



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“SÍNTESIS DE ÉSTERES DE *BIS*-BIGINELLI, BIGINELLI-HANTZSCH Y *BIS*-MELDRUM, CON UN ENFOQUE DE QUÍMICA VERDE”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M en F. MARÍA OLIVIA NOGUEZ CÓRDOVA

TUTOR
Dr. RENÉ MIRANDA RUVALCABA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

COMITÉ TUTOR
DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA
FACULTAD DE QUÍMICA
DR. ARMANDO CABRERA ORTÍZ
INSTITUTO DE QUÍMICA



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.

Se agradece al Proyecto PAPIIT-DGAPA IN228010 por el apoyo otorgado, así como al CONACyT por la beca otorgada (191585).

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio L-122, laboratorio de investigación en Química Orgánica Verde, del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. René Miranda Ruvalcaba.

Se agradece a los sinodales asignados por sus comentarios y aportaciones, para el enriquecimiento de este trabajo.

Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Dr. Juan Manuel Aceves Hernández

Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas

Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa

Dr. Alejandro Cordero Vargas.

Del mismo modo, quiero agradecer enormemente a todas las personas que de manera técnica, me ayudaron a llevar a buen fin este trabajo.

Dr. Armando Cabrera Ortiz	(Análisis Elemental)
Dr. Javier Pérez Flores	(Espectrometría de Masas)
Dr. Hulme Ríos Guerra	(RMN sólidos)
Dr. César Ibarra	(Evaluación vasodilatadora)
Dr. Juan Manuel Aceves	(Análisis térmicos)
Concepción Gómez Cervantes	(Laboratorio)

DEDICATORIAS

A ti Padre Eterno que me has brindado la oportunidad de concluir esta etapa en mi vida. Por tu inmensa luz y guía para continuar.

Tus tiempos son perfectos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por ser la parte fundamental de mi formación, no solo como profesionista también como ser humano.

A mis padres Tomás y Olivia, por todo su apoyo y cariño incondicional. Sobre todo a ti mamá. Los amo.

A mis hermanas, Cony y Esther por ser grandes amigas y compañeras. A mis sobrinos: Daniel, Axel, Enid y Alán ojalá sea una inspiración para ustedes.

Al Dr. René Miranda con toda la admiración y respeto, sin su apoyo no hubiera podido terminar.

A todos y cada uno de mis amigos, de vida, carrera y trabajo. Son fundamentales en mi vida.

Al Laboratorio sobre estudios de Química Verde L-122 y todos sus integrantes, este trabajo también es de ustedes.

CONTENIDO

	Página
RESUMEN	i
ABSTRACT	iii
GLOSARIO	v
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	15
2.1. Ésteres de Hantzsch, Biginelli y Meldrum	
2.1.1. Reacción de Hantzsch.	
2.1.2. Métodos alternos para la obtención de dihidropiridinas.	
2.1.3. Importancia biológica de dihidropiridinas.	
2.1.4. Reacción de Biginelli.	
2.1.5. Modificaciones a la reacción de Biginelli.	
2.1.6. Importancia biológica de dihidropirimidinonas.	
2.1.7. Mecanismo de acción de dihidropiridinas y dihidropirimidinonas.	
2.1.8. Reacción de Meldrum (ácido de Meldrum).	
2.1.9. Importancia biológica de dihidropiridonas.	
2.2. Química Verde	38
2.3. Condiciones alternas de reacción	42
2.3.1. Fuentes alternas de activación.	
2.3.1.1. Irradiación infrarroja.	
2.3.1.2. Ausencia de disolvente.	
2.4. Hipertensión	47

2.5. Química computacional.	49
2.6. Análisis térmicos.	53
2.6.1. Análisis termogravimétrico.	
2.6.2. Calorimetría diferencial de barrido.	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	57
4. HIPÓTESIS	59
5. OBJETIVOS	60
5.1. Objetivo general	
5.2. Objetivos particulares	
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL	61
6.1. Equipo, materiales y reactivos	
6.2. Obtención de ésteres <i>bis</i> -Biginelli	
6.3. Evaluación del efecto vasodilatador para los sistemas <i>bis</i> -Biginelli.	
6.4. Estudio de química computacional para los sistemas <i>bis</i> -Biginelli.	
6.5. Obtención de ésteres <i>mono</i> -Biginelli	
6.6. Obtención de ésteres Biginelli-Hantzsch	
6.7. Obtención de ésteres <i>bis</i> -Meldrum	
6.8. Estancia en la Universidad de Castilla-La Mancha	
6.8.1. Síntesis de <i>mono</i> -triazinas	
6.8.2. Síntesis de <i>bis</i> -triazinas (32, 33)	
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	69
8. CONCLUSIONES	123
9. APÉNDICE	

RESUMEN

En este trabajo se genera conocimiento en el contexto de la Química Verde.

En una primera etapa se obtuvo una serie de ésteres *bis*-Biginelli, tanto en ausencia de disolvente como de catalizador, empleando irradiación infrarroja como fuente de activación. El tiempo de reacción para la obtención de tales compuestos fue de 6 h, generándose con rendimientos de 87 a 95%. Los productos se caracterizaron por sus datos de espectrometría de masas (impacto electrónico, iones entrelazados y alta resolución) y de resonancia magnética nuclear de carbono trece en estado sólido. La caracterización anterior se complementó con la información adquirida con experimentos de análisis térmico (termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido), de esta manera se explicaron algunas características propias de los correspondientes puntos de fusión. En complemento de lo anterior, se determinaron algunas propiedades geométricas y electrónicas mediante química computacional. Así mismo, se realizaron estudios de amorfismo y cristalinidad de los productos mencionados empleando la difracción de rayos-X en polvo.

También se efectuó una evaluación vasodilatadora de los compuestos antes mencionados. De los cuatro compuestos obtenidos, tres de ellos resultaron menos potentes que la Nifedipina, la cual se empleó como molécula de referencia, mientras que el restante no presentó efecto.

Este comportamiento se pudo explicar al analizar los resultados correspondientes a la determinación de los parámetros electrónicos, complementados con el análisis conformacional.

En la segunda etapa, se llevó a cabo la preparación de ocho nuevas moléculas de la clase de ésteres híbridos Biginelli-Hantzsch, recurriendo también al protocolo de la Química Verde. Primeramente se obtuvieron cuatro ésteres *mono*-Biginelli, en ausencia tanto de disolvente como de catalizador, a temperatura ambiente y en condiciones estáticas (presión y temperatura ambiente). En comparación con el

protocolo clásico de la reacción de Biginelli, este nuevo método dio rendimientos de 70-90% en tiempos prolongados de 15 días de reacción. Los ésteres de tipo *mono*-Biginelli obtenidos, que tienen un grupo formilo como sustituyente (*para* y *meta*), se emplearon como sustratos para llevar a cabo la incorporación de una segunda estructura heterocíclica, un éster de Hantzsch, dando origen a ocho ésteres híbridos nuevos. Estos se caracterizaron mediante espectrometría de masas (impacto electrónico y bombardeo con átomos rápidos), análisis elemental y resonancia magnética nuclear en estado sólido.

En la tercera etapa, se empleó al ácido de Meldrum como sustrato para generar dos *bis*-3,4-dihidro-2(1*H*)piridonas novedosas, en conjunto con otras seis *mono*-3,4-dihidro-2(1*H*)piridonas (5 conocidas y una sin reportar). Estos compuestos se obtuvieron en ausencia de disolvente empleando irradiación infrarroja como medio de activación. Los productos se caracterizaron mediante espectrometría de masas por impacto electrónico y resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C).

Como parte de mi formación doctoral realicé una estancia de investigación en la Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real España, bajo la dirección de la Dra Ana Sánchez-Migallón y del Dr. Antonio de la Hoz Ayuso. Como resultado, se contribuyó en la síntesis de sistemas de 1,3,5-triazinas substituidas con un anillo de pirazol, utilizando condiciones correspondientes al protocolo de la Química Verde, información vertida en la sección de apéndices.

ABSTRACT

This work is a contribution to the Green Chemistry Protocol. It is presented in three main parts.

In the first part, a set of esters of the *bis*-Biginelli type were synthesized by applying the Green Chemistry Protocol, employing solventless conditions, using infrared irradiation as the activating source, and in the absence of catalyst. The products were studied by mass spectrometry (electron impact, linked scans and high resolution) in order to characterize them and to establish a validated fragmentation pattern. Also, the thermal analyses and X-Ray diffraction patterns for the obtained products were carried out in order to explain the crystalline or amorphous forms, as well as their ambiguous melting points. In addition, the vasodilation effects of the title molecules, in comparison with Nifedipine, were also determined.

In the second part, a set of eight single Biginelli esters was synthesized, in the absence of catalyst, under solventless conditions, at room temperature, and moreover under static conditions. In comparison to the classical protocol of the Biginelli reaction, this method proceeded excellent yields (87-90%). Four of these *mono*-Biginelli molecules, containing a formyl moiety, were reaction with a Hantzsch ester, under infrared irradiation in the absence of solvent; to give a new classes of hybrid esters named as: Biginelli-Hantzsch esters.

In the third part, a new approach for promoting the four-multicomponent production of 4-aryl-substituted 5-alkoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridinones by means of the Meldrum's acid was performed. In this method, the absence of solvent and the use of infrared irradiation, in addition to a multicomponent protocol, were the main reaction conditions; in this sense, a green approach with respect to previously reported procedures is offered. It is also worth mentioning that the

transformations proceeded with moderated yields (50-75%) at an appropriated reaction rate (3 h). In addition, two novel *bis*-3,4-dihydropyridones, were also obtained. The known compounds were identified by correlation of their physical and spectroscopical data with published information, and the new molecules were conveniently characterized by nuclear magnetic resonance (^1H , ^{13}C) and mass spectroscopy (electronic impact and high resolution).

