³

Infrarrojo

La irradiación infrarroja es una emisión que se localiza en el espectro electromagnético entre la radiación visible y la energía de microondas. Es una radiación electromagnética por lo que no necesita de un medio físico para su transmisión. La región infrarroja abarca las regiones del espectro comprendidos entre los números de onda de 12800 a 10 cm⁻¹ aproximadamente, lo que corresponde a las longitudes de onda de 0.78 a 1000 μm. esta región se divide en 3 porciones denominadas infrarrojo cercano, medio y lejano (Figura 4).⁴⁴

- i. Infrarrojo lejano $\lambda = 3 \times 10^{-3}$ a 3×10^{-5} m
- ii. Infrarrojo mediano $\lambda = 3 \times 10^{-5}$ a 3×10^{-6} m
- iii. Infrarrojo cercano $\lambda = 3 \times 10^{-6}$ a 3×10^{-7} m

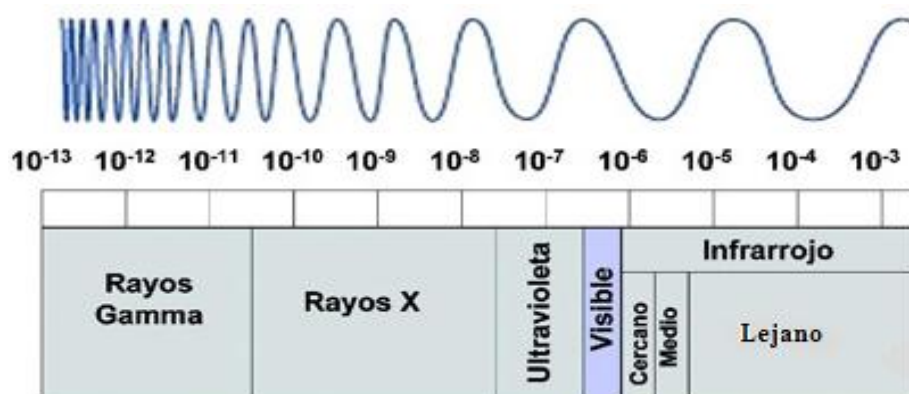


Figura 4. Longitudes de onda (λ) para las diferentes porciones del espectro de infrarrojo.

Microondas

De igual manera, el interés por el uso de fuentes alternas de activación, con respecto a la térmica, se ha hecho más evidente, entre los aspectos ponderables para recurrir a nuevas fuentes de activación. La radiación de microondas se ha aplicado con éxito en Química desde 1975 y se han descrito un gran número de aplicaciones en síntesis orgánica. La síntesis orgánica asistida por microondas se caracteriza por la espectacular aceleración que se observa en numerosas reacciones como consecuencia de una velocidad de calentamiento que a menudo no puede reproducirse por calefacción clásica. Una microonda es una forma de energía electromagnética que se encuentra a bajas frecuencias en el espectro electromagnético, su rango de frecuencia está definido entre los 300 y los 300, 000 MHz, Figura 5.

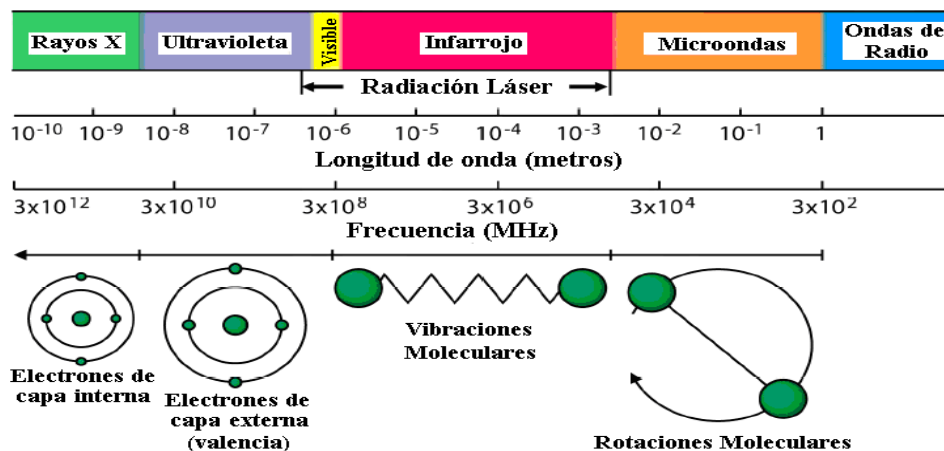


Figura 5. Espectro electromagnético.

Mientras que en un proceso convencional, por ejemplo empleando un baño de aceite, el calentamiento es dirigido a través de la sustancia pasando primeramente a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar al disolvente y los reactivos, en el caso de la radiación microondas el acoplamiento con las moléculas se lleva a cabo directamente en el interior del medio, que puede ser un alimento, una disolución acuosa o por extensión un determinado medio de reacción, Figura 6.

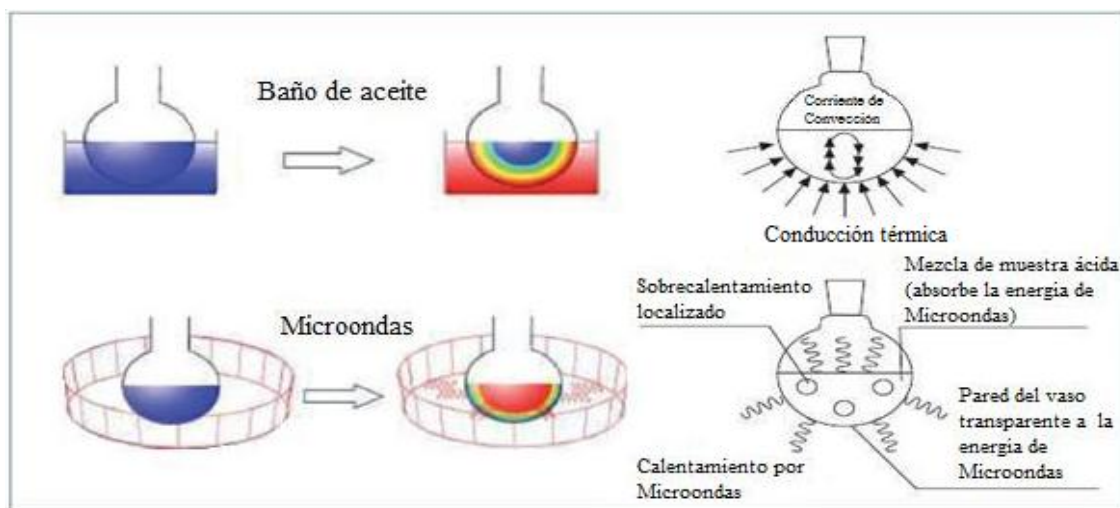


Figura 6. Mecanismo de calentamiento de una sustancia en contacto con la irradiación por energía térmica y por microondas.

Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del recipiente y el material, el resultado es un sobrecalentamiento localizado de forma instantánea. Los dos mecanismos de transferencia de energía de la irradiación de microondas para conseguir el calentamiento de la muestra son la *rotación dipolar* y la *conducción iónica*.^{45, 46}

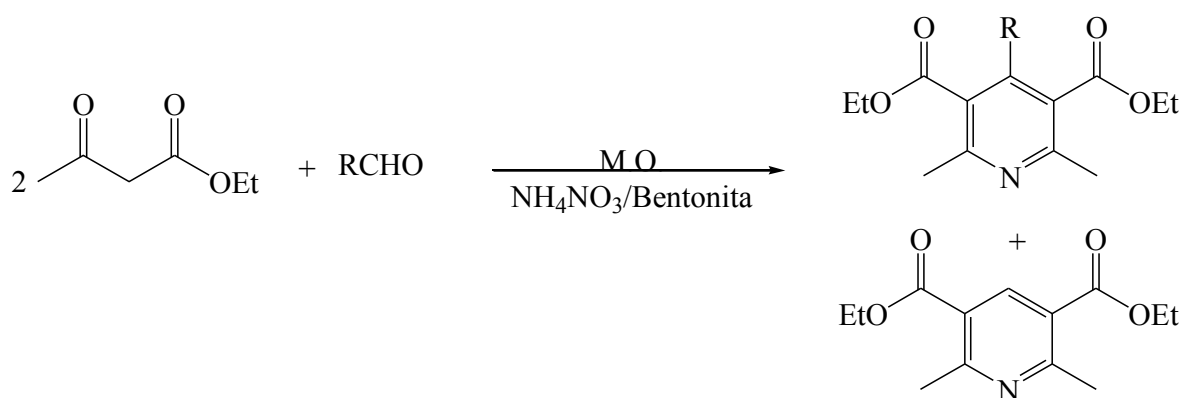
- *Rotación dipolar*: Las moléculas que poseen momento dipolar intentan alinearse en el campo eléctrico del microondas. Las moléculas tienen tiempo para alinearse, pero no para seguir la oscilación de dicho campo. Esta reorientación incesante produce la fricción y así el calor
- *Conducción iónica*: La conducción iónica se da cuando hay especies iónicas libres o iones libres presentes en la disolución. Los iones positivos son atraídos por la carga negativa del campo y los iones negativos al contrario. Durante su movimiento, estos iones se colisionan con moléculas vecinas, les transmiten energía cinética, aumentan su movimiento y generan calor

Al hacer uso de las microondas se pueden obtener algunos beneficios, los cuales no pueden ser obtenidos o duplicados por un calentamiento térmico convencional:⁴⁷

- El proceso de reacción por microondas frecuentemente lleva a una dramática reducción de los tiempos de reacción, altos rendimientos y reacciones más limpias
- La elección del disolvente para una reacción no está gobernada por el punto de ebullición (como en un reflujo convencional), sino por las propiedades dieléctricas del medio de reacción que puede ser fácilmente adaptado, por ejemplo, por adición de materiales altamente polares o líquidos iónicos
- Este proceso directo es energéticamente más eficiente que el calentamiento clásico mediante baño de aceite, ocurre un calentamiento directo al núcleo del medio
- Los mecanismos de monitoreo para la temperatura y presión en reactores de microondas modernos permiten tener un excelente control de los parámetros de la reacción, que generalmente lleva a condiciones de reacción más reproducibles
- Esta técnica permite un rápido ensayo de nuevas ideas y una rápida optimización de las condiciones de reacción. El factor “*si o no*” para una transformación química puede ser obtenido en un tiempo de 5 a 10 min. (opuesto a las varias horas de un

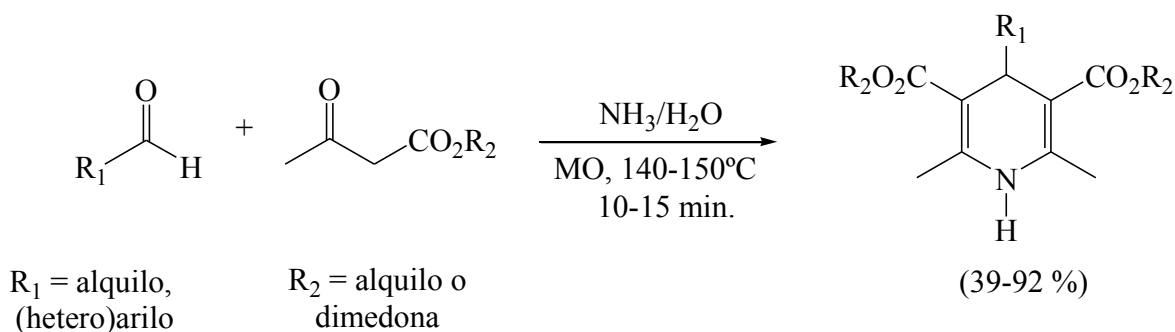
protocolo convencional), que contribuye significativamente a la aceptación de la Química para la industria y la academia

De manera similar, la aplicación de la técnica a la química combinatoria abre nuevas y muy interesantes vías de aplicación de la irradiación de microondas, por la posibilidad de preparar una serie muy amplia de productos en un tiempo de reacción muy corto, Esquema 7.⁴⁸



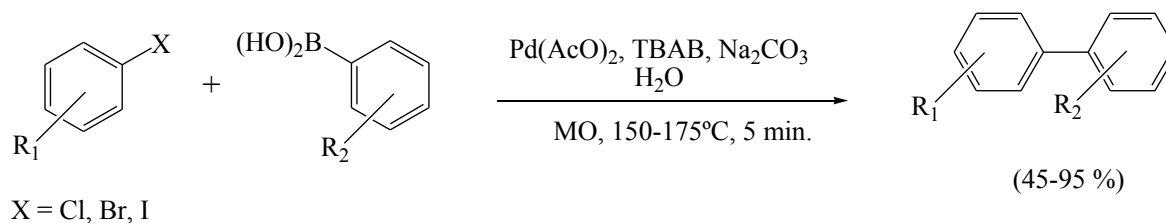
Esquema 7. Reacción promovida por irradiación de microondas.

Un ejemplo adecuado es la formación de anillos heterocíclicos mediante ciclocondensación asistida por microondas, dando lugar a las dihidropiridinas, Esquema 8.⁴⁹



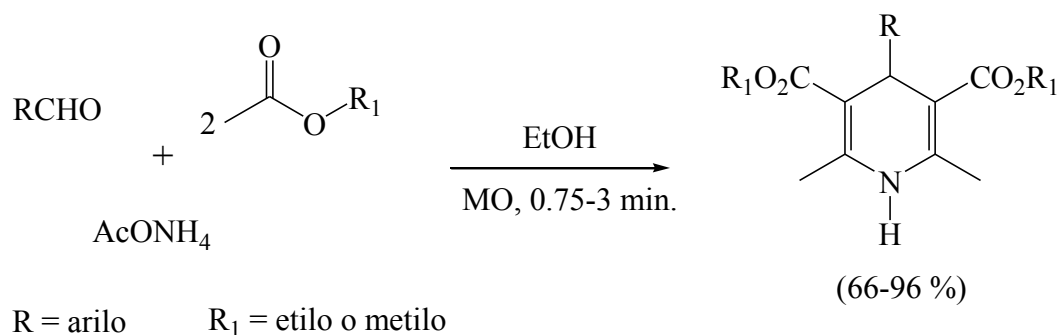
Esquema 8. Reacción de formación de DHP's.

Un caso interesante es la reacción de Suzuki (acoplamiento de haluros de arilo con ácidos borónicos), utilizando TBAB como catalizador de transferencia de fase, reportada por Leadbeater y colaboradores en el 2002, Esquema 9.⁵⁰



Esquema 9. Reacción de Suzuki con TBAB como aditivo.

Finalmente, se ha reportado la formación de 1,4-DHP's mediante una reacción multicomponente entre un aldehído aromático, un β -ceto éster y AcONH_4 empleando como disolvente EtOH bajo irradiación de microondas en un horno doméstico, Esquema 10.⁵¹



Esquema 10. Formación de DHP's empleando EtOH como disolvente.

HIPÓTESIS

☪ HIPÓTESIS

Considerando que la síntesis de compuestos químicos, en la actualidad, requiere de procesos que sean más benignos con el ambiente, las industrias se han dado a la tarea de emplear fuentes alternas de energía a la térmica, como las microondas. Por otro lado, los ésteres de Biginelli (3,4-DHPM's) y los de Hantzsch (1,4-DHP's), se han utilizado ampliamente en terapias antihipertensivas y son eficaces en el tratamiento de la angina de pecho y del espasmo intestinal, entre otros; esto ha generado un mayor interés en el diseño de moléculas estructuralmente muy similares. En consecuencia, si se hace reaccionar el ácido de Meldrum con los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (*orto*, *meta* y *para*), un compuesto β -dicarbonílico y acetato de amonio como fuente de nitrógeno, usando irradiación de microondas, se podrán generar los correspondientes ésteres de Meldrum (3,4-DHPD's-boradas) y de esta manera dar lugar al seguimiento de uno o varios principios de la Química Verde.

OBJETIVOS

☪ OBJETIVOS

GENERAL

- ◆ Llevar a cabo la síntesis de tres ésteres de Meldrum (3,4-dihidropiridinonas-boradas) derivadas de los ácidos *o*, *m* y *p*-formilfenilborónicos, empleando irradiación de microondas como fuente de activación contribuyendo de esta manera al acervo de la Química Verde.

PARTICULARES

- ◆ Sintetizar tres 3,4-dihidropiridinonas-boradas (DHPD's-boradas), derivadas de los ácidos *o*, *m* y *p*-formilfenilborónicos.
- ◆ Determinar las condiciones óptimas de reacción: temperatura, potencia y tiempo, para llevar a cabo la obtención de las 3,4-dihidropiridinonas-boradas.
- ◆ Emplear la irradiación de microondas como fuente alterna de activación con base al protocolo de la Química Verde.
- ◆ Caracterizar las moléculas sintetizadas con ayuda de técnicas espectroscópicas comunes (RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; EMIE; IR).

METODOLOGÍA

☪ METODOLOGÍA

Materiales químicos.

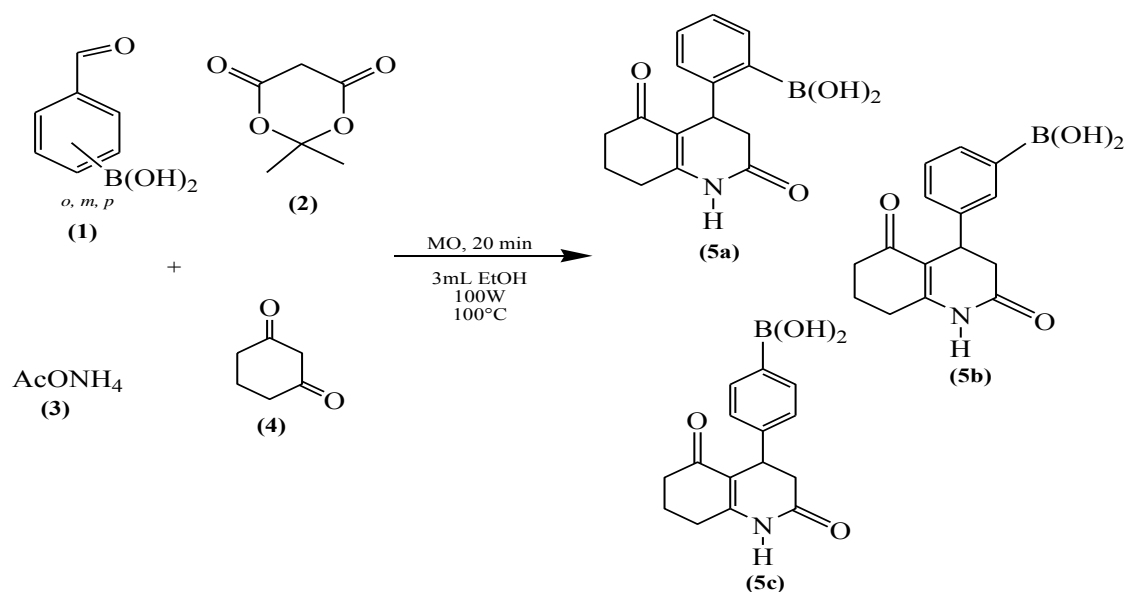
Reactivos: el acetato de amonio fue adquirido de la compañía J.T.Baker, la 1,3-ciclohexanodiona y los ácidos formilfenilborónicos (*orto*, *meta* y *para*) utilizados; fueron de la marca Sigma-Aldrich y se usaron sin tratamiento previo, el ácido de Meldrum fue sintetizado en el Laboratorio L-122 de la sección de Química Orgánica, FES Cuautitlán, Campo 1, UNAM (Apéndice 1). Los disolventes etanol, acetato de etilo y *n*-hexano, fueron utilizados sin tratamiento alguno y son grado reactivo. El seguimiento de las reacciones se realizó mediante la técnica de cromatografía de capa fina (*ccf*) utilizando aluminofolios con gel de sílice 60 F₂₅₄, utilizando como fase móvil el sistema *n*-hexano: AcOEt (40:60); el revelado de éstas se llevo a cabo por diferentes métodos: luz ultravioleta (UV), con una lámpara UVP (modelo UVLS-24) y con vapores de yodo. La purificación del producto final se llevó a cabo mediante la técnica de cromatografía en placa preparativa, empleando como soporte sólido gel de sílice y como fase móvil el sistema de elución *n*-hexano: AcOEt (40:60).

Equipo.

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

Procedimiento general para la preparación de los productos 5a-5c.

La formación de las moléculas deseadas se llevó a cabo mediante una reacción multicomponente entre los ácidos formilfenilborónicos (*orto*, *meta* y *para*) (1.000 mmol, 150 mg, **1**), el ácido de Meldrum (1.040 mmol, 150 mg, **2**), acetato de amonio (9.989 mmol, 770 mg, **3**), un compuesto β -dicarbonílico: 1,3-ciclohexanodiona (1.000 mmol, 110 mg, **4**) y 3 mL de etanol como disolvente, la mezcla se colocó en un matraz de bola de 50 mL y se sometió a irradiación de microondas por un periodo de 20 min., a una potencia de 100 W y una temperatura de 100 °C, Esquema 11. El seguimiento de la reacción se efectuó mediante *ccf*, empleando como eluyente una mezcla de disolventes (40:60 *n*-hexano:AcOEt)



Esquema 11. Procedimiento experimental.

Una vez concluido el tiempo de reacción, se evaporó parcialmente el disolvente y posteriormente se aplicó en la placa preparativa para su purificación usando las mismas fases móviles empleadas para la *ccf*, y finalmente se determinó su punto de fusión y su caracterización mediante el empleo de técnicas espectroscópicas comunes (RMN: ¹H, ¹³C, ¹¹B; EMIE; IR).

RESULTADOS

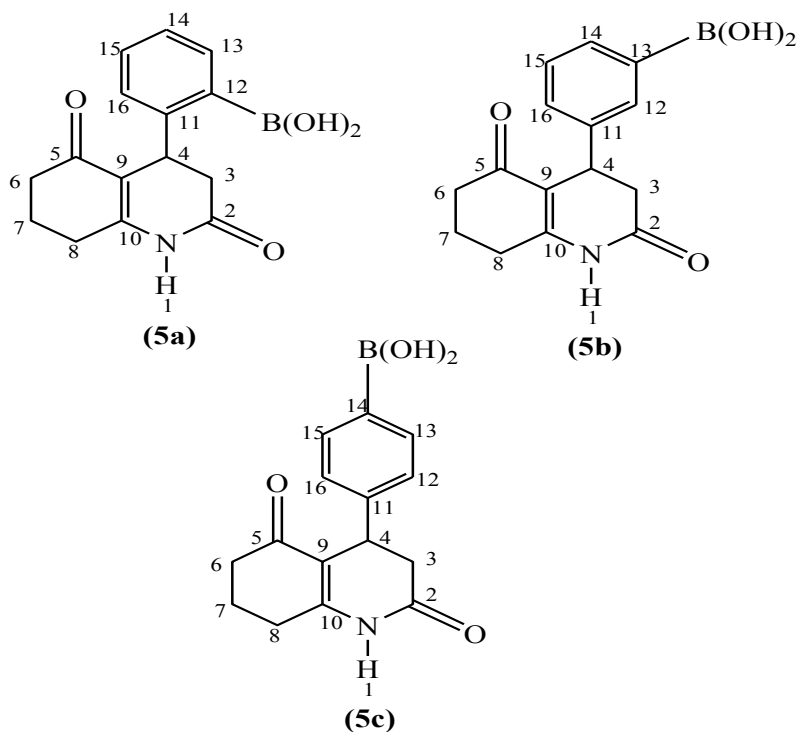
☪ RESULTADOS

Los productos fueron obtenidos mediante una reacción multicomponente, por síntesis de Meldrum, siendo ésta modificada bajo el protocolo de la Química Verde usando como fuente de activación irradiación de microondas, obteniendo así tres ésteres de Meldrum. De esta forma, el producto **5a** se presenta como un sólido amorfo de color café claro y un rendimiento del 78 %, con un punto de fusión de 222-226 °C; el compuesto **5b** se presenta como un sólido amorfo de color café claro con un rendimiento del 72 % y un punto de fusión de 171-175 °C y el compuesto **5c** se presenta como un sólido amorfo de color café oscuro con un rendimiento del 85% y un punto de fusión de 167-172 °C; asimismo, sólo son solubles en DMSO, Tabla 1.

Con respecto a su nomenclatura ésta se muestra aquí con base a las reglas dictadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), de esta forma se presenta de manera inequívoca el nombre de cada compuesto obtenido, es adecuado mencionar que todas estas moléculas tienen como estructura base el anillo de 3,4-dihidropiridinona, por lo que se hace necesario mostrar su nomenclatura para sistemas heterocíclicos fusionados,⁵² Tabla 3, asimismo en el Esquema 12 se muestra su estructura.

Tabla 3. Nomenclatura de los compuestos en estudio según la IUPAC.

Compuesto	Nomenclatura	
	IUPAC	Sistemas heterocíclicos fusionados
5 a	Ácido 2-(2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinolin-4-il)fenilborónico	4-(2-B-dihidroxifenil)-1-oxociclohexano[2,3-b]-3,4-dihidropiridinona
5 b	Ácido 3-(2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinolin-4-il)fenilborónico	4-(3-B-dihidroxifenil)-1-oxociclohexano[2,3-b]-3,4-dihidropiridinona
5 c	Ácido 4-(2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinolin-4-il)fenilborónico	4-(4-B-dihidroxifenil)-1-oxociclohexano[2,3-b]-3,4-dihidropiridinona



Esquema 12. Estructura de las DHPD's sintetizadas.

En relación a la caracterización de las moléculas obtenidas, éstas fueron confirmadas con los resultados obtenidos de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , así como con EMIE e IR.

La espectroscopía de RMN fue desarrollada a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos. En 1951, los químicos descubrieron que la espectroscopía de resonancia magnética nuclear podía ser utilizada para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Esta técnica espectroscópica puede utilizarse sólo para estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones (o de ambos).⁵³ A través de este tipo de experimentos se obtiene suficiente información estructural para la confirmación de una determinada estructura así como para la identificación y determinación estructural de dichos compuestos orgánicos.

Como se puede observar en las Tabla 4 y 5 se presentan los resultados de los experimentos de RMN de ^1H de los diferentes ácidos borónicos (**1a-c**), así como de los productos obtenidos (**5a-c**).

Tabla 4. Resonancia magnética nuclear de ^1H para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

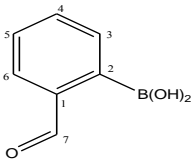
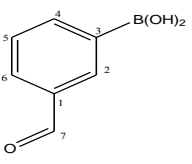
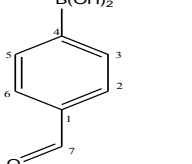
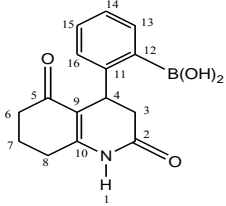
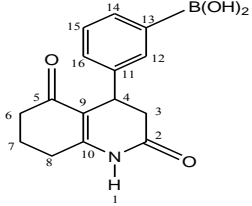
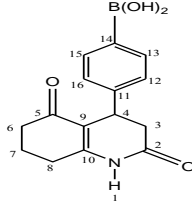
^1H	δ en ppm, DMSO- d_6 , 200 MHz		
	 1 a	 1 b	 1 c
OH	6.20	8.37	8.42
H2	--	8.37	7.86
H3	7.92	--	7.98
H4	7.55	8.13	--
H5	7.55	7.60	7.98
H6	7.55	7.97	7.86
H7	10.18	10.05	10.02

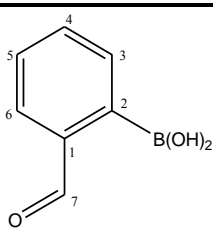
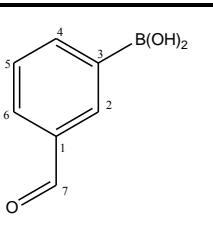
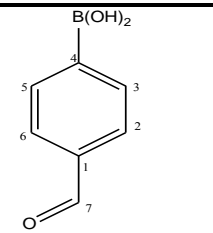
Tabla 5. Resonancia magnética nuclear de ^1H para las DHPD's-boradas.

^1H	δ en ppm, DMSO- d_6 , 200 MHz		
	 5 a	 5 b	 5 c
H 1	8.38	10.16	10.14
H 3	2.91	2.91	2.91
H 4	4.14	4.15	4.14
H 6	2.28-1.67	2.32-1.91	2.31-1.69
H 7	2.28-1.67	2.32-1.91	2.31-1.69
H 8	2.28-1.67	2.32-1.91	2.31-1.69
Ar	7.49-6.99	7.24-7.04	7.26-7.13
OH	n.o.	7.27	8.00

n.o. = no observado

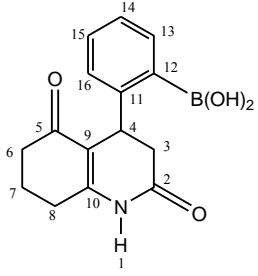
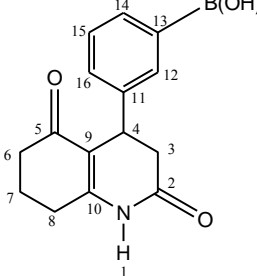
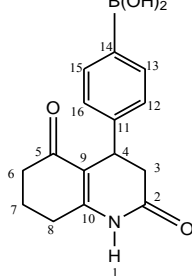
Con respecto a la RMN de ^{13}C , ésta determina el entorno magnético de los átomos de carbono en relación a sus átomos vecinos. Como se puede observar en las Tablas 6 y 7 se presentan los resultados de los experimentos de RMN de ^{13}C de los diferentes ácidos borónicos (**1a-c**), así como de los productos obtenidos (**5a-c**).

Tabla 6. Resonancia magnética nuclear de ^{13}C para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

^{13}C	δ en ppm, DMSO- d_6 , 50 MHz		
	 1 a	 1 b	 1 c
C 1	139.2	140.2	137.2
C 2	130.9	140.2	128.4
C 3	133.2	n.o.	134.7
C 4	133.1	135.5	141.5
C 5	128.9	128.3	134.7
C 6	129.6	131.1	128.4
C 7	194.4	193.6	193.7

n.o. = no observado

Tabla 7. Resonancia magnética nuclear de ^{13}C para las DHPD's-boradas.

^{13}C	δ en ppm, DMSO- d_6 , 50 MHz		
			
	5 a	5 b	5 c
C 2	175.2	170.1	172.2
C 3	43.1	36.5	36.5
C 4	36.4	33.5	33.4
C 5	173.1	170.1	170.2
C 6	36.4	29.0	30.8
C 7	20.7	21.0	21.0
C 8	33.1	26.5	26.5
C 9	114.3	113.3	113.3
C 10	146.7	154.9	154.9
C 11	131.0	142.7	142.7
C 12	n.o.	128.7	125.6
C 13	127.7	n.o.	127.5
C 14	125.5	128.7	n.o.
C 15	125.5	126.7	128.6
C 16	126.4	126.7	126.6

n.o. = no observado

Con respecto a la RMN de ^{11}B está determinada no por el entorno magnético sino por interacciones eléctricas para que se produzca la relajación, de esta forma los núcleos cuadrupolares, como el del boro, son aquellos que poseen un momento eléctrico nuclear cuadrupolar, lo que significa que no son esféricos o mejor dicho, que su distribución de carga no es esférica. En las Tablas 8 y 9 se presentan los resultados de los experimentos de RMN de ^{11}B de los diferentes ácidos borónicos (**1a-c**), así como de los productos obtenidos (**5a-c**).

Tabla 8. Resonancia magnética nuclear de ^{11}B para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

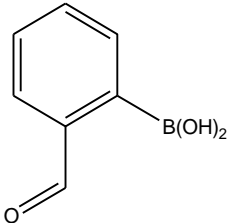
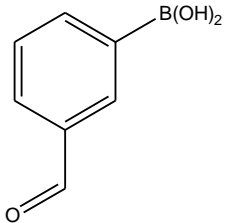
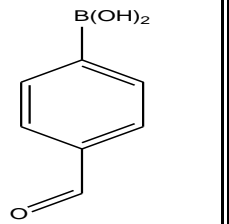
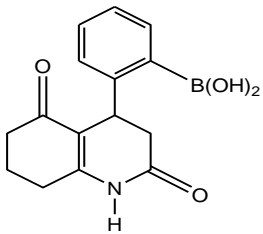
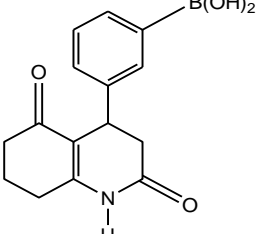
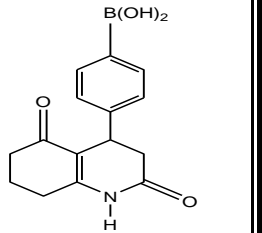
δ en ppm, DMSO- d_6 , 96 MHz		
		
1 a	1 b	1 c
29.78	28.85	28.61

Tabla 9. Resonancia magnética nuclear de ^{11}B para las DHPD's-boradas.

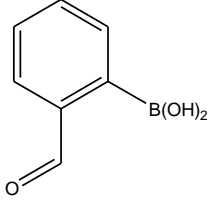
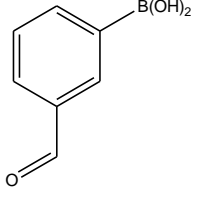
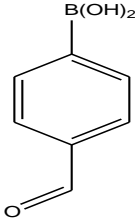
δ en ppm, DMSO- d_6 , 96 MHz		
		
5 a	5 b	5 c
5.54	-10.01	-5.56

Asimismo, en la Tabla 10 y 11 se muestran resumidos los datos espectrométricos de masas para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1a-c**) y las 3,4-DHPD's (**5a-c**) obtenidos a partir de los Espectros 19-24.

La espectrometría de masas es una técnica de análisis empleada para obtener información tanto cuantitativa como cualitativa de la composición atómica y molecular de materiales orgánicos e inorgánicos. El espectrómetro de masas convierte las moléculas del compuesto bajo estudio a una serie de fragmentos cargados comprendidas por un ión molecular (ión padre) y otros fragmentos iónicos. Éstos, son ordenados de acuerdo a su relación masa/carga y sus abundancias son medidas con relación a la abundancia del fragmento más estable (pico base). Al graficar los datos de abundancia relativa *versus* masa/carga (m/z) de todos los fragmentos procedentes de las moléculas del compuesto estudiado, se obtiene su espectro de masas.⁵⁴

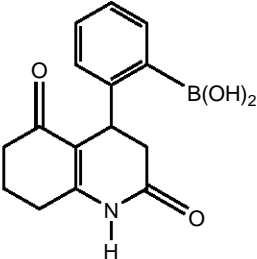
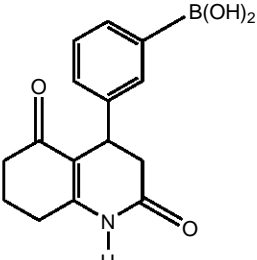
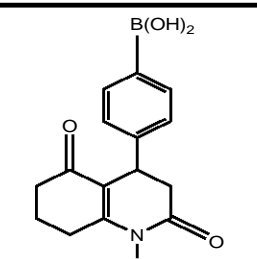
Lo específico de las fragmentaciones moleculares es que son características de cada compuesto, aún cuando se trate de regioisómeros; por tanto, no hay dos espectros de masas iguales, aunque si semejantes.

Tabla 10. Espectrometría de masas (IE, 70eV) para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

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

[*] = asignaciones

Tabla 11. Espectrometría de masas (IE, 70eV) para las DHPD's-boradas.

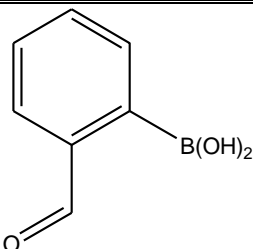
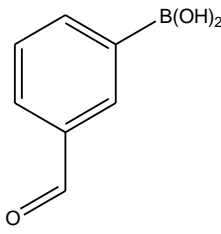
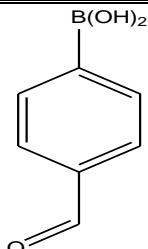
Compuesto	M+• m/z (ar %)	Pico base m/z (ar %) [*]	Otros fragmentos m/z (ar %) [*]
 5 a	285 n.o	69 (100) [M-216] ^{+•}	256 (11) [M-29] ⁺ , 213 (10) [M-72] ^{+•} , 185 (10) [M-100] ^{+•} , 149 (27) [M-136] ^{+•} , 81 (51) [M-204] ^{+•}
 5 b	285 n.o	83 (100) [M-202] ^{+•}	256 (6) [M-29] ⁺ , 213 (4) [M-72] ^{+•} , 185 (5) [M-100] ^{+•} , 149 (21) [M-136] ^{+•} , 69 (56) [M-216] ^{+•}
 5 c	285 n.o	18 (100) [H ₂ O] ^{+•}	256 (10) [M-29] ⁺ , 213 (7) [M-72] ^{+•} , 185 (5) [M-140] ^{+•} , 149 (12) [M-136] ^{+•} , 81 (30) [M-204] ^{+•} , 69 (55) [M-216] ^{+•}

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

En la Tablas 12 y 13 se presentan los datos de espectrofotometría de los experimentos de IR de los diferentes ácidos borónicos (**1a-c**) y de los productos obtenidos (**5a-c**), la cual se utiliza generalmente para identificar la presencia de diferentes grupos funcionales en una molécula, lo que se da mediante la absorción que pueden presentar éstos con irradiación infrarroja. Cada compuesto químico tiene asociado un espectro infrarrojo característico,

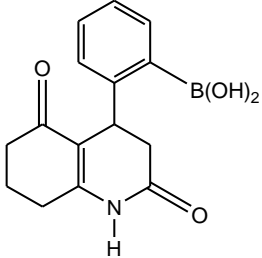
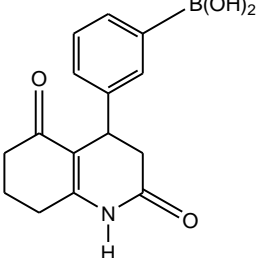
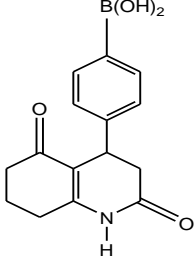
donde los máximos de absorción corresponden a determinadas energías de vibración (tensión, flexión, etc.) de los enlaces químicos presentes. Por tanto, esta técnica permite detectar la presencia, en el material analizado, de diferentes impurezas.⁵⁵

Tabla 12. Espectrofotometría de IR (KBr) cm^{-1} para los regioisómeros del ácido formilfenilborónico.

IR (KBr) cm^{-1}		
 <p style="text-align: center;">1 a</p>	 <p style="text-align: center;">1 b</p>	 <p style="text-align: center;">1 c</p>
3349.08 (s, OH), 1662,08 (s, C=O), 1516.62 (s, C=C), 1373.05 (s, B-O), 1029.06 (m, B-C)	3360.96 (s, OH), 1672.95 (m, C=O), 1602.37 (m, C=C), 1361.65 (m, B-O), 1049.71 (m, B-C),	3406.47 (s, OH), 1664.24 (s, C=O), 1562.16 (w, C=C), 1340.34 (m, B-O), 1038.63 (m, B-C)

s= Intensa; m=Media; w= Débil

Tabla 13. Espectrofotometría de IR (KBr) cm^{-1} para las DHPD's- boradas.

IR (KBr) cm^{-1}		
 <p style="text-align: center;">5 a</p>	 <p style="text-align: center;">5 b</p>	 <p style="text-align: center;">5 c</p>
3405.58 (m, OH), 1665.69 (m, C=O), 1568.49 (s, C=C), 1395.51 (s, B-O), 1026.19 (s, B-C)	3366.42 (m, OH), 1705.91 (m, C=O), 1604.16 (s, C=C), 1376.31 (s, B-O), 1019.31 (s, B-C)	3353.20 (s, OH), 1702.69 (m, C=O), 1609.36 (s, C=C), 1376.45 (s, B-O), 1016.84 (s, B-C)

s= Intensa; m=Media; w= Débil

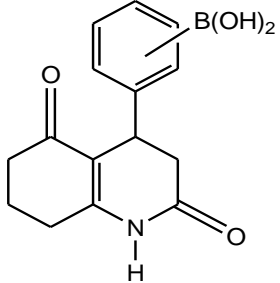
Teniendo en cuenta que la experimentación se hizo en base al protocolo de la Química Verde, a continuación se presentan los resultados obtenidos referentes a los siguientes principios:

◆ **Principio 2. Economía atómica:**

La economía atómica se determinó en base a la siguiente ecuación:

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

Tabla 14. Economía atómica y rendimiento general para DHPD's- boradas.

Compuesto		
	Economía Atómica (%)	Rendimiento (%)
5a	17.59	78
5b	17.59	72
5c	17.59	85

◆ **Principio 6. Diseño de la eficiencia energética**

El gasto energético se determinó en base a la siguiente relación:

$$\text{Gasto energético} = 100W \times 0.333h = 33.3Wh$$

Tomando en cuenta que la Compañía Federal de Electricidad reporta el consumo de energía eléctrica en kWh, Figura 7, es necesario realizar la conversión de Wh a kWh.

$$\text{Gasto energético} = 33.3Wh \times \frac{1 kW}{1000W} = 0.033 kWh$$

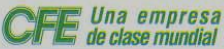
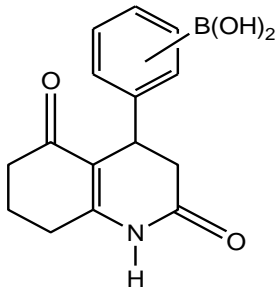
 Comisión Federal de Electricidad Av. Paseo de la Reforma Num. 164 Col. Juárez, México, D.F. C.P. 06600 RFC: CFE370814-GI0					Número de servicio: 567 000 401 145					
Nombre y Domicilio					Total a pagar: \$ 205.00 <small>(DOSCIENTOS CINCO PESOS 00/100 M.N.)</small>					
Medición de consumos					Fecha límite de pago: 13 SEP 10					
Num. de Medidor	Lectura Actual	Lectura Anterior	Multiplicador	Consumo kWh	Uso	Tarifa	Hilos			
B413639	Estim	2420	1	219	Doméstico	01	1			
Período de consumo					Facturación					
18 JUN 10 a 18 AGO 10		61	Promedio diario kWh 3.59		Concepto	kWh	Precio	Total		
Historial de consumo (kWh)					Básico	150	0.699	104.85		
Facturación	Feb	Abr	Jun	Ago	Oct	Dic				
2010	219	219	219	219	0	0	Intermedio	69	0.837	57.75
2009	241	353	235	235	36	219	Suma	219		162.60
Apoyo gubernamental					Estado de cuenta					
Costo de Producción:				\$852.66		Energía		162.60		
Aportación Gubernamental:				\$690.06		IVA 16%		26.01		
Avisos importantes					Fac. del Periodo			188.61		
- Nos transformamos para servirte mejor.					DAP 10.00%			16.26		
- Servicio a Clientes Teléfono 071.					Adeudo Anterior			187.78		
					Su Pago			-187.00		
					Total			205.65		

Figura 7. Recibo de luz

Una vez obtenido el gasto energético en kWh, se procedió a determinar el consumo en pesos mediante la siguiente relación:

$$\text{Consumo } (\$) = 0.033kWh \times \frac{0.699}{1kWh} = 0.023$$

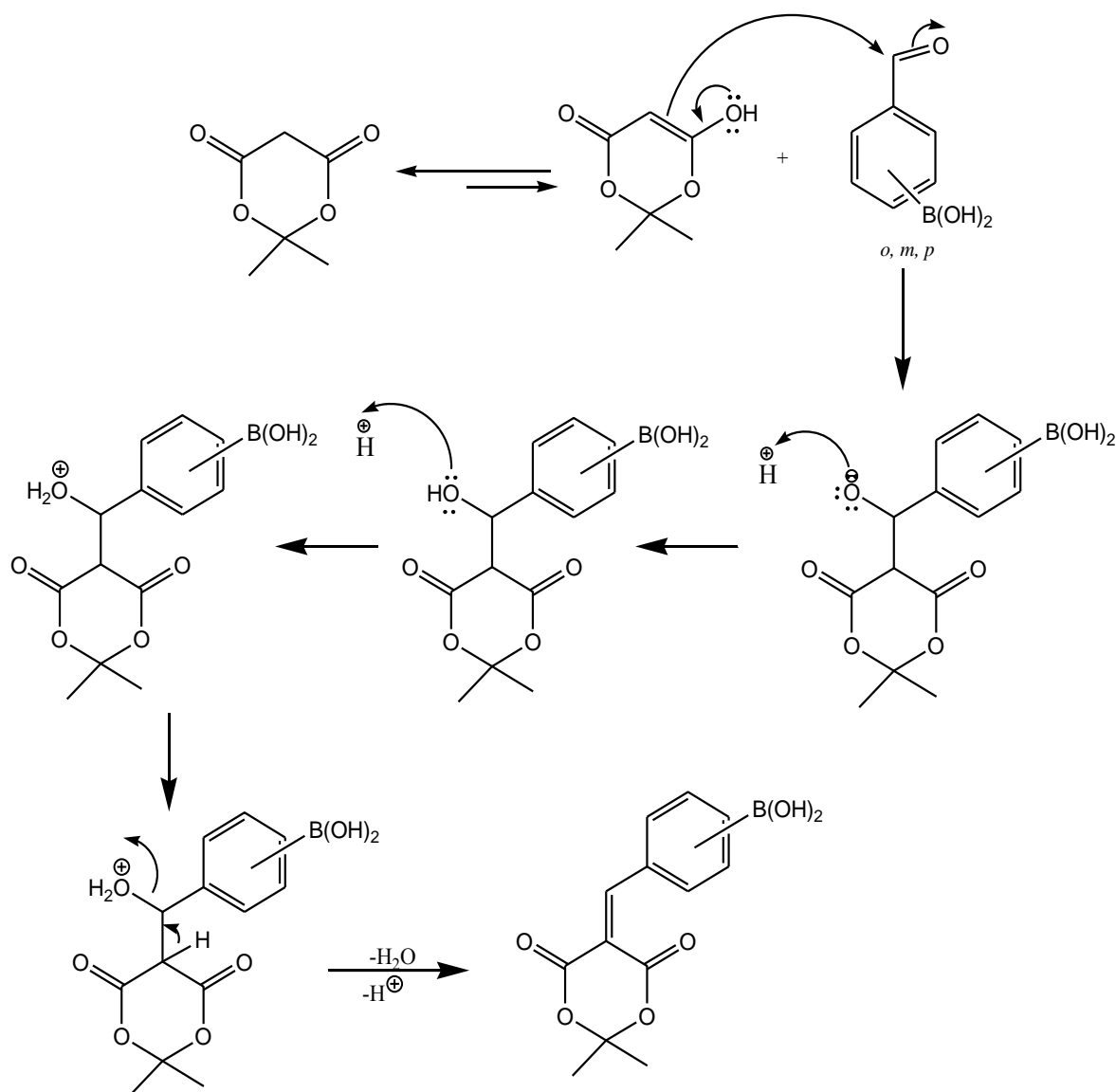
Tabla 15. Gasto energético (kWh) y consumo (\$) para la síntesis de las DHPD's- boradas.