Finally, it is important to mention that during an academic stay at the University of Castilla-La Mancha, Ciudad Real Spain, under the supervision of Dra Ana Sánchez-Migallón and Dr. Antonio de la Hoz Ayuso, an eco-contribution to the synthesis of 1,3,5-triazine systems was performed.

GLOSARIO

% ar	Por ciento de abundancia relativa
Å	Ángstrom
B3LYP	Funcional híbrido, en el que el intercambio se representa por tres parámetros de Becke, y la correlación de Lee, Yang
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
CP	Cross polarization (siglas en idioma Inglés para polarización cruzada)
1,4-DHPys	1,4-Dihidropiridinas
DHPMs	Dihidropirimidinonas
DHPys	Dihidropiridinas
DHPOs	3,4-Dihidropiridonas
DiPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Differential scanning calorimetry (siglas en idioma Inglés de calorimetría diferencial de barrido)
<i>EA</i>	Afinidad electrónica
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
EPA	Environmental Protection Agency (siglas en idioma Inglés para agencia para la protección del medio ambiente)
Et	Etilo
eV	electron voltios
h	Horas
HF	Hartree-Fock
HTA	Hipertensión arterial
<i>I</i>	Energía de ionización
IR	Irradiación infrarroja
LSDA	Acrónimo en idioma Inglés para la aproximación de la densidad del espín local.

m	Metros
min	Minutos
mmHg	Milímetros de mercurio
M ⁺	Ion molecular
MAS	Magic angle spin (siglas en idioma Inglés para giro con ángulo mágico)
MC	Reacción multicomponente
Me	Metilo
MHz	Megahertcios
mo	Microondas
m/z	Relación de masa a carga
η	Dureza
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
pf	Punto de fusión
Pz	Anillo de pirazol
RMN	Resonancia magnética nuclear
SD	Sin disolvente
SFS	Síntesis en fase sólida
SSB	Side bands (siglas en idioma inglés para señales laterales)
t	Tiempo
TA	Temperatura ambiente
TAFF	Tonsil Actisil FF
TFA	Ácido trifluoroacético
TFD	Teoría de funcionales de la densidad
TG	Termogravimetría
UV	Ultravioleta
V	Voltios
W	Vatios
χ	Electronegatividad
3MC	Proceso multicomponente donde participan tres sustratos

4MC

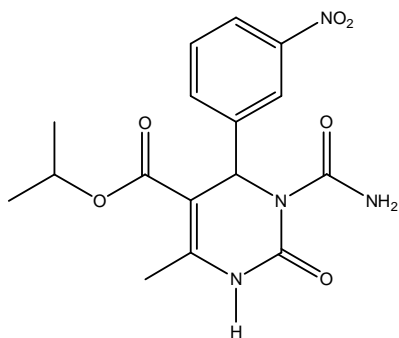
Proceso multicomponente donde participan cuatro sustratos

1. INTRODUCCIÓN

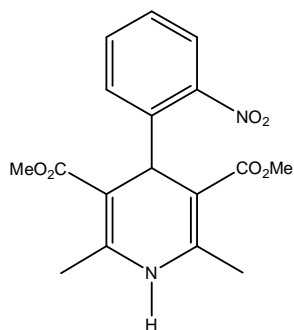
La hipertensión arterial a nivel mundial es un problema de salud de gran consideración. Se estima que ésta se encuentra presente en un 21-25% de la población adulta y alrededor de 17 millones de personas mueren cada año por alguna enfermedad cardiovascular. Durante una encuesta realizada recientemente por el Instituto de Cardiología de México, se obtuvo como resultado que la prevalencia de hipertensión arterial ponderada para la distribución poblacional y de género en la República Mexicana fue del 30.05 %; al respecto, menos del 50% está bajo algún tratamiento farmacológico, el resto lo descarta por el alto costo de los medicamentos que son requeridos.

Por lo anterior, existe un marcado interés por las dihidropirimidinonas (DHPMs, también conocidas como ésteres de Biginelli), tales como la SQ 32926, ya que tienen un perfil estructural y farmacológico análogo a la Nifedipina (4-aril-1,4-dihidropiridina, DHPys o éster de Hantzsch) la cual es empleada para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Figura 1). Al respecto, se conoce que el mecanismo de acción de las DHPMs, similar al de las DHPys, es a nivel del canal de calcio bloqueando la entrada de la subunidad α_1 del canal L, el cual es dependiente del voltaje presente en el músculo liso vascular y del miocardio, originando principalmente una vasodilatación y por ende una disminución de la resistencia vascular periférica. Algunas otras DHPMs presentan actividad antiviral, como la Nitracina, con una actividad excelente contra el virus del grupo tracomona.

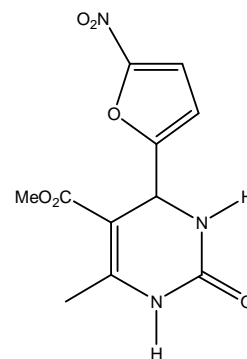
1. INTRODUCCIÓN



SQ 32926



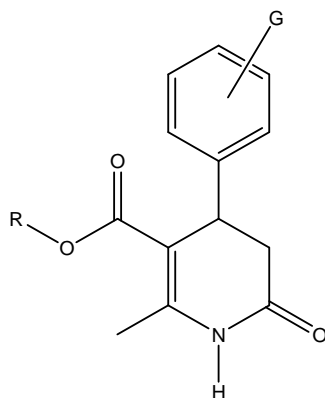
Nifedipina



Nitracina

Figura 1

Otros compuestos heterocíclicos relacionados estructural y farmacológicamente con los ésteres de Biginelli y Hantzsch se pueden obtener empleando al ácido de Meldrum como sustrato, generándose los ésteres respectivos, 4-aryl-5-carboxi-6-metil-3,4-dihidropiridonas (3,4-DHPO) Figura 2. Es conveniente mencionar que esta clase de productos pueden modificarse, de tal manera que son considerados intermediarios clave para la preparación de *o*-cloroformil-1,4-DHPs mediante una reacción de Vilsmeier-Haak, las cuales pueden ser transformadas posteriormente a una amplia variedad de sistemas heterocíclicos con anillos de piridina fusionados.



3,4-DHPO

Figura 2

1. INTRODUCCIÓN

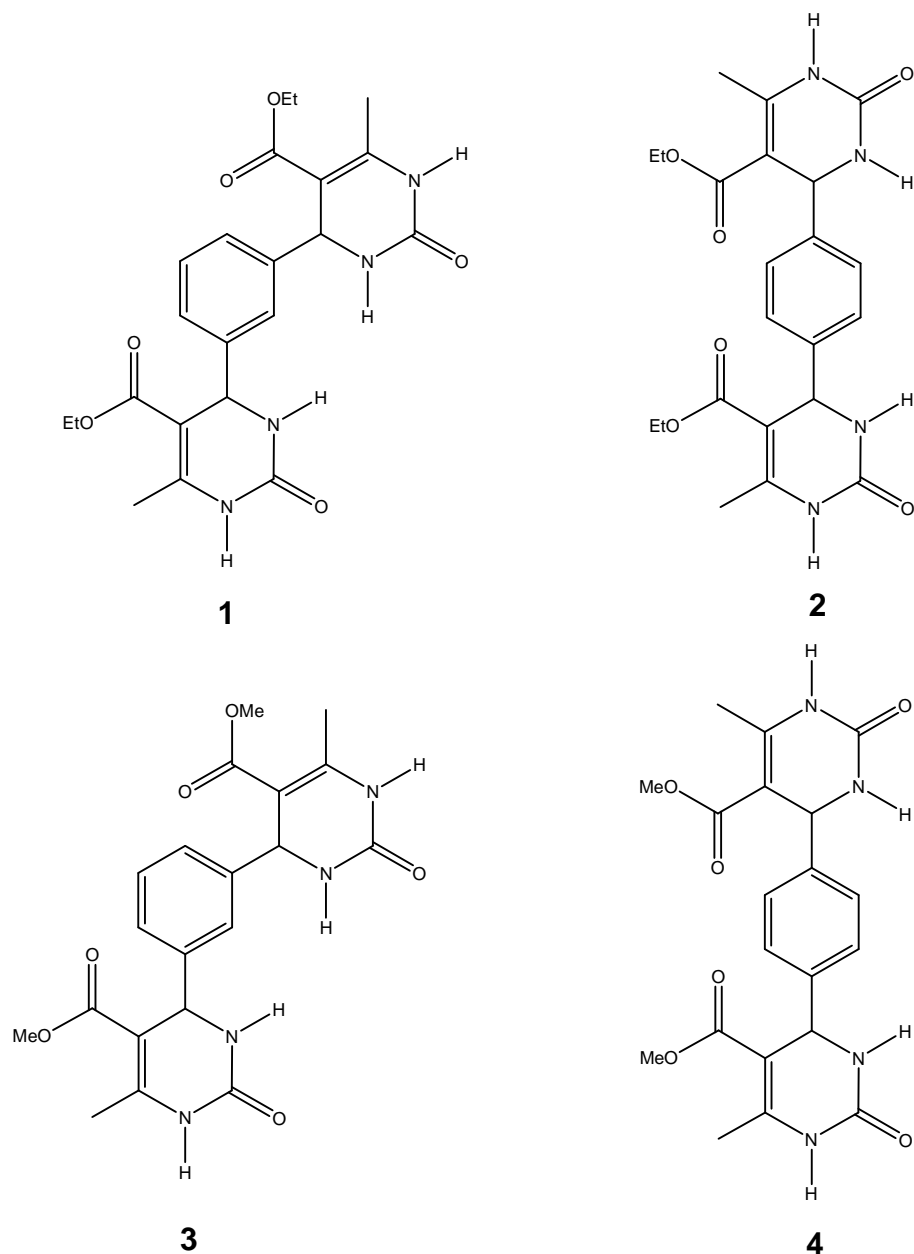
Por otro lado, la Química Verde, procedente del vocablo en idioma Inglés *green chemistry*, es considerada como la química para la prevención de la contaminación. Su objetivo es el diseño de procesos y productos químicos benignos para el medio ambiente y emana del programa Green Chemistry de la Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos, el cual se encuentra orientado a conseguir que los procesos, los productos, los catalizadores, las condiciones de reacción y los disolventes tengan un menor impacto ambiental. En ese sentido, otro de los objetivos también contemplados dentro de la filosofía de esta nueva forma de hacer química es el empleo de fuentes alternas de activación, para llevar a cabo las transformaciones químicas y minimizar el uso de energía eléctrica, el trabajar preferentemente en ausencia de disolventes, así como utilizar catalizadores principalmente naturales o en ausencia de ellos.

Así, en este trabajo se presentan los resultados de la síntesis de los heterociclos ésteres de Biginelli, Hantzsch y Meldrum mediante el protocolo de la Química Verde.

En el primer caso, se obtuvo una serie de ésteres del tipo *bis*-Biginelli (**1-4**) (Esquema 1), en condiciones libres de disolvente empleando luz infrarroja como fuente de activación y en ausencia de catalizador. Estos productos fueron caracterizados por espectrometría de masas (impacto electrónico, iones entrelazados, alta resolución) lográndose establecer para ellos un patrón de fragmentación validado.

Debido a la insolubilidad que mostraron los ésteres antes mencionados, se obtuvieron los espectros de RMN en estado sólido de ^{13}C .

1. INTRODUCCIÓN



Esquema 1

Asimismo, a los ésteres de *bis*-Biginelli se les determinó su efecto vasodilatador mediante el ensayo en aorta aislada de rata, utilizando Nifedipina como molécula de referencia. Los resultados indican actividad vasodilatadora para los compuestos **1,3** y **4**, en menor potencia que la Nifedipina, mientras que **2** no exhibió efecto.

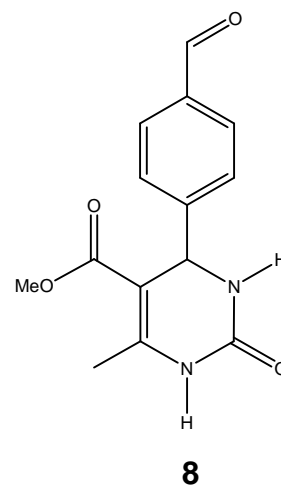
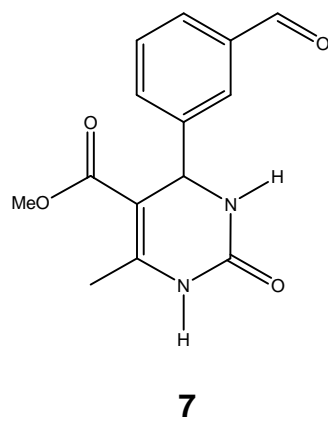
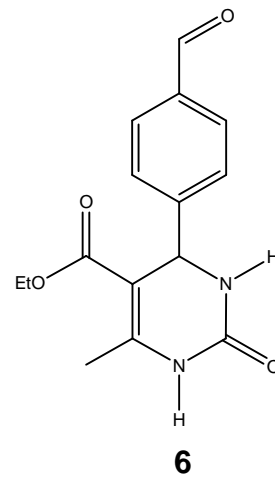
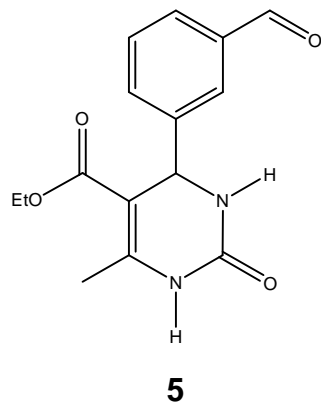
1. INTRODUCCIÓN

Complementariamente, se efectuó un estudio computacional, recurriendo a la Teoría de Funcionales de la Densidad, con la función base B3LYP/6-31G, mediante el cual se determinó el parámetro de reactividad de energía de ionización (I) para los confórmers de mayor estabilidad; resultados que correlacionaron con los datos experimentales del efecto vasodilatador.

Para complementar la caracterización de **1-4** y teniendo en cuenta que en condiciones normales (empleando el equipo Fisher-Jones) los compuestos no exhibían puntos de fusión definidos, se realizaron estudios de difracción de rayos-X y de análisis térmicos. Los resultados permitieron demostrar el amorfismo de los compuestos, así como el comportamiento de ellos en función de la temperatura. Asimismo, se lograron determinar los respectivos puntos de fusión utilizando el método de capilar; experimento requerido dada la descomposición de los productos al medir su punto de fusión por métodos clásicos.

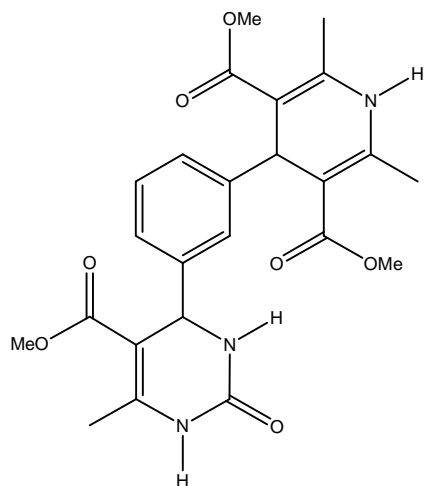
Por otro lado, y en apego al protocolo de la Química Verde, se efectuó la obtención de ocho nuevas moléculas, que por un lado exhiben la estructura de una DHPM sobre un anillo bencénico, y por otro el esqueleto de una DHPy. De esta manera se originó una nueva clase de productos que fueron clasificados como ésteres híbridos de Biginelli-Hantzsch, para cuya formación se requirieron dos pasos. Primero, la formación de un éster de Biginelli con un grupo formilo en posiciones *para* o *meta*, del fenileno sustituido en C-4 de la DHPM (**5-8**) (Esquema 2). Éstos fueron obtenidos en ausencia tanto de disolvente como de catalizador a temperatura ambiente y de manera estática (presión y temperatura ambiente). Posteriormente, **5-8** fueron sometidos a condiciones verdes de la reacción de Hantzsch, generándose las nuevas moléculas híbridas denominadas ésteres Biginelli-Hantzsch (**9-16**) (Esquemas 3-4).