Compuesto		
	Gasto energético (kWh)	Consumo (\$)
5a-c	0.0333	0.023

*DISCUSIÓN DE
RESULTADOS*

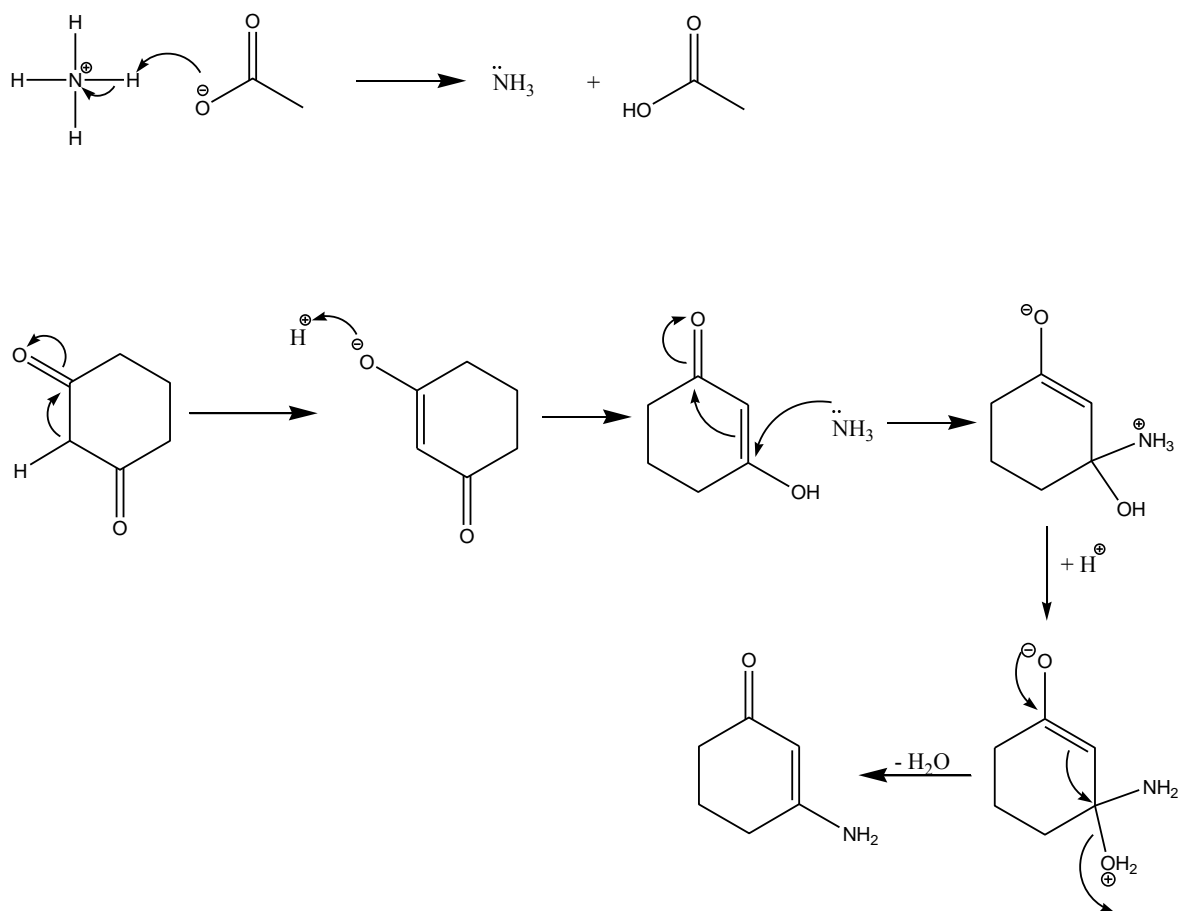
ॐ DISCUSIÓN

Con este trabajo se busca contribuir a la química del boro y asimismo a la filosofía de la Química Verde, mediante él se encontró que con las condiciones estudiadas es posible generar las diferentes 3,4-DHPD's-boradas, que de acuerdo con la literatura puede presentar el siguiente mecanismo:⁵⁶

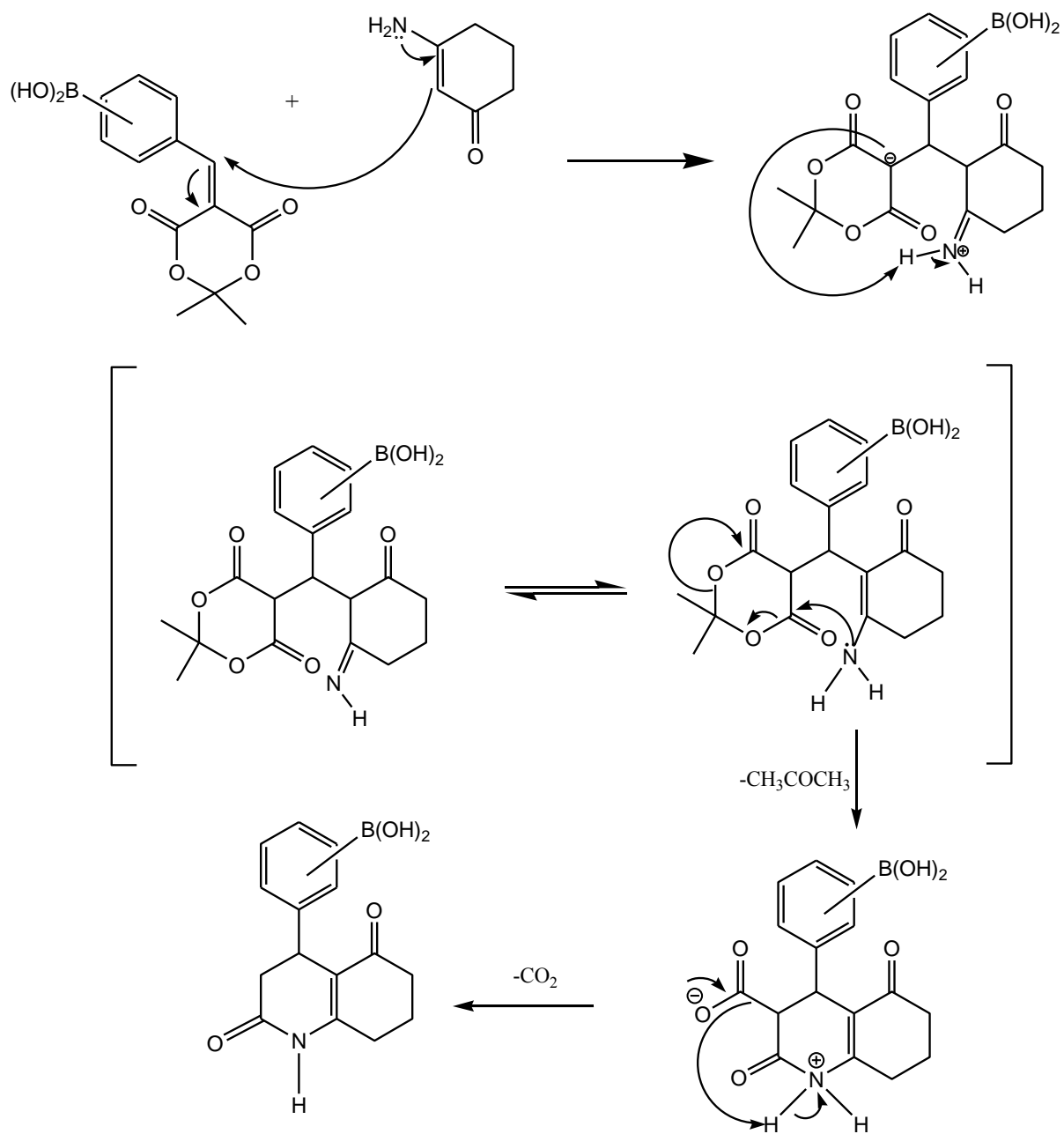


Esquema 13. Condensación de Knoevenagel.

Los pasos iniciales involucran una condensación de Knoevenagel del aldehído con el ácido de Meldrum para generar un compuesto α,β -insaturado, Esquema 13; al mismo tiempo se lleva a cabo una condensación entre el acetato de amonio y el compuesto 1,3-dicarbonílico para obtener la enamina correspondiente, Esquema 14. El paso determinante de la reacción es la adición de Michael de la enamina al compuesto α,β -insaturado, posteriormente sufre una condensación intramolecular de los grupos amino hacia uno de los grupos carbonilo del residuo del ácido de Meldrum para generar el anillo de la dihidropiridinona correspondiente, pérdida de cetona y con la subsecuente pérdida de CO_2 , Esquema 15.⁵⁵



Esquema 14. Formación de la enamina.



Esquema 15. Mecanismo de reacción para la obtención de DHPD's.

Caracterización de los productos

RMN ¹H:

A partir de los espectros para los compuestos **1a-c**, Espectros 1, 4, 7 y Tabla 4, se pueden observar de manera general que las señales sencillas de los hidrógenos del aldehído ubicadas en 10.18, 10.05 y 10.02 ppm, respectivamente, no se encuentran presentes en los espectros de los productos obtenidos. Para el compuesto **5a**, Espectro 10 y Tabla 5, se observa una señal sencilla ubicada a 8.38 ppm asignada para el hidrógeno soportado en el nitrógeno del anillo de la dihidropiridinona, asimismo se observa otra señal doble en 4.14 ppm asignada para el hidrógeno de tipo metino que es donde se ubica el anillo aromático; además se puede observar a campo alto una señal doble de dobles centrada en 2.91 ppm asignada para el metileno del anillo de la dihidropiridinona, así como un conjunto de señales múltiples, que integra para seis hidrógenos, asignadas para los metilenos del anillo de ciclohexanona entre 2.28-1.67 ppm; es necesario mencionar que la señal correspondiente al hidrógeno del OH no se observa, posiblemente se deba a que está enmascarada con las señales de los hidrógenos del anillo aromático ubicados entre 7.46-6.99 ppm. Con respecto al compuesto **5b**, Espectro 13 y Tabla 5, se observa una señal sencilla ubicada a 10.16 ppm asignada para el hidrógeno unido al nitrógeno del anillo de la dihidropiridinona, asimismo se observa otra señal doble en 4.15 ppm asignada para el hidrógeno de tipo metino que es donde se ubica el anillo aromático; además se puede observar a campo alto una señal doble de dobles centrada en 2.91 ppm asignada para el metileno del anillo de la dihidropiridinona, así como otro conjunto de señales múltiples, que integra para seis hidrógenos, asignados para los metilenos del anillo de ciclohexanona entre 2.32-1.67 ppm; la señal sencilla correspondiente para el hidrógeno del OH se observa en 7.27 ppm y por último se ubican entre 7.24-7.04 ppm las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos. De igual manera, para el compuesto **5c**, Espectro 16 y Tabla 5, se observa una señal sencilla ubicada a 10.14 ppm asignada para el hidrógeno soportado en el nitrógeno del anillo de la dihidropiridinona, se observa una señal doble en 4.14 ppm asignada para el hidrógeno de tipo metino que es donde se ubica el anillo aromático; además se muestra a campo alto una señal doble de dobles centrada en 2.91 ppm asignada para el metileno del anillo de la dihidropiridinona así como otro conjunto de señales múltiples, que integra para seis

hidrógenos, asignados para los metilenos del anillo de ciclohexanona entre 2.31-1.69 ppm; la señal sencilla correspondiente para el hidrógeno del OH se observa en 8.00 ppm; y por último se ubican entre 7.26-7.13 ppm las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos.

RMN ^{13}C :

En los espectros obtenidos de los compuestos **1a-c**, Espectros 2, 5, 8 y Tabla 6, se pueden observar las señales del **C7** referente al aldehído ubicadas en 194.4, 193.6 y 193.7 ppm, respectivamente, asimismo se puede observar al carbono *ipso* al átomo de boro ubicado en 130.9 ppm asignado como **C2** para **1a**, la señal para el compuesto **1b** asignado como **C3** el cual cabe resaltar que no se muestra y la señal ubicada en 141.5 ppm asignada como **C4** para **1c**. Con relación a los espectros de los compuestos obtenidos, en **5a**, Espectro 11 y Tabla 7; se puede observar a campo bajo la desaparición de la señal del aldehído y en su lugar aparecen las señales de dos grupos carbonilo, asignada como **C2**, ubicada en el anillo de dihidropiridinona, la otra asignada como **C5**, ubicada en el anillo de ciclohexanona, en 175.2 y 173.1 ppm, respectivamente; es necesario mencionar que la señal *ipso* al boro, **C12**, no se observa; asimismo en 36.4 ppm se presenta la señal de tipo metino asignada a **C4** que es el carbono que une al anillo aromático con el anillo de dihidropiridinona, a campo alto se observa una señal del tipo metileno a 43.1 ppm la cual corresponde al **C3** del anillo de la dihidropiridinona, así como un grupo de señales de tipo metileno que corresponden a los carbonos **C6**, **C7** y **C8** con desplazamientos químicos en 36.4, 20.7 y 33.1 ppm, respectivamente, pertenecientes al anillo de ciclohexanona. Con relación al espectro **5b**, Espectro 14 y Tabla 7, a campo bajo se ve la desaparición de la señal del aldehído y en su lugar aparecen las señales de dos grupos carbonilo, asignada como **C2**, ubicada en el anillo de dihidropiridinona, la otra asignada como **C5**, ubicada en el anillo de ciclohexanona, en 170.1 ppm; es necesario mencionar que la señal *ipso* al boro, **C13**, no se observa; asimismo en 33.5 ppm se presenta la señal de tipo metino asignada a **C4** que es el carbono que une al anillo aromático con el anillo de dihidropiridinona, a campo alto se observa una señal de tipo metileno a 36.5 ppm la cual corresponde al **C3** del anillo de la dihidropiridinona, así

como un grupo de señales de tipo metileno que corresponden a los carbonos **C6**, **C7** y **C8** con desplazamientos químicos en 29.0, 21.0 y 26.5 ppm, de manera respectiva, pertenecientes al anillo de ciclohexanona. En el espectro de **5c**, Espectro 17 y Tabla 7, podemos observar a campo bajo la desaparición de la señal del aldehído y en su lugar aparecen las señales de dos grupos carbonilo, asignada como **C2**, ubicada en el anillo de dihidropiridinona, la otra asignada como **C5**, ubicada en el anillo de ciclohexanona, en 172.2 y 170.2 ppm respectivamente; es necesario mencionar que la señal *ipso* al boro, **C14** no se observa; asimismo en 33.4 ppm se presenta la señal de tipo metino asignada a **C4** que es el carbono que une al anillo aromático con el anillo de dihidropiridinona, a campo alto se observa una señal del tipo metileno a 36.5 ppm la cual corresponde al **C3** del anillo de la dihidropiridinona, así como un grupo de señales de tipo metileno que corresponden a los carbonos **C6**, **C7** y **C8** con desplazamientos químicos en 30.8, 21.0 y 26.5 ppm, de forma respectiva, pertenecientes al anillo de ciclohexanona.

RMN ¹¹B:

En los espectros de los compuestos **1a-c**, Espectros 3, 6, 9 y Tabla 8, se presenta la señal para el átomo de boro de tipo trivalente en 29.78, 28.85 y 28.61 ppm, respectivamente, con respecto a las moléculas generadas **5a-c**, Espectro 12, 15, 18 y Tabla 9, se pueden observar que se presentan señales para el átomo de boro de tipo tetravalente en 5.54, -10.01 y -5.56 ppm, de manera respectiva; cabe resaltar que los organoboranos existen como especies trigonales deficientes en electrones debido a que el átomo de boro tiene en su estructura un orbital *p* vacío y en base a esto puede actuar como un ácido de Lewis o electrófilo y puede ser fácilmente atacado por bases o nucleófilos, al respecto se propone que el DMSO actúe como una base y de esta forma generar un enlace dativo entre el oxígeno del DMSO y el átomo de boro, obteniéndose así los organoboranos tetracoordinados, Figura 8.³²

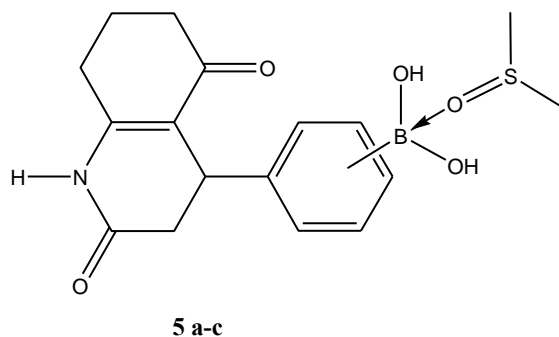


Figura 8. Posible formación del enlace dativo entre boro y oxígeno.

Espectrofotometría de IR:

En los espectros obtenidos de los compuestos **1a-c**, Espectro 25-27 y Tabla 12 se puede observar la vibración para el grupo funcional **OH** con bandas de absorción intensas localizadas en 3349.08, 3360.96 y 3406.47 cm^{-1} , respectivamente, los cuales están unidos al átomo de boro; asimismo; se muestran las absorciones para los grupos **C=O** de los aldehídos correspondientes, las cuales se producen en 1662.08, 1672.95 y 1664.24 cm^{-1} , de manera respectiva, bandas que tiene una intensidad muy fuerte y que son representativas para este tipo de grupos, estas frecuencias son más altas debido a que es más fuerte y más rígido que el grupo **C=C**, característica, en este caso del anillo aromático, éstas se encuentran en la región de 1516.62 cm^{-1} para **1a**, la cual tiene una intensidad fuerte, 1602.37 cm^{-1} para **1b** de intensidad media y 1562.16 cm^{-1} para **1c** con una intensidad débil, siendo estas bandas agudas. El grupo **B-O** se encuentra ubicado en los valores de 1373.05, 1361.65 y 1340.34 cm^{-1} , de forma respectiva, siendo bandas de absorción intensa, finalmente, el grupo **B-C** se presenta en 1029.06, 1049.71 y 1038.63 cm^{-1} , respectivamente, con una intensidad media. En cuanto a los productos obtenidos se pueden observar las bandas del grupo **OH** de intensidad media para **5a**, Espectro 28 y Tabla 13 y **5b**, Espectro 29 y Tabla 13, en 3405.58 y 3366.42 cm^{-1} , respectivamente, y una banda intensa en 3353.20 cm^{-1} para **5c**, Espectro 30 y Tabla 13, los cuales están unidos al átomo de boro, en necesario mencionar que las señales pertenecientes al grupo **N-H** no se observan, esto se debe al hecho de que se encuentran enmascaradas por la banda del **OH** y la región donde

deberían de ubicarse es aproximadamente en 3200 cm^{-1} ; respecto al grupo **C=O** para los compuestos **5a**, **5b** y **5c**, se ubican en 1665.69 , 1705.91 y 1702.69 cm^{-1} respectivamente, como bandas de intensidad media; para el grupo **C=C** éstas se encuentran en la región de 1568.49 cm^{-1} para **5a**, 1604.16 cm^{-1} para **5b** y 1609.36 para **5c**, teniendo una intensidad fuerte. En cuanto al grupo **B-O** para los compuestos **5a**, **5b** y **5c** se presentan bandas con intensidad fuerte en 1395.31 , 1376.31 y 1376.45 cm^{-1} , de forma respectiva, y finalmente el grupo **B-C** se presenta como una banda de una intensidad fuerte para los compuestos **5a**, **5b** y **5c** ubicadas en 1026.19 , 1019.31 y 1016.84 cm^{-1} , de manera respectiva.

Espectrometría de masas:

La caracterización por medio de los espectros de EMIE, en la fragmentación presentada se tienen las asignaciones siguientes: para los diferentes ácidos borónicos (**1a-c**) para **1a**, Espectro 19 y Tabla 10, se tiene la relación $m/z\ 150(42)\mathbf{M}^{+\bullet}$ (ion molecular), el fragmento $149(100)[\mathbf{M}-1]^+$ (pico base) propuesto para la pérdida de un hidrógeno, $m/z\ 121(18)[\mathbf{M}-29]^+$, que se propone sea por la pérdida del carbonilo del aldehído, $m/z\ 104(52)[\mathbf{M}-46]^+$ correspondiente a la pérdida de un grupo OH y del carbonilo del aldehído, $m/z\ 77(41)[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, $m/z\ 45(12)[\mathbf{M}-105]^+$, $m/z\ 18(39)[\text{H}_2\text{O}]^{+\bullet}$; en el caso del compuesto **1b**, Espectro 20 y Tabla 10, se observa el ion $m/z\ 150(62)\mathbf{M}^{+\bullet}$ (ion molecular), el fragmento $149(100)[\mathbf{M}-1]^+$ (pico base) propuesto para la pérdida de un hidrógeno, $m/z\ 121(41)[\mathbf{M}-29]^+$ para la pérdida del aldehído, el fragmento $m/z\ 105(11)[\mathbf{M}-45]^+$ para la pérdida del grupo $\text{B}(\text{OH})_2$, $m/z\ 77(35)[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, $m/z\ 18(17)[\text{H}_2\text{O}]^{+\bullet}$ y por último como se muestra la pérdida de agua; para el compuesto **1c**, Espectro 21 y Tabla 10, se tiene el ion molecular $m/z\ 150(64)\mathbf{M}^{+\bullet}$, el pico base $m/z\ 149(100)[\mathbf{M}-1]^+$ propuesto para la pérdida de un hidrógeno, $m/z\ 121(38)[\mathbf{M}-29]^+$ por la pérdida del grupo carbonilo aldehído, $m/z\ 105(5)[\mathbf{M}-45]^+$ sugerido para la pérdida del grupo $\text{B}(\text{OH})_2$, $m/z\ 77(31)[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, $m/z\ 45(7)[\mathbf{M}-105]^+$, $m/z\ 18(4)[\text{H}_2\text{O}]^{+\bullet}$. En relación a los productos obtenidos (**5a-c**) no se observa el fragmento correspondiente al $\mathbf{M}^{+\bullet}$, sin embargo, cabe resaltar que un espectro de masas no sólo sirve para ver el ion molecular, de éste se pueden observar además fragmentos característicos de una molécula lo cual es indicativo que la molécula en cuestión está presente.

Para **5a**, Espectro 22 y Tabla 11, se tienen los siguientes fragmentos m/z 256 (11) $[M-29]^+$ proponiéndose la formación de una cetena, en base a lo descrito en la literatura,⁵⁷ 213 (10) $[M-72]^+$ propuesto para la formación de una cetena y la pérdida del fragmento $B(OH)_2$ con la transposición de un hidrógeno, 185 (10) $[M-100]^+$, 149 (27) $[M-136]^+$, 81 (51) $[M-204]^+$ y 69 (100) $[M-216]^+$ que corresponde al pico base; con respecto al producto **5b**, Espectro 23 y Tabla 11, se tienen los siguientes fragmentos de relación m/z 256 (6) $[M-29]^+$ propuesto para la formación de una cetena, 213 (4) $[M-72]^+$ proponiéndose la formación de una cetena y la pérdida del fragmento $B(OH)_2$ con la transposición de un hidrógeno, así como los fragmentos de relación m/z 83 (100) $[M-202]^+$ que corresponde al pico base, 185 (5) $[M-100]^+$, 149 (21) $[M-136]^+$ y 69 (56) $[M-216]^+$; por último para el producto **5c**, Espectro 24 y Tabla 11, se tienen los siguientes fragmentos: m/z 256 (10) $[M-29]^+$ propuesto para la formación de una cetena, 213 (10) $[M-72]^+$ proponiéndose la formación de una cetena y la pérdida del fragmento $B(OH)_2$ con la transposición de un hidrógeno, 18 (39) $[H_2O]^+$ que corresponde al pico base, y los fragmentos de relación m/z 185 (5) $[M-100]^+$, 149 (12) $[M-136]^+$, 81 (30) $[M-204]^+$ y 69 (55) $[M-216]^+$, de esta forma se puede observar un patrón común de fragmentación consistente en nuestros tres productos obtenidos.

Química Verde

El trabajo que se realizó para la obtención de las 3,4-dihidropidinonas-boradas se hizo en base al protocolo de la Química Verde a continuación se enuncian los principios en los cuales recae:

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

La economía atómica plantea que una transformación química debe ser diseñada para maximizar la incorporación en el producto final de los átomos usados en los reactivos, con

lo que disminuye la generación de residuos, el uso de la irradiación de microondas ayuda en este sentido ya que en general se incrementan los rendimientos con los que ocurren las reacciones químicas, minimizándose así la generación de residuos; en base a lo anterior, se tienen las siguientes economías atómicas para los productos obtenidos: compuesto **5a** = 17.59% y con un rendimiento de 78%; compuesto **5b** = 17.59% y un rendimiento de 72%; compuesto **5c**: 17.59% y un rendimiento de 85%. Cabe resaltar que la economía atómica es baja, sin embargo, ésta aumenta de forma significativa si se manejarán cantidades equimolares, en forma general de alrededor del 78%, desafortunadamente el rendimiento disminuye drásticamente, alrededor del 15%. Asimismo, es necesario resaltar que el principal subproducto generado en la reacción es agua, que es considerado como un disolvente verde y ácido acético que de manera coloquial es conocido como vinagre y no causa un daño severo al ambiente y dióxido de carbono que de acuerdo con Anastas y Warner es una fuente renovable.^{58, 59}

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

En una primera etapa la experimentación se realizó en ausencia de disolvente, sin embargo, cabe resaltar que los componentes se pirolizaban, por este motivo el trabajo se desarrolló mediante el empleo de EtOH como disolvente,^{58, 59} es adecuado mencionar que este se empleó en la mínima cantidad posible (3 mL), además es necesario resaltar que el etanol es sumamente soluble en agua por lo que es más amigable con el ambiente en comparación con otros disolventes empleados para llevar a cabo este tipo de síntesis, por ejemplo el tolueno, el THF, entre otros, los cuales son más dañinos y tienen mayor impacto medioambiental.

- **Principio 6. Diseño de la eficiencia energética:** los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente,

por lo tanto se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.

Este es uno de los principios en los que se tiene un impacto directo al utilizar la irradiación de microondas, donde se establece que los procesos químicos deben ser diseñados para que sus requerimientos energéticos signifiquen un mínimo impacto ambiental y económico; de tal manera que el calentamiento mediante irradiación con microondas implica un proceso en el que se minimiza la pérdida de energía, comparado con el calentamiento tradicional, esto se explica de la siguiente manera: al llevar a cabo las reacciones se empleó una potencia de tan solo 100W en tan sólo 20 min de tiempo como máximo, lo que nos lleva a tener un gasto energético de 33.3 Wh que en comparación con otros procesos reportados en la literatura primaria, con la misma fuente de activación requieren de gastos energéticos de 50Wh; asimismo, procesos que se llevan a cabo en condiciones tradicionales pueden requerir gastos energéticos de alrededor de 4000Wh. De esta forma, en este proceso se presenta un gasto energético de 0.033 kWh y un consumo total de 0.023 pesos.