1. INTRODUCCIÓN

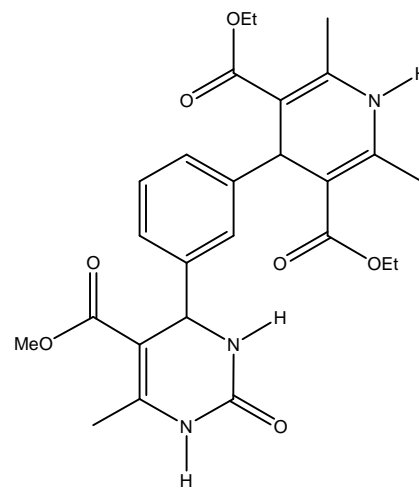


Esquema 2

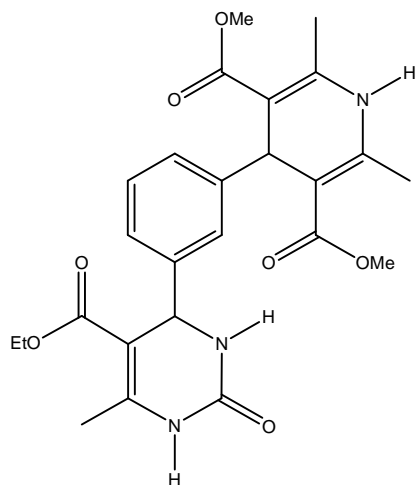
1. INTRODUCCIÓN



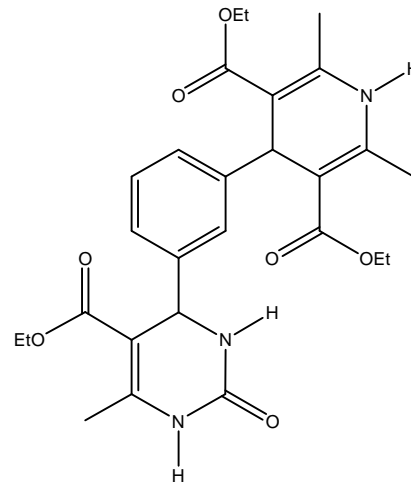
9



10



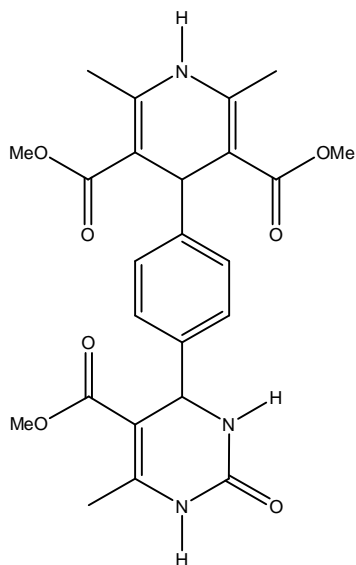
11



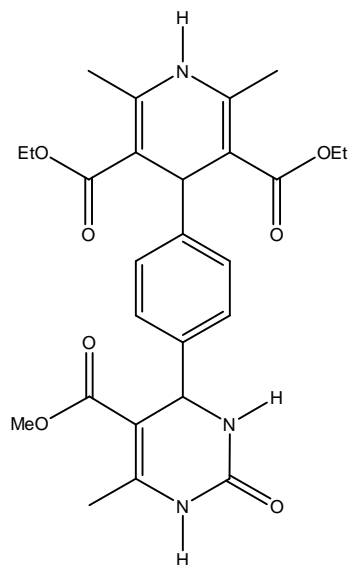
12

Esquema 3

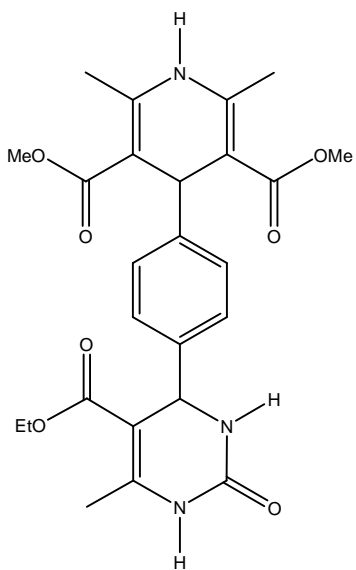
1. INTRODUCCIÓN



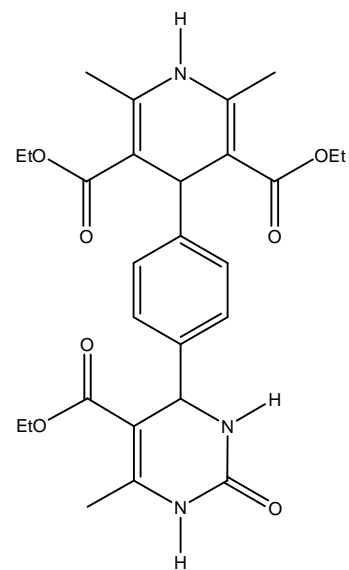
13



14



15



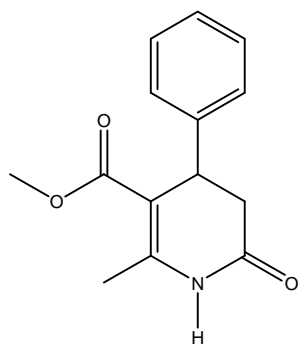
16

Esquema 4

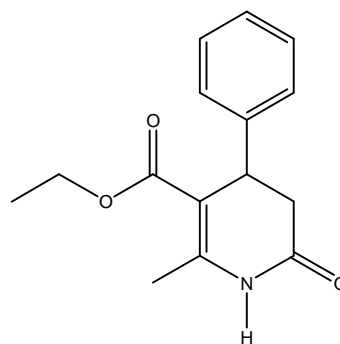
Posteriormente, y siguiendo la línea de obtener compuestos heterocíclicos en condiciones de ausencia de disolvente y catalizador, se obtuvieron otras dos series de moléculas de la clase de las *mono* (**17-26**) y *bis*-3,4-dihidropiridonas (**27-**

1. INTRODUCCIÓN

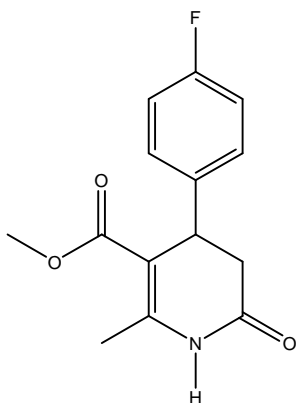
28) (Esquemas 5 y 6) respectivamente, empleando también irradiación infrarroja como fuente de activación del proceso, en ausencia de disolvente y catalizador. La caracterización de estas moléculas se realizó mediante espectrometría de masas (impacto electrónico y alta resolución) y resonancia magnética nuclear.



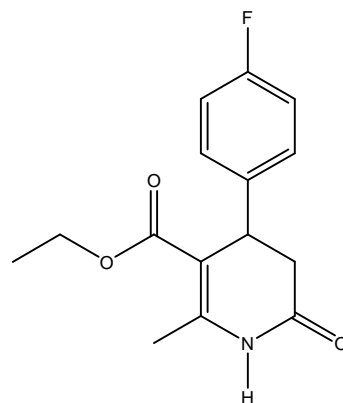
17



18

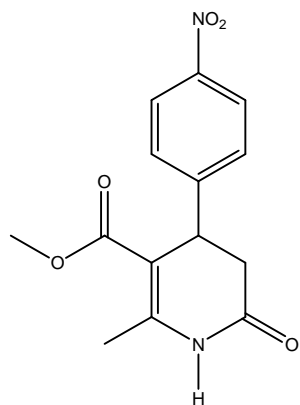


19

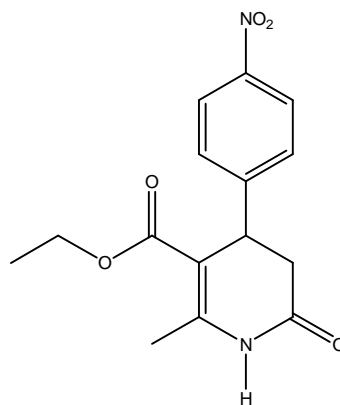


20

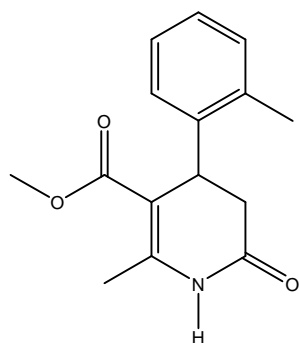
1. INTRODUCCIÓN



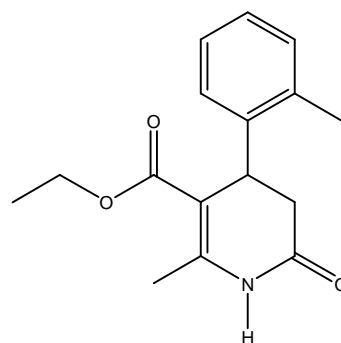
21



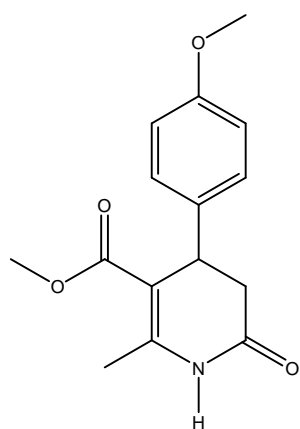
22



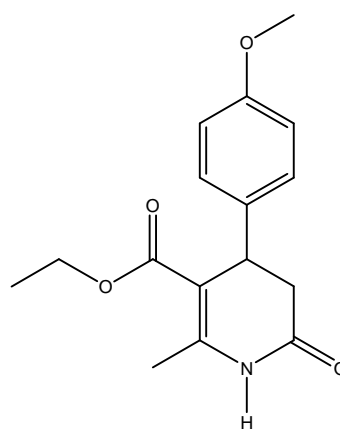
23



24

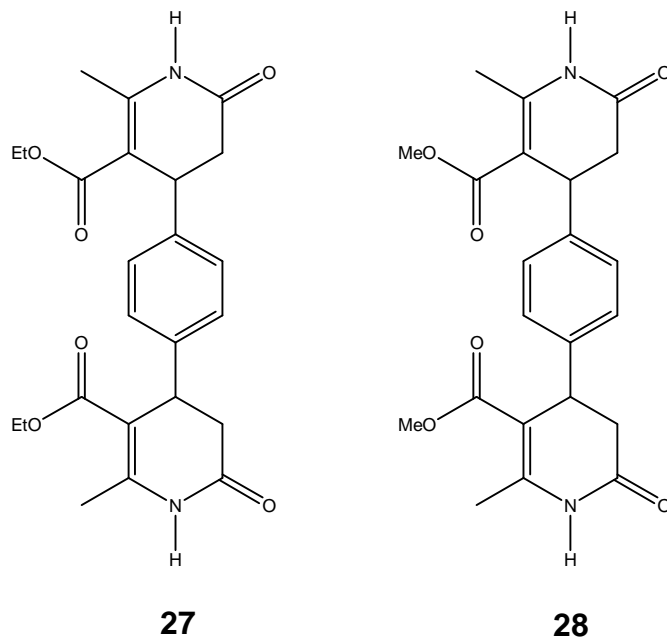


25



26

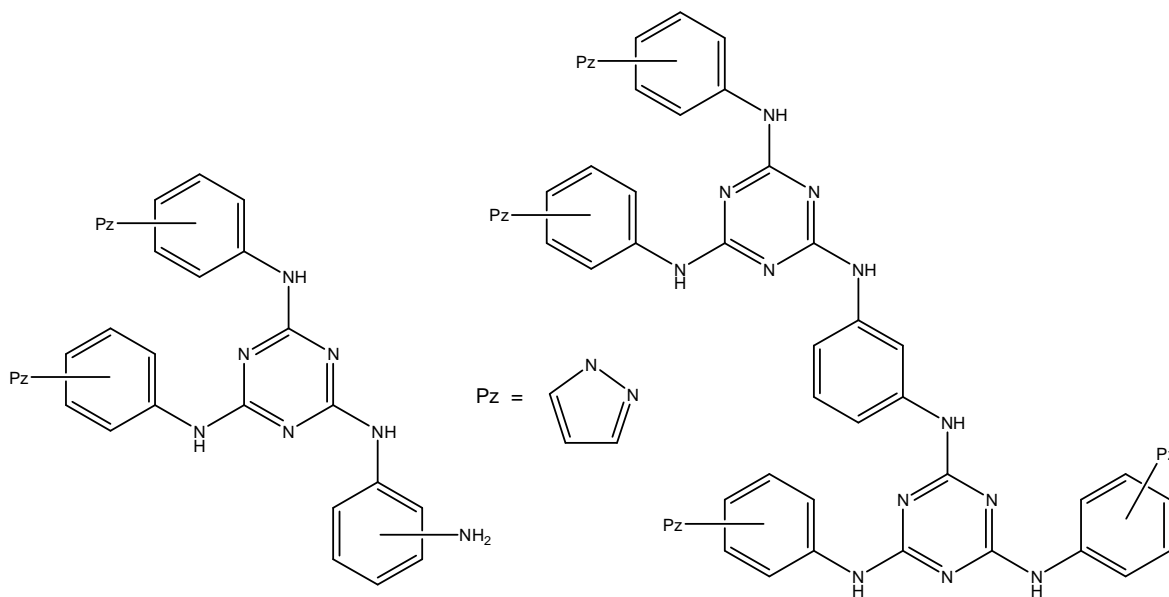
Esquema 5



Esquema 6

Como parte de la síntesis de heterociclos vinculado a la Química Verde, se realizó una estancia en el grupo del Dr. Antonio de la Hoz Ayuso en colaboración con la Dra Ana Sánchez-Migallón, ambos de la Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, España. El objetivo principal, fue contribuir en la síntesis de sistemas de felinenaminotriazinas (**29-33**) (Esquema 7), empleando como fuente de activación la irradiación de microondas.

1. INTRODUCCIÓN



29-33

Esquema 7

Finalmente, cabe resaltar que algunos resultados de la presente tesis han sido presentados en congresos nacionales e internacionales, así como en tres publicaciones en revistas científicas.

Publicaciones:

- Green synthesis of *bis*-Biginelli esters, with vasodilatory effects, their mass spectrometric and physical studies; **M. Olivia Noguez**, Alejandro García, César Ibarra, Armando Cabrera, Juan M. Aceves, M. Inés Nicolas, René Miranda, *Trends in Organic Chemistry*, **13**, (2009) 75-82.

- Infrared Assisted Production of 3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridones in Solvent-Free Conditions; **M. Olivia Noguez**, Vanessa Marcelino, Hortensia Rodríguez, Osneski

1. INTRODUCCIÓN

Martín, Joel O. Martínez, Gabriel A. Arroyo, Francisco. J. Pérez, Margarita Suarez, René Miranda, *Int. J. Mol. Sci.*, **12**, (2011) 2641-2649.

Comparative Study Using Different Infrared Zones of the Solventless Activation of Organic Reactions; **María Olivia Noguez Córdoba**, Carlos I. Flores Ramírez, Benjamín Velasco Bejarano, Gabriel A. Arroyo Razo, Francisco J. Pérez Flores, Vladimir Carranza Tellez, René Miranda Ruvalcaba, *Int. J. Mol. Sci.*, **12**, (2011) 8575-8580.

Trabajos en Congresos:

Internacionales

1. “Síntesis de Bis-Biginelli en el Contexto de la Química Verde”, **Noguez Córdoba M. O.**, M. I. Nicolás, H. Ríos, R. Miranda, A. Cabrera; *IV Congreso Iberoamericano de Física y Química Ambiental*, Cáceres, España, Mayo 2006.

Nacionales

1. “Análisis Conformacional, Am1, de moléculas de tipo *bis*-Biginelli”; Gustavo R. Rivera Rodríguez, Chistian R. Cisneros Vázquez, Jesús Montoya Rete, **Olivia Noguez Córdoba**, Gabriel Arroyo Razo, René Miranda Ruvalcaba, Ma. Inés Nicolás Vázquez; *XLI Congreso Mexicano de Química*; Centro Histórico, Ciudad de México; Septiembre 2006; *J. Mex. Chem. Soc.* Special Issue.
2. “Caracterización por espectrometría de masas de nuevas moléculas, de tipo *bis*-Biginelli, con efecto vasodilatador”, **María Olivia Noguez Córdoba**, Alejandro García, César Ibarra, Armando Cabrera Ortiz, René Miranda Ruvalcaba, *XLI Congreso Mexicano de Química*; Centro Histórico, Ciudad de México; Septiembre 2006; *J. Mex. Chem. Soc.*
3. “Estudio Teórico de interacciones intramoleculares en ésteres *bis*-Biginelli”; Gustavo R. Rivera Rodríguez, Ma. Inés Nicolás Vázquez, Ma. **Olivia Noguez Córdoba**, Gabriel Arroyo Razo, René Miranda Ruvalcaba,; *XLII Congreso*

1. INTRODUCCIÓN

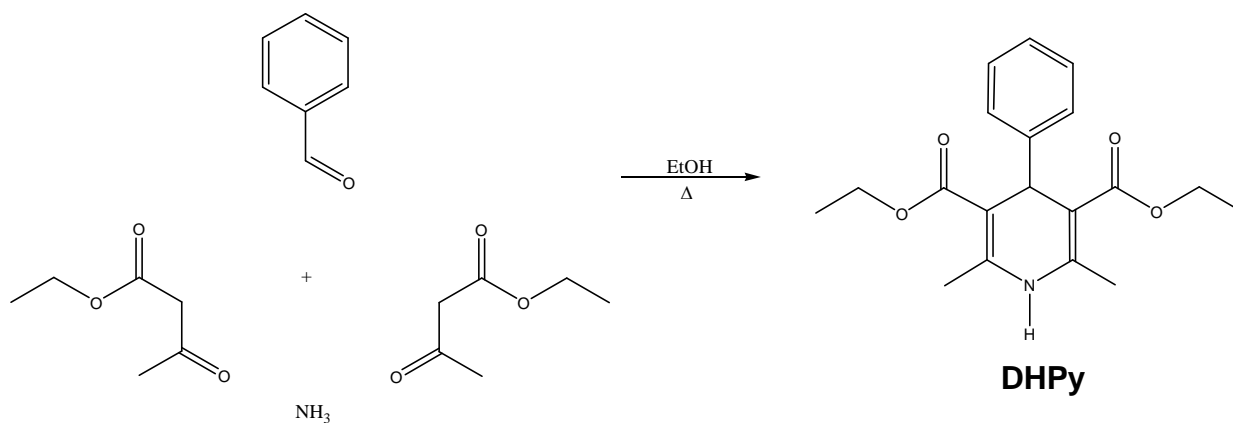
- Mexicano de Química*; Guadalajara, Jalisco; Septiembre 2007, *Bol. Soc. Quím. Méx.*
4. “Ésteres de Biginelli-Hantzsch, obtenidos mediante el protocolo de la química verde”; Ma. **Olivia Noguez Córdoba**, Eduardo Arroyo González, Joel Omar Martínez, Armando Cabrera Ortiz, Francisco Delgado Reyes, René Miranda Ruvalcaba,; *XLII Congreso Mexicano de Química*; Guadalajara, Jalisco; Septiembre 2007, *Bol. Soc. Quím. Méx.*
 5. “Análisis conformacional de una molécula de tipo Biginelli-Hantzsch”; Gustavo R. Rivera Rodríguez, Ma. Inés Nicolás Vázquez, Ma. **Olivia Noguez Córdoba**, Gabriel Arroyo Razo, René Miranda Ruvalcaba,; *XLII Congreso Mexicano de Química*; Guadalajara, Jalisco; Septiembre 2007, *Bol. Soc. Quím. Méx.*
 6. “Estructura-Actividad Vasodilatadora, De Moléculas Tipo Bis-Biginelli”, G. R. Rivera, **M. O. Noguez**, G. Arroyo, R. Miranda, A. García, C. Ibarra, M. I. Nicolás, *XLIII Congreso Mexicano De Química*, Tijuana, Baja California, Septiembre, 2008; *Bol. Soc. Quím. Mex.*, **2**, 60 (2008).
 7. “Acercamiento verde para la obtención de ésteres de Meldrum: ausencia de disolvente e irradiación infrarroja como medio de activación”, **María Olivia Noguez Córdoba**, Vanessa Marcelino, Hortensia Rodríguez Cabrera, Osneski Martín Hernández, Javier Pérez Flores, René Miranda Ruvalcaba; *XLIV Congreso Mexicano de Química*, Puebla, Puebla, Septiembre, 2009, *Bol. Soc. Quím. Méx.*

2. ANTECEDENTES

2.1. Ésteres de Hantzsch, Biginelli y Meldrum

2.1.1. Reacción de Hantzsch

El método que se describe a continuación fue el primero y es el más conocido para la obtención de 1,4-dihidropiridinas.¹ Éste consiste en un proceso multicomponente (4MC) entre un aldehído, dos equivalentes de un β -cetoéster y una fuente de amoníaco (Esquema 6), obteniéndose la correspondiente 1,4-dihidropiridina, conocida como éster de Hantzsch o mediante los acrónimos DHPy o 1,4-DHPy.