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

El avance de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (*ccf*), ésta es una técnica de identificación extraordinariamente versátil y eficaz la cual nos sirvió para observar de manera detallada el progreso de la reacción y de esta forma nos permitió ver la cantidad de subproductos formados.

CONCLUSIONES

☪ CONCLUSIONES

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

 - ◆ Se lograron obtener tres 3,4-dihidropiridinonas-boradas (**5a-c**), para lo cual se plantea un proceso multicomponente.

 - ◆ Se lograron determinar las condiciones óptimas de reacción, las cuales fueron de un tiempo de 20 min. con una potencia de 100W a una temperatura de 100°C y empleando la mínima cantidad de disolvente, por lo que la irradiación de microondas se ha convertido en una herramienta de gran alcance para la síntesis orgánica.

 - ◆ Dado que la parte experimental se realizó dentro del contexto de la Química Verde, en este sentido se hace adecuado resaltar algunos de los Doce Principios de la Química Verde, que se cumplieron en este trabajo:
 - 2.- Economía atómica

 - 5.- Uso de disolventes seguros o auxiliares

 - 6.- Diseño de la eficiencia energética

 - 11.-Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación
-

-
- ◆ Finalmente, y en lo general de la reacción se generaron tres ésteres de Meldrum (**5a-c**) los cuales fueron caracterizados con los datos correspondientes de RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; EMIE; IR.
-

REFERENCIAS

☞ REFERENCIAS

1. Vargas, E.; Ruiz, L. P. *Rev. Cub. Quim.* **19**, 2007, 29.
2. De la Hoz, A.; Díaz, A. *Seg. Med. Amb.* **110**, 2008, 32.
3. Juaristi, E. *Aplicaciones de Microondas en Química y Biología*, El Colegio Nacional, D.F., 2009.
4. Opie, H. L. *Drugs for the Heart*, 5ª edición, McGraw-Hill, Philadelphia, 2001.
5. Gaw, A.; Cowan, R.; O'Reilly, D.; Stewart, M.; Sheperd, J. *Bioquímica Clínica*, 2ª edición, Harcourt, Madrid, 2000.
6. Selkurt, E. E. *Fisiología*, El Ateneo, D.F., 1981.
7. Norma Oficial Mexicana NOM 030-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, México, 2000.
8. Chobanian, A. V.; Bakris, G. L.; Black, H. R. *Hypertension* **42**, 2003, 1206.
9. Health Care Guideline: Hypertension Diagnosis and Treatment. Tenth Edition. ICSI Institute for Clinical Systems Improvement, 2005.
10. Whitworh, J. A. *J. Hypertens* **21**, 2003, 1983.
11. Tórtora, G. *Principios de Anatomía y Fisiología*, 9ª edición, Oxford, D.F., 2005.
12. Dumarus, A. *Medicina Interna*, 14ª edición, vol. 1, Harcourt, Madrid, 2000.
13. Harlow, M. L.; Ress, D.; Stoschek, A.; Marshall, R. M.; McMahan, U. J. *Nature* **409**, 2001, 479.
14. C. C.; Kindler, S.; Gundelfinger, E. D. *Curr Opin Neurobiol* **10**, 2000, 321.
15. Flores, J.; Armijo, J. A.; Mediavilla, A. *Farmacología Humana*, 4ª edición, Masson, Barcelona, 2004.
16. Fleckenstein, A.; Kammermeier, H.; Goring, H.; Freund, H.; Grün, G.; Kienle, A. *Wirkungsmechanismos neuartiger Koronardilatoren nit gleichzeitig sauerstoff - einsparenden Myocard - effecten - Prenilamin und Iproveratril. 2 Kreislaufforsch* **56**, 1997, 716.
17. Buhler, F.R.; Hultren, R. *Eur. J. Clin. Invest.* **12**, 1982, 1.
18. Eisenberg, M. J.; Brox, A.; Bestawros, M. D. *Am. J. Med.* **116**, 2005, 35.
19. Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc. Trans.* **93**, 1908, 598.
20. Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1948, 3426.

21. Ochoa, E.; Suárez, M.; Verdecia, Y.; Pita, B.; Martín, N.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J. L.; Duque, J.; Pomés, R. *Tetrahedron* **54**, 1998, 12409.
22. Lipson, V. V.; Gorobets, N. Y. *Mol. Divers.* **13**, 2009, 399.
23. McNab, H. *Chem. Soc. Rev.* **7**, 1978, 345.
24. Chen, B. C. *Heterocycles* **32**, 1991, 529.
25. Gerencsér, J.; Dormán, G.; Darvas, F. *QSAR Comb. Sci.* **25**, 2006, 439.
26. McNab, H. *Aldrich Acta* **37**, 2004, 19.
27. Gaber, AE-AM; McNab, H. *Synthesis* **14**, 2001, 2059.
28. Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 2008, 789.
29. Deb, M.; Bhuyan, P. *Tetrahedron Lett.* **46**, 2005, 6453.
30. Miri, R.; Javidnia, K.; Sarkarzadeh, H.; Hemmateenejad, B. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 2006, 4842.
31. a) Chorvat, R. J.; Rorig, K. J. *J. Org. Chem.* **53**, 1988, 5779. b) Goldmann, S.; Stoltefuss, J. A. *Chem. Int. Ed. Engl.* **30**, 1991, 1559.
32. Suzuki, A. *Organoboranes in Organic Synthesis*, Hokkaido University, Hokkaido, 2005.
33. Suzuki, A. *Pure & Appl. Chem.* **57**, 1985, 1749.
34. Altamore, T. M.; Duggan, P. J.; Krippner, G. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 2006, 1126.
35. Anastas, P. T.; Lauren B.; Bartlett, M. M.; Kirchhoff, Tracy C. *Catalysis Today* **55**, 2000, 11.
36. Anastas, P. T.; Lauren B.; Bartlett, M. M.; Kirchhoff *Accounts of Chemical Research* **35**, 2002, 686.
37. Lancaster, M. *Green Chemistry: an Introductory text*, Thomas Graham House, RSC, Cambridge, 2002.
38. Welton, T. *Chem. Rev.* **99**, 1999, 2071.
39. Kirchof, M.; Ryun, M. A. *Química Verde: Experimentos de Laboratorio para un Curso Universitario de Química*, ACS, Green Chemistry Institute, 2003.
40. Miranda, R. *Prácticas de Laboratorio de Química Orgánica Verde*, Editorial Tecnológica de Costa Rica, Cartago, 2010.
41. Kharisovi, B. I. *Ingenierías* **2**, 1999, 5.

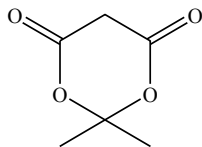
42. Cintas, P. *Activated Metals in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, 1993.
43. a) Clark, D. E.; Annu, W. H. *Re. Mater. Sci.* **26**, 1996, 299. b) Cundy, C. S.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **63**, 1998, 1699. c) Caddick, S. *Tetrahedron* **38**, 1995, 10403.
44. Váldez, J. E. *Síntesis de compuestos diheterocíclicos derivados de diindolilalcanos (DIA'S) y de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP)*. Tesis, Facultad de Química, UNAM, 2007.
45. Clark, J.; Macquarrie, D. *"Handbook of Green Chemistry & Technology"* Blackwell Science Ltd, 2002.
46. Fang, X.; Simone, C. D.; Vaccaro, E.; Huang, S. J.; Scola, D. A. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* **40**, 2002, 2264.
47. Gunningham, N.; Sinclair, D. *A Final Report: Barriers And Motivators To The Adoption Of Cleaner Production Practices*. Environment Australia. Australian for Environmenta Law. The Australian National University. Canberra, July, 1997.
48. Cotterill, I. C.; Usaytinsky, A. Y.; Arnold, J. M.; Clark, D. S.; Dordick, J. S.; Michels, P. C.; Khernelniitsky, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **39**, 1998, 1117.
49. Öhberg, L.; Westman, J. *Synlett* 2001, 1296.
50. Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Org. Lett.* **4**, 2002, 2973.
51. Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Synth. Commun.* **32**, 2002, 659.
52. Herrera, L.; Miranda, R.; Penieres, G.; Velasco, B. *Nomenclatura Sistematizada en Química Heterocíclica*, 1ª edición, Universidad Nacional Autónoma de México, D.F., 1998.
53. Carda, M.; Ventura, A. M.; Murga, J. *Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear*, Universidad Jaume, Madrid, 2003.
54. Castillo, J. *Espectrometría de Masas*, Universidad de Puerto Rico, San Juan, 2008.
55. Creswell, C. J.; Runquist, O. A. *J. Chem. Educ.* **50**, 1973, 464.
56. Rodríguez, H.; Suarez, M.; Pérez, R.; Petit, A.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **44**, 2003, 3709.
57. Suárez, M.; Martinez, R.; Martín, N.; Verdecia, Y.; Ochoa, E.; Alba, L.; Seoane, C.; Kayali, N. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **16**, 2002, 749.
58. Doxsee, K.; Hutchison, J.; *Green Organic Chemistry*, Thomson, USA, 2004.
59. www.epa.gov/tri/trichemicals/index.htm



APÉNDICES

*APÉNDICE 1. PREPARACIÓN
DEL ÁCIDO DE MELDRUM*

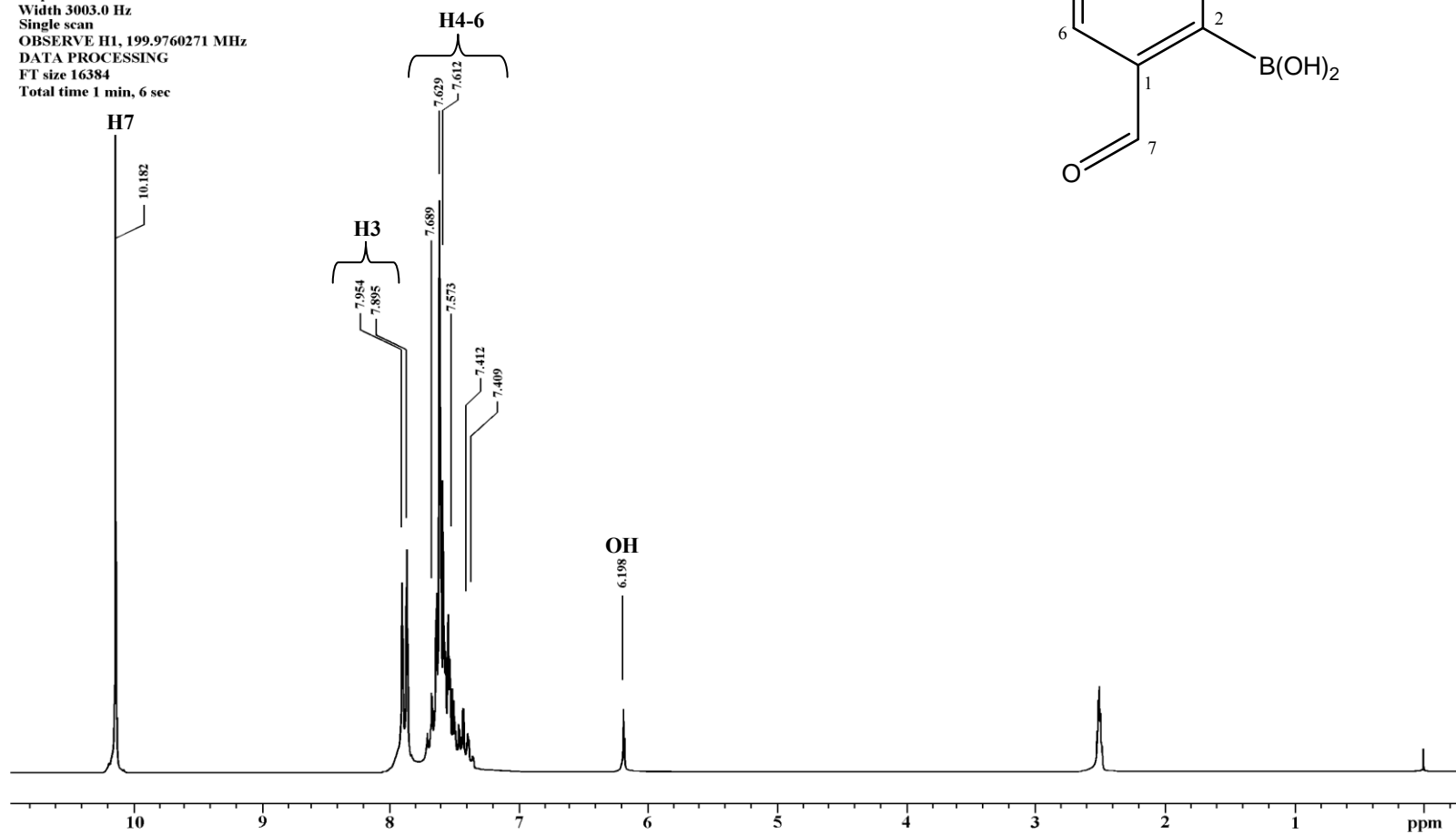
Preparación del Ácido de Meldrum



1. Pesar 30 g de ácido malónico en un matraz de bola de 150 mL.
2. Agregar al ácido malónico 30.85 mL de anhídrido acético y agitar con una varilla de vidrio.
3. Agregar gota a gota 1.028 mL de ácido sulfúrico.
4. Posteriormente, adicionar 26.05 mL de acetona seca o anhidra, agitar suavemente hasta obtener una solución homogénea.
5. Colocar el matraz de bola en un baño de hielo y guardarlo a 0 °C durante 24 hrs, hasta la obtención de un precipitado blanco.
6. Después lavar el sólido obtenido (ácido de Meldrum) con agua destilada para eliminar el exceso de ácido acético.
7. Dejar secar en la estufa por aproximadamente 5 min a 80 °C.
8. Identificar el ácido de Meldrum obtenido mediante su punto de fusión (95-97 °C).

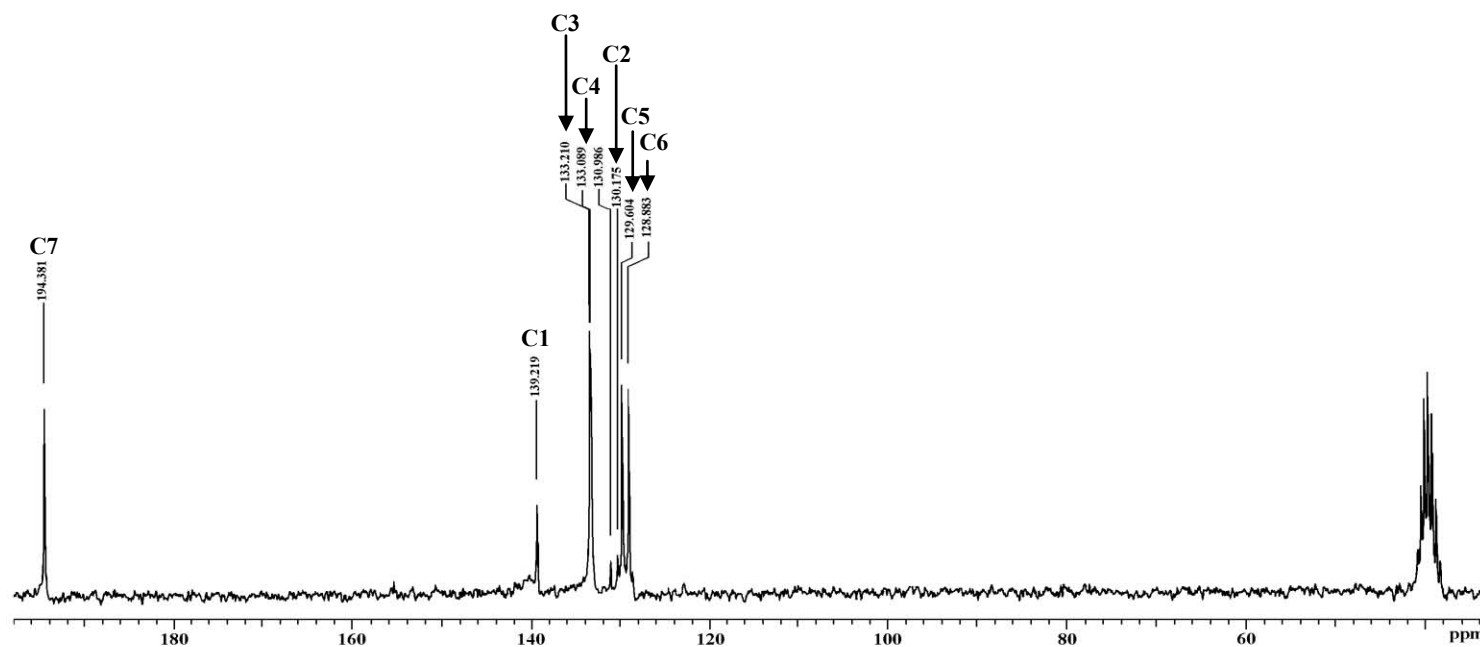
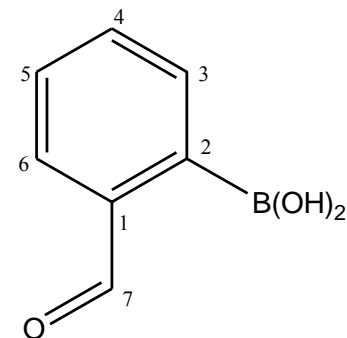
*APÉNDICE 2: RESONANCIA
MAGNÉTICA NUCLEAR*

Dr. Rene-Rita
 Muestra ABorto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury"
 Relax. delay 1,000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 3003.0 Hz
 Single scan
 OBSERVE H1, 199.9760271 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 1 min, 6 sec



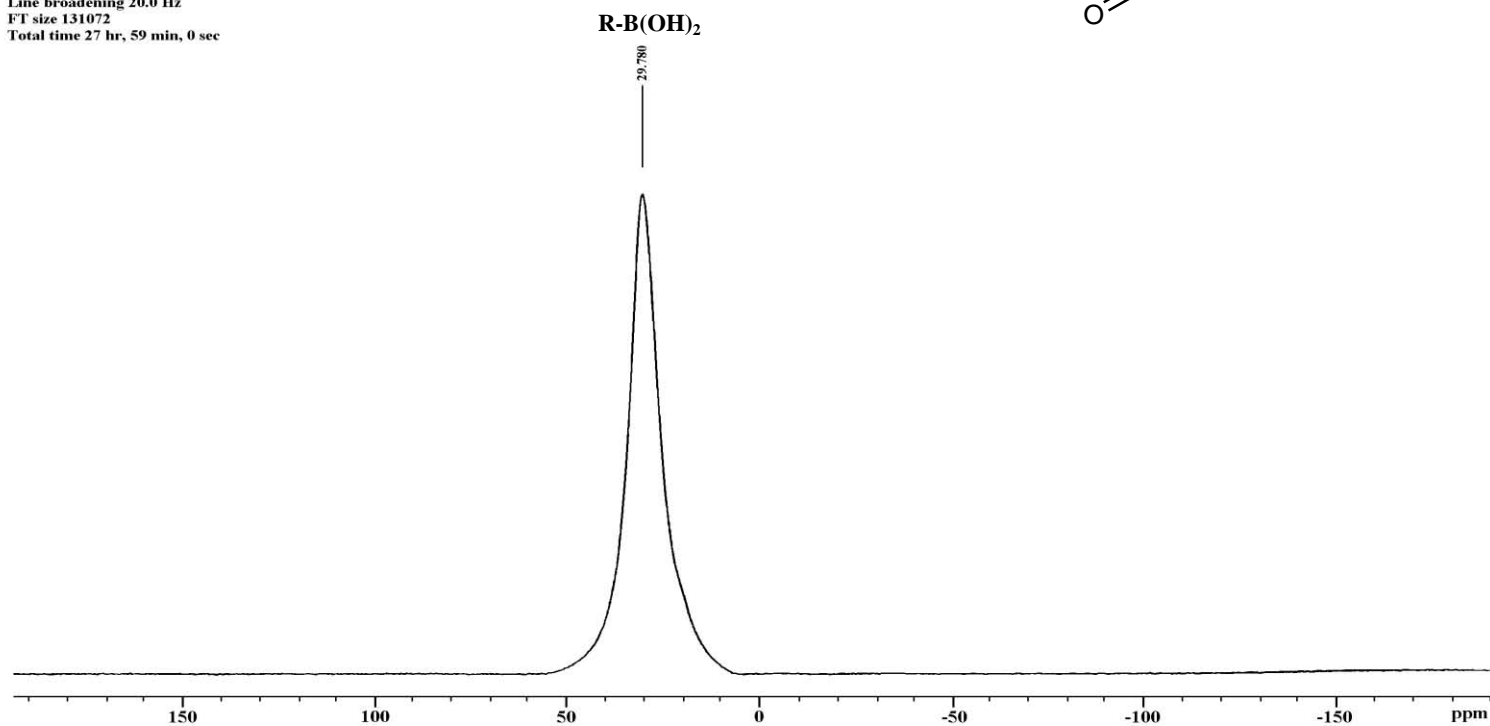
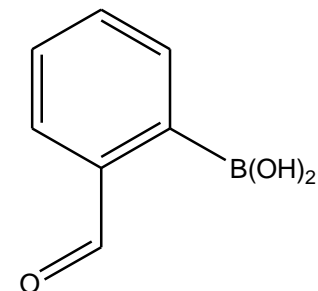
Espectro 1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de **1a**, determinado a 200 MHz.

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

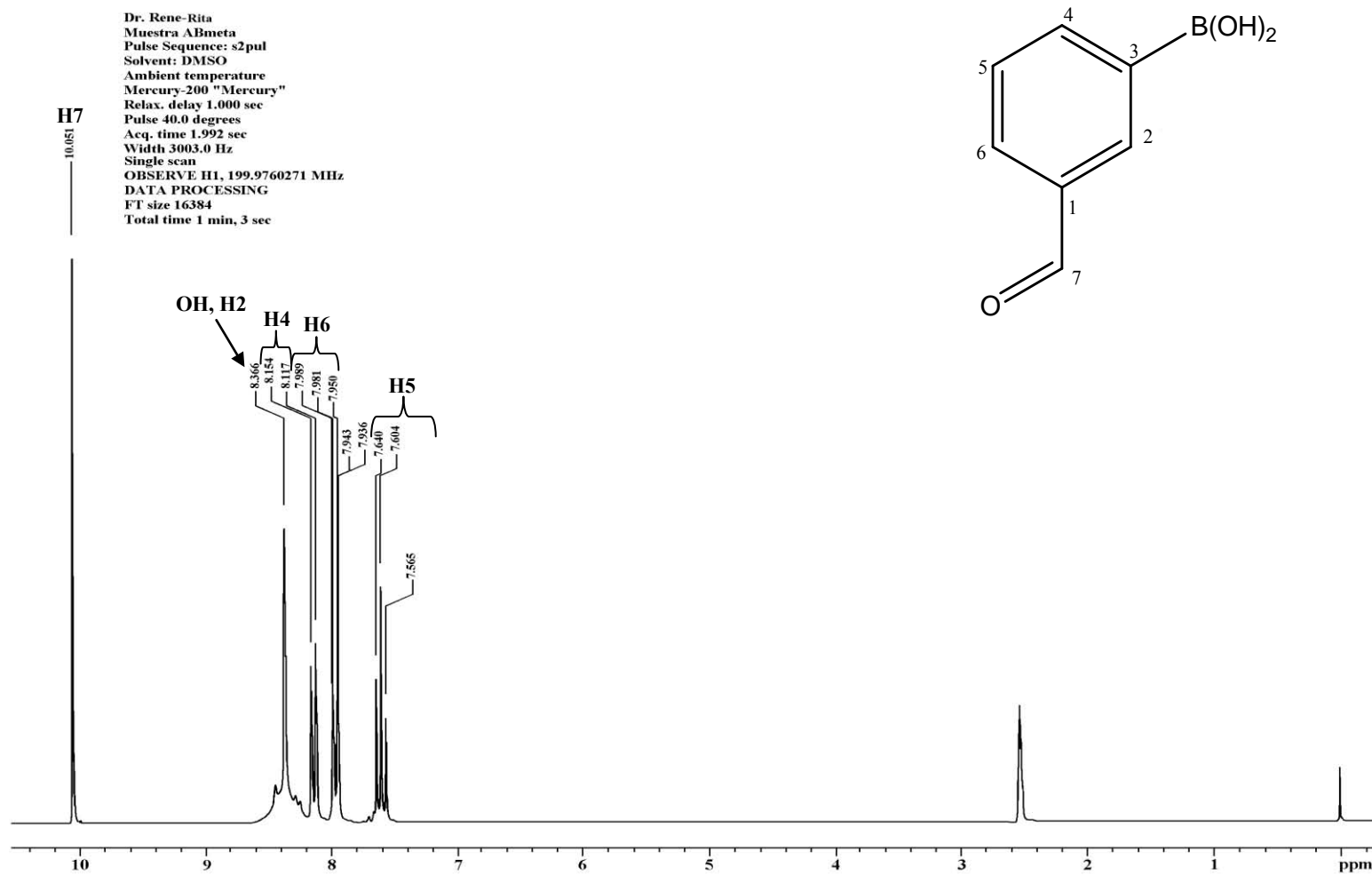


Espectro 2. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 1a, determinado a 50 MHz.