Esquema 7

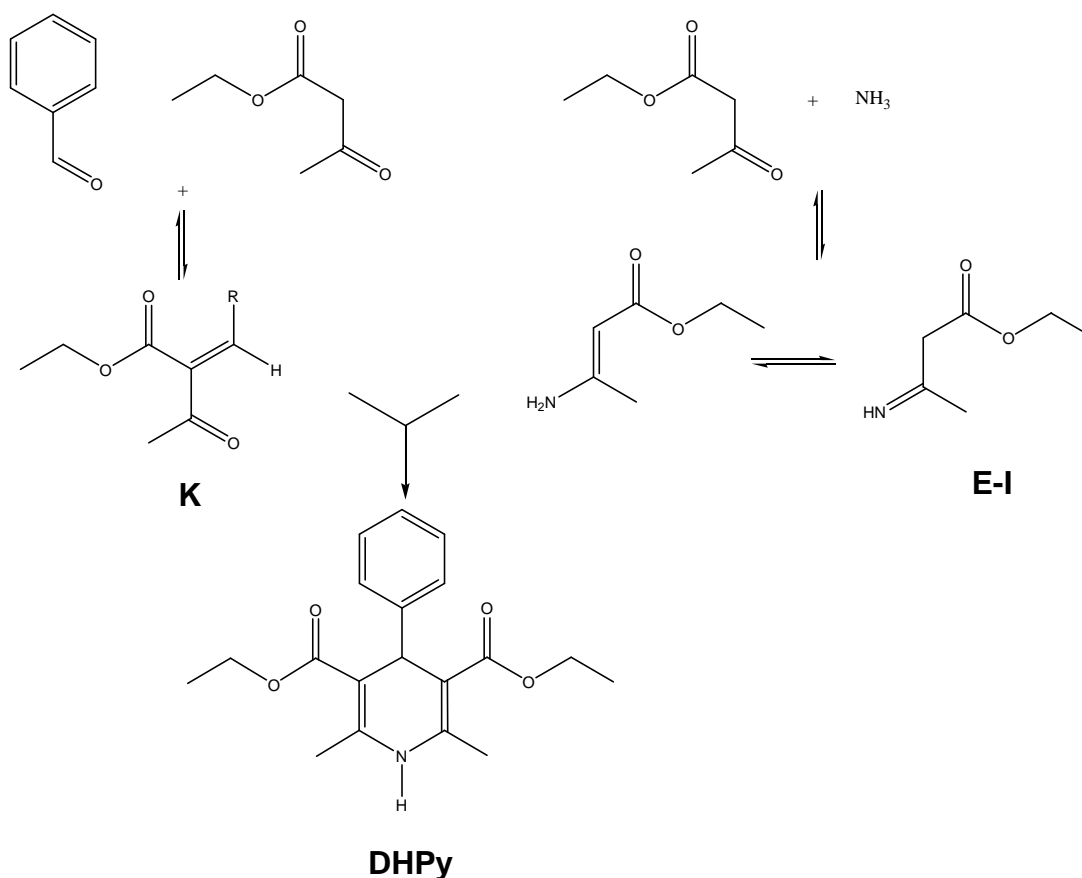
Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, se consideran tres pasos: en la primera y segunda etapas se generan dos productos intermedios de reacción,² uno de tipo Knoevenagel (**K**) del benzaldehído con una molécula de un

¹Hantzsch, A. *Justus Liebig's Ann. Chem.* (1882) **215** 1-82.

²Katritzky, A. R.; Ostercamp D. L.; Yousaf, T: I. *Tetrahedron* (1986) **42** 5729-5738.

2. ANTECEDENTES

β -cetoéster, y por otro lado, un sistema tautomérico enamina-imina (**E-I**); finalmente procede la condensación de estos dos intermediarios para generar la correspondiente DHPy (Esquema 8).



Esquema 8

2.1.2. Métodos alternos para la obtención de DHPy

En la actualidad, la literatura se encuentra enriquecida por un número muy amplio de publicaciones relacionadas con métodos diversos para la obtención de moléculas de la clase de las DHPy.

A continuación se presentan algunos ejemplos selectos relacionados con el presente trabajo.

2. ANTECEDENTES

Se encuentra descrito un método que se realiza en fase sólida (SFS) el cual está considerado como importante debido a que mediante él se han generado un número considerable de moléculas con actividad biológica.³

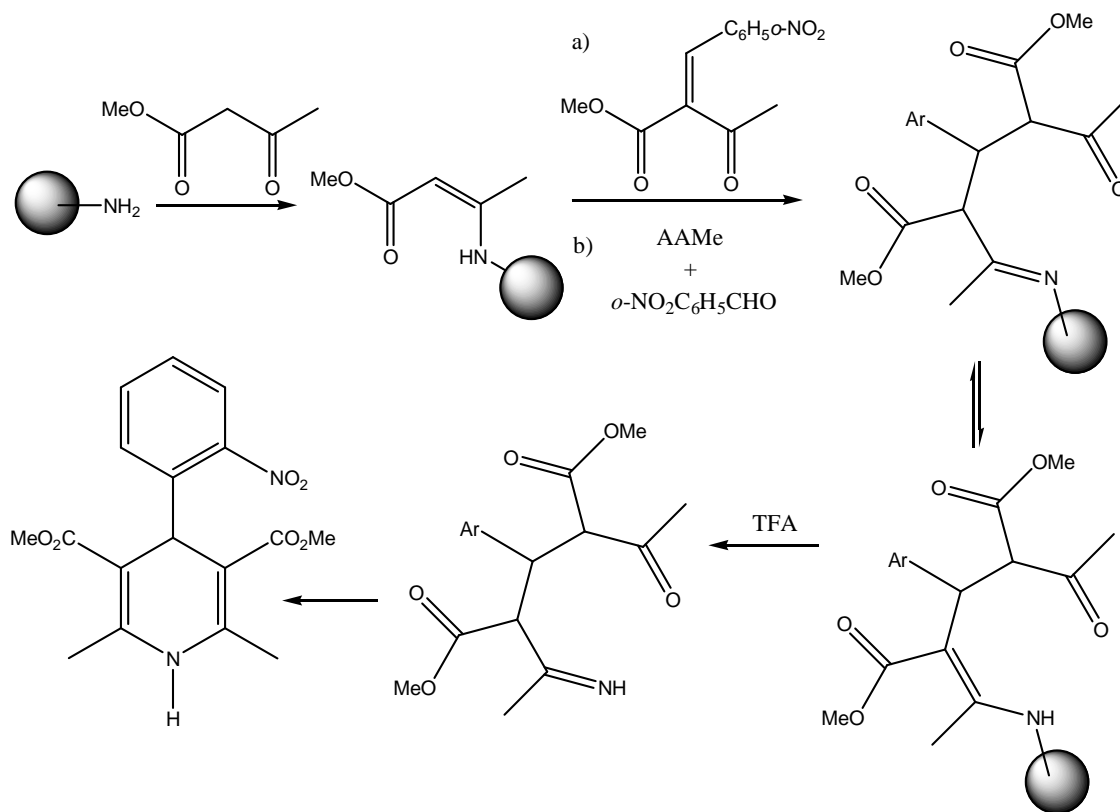
Otro desarrollo de tipo SFS para la obtención de la molécula objetivo (Esquema 9)⁴ implica hacer reaccionar acetoacetato de metilo con una resina de poliestireno la cual posee un grupo amino terminal conocida como resina PAL o con una resina amino Rink, formándose la enamina en forma anclada en el soporte sólido (resina), la cual a su vez reacciona tanto con α -NO₂C₆H₅CHO y otro equivalente de acetoacetato de metilo, como con el 2-nitrobenciliden- β -cetoéster, para formar en ambos casos una imina, la cual al tautomerizarse forma la enamina más estable. Cuando ésta se trata con TFA se escinde el enlace *N*-resina obteniéndose un producto intermedio, el cual se cicla para formar a la Nifedipina.

Es de destacar que este proceso requiere de varios pasos para llegar al producto final.

³ Lee, J.; Gauthier, D.; Rivero, R. A. *Tetrahedron Lett.* (1998) **39** 201 y referencias citadas ahí.

⁴ Bereintebucher, J. G.; Figliozzi, G. *Tetrahedron Lett.* (2000) **41** 4311 y referencias citadas ahí.

2. ANTECEDENTES



Esquema 9

Es importante mencionar que, además de los procesos térmicos descritos en la literatura, también se han empleado formas alternas de activación para la obtención de las 1,4-dihidropiridinas. Por citar un ejemplo, Anniyappan y colaboradores,^{5a} utilizaron la irradiación de microondas para la formación de un número amplio de DHPys, empleando como sustratos diversos aldehídos aromáticos, en presencia de acetoacetato de etilo y acetato de amonio en proporciones 1:2:1, respectivamente, utilizando irradiaciones de microondas en tiempos de reacción de 1-3 minutos y con rendimientos del 66-96%.

Recientemente, nuestro grupo de trabajo dio a conocer una metodología para la producción de ésteres de Hantzsch empleando como fuente de activación la irradiación infrarroja.^{5b}

⁵ a) Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Synth. Commun.* (2002) **32** 659; b) Osnaya, R.; Arroyo, G.; Parada, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmón, M.; Miranda, R. *Arkivoc* (2003) **xi** 112.

2.1.3. Importancia biológica de DHPys

Las 4-aril-1,4-dihidropiridinas están consideradas entre los moduladores orgánicos de canales de calcio más ampliamente estudiados, algunas de ellas desde 1975 hasta la fecha. Las DHPys han sido imprescindibles para el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares (hipertensión, arritmias cardiacas o angina de pecho).^{6a} Se sabe que esta clase de compuestos actúa como antagonista del canal de calcio impidiendo la entrada de este ión en la subunidad α_1 , del canal L en músculo liso vascular y en el miocardio, causando una vasodilatación, además de disminuir la resistencia vascular periférica.^{6b}

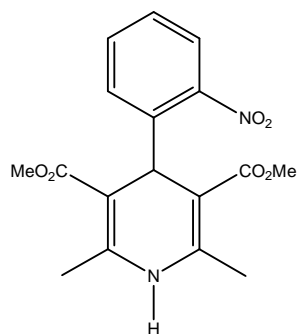
Las DHPys ejercen un efecto inhibitorio de mayor consideración sobre el músculo vascular liso en comparación del miocardio, aunque en diferente grado, por lo cual se consideran selectivas a nivel vascular. A pesar de esto, existe el riesgo de depresión del miocardio, sobre todo en el caso de medicamentos con menor selectividad y en presencia de alteraciones miocárdicas previas.^{6c}

La Nifedipina es el prototipo de la DHPys; la cual se introdujo por primera vez en Europa y Japón con el nombre comercial de Adalat. En Estados Unidos se convirtió en un medicamento de alta demanda denominado Procardia. Sin embargo, se dejó de prescribir cuando se determinó que a dosis de 80 mg o mayores por día, provocaba la muerte en los pacientes.

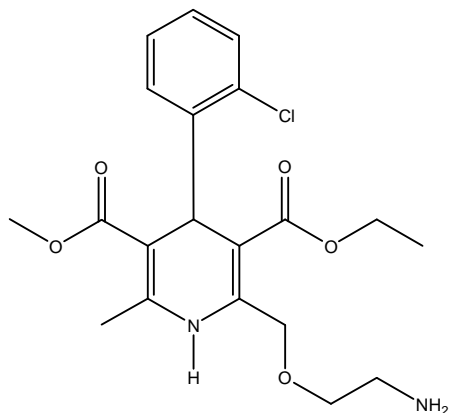
Después de 20 años de la introducción de la Nifedipina, se han sintetizado una gran variedad de análogos de DHPys y han surgido al mercado numerosos productos comerciales de segunda generación. La Amlodipina tiene un inicio de acción lento pero su actividad es más prolongada, debido a que es una molécula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

⁶ a) Kaplan, M. N. Hipertensión, Waverly Hispana S. A. 2000. b) Jackson, W. F. *Hipertensión* (2000) **35** 173; c) Opie, H.; Gersh, B. J. *Drug for the Heart*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2001.

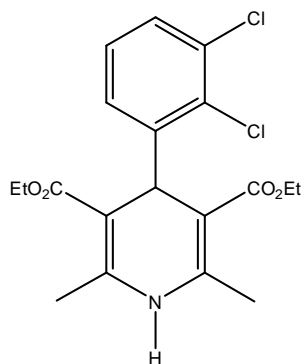
2. ANTECEDENTES



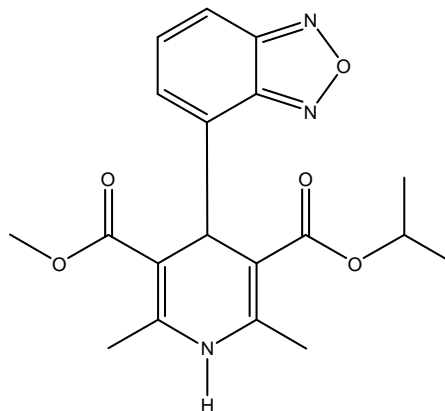
Nifedipina



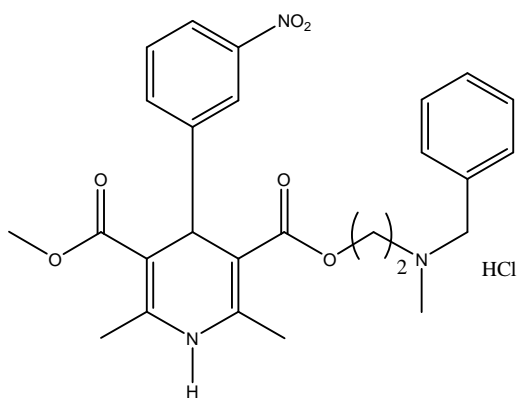
Amlodipina



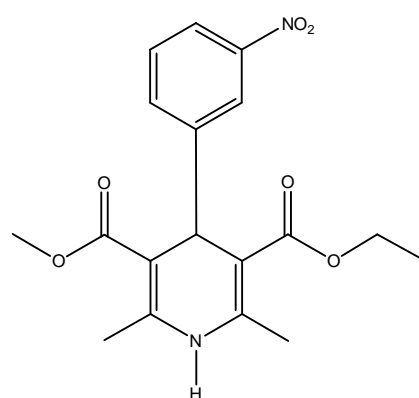
Felodipina



Isradipina



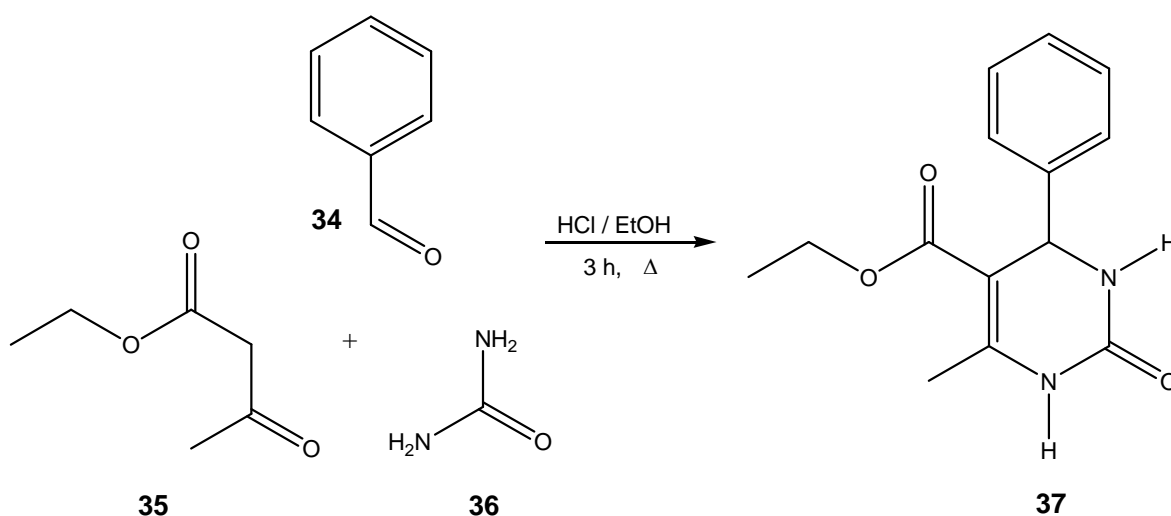
Nicardipina



Nitrendipina

2.1.4. Reacción de Biginelli

Ésta es una reacción multicomponente (3MC), la cual de acuerdo a la literatura es catalizada regularmente por un ácido; la reacción de Biginelli requiere de un β -cetoéster (**35**), un aldehído aromático (**34**), y urea (**36**) generando la dihidropirimidinona (**37**) (DHPM). El primer químico en informar de esta reacción fue el italiano Pietro Biginelli,⁷ en 1893. Este proceso se realiza a reflujo de una disolución etanólica en presencia de HCl por 3 horas (Esquema 10).

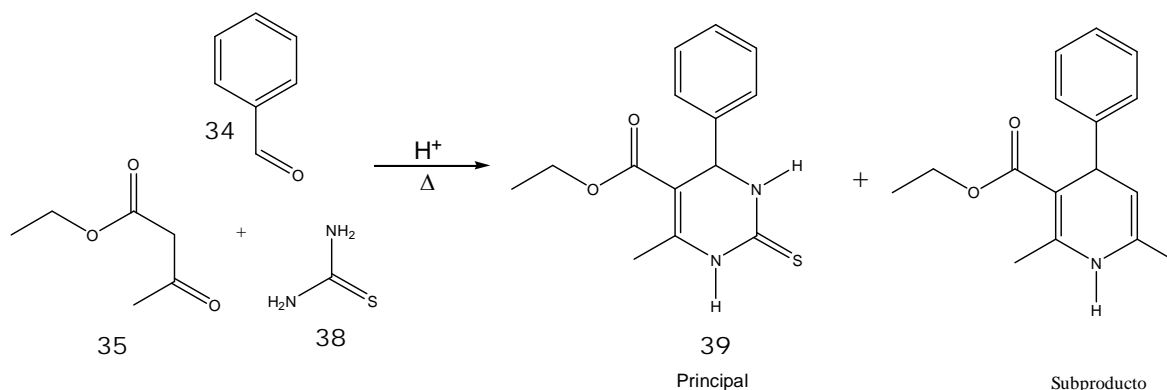


Esquema 10

A partir de este trabajo, hubo prácticamente treinta y seis años de falta de información sobre la reacción reportada por Biginelli. No fue sino hasta 1929 cuando Hinkel y Hey⁸ retomaron el estudio de esta ciclocondensación, efectuando el cambio de uno de los reactivos, urea por tiourea (**38**) obteniendo la correspondiente 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-tiona (**39**), y se detectó la presencia de 1,4-dihidropiridina (DHPy) como subproducto ($\approx 10\%$). (Esquema 11)

⁷ Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* (1893) **23** 360.

⁸ Hinkel, L. Hey, D., *Rec. Trav. Chim.* (1929) **48** 1280-1286.



Esquema 11

Tres años después de la modificación anterior, Folkers, Harwood y Johnson^{9, 10}, hicieron otra contribución a la química de las DHPMs, la cual consistió en emplear ácido acético glacial como catalizador y 1,4-dioxano como disolvente. Así, se mejoraron los rendimientos de la reacción, siendo también importante resaltar que no se encontraron subproductos.

A principios de la década de los 70, Mamaev y colaboradores,¹¹ demostraron que es factible llevar a cabo la formación de una variedad considerable de DHPMs, mediante el empleo de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, α -nitroacetofenona y 2-cloroacetofenona, estos últimos reactivos sustituyen al β -cetoéster de la reacción original.

En lo general, una desventaja característica de la reacción original de Biginelli son los rendimientos bajos (20-60%), particularmente cuando se utilizan aldehídos alifáticos.⁹

2. 1.5 Modificaciones a la reacción de Biginelli

⁹ Folkers, K.; Harwood, H. J.; Johnson, T. B., *J. Am. Chem. Soc.* (1932) **54** 3751-3758.