Dr. Rene-Rita
Muestra ABorto
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury300BB "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 64.5 degrees
Acq. time 0.400 sec
Width 38461.5 Hz
500 repetitions
OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuosly on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 20.0 Hz
FT size 131072
Total time 27 hr, 59 min, 0 sec

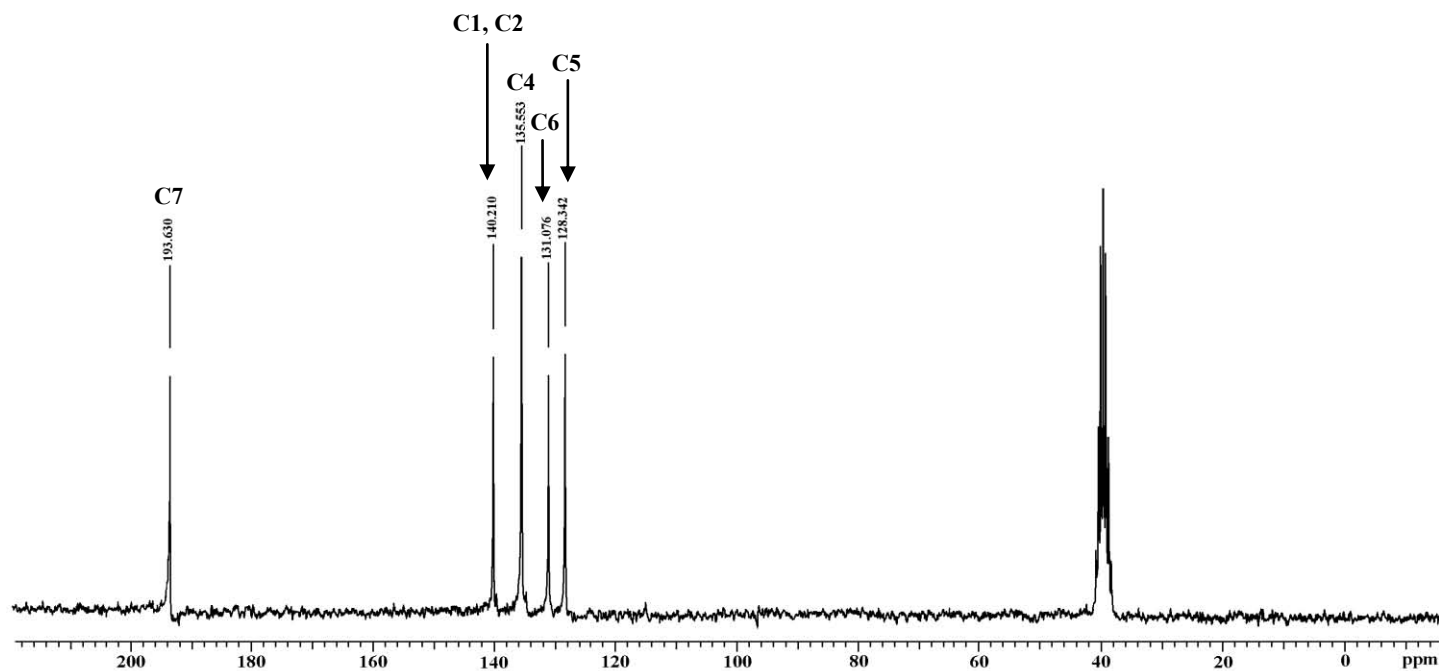
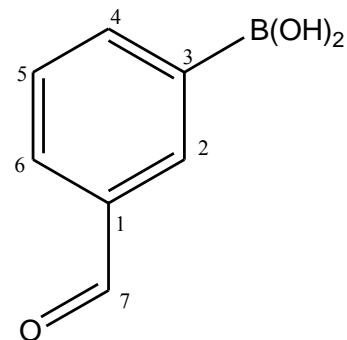


Espectro 3. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de **1a**, determinado a 96 MHz.



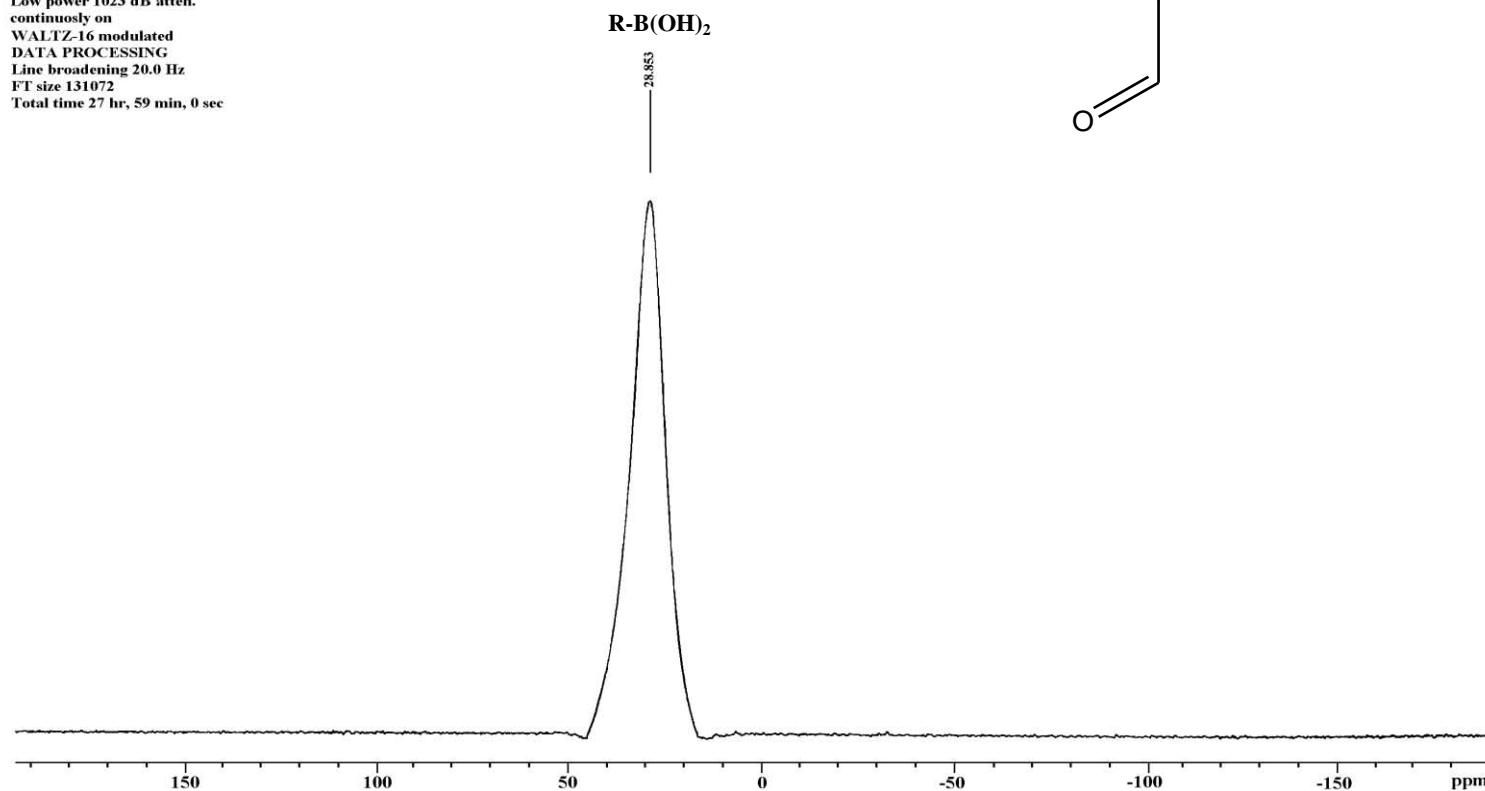
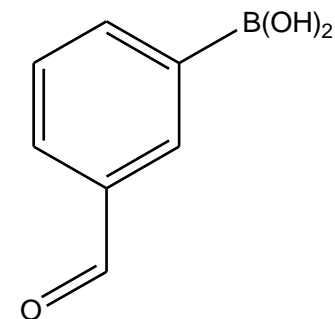
Espectro 4. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de **1b**, determinado a 200 MHz.

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



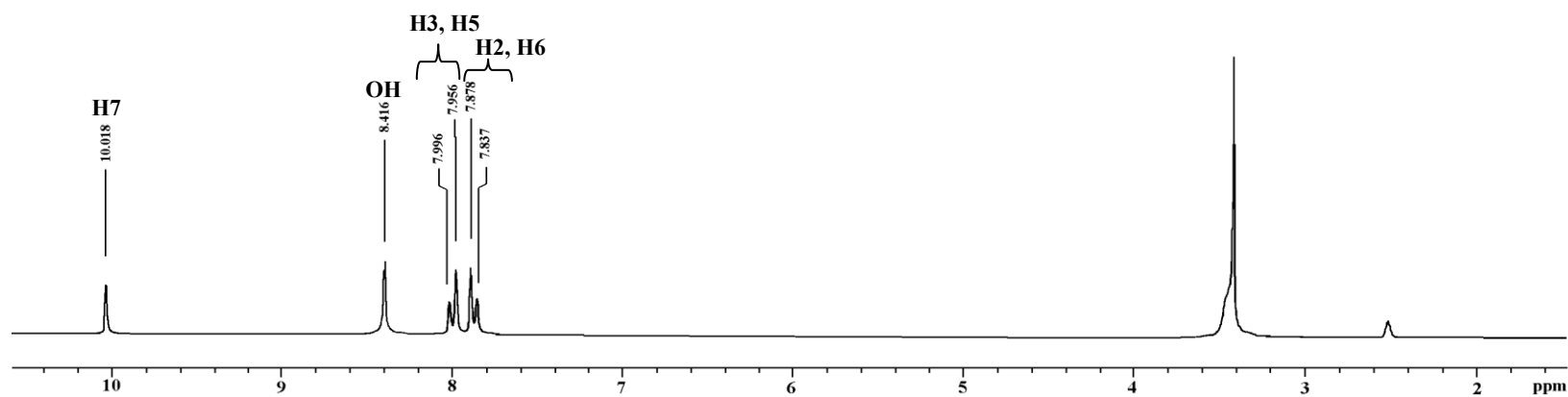
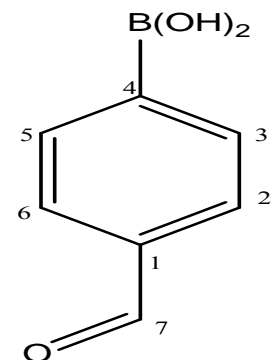
Espectro 5. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **1b**, determinado a 50 MHz.

Dr. Rene-Rita
 Muestra ABmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 500 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 20.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 27 hr, 59 min, 0 sec



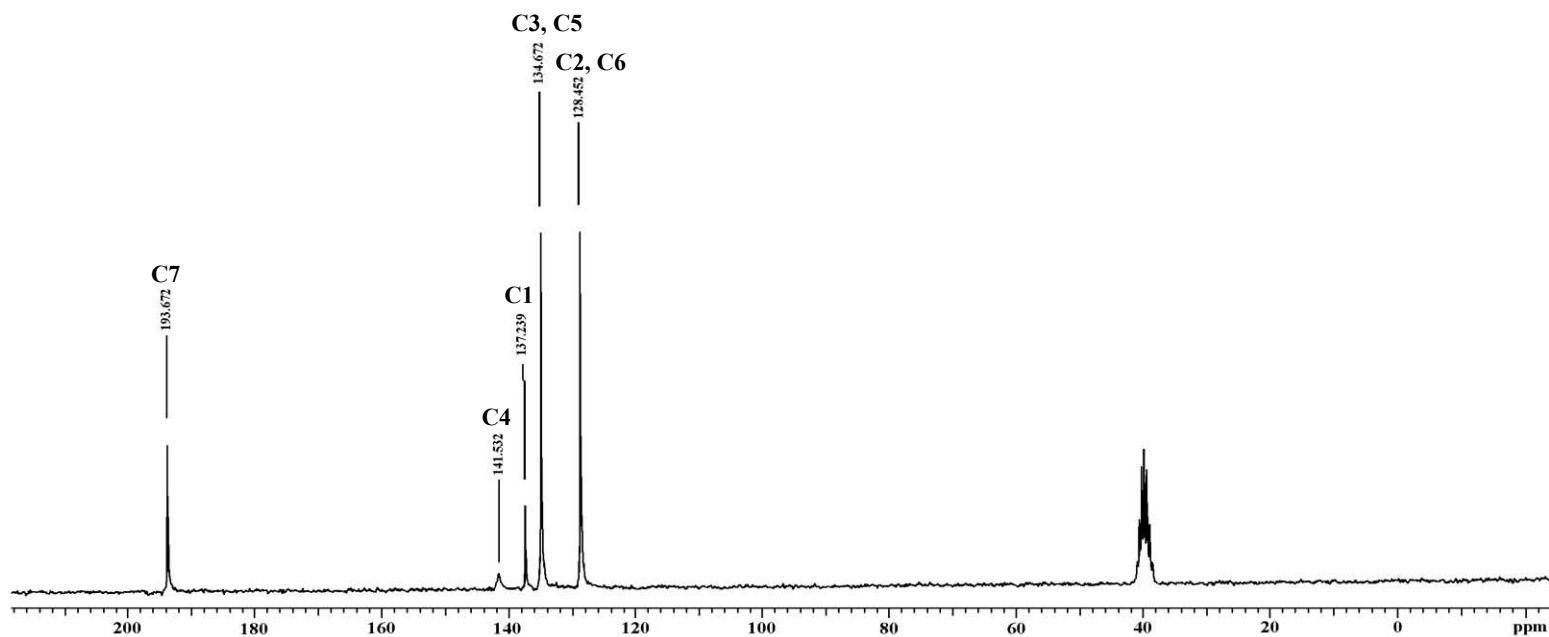
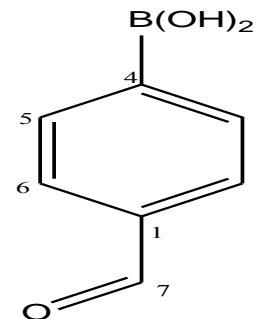
Espectro 6. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de **1b**, determinado a 96 MHz.

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



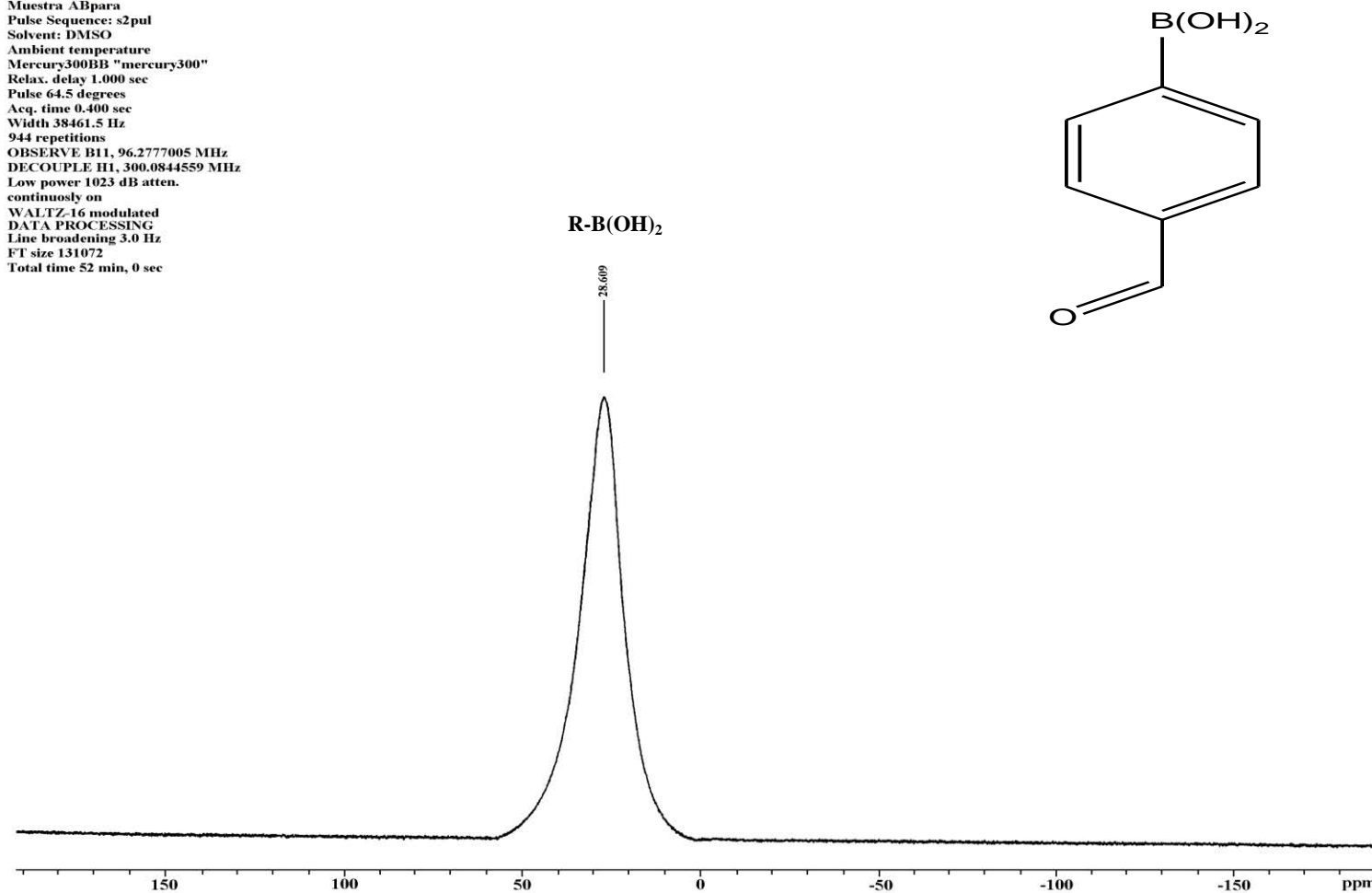
Espectro 7. RMN ¹H (DMSO-d₆/TMS) de 1c, determinado a 200 MHz.

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



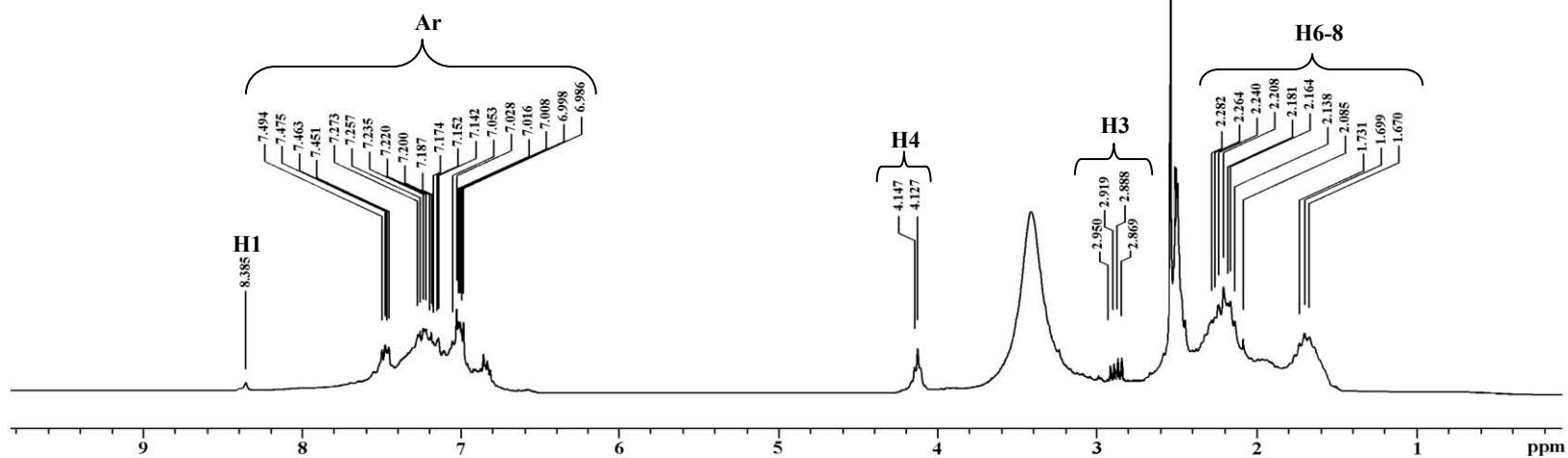
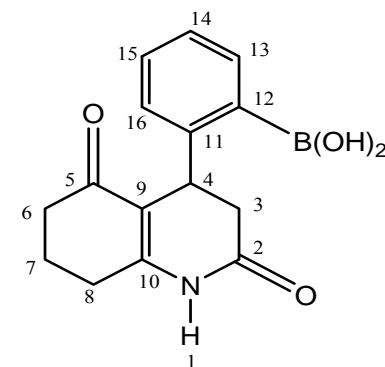
Espectro 8. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **1c**, determinado a 50 MHz.

Dr. Rene- Rita
Muestra ABpara
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury300BB "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 64.5 degrees
Acq. time 0.400 sec
Width 38461.5 Hz
944 repetitions
OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuosly on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 131072
Total time 52 min, 0 sec

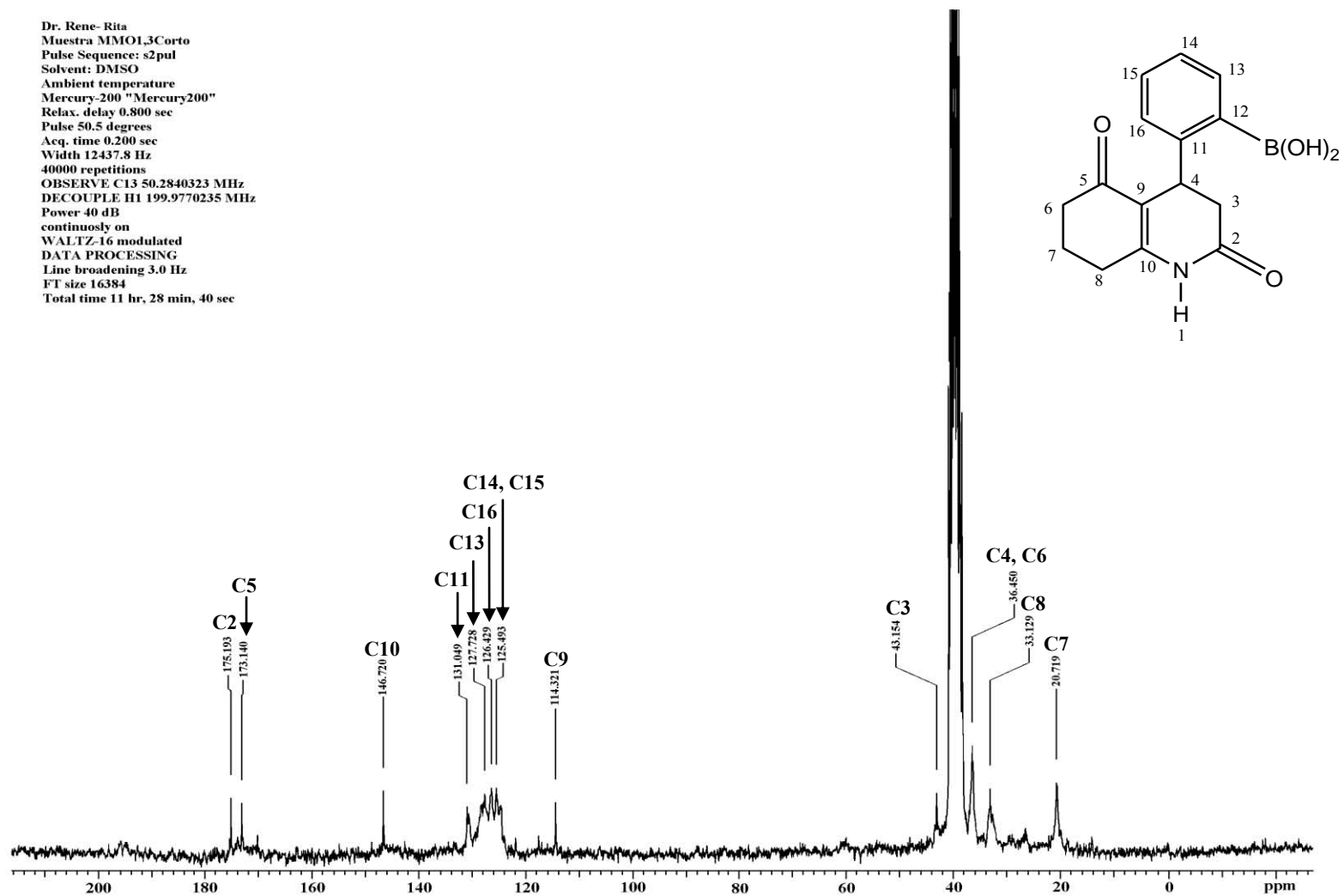


Espectro 9. RMN ¹¹B (DMSO-*d*₆/BF₃•Et₂O) de **1c**, determinado a 96 MHz.

Dr. Rene- Rita
 Muestra MMO1,3Corto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1 199.9760270 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 42 sec

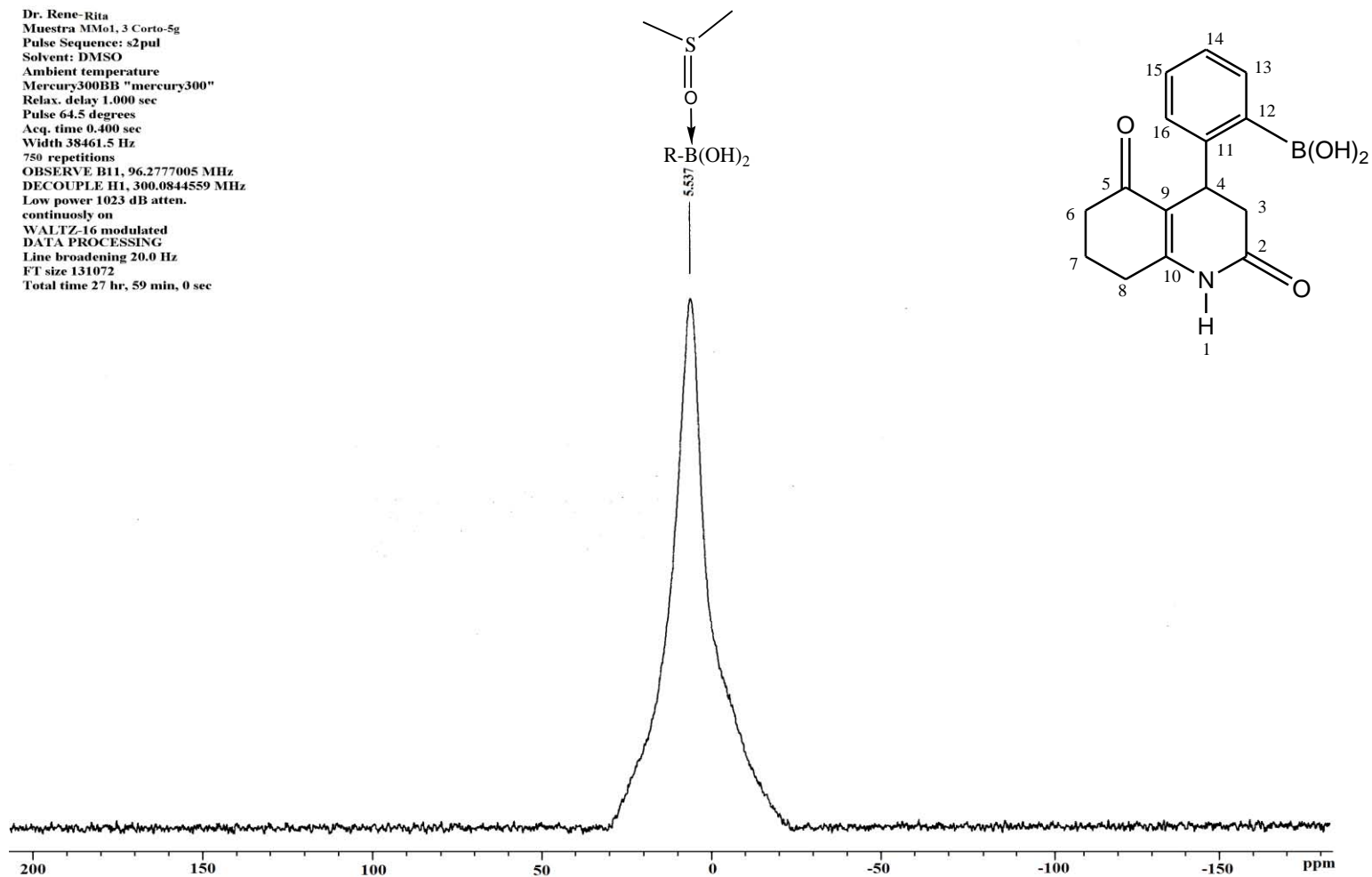


Espectro 10. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de **5a**, determinado a 200 MHz.



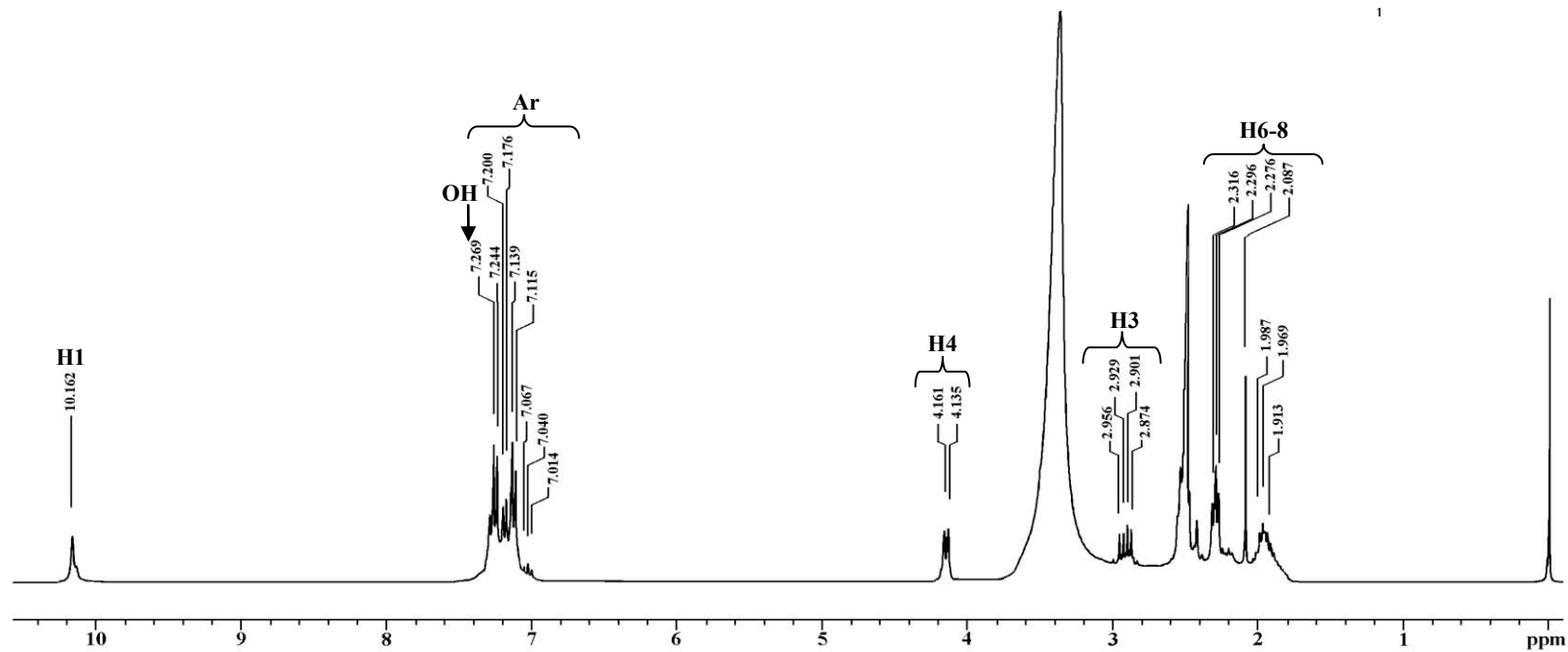
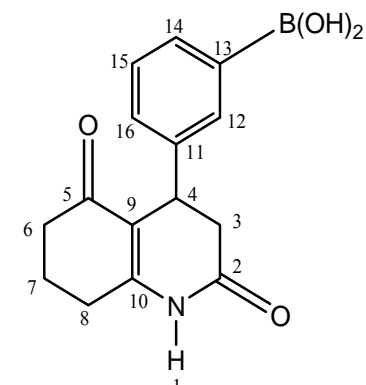
Espectro 11. RMN ¹³C (DMSO-d₆/TMS) de 5a, determinado a 50 MHz.

Dr. Rene-Rita
Muestra MMo1, 3 Corto-5g
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury300BB "mercury300"
Relax. delay 1,000 sec
Pulse 64.5 degrees
Acq. time 0,400 sec
Width 38461.5 Hz
750 repetitions
OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 20.0 Hz
FT size 131072
Total time 27 hr, 59 min, 0 sec



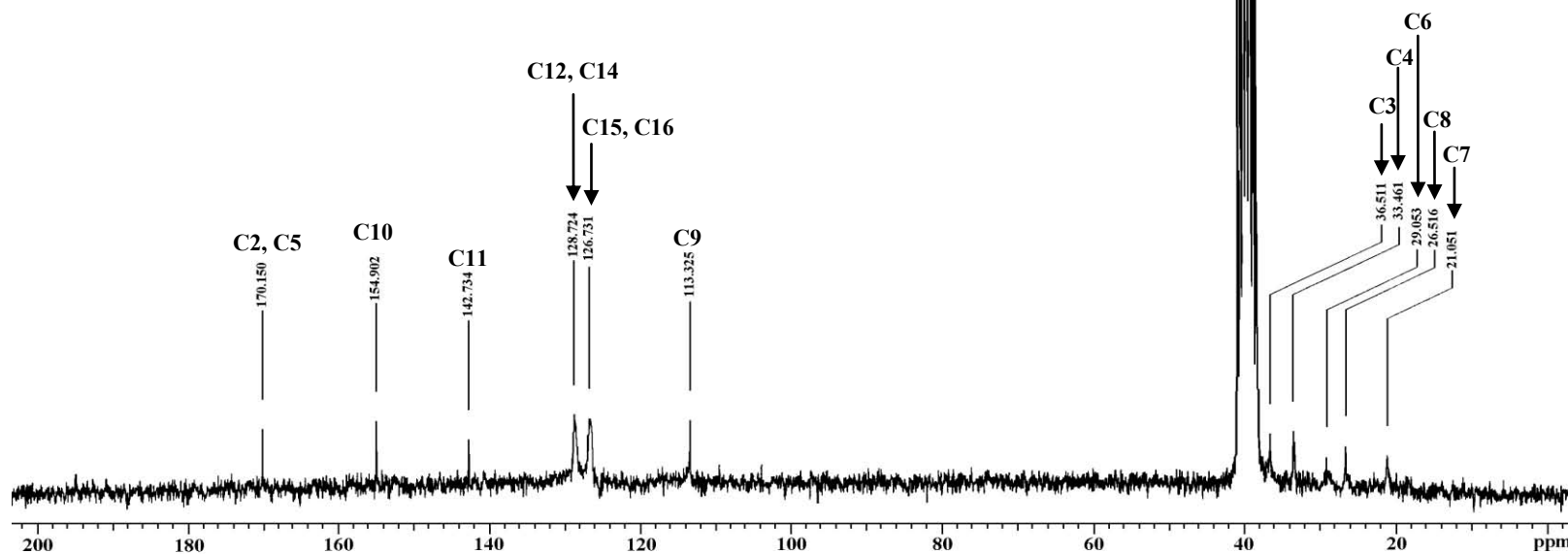
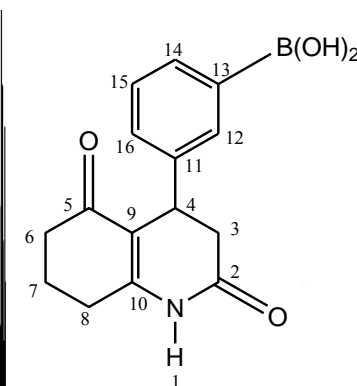
Espectro 12. RMN ¹¹B (DMSO-*d*₆/BF₃•Et₂O) de **5a**, determinado a 96 MHz.

Dr. Rene-Rita
 Muestra MMO1.3Cmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1 199.9760250 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 42 sec



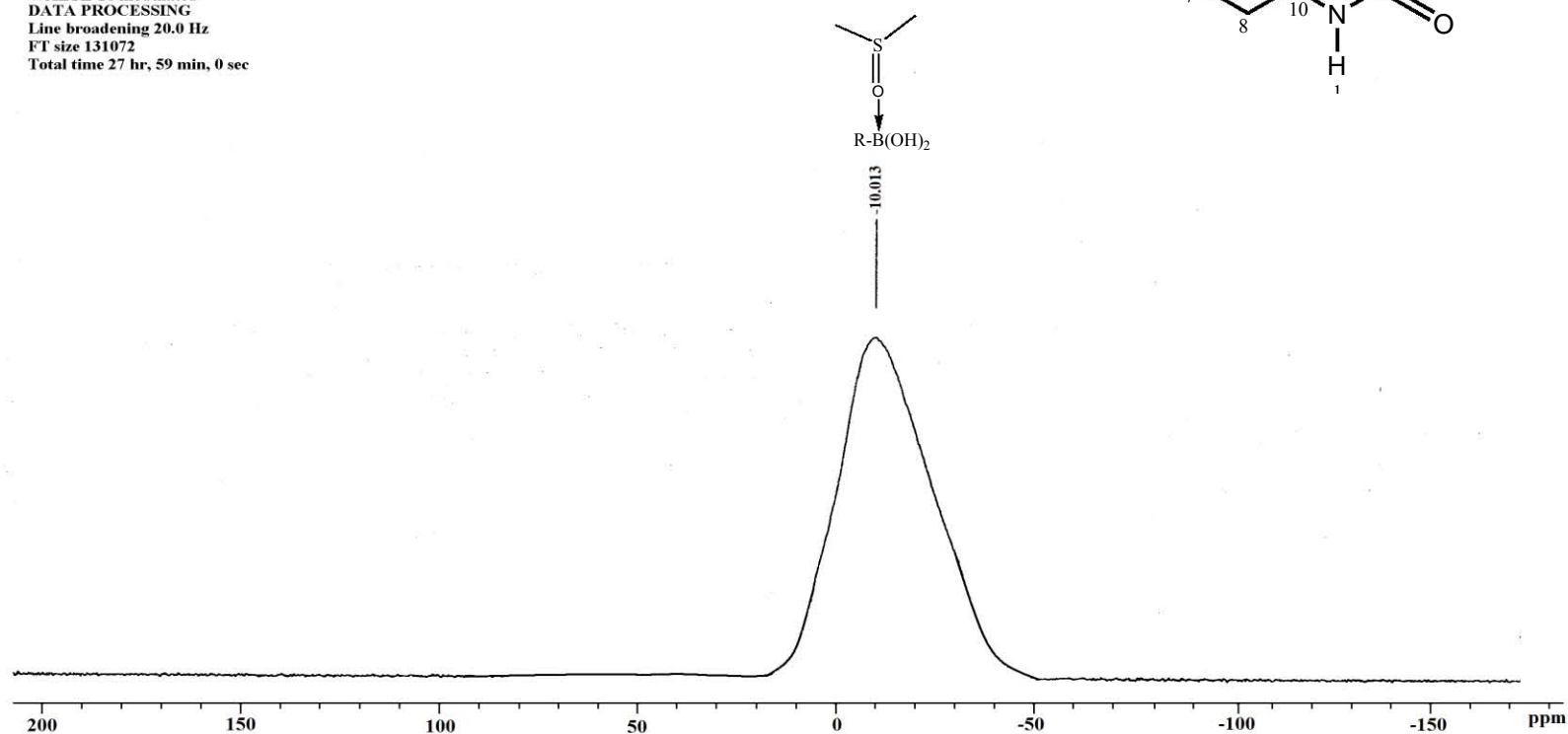
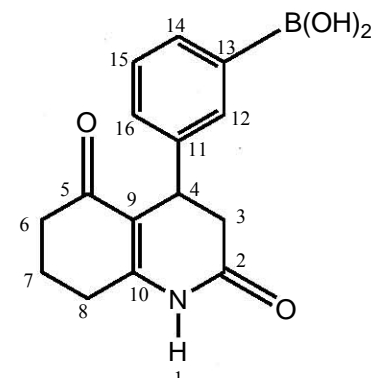
Espectro 13. RMN 1H (DMSO- d_6 /TMS) de **5b**, determinado a 200 MHz.

Dr. Rene-Rita
 Muestra MMO1,3Cmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2840338 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 11 hr, 28 min, 40 sec



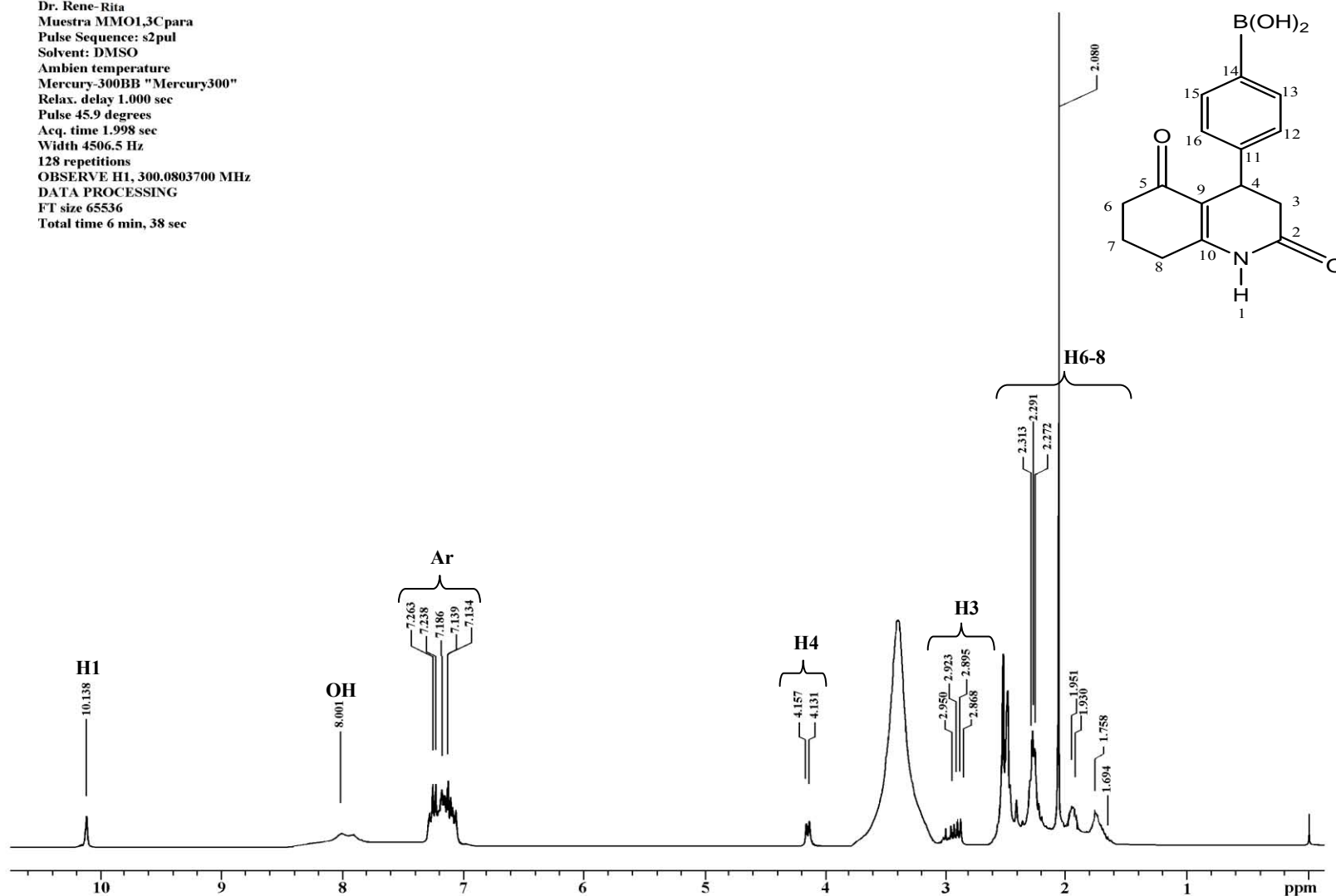
Espectro 14. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆/TMS) de **5b**, determinado a 50 MHz.

Dr. Rene-Rita
 Muestra MMo1, 3 Cmeta-6h
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 59750 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 20.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 27 hr, 59 min, 0 sec



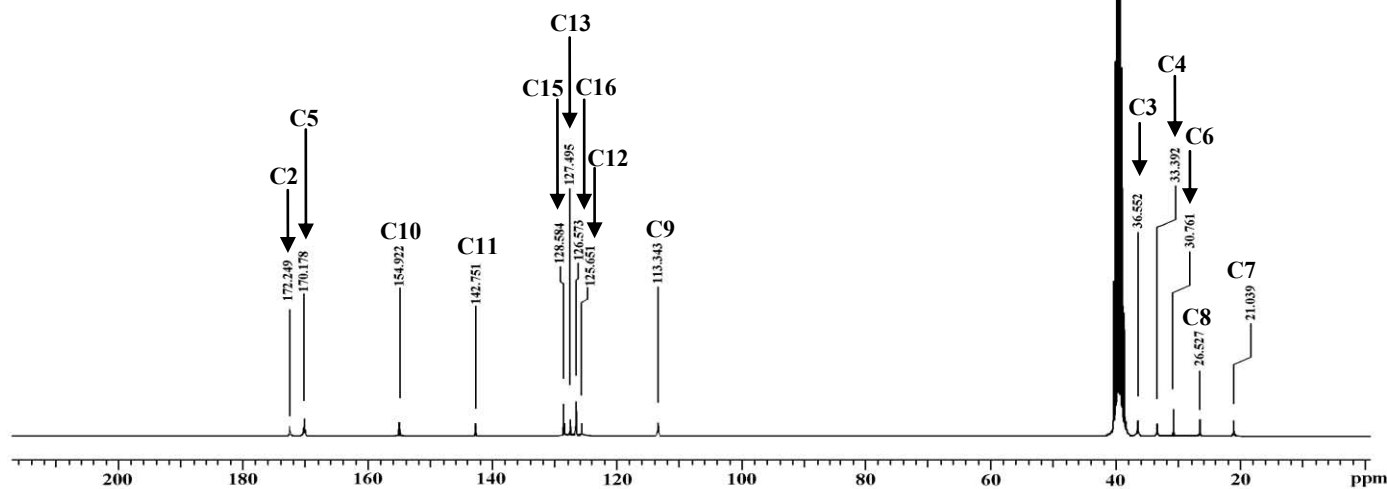
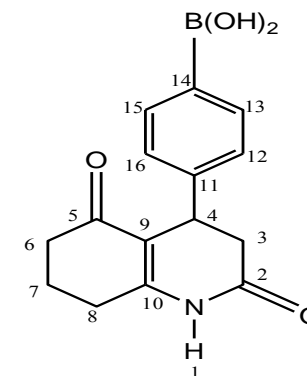
Espectro 15. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de **5b**, determinado a 96 MHz.

Dr. Rene-Rita
Muestra MMO1,3C para
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambien temperature
Mercury-300BB "Mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.9 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 4506.5 Hz
128 repetitions
OBSERVE H1, 300.0803700 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 6 min, 38 sec



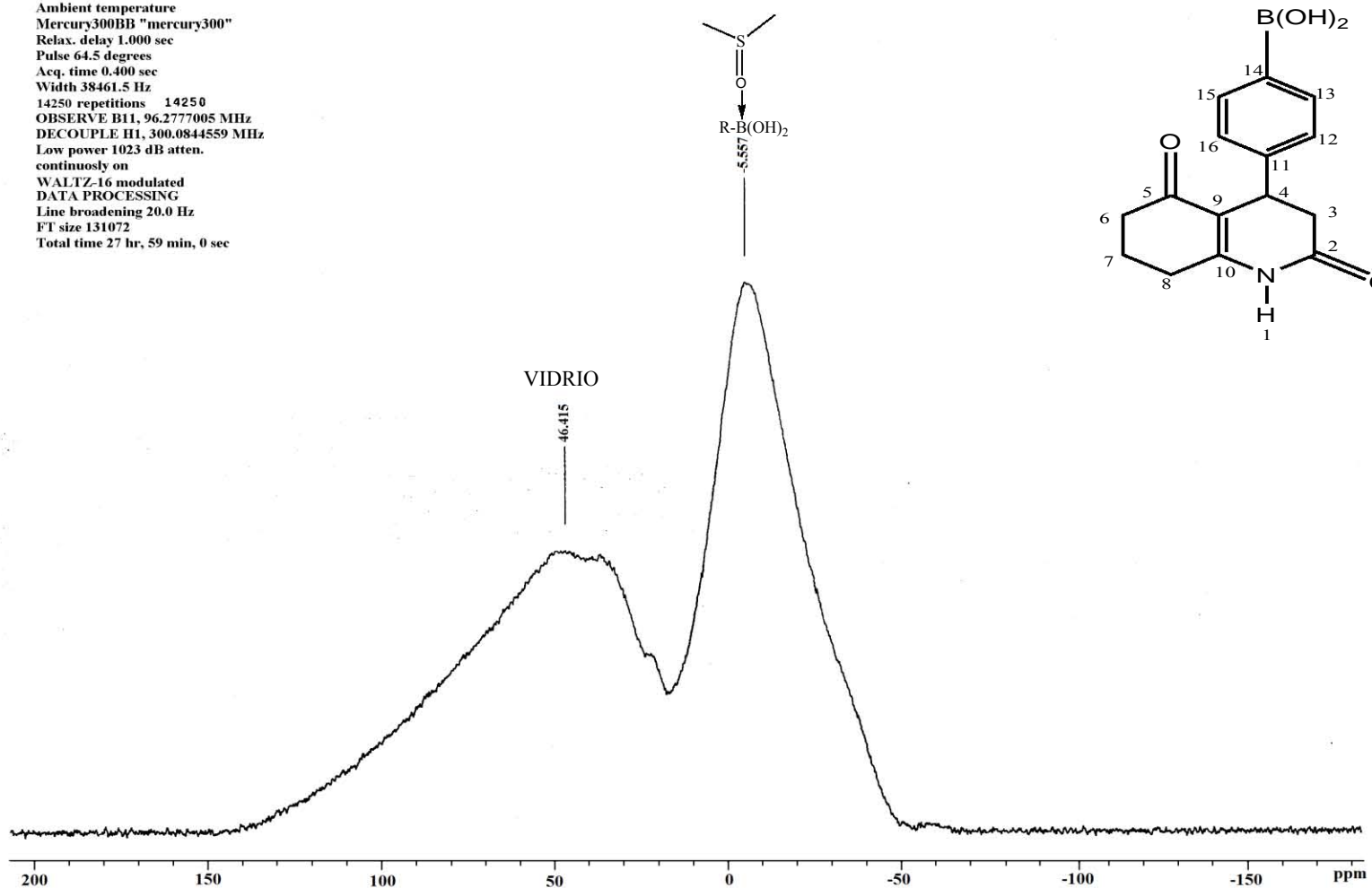
Espectro 16. RMN 1H (DMSO- d_6 /TMS) de **5c**, determinado a 200 MHz.

Dr. Rene-Rita
 Muestra MMO1,3C para
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 33.2 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18691.6 Hz
 70000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4552996 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0804132 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 22 hr, 9 min, 25 sec



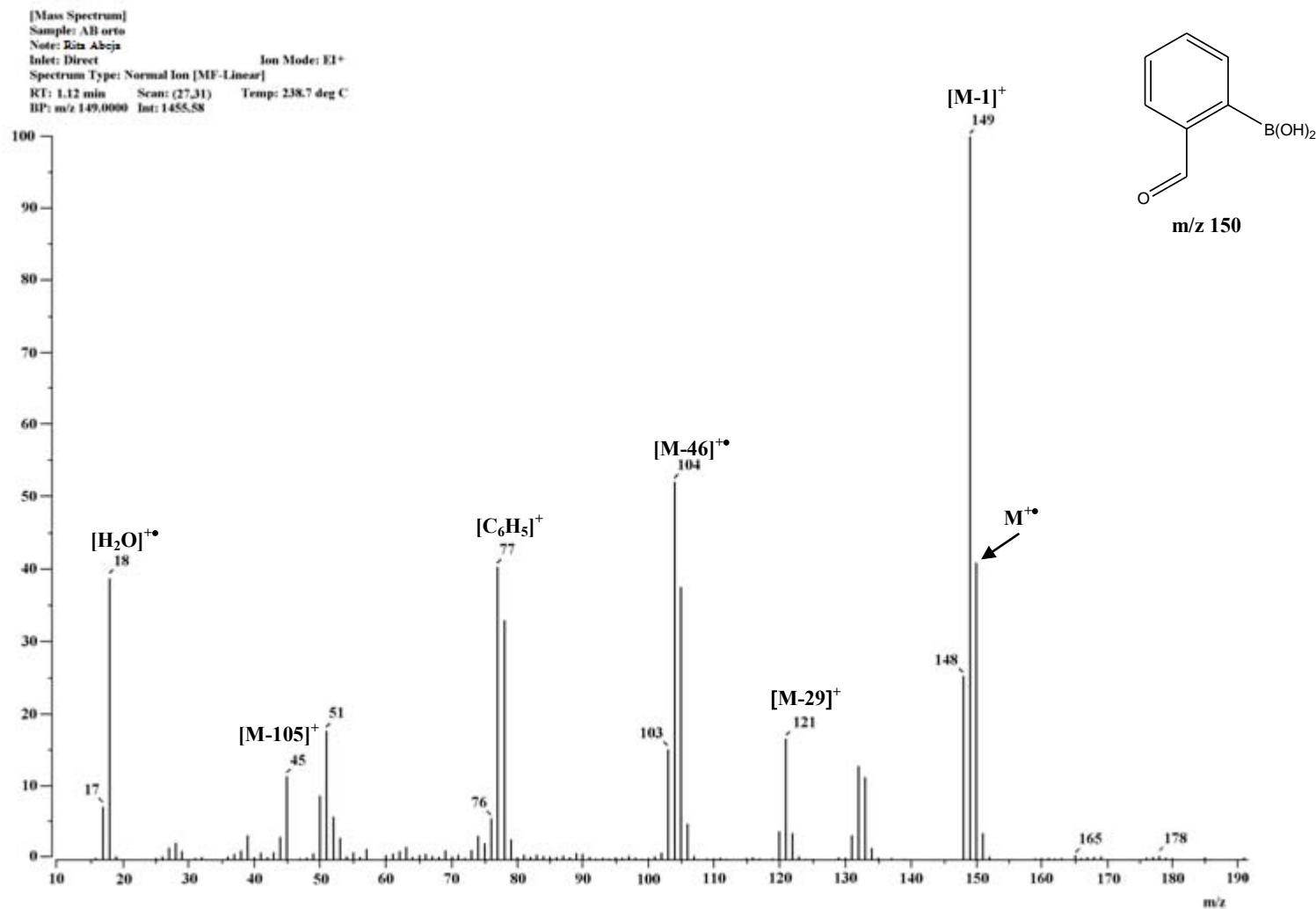
Espectro 17. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆/TMS) de 5c, determinado a 50 MHz.

Dr. Rene-Rita
 Muestra MMo1, 3 Cpara-6i
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 14250 repetitions 14250
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 20.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 27 hr, 59 min, 0 sec

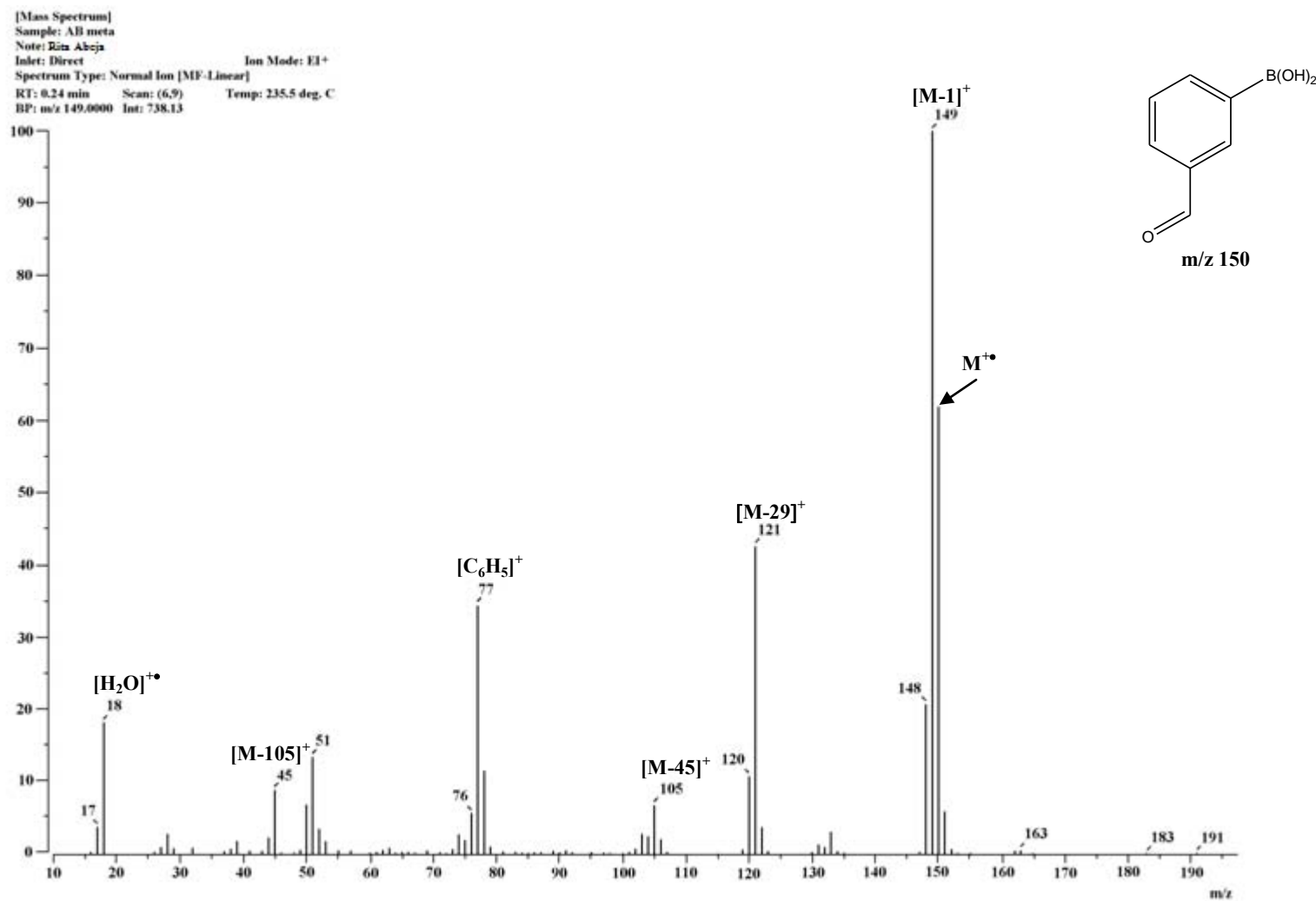


Espectro 18. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ •Et $_2$ O) de **5c**, determinado a 96 MHz.

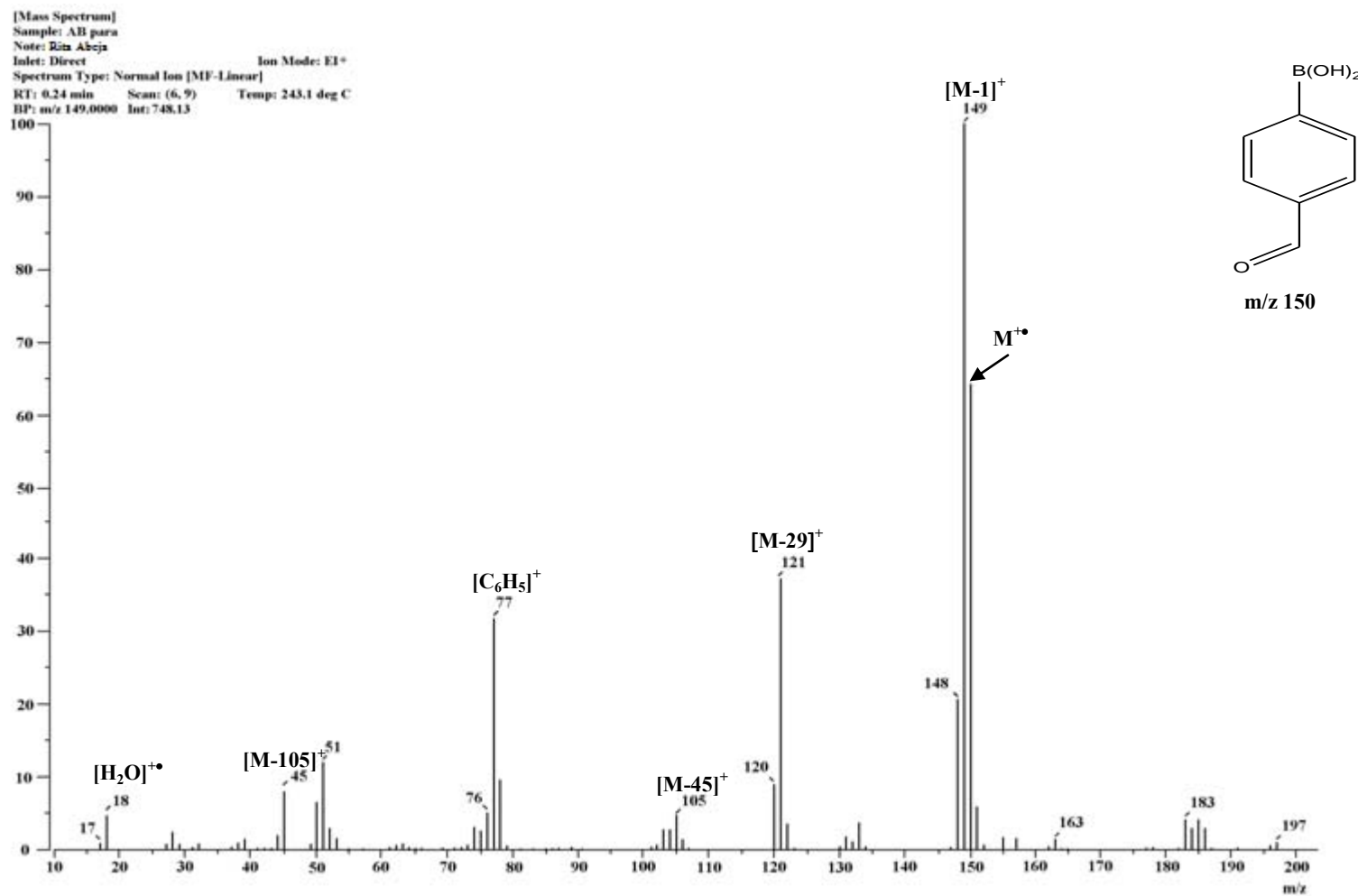
APÉNDICE 3:
ESPECTROMETRÍA DE MASAS



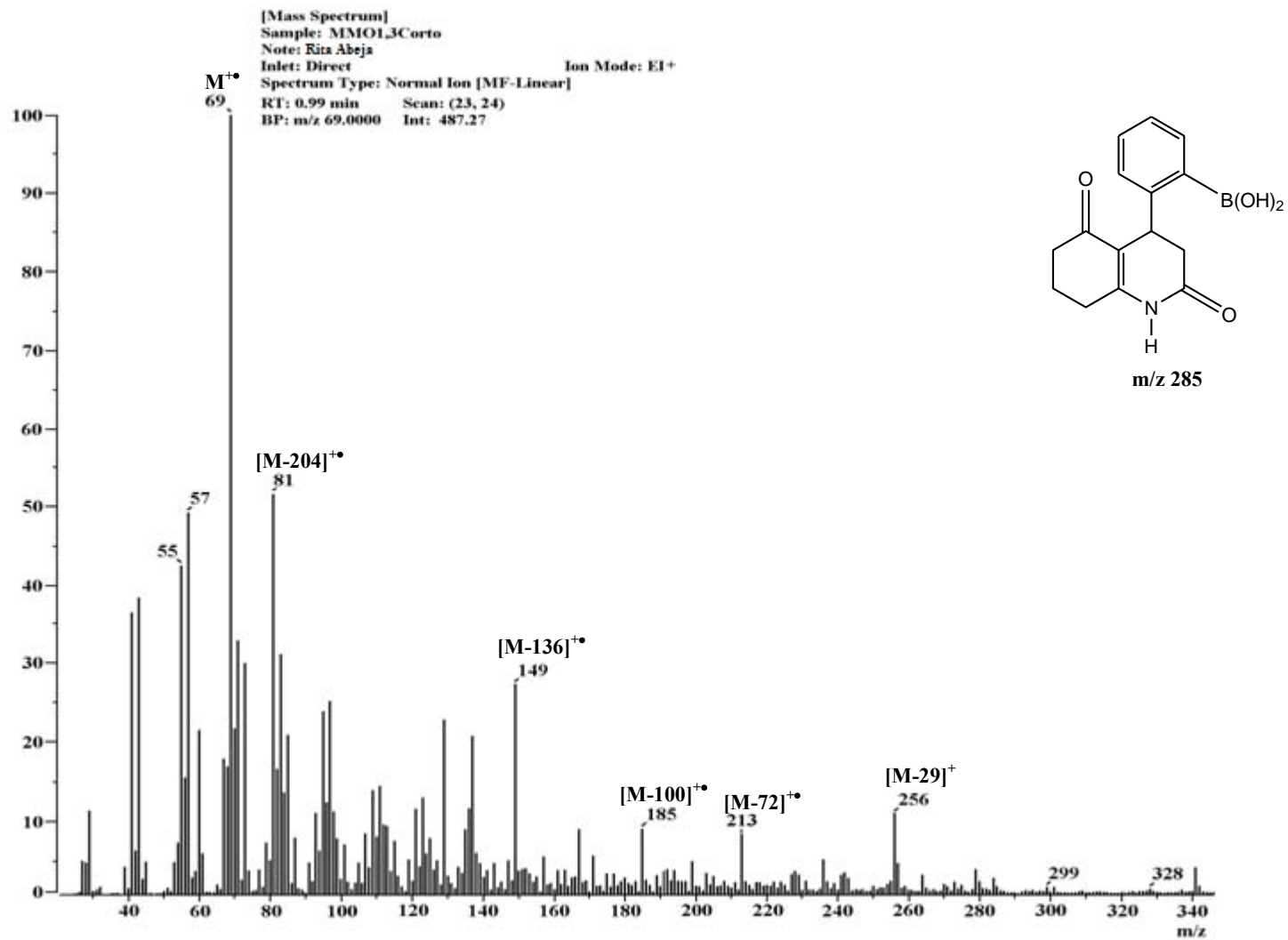
Espectro 19. EMIE de **1a**, potencial de ionización 70 eV.



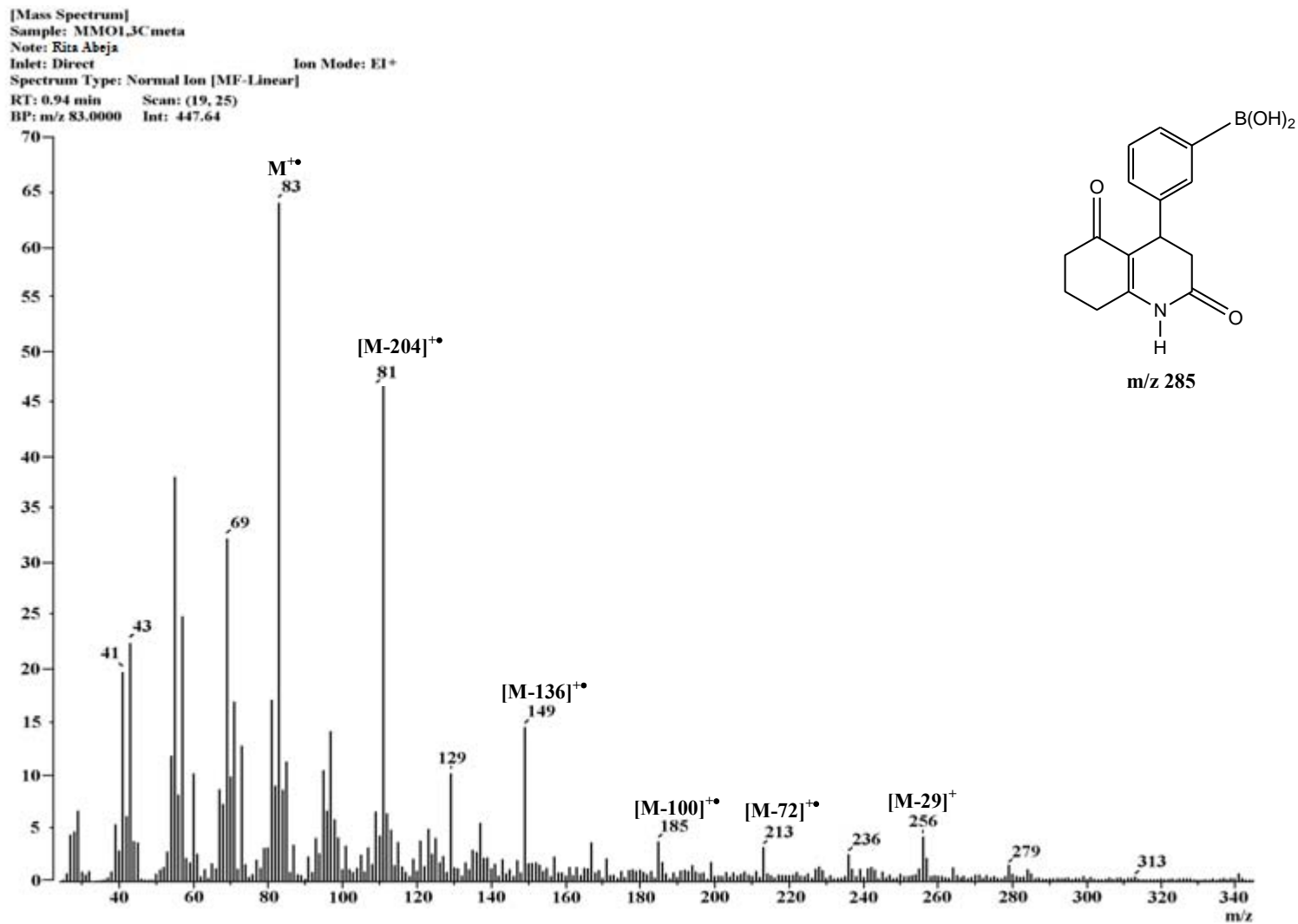
Espectro 10. EMIE de **1b**, potencial de ionización 70 eV.



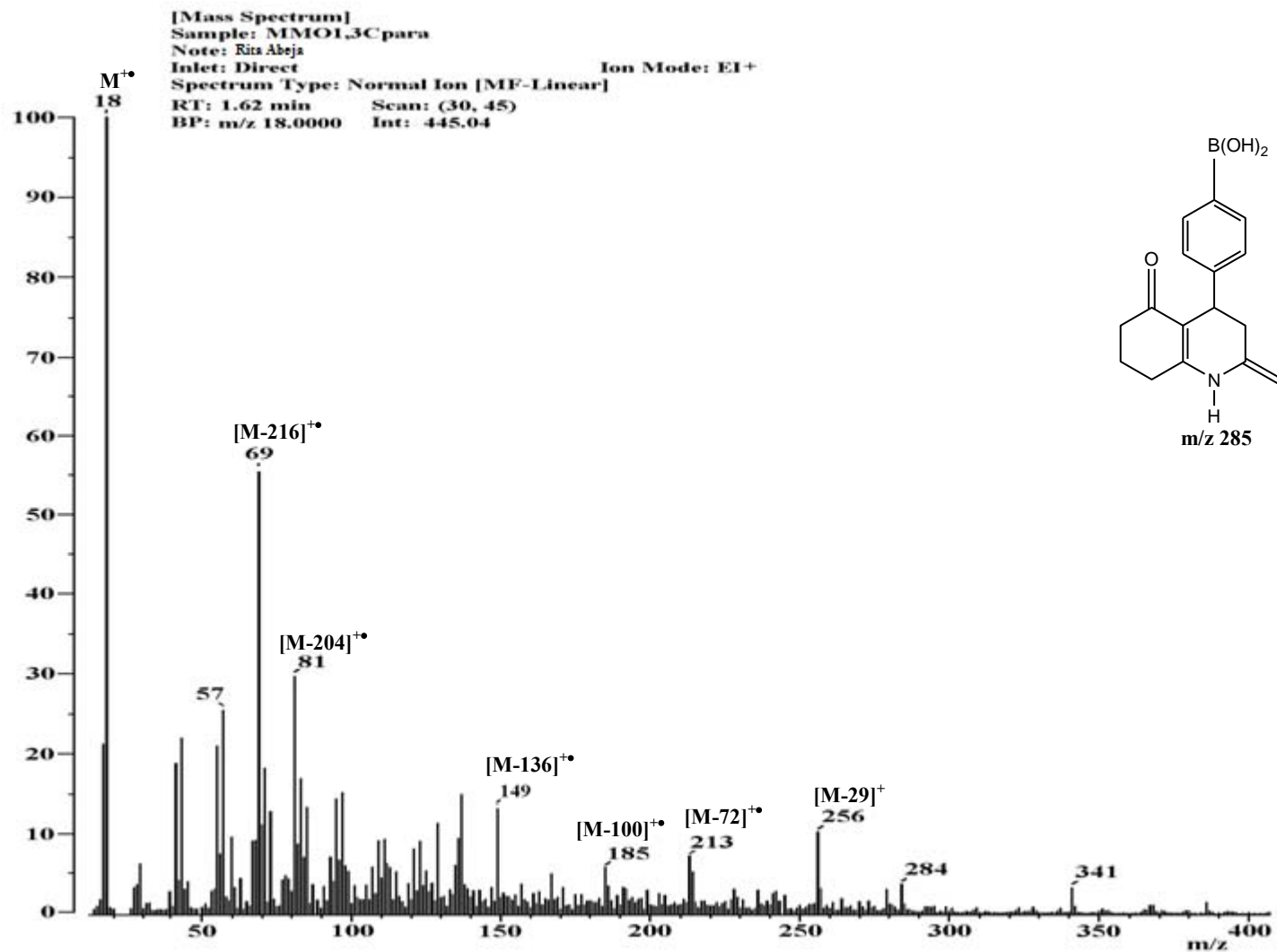
Espectro 21. EMIE de 1c, potencial de ionización 70 eV.



Espectro 22. EMIE de 5a, potencial de ionización 70 eV.

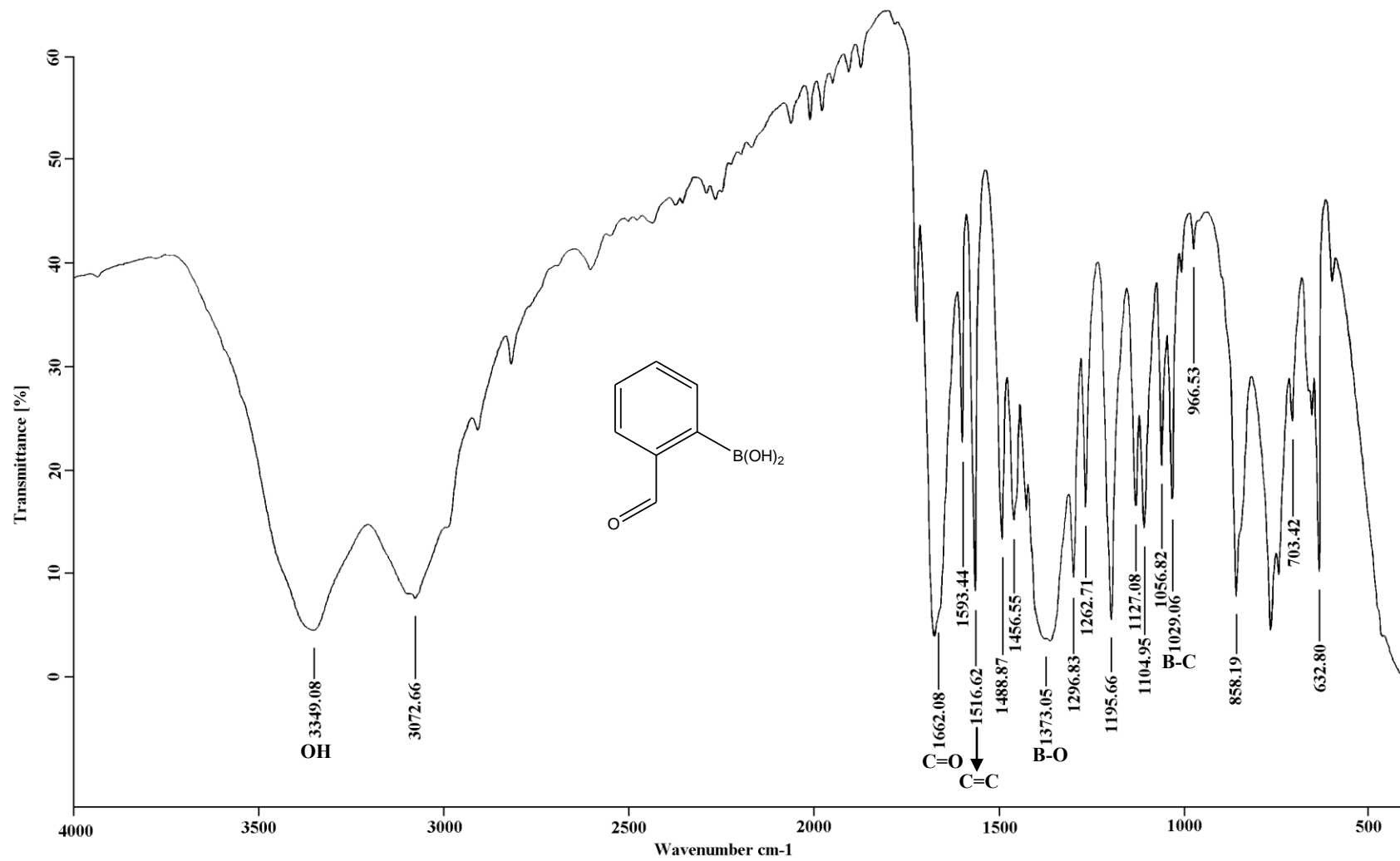


Espectro 23. EMIE de **5b**, potencial de ionización 70 eV.

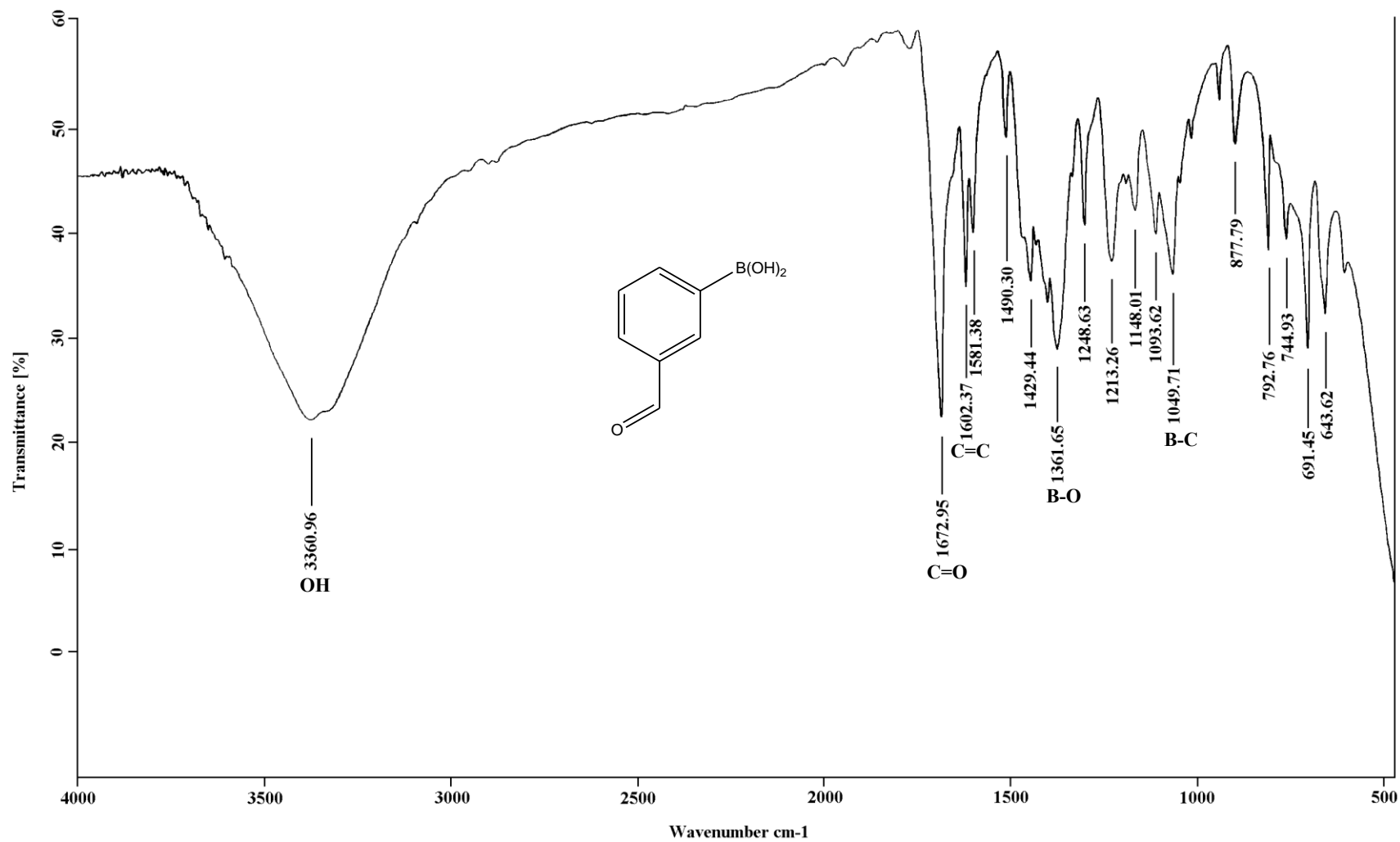


Espectro 24. EMIE de 5c, potencial de ionización 70 eV.

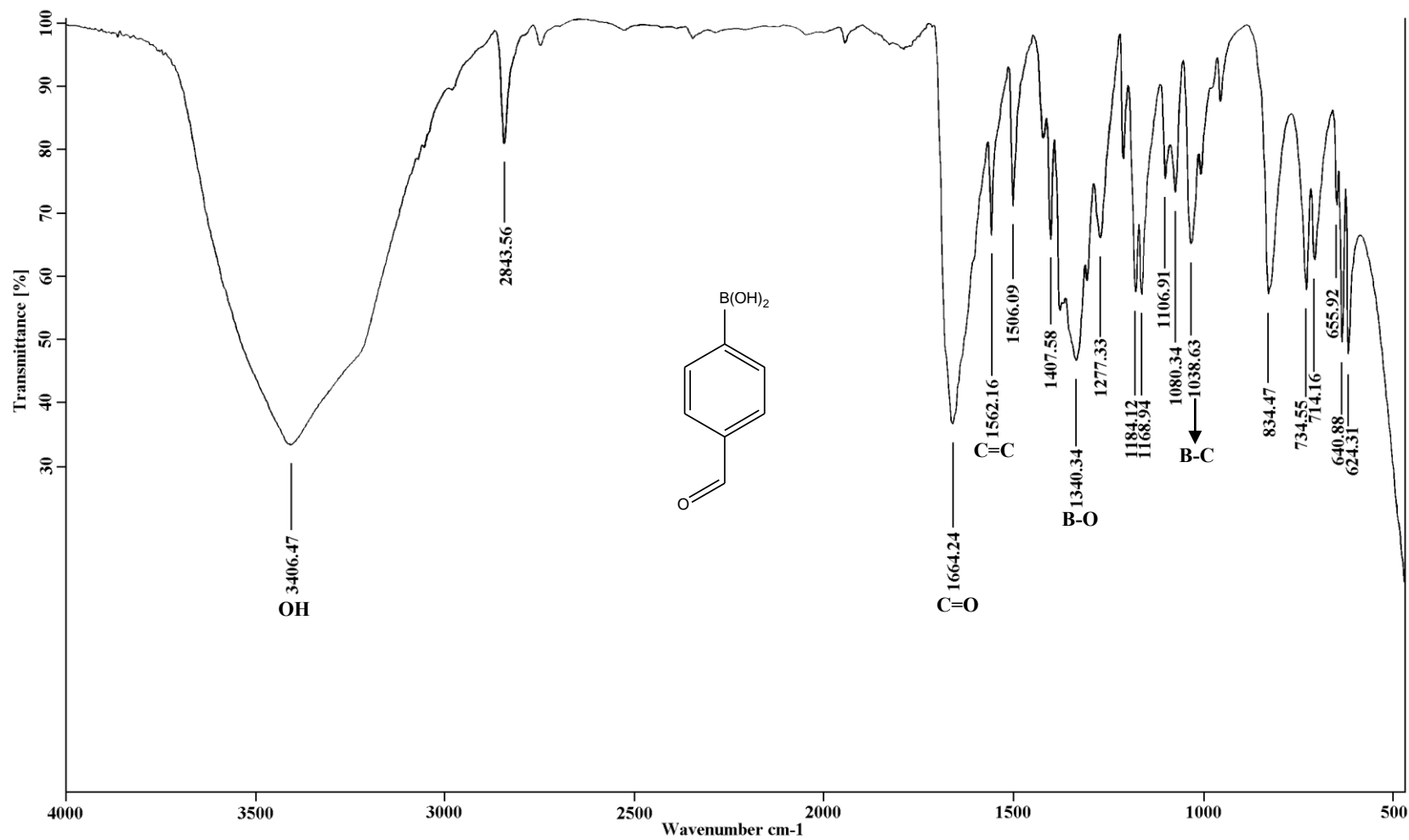
APÉNDICE 4:
ESPECTROFOTOMETRÍA DE
ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO



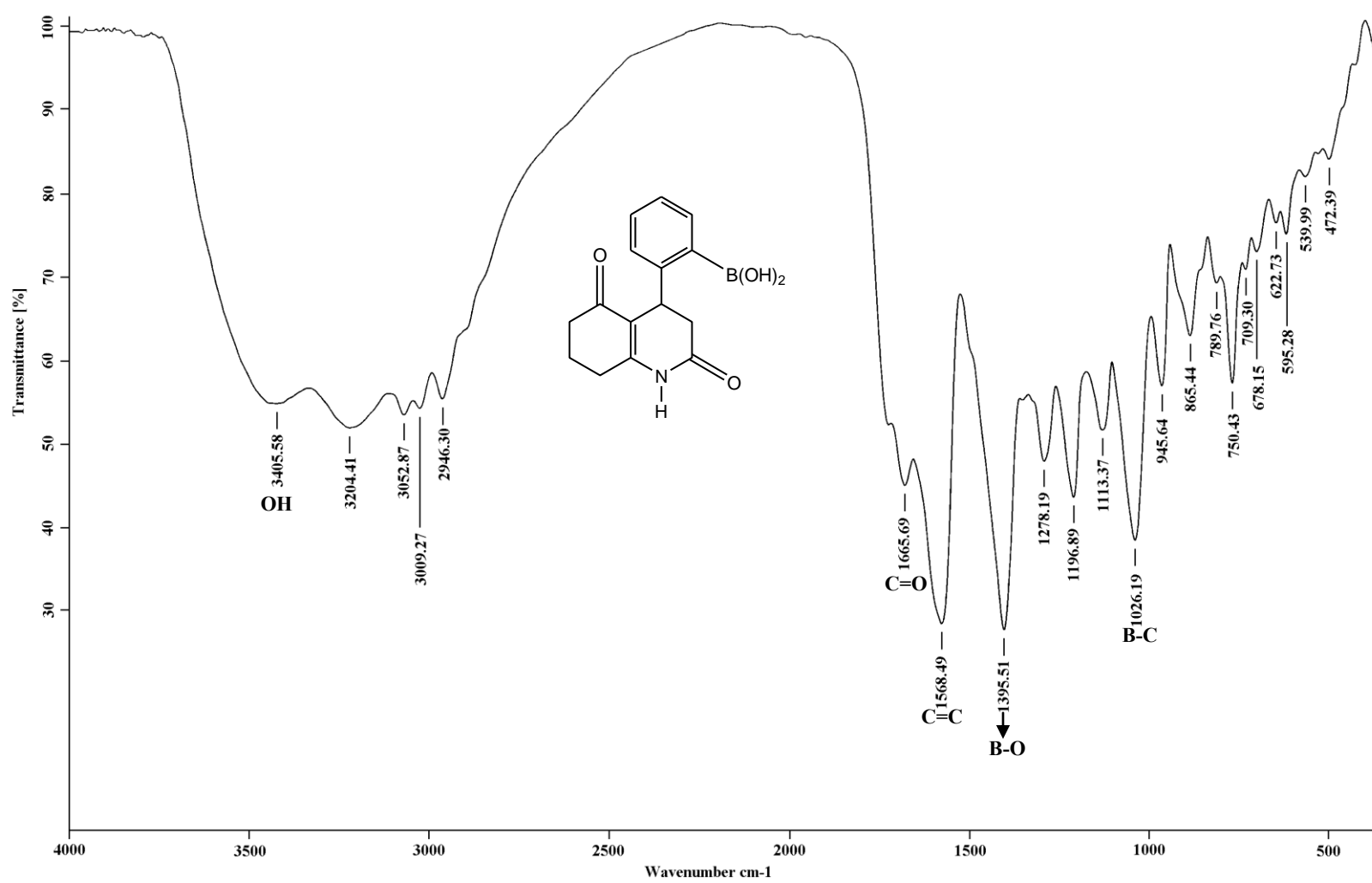
Espectro 25. IR (KBr) de 1a.



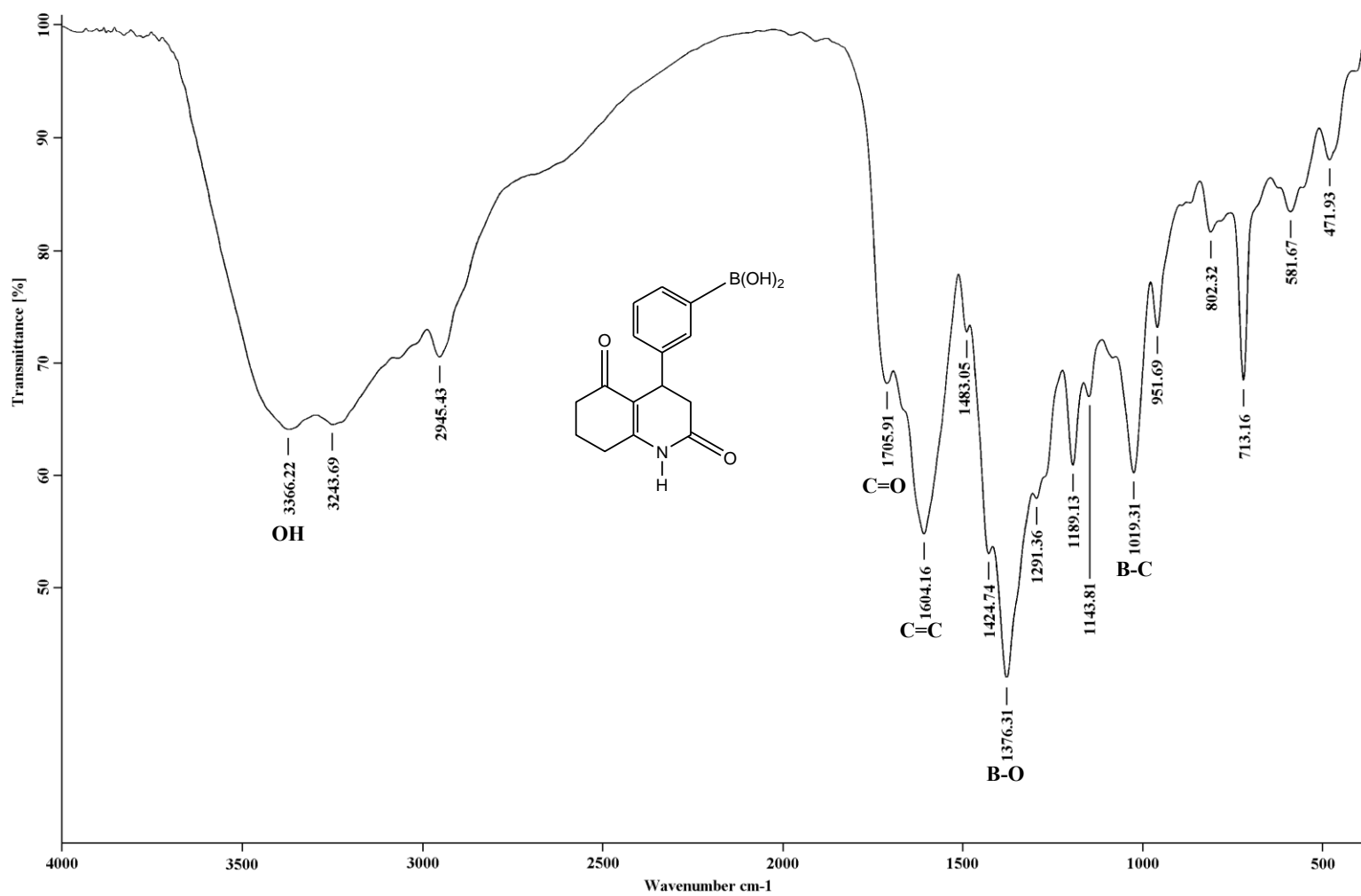
Espectro 26. IR (KBr) de 1b.



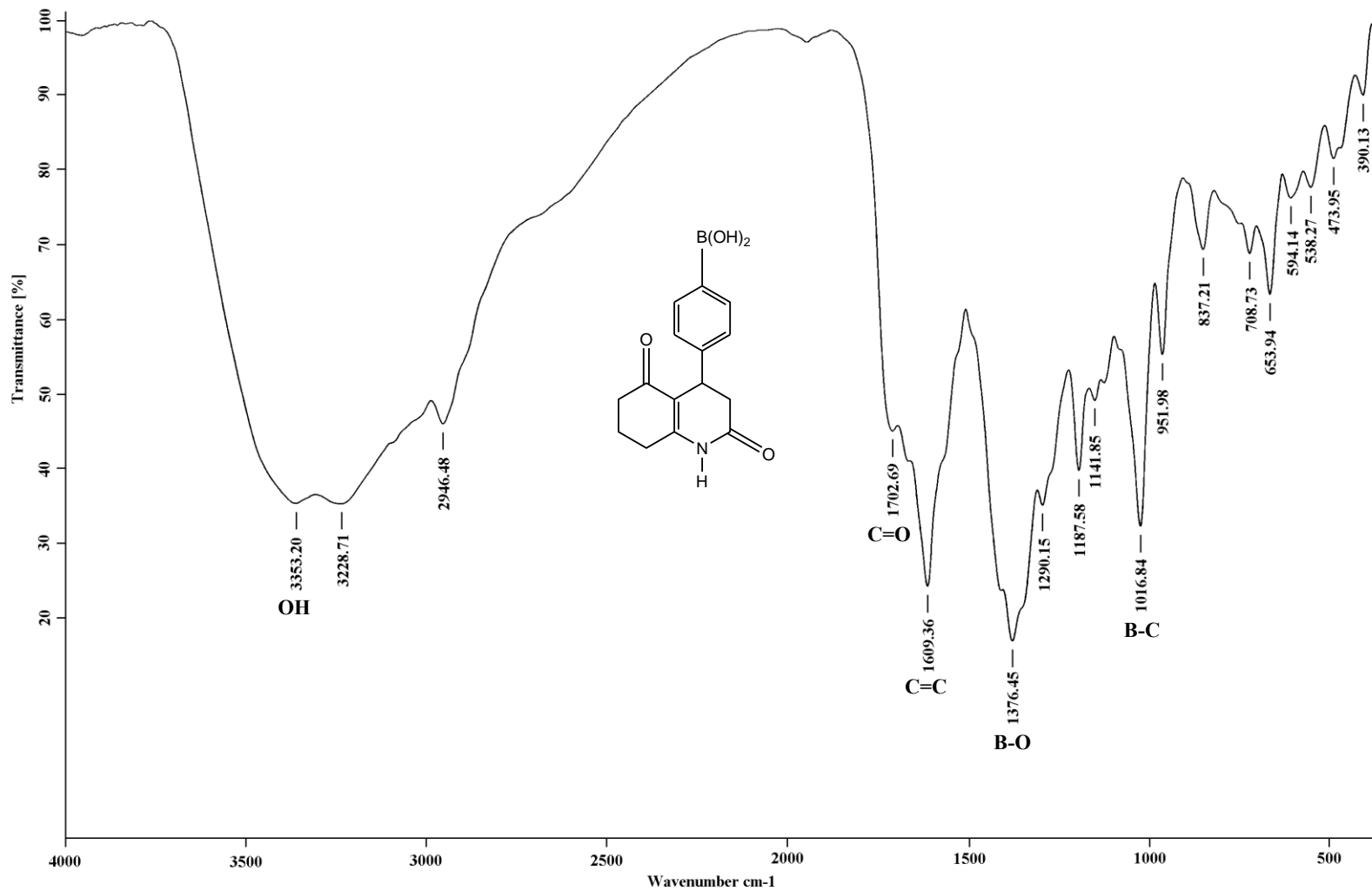
Espectro 27. IR (KBr) de 1c.



Espectro 28. IR (KBr) de 5a.



Espectro 29. IR (KBr) de 5b.



Espectro 30. IR (KBr) de 5c.