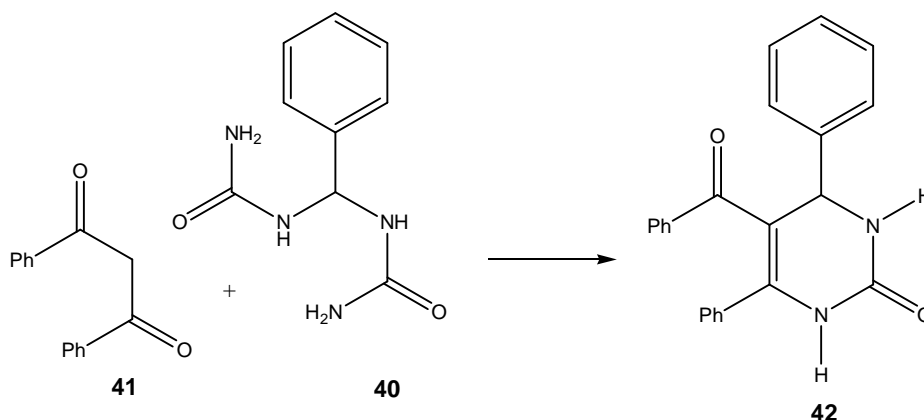
¹⁰ Folkers, K.; Johnson T. B.; *J. Am. Chem. Soc.* (1933) **55** 3784-3791

¹¹ Mamaev, P.; Dubovenko, D.; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (1970) **115** 541-545.

2. ANTECEDENTES

Se han realizado diversos cambios con el objetivo de mejorar los rendimientos y reducir los tiempos de reacción. En todas esas alternativas se han empleado diferentes ácidos de Brønsted y Lewis como catalizadores. En general, los trabajos se han encaminado al tratamiento térmico clásico y sólo algunos al empleo de las microondas.¹² Sólo dos estudios han reportado el empleo de ultrasonido,¹³ y una sola publicación informa de un proceso fotoquímico.¹⁴

Una modificación que implicó realmente un estudio mecanístico de esta reacción surgió a principios de la década de los 70, aportación hecha por Mamaev y colaboradores,¹¹ quienes demostraron experimentalmente que un bisureído (**40**) debe de ser considerado como intermediario cuando se utiliza 1,3-difenil-1,3-propandiona (**41**) como sustrato, para la generación de **42**. (Esquema 12)



Esquema 12

A su vez, Kappe¹⁵ se dio a la tarea de desarrollar una alternativa basada en el principio de SFS. La metodología empleada tuvo como fundamento la unión de la

¹² Stadler, A.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* (2001) **3** 624; Larhed, M.; Hallberg, A. *Drug Discovery Today* (2001) **6** 406.

¹³ Li, J. T.; Han, J. H.; Li, T. S. *Ultrason. Sonochem.* (2003) **10** 119; Zhidovinova, M. S.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Ovchinnikova, I. G. *Khim. Russ. Chem. Bull.* (2003) **52** 2527.

¹⁴ Foroughifar, N.; Mobinikhaledi, A.; Jirandehi, H. F. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* (2003) **178** 495.

¹⁵ Kappe C. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000) **10** 49.

2. ANTECEDENTES

resina Wang en el átomo de azufre de la tiourea, es decir, inmovilizar la tiourea por una S-alkilación, y una vez formada la DHPM unida al polímero se separa mediante tratamiento térmico con AcOH o TFA o NH₄OAc. En este mismo sentido, se han publicado también otras alternativas de SFS, basadas en la inmovilización de β-cetoésteres,¹⁶ dicetonas derivadas de aminoácidos¹⁷ y de β-cetoamidas.¹⁸

Otro aspecto importante en la reacción de Biginelli son las alternativas que han surgido en el uso de catalizadores o soportes para su promoción. A partir de estos estudios realizados por Folkers y Johnson en 1933¹⁹ sobre el efecto del catalizador en la síntesis de Biginelli, se ha establecido que es necesaria la presencia de un catalizador ácido, tanto para la formación del producto como para el mejoramiento de los rendimientos de esta reacción.

En general, en todas las estrategias para la obtención de ésteres de Biginelli se han empleado una gran variedad de promotores con diversos disolventes o ausencia de ellos, así como diferentes métodos de activación. En las tablas siguientes, se presentan resumidamente los diferentes catalizadores ácidos próticos (Tabla 1), ácidos de Lewis (Tabla 2), así como aluminosilicatos y más recientemente líquidos iónicos (Tabla 3), así como las condiciones experimentales para la obtención de ésteres de Biginelli.

¹⁶ Pérez, R.; Beryozkina, T.; Zbruyev, O. I.; Haas, W.; Kappe, C. O. *Khim. J. Comb. Chem.* (2002) **4** 501; Xia, M.; Wang, Y. *Synthesis* (2003) **2** 262.

¹⁷ Zhang, L.; Rana, T. M. *J. Comb. Chem.* (2004) **6** 457.

¹⁸ Gross, G. A.; Wurziger, H.; Schober, A. *J. Comb. Chem.* (2006) **8** 153.

¹⁹ Folkers, K.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* (1933) **55** 3784.

2. ANTECEDENTES

Tabla 1. Ácidos próticos empleados en la síntesis de DHPMs

Catalizador	Disolvente	Condiciones (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Ref.
NaHCO ₃ /HCl/TFA	DMF/etanditiol				²⁰
HCl/TFA	THF/CH ₂ Cl ₂	55			²¹
HCl	CH ₃ CN		18	70-94	²²
pTsOH	CH ₃ CN				²³
Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	CH ₃ CN/TBAB				²⁴
HCl	EtOH	Δ	3	26	^{9, 25}
NaHCO ₃	DMF	70		41-91	²⁰
H ₂ SO ₄	EtOH	Δ	12	34-73	^{19, 26, 27}
TFA	DCE	Δ	12	75-96	²⁷
AcOH	-	Δ	7	65-86	²⁸
p-TsOH	EtOH	78	1-4	72-92	²⁹
NH ₂ SO ₃ H	EtOH	U.S./30	0.4-1	70-98	³⁰
NH ₄ Cl	-	Δ	3	42-92	³¹
H ₂ SO ₄ -SiO ₂	EtOH	Δ	6	84-96	³²
H ₃ BO ₃	AcOH	100	0.5-2	89-97	³³
NaHSO ₄ -SiO ₂	MeCN	Δ	1.5-2.5	80-93	³⁴
	EtOH	Δ	3-7	80-97	³⁵
PANI-HBF ₄ .DHS	EtOH	Δ	6	94	³⁶

²⁰ O'Reilly, B.C.; Atwa MSA I, K. S. *Heterocycles* (1987) **26** 1185; Atwal, K. S.; O' Reilly, B. C.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F. *Heterocycles* (1987) **26** 1189.

²¹ Wipf, P.; Cunningham, A. *Tetrahedron Lett.* (1995) **36** 7819.

²² Xia, M.; Wang, Y. G. *Tetrahedron Lett.* (2002) **43** 7703.

²³ Shutalev, A. D.; Kishko, E. A.; Sivova, N. V.; Kuznetsov, A. Yu. *Molecules* (1998) **3** 100.

²⁴ Khosropour, A. R.; Khodaei, M. M.; Beygzadeh, M.; Jokar, M. *Heterocycles* (2005) **65** 767.

²⁵ Kappe, C. O.; Peters, K.; Peters E. M., *J. Org. Chem.* (1997) **62** 3109.

²⁶ Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. H. *J. Org. Chem.* (1998) **63** 3454.

²⁷ Bussolari, J. C.; McDonnell, P. A. *J. Org. Chem.* (2000) **65** 6777.

²⁸ a) Kappe C. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000) **10** 49. b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, E. J.; Ramalingam, T. *J. Chem. Res.* (2000) 354.

²⁹ a) Jin, T.; Zhang, S.; Guo, J.; Li, T. *Synth. Commun.* (2002) **32** 1847. b) Bose, A. K.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Chakraborty, G.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.* (2004) **45** 8351. c) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Dang, H.; He, W.; Mandadi, A. *Tetrahedron Lett.* (2005) **46** 1901.

³⁰ a) Jin, T.; Zhang, S.; Guo, J.; Li, T. *J. Chem. Res.* (2002) 37; b) Li, J-T.; Han, J-F.; Yang, J-H.; Li, T-S. *Ultrasonics Sonochem.* (2003) **10** 119; c) Kotharkar, S. A.; Jadhav, M. R.; Nagawade, R. R.; Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Lett. Org. Chem.* (2005) **2** 662.

³¹ Shaabani, A.; Bazgir, A.; Teimouri, F. *Tetrahedron Lett.* (2003) **44** 857.

³² Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Bodaghi, M. A. *Tetrahedron Lett.* (2003) **44** 2889.

³³ Tu, S.; Fang, F.; Miao, C.; Jian, H.; Feng, Y.; Shi, D.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* (2003) **44** 6153.

³⁴ Adharvana Chari, M.; Syamasundar, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2004) **221** 137.

³⁵ Jin, T. S.; Wang, H. X.; Xing, C. Y.; Li, X. L.; Li, T. S. *Synth. Commun.* (2004) **34** 3009.

³⁶ Palaniappan, S.; John, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2005) **233** 9.

2. ANTECEDENTES

Tabla 2. Ácidos de Lewis empleados en la síntesis de DHPMs.

Catalizador	Disolvente	Condiciones (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Ref.
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	AcOH	Δ	6-7	40-75	³⁷
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ -SiO ₂	MeCN	80	0.8-1.7	50-98	³⁷
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	MeCN	80	1	47-94	³⁸
H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀	MeCN	80	1	52-96	³⁹
PEG-SO ₃ H	PEG	m.o./100	0.1	77-91	⁴⁰
Nafion NR-50	MeCN	Δ	2.5-6	74-96	⁴¹
MgCl ₂ .6H ₂ O	-	80	0.5-1.5	85-97	⁴²
Mg(ClO ₄) ₂	EtOH	U.S./80	2-3.5	59-91	⁴³
Al ₂ O ₃	-	m.o.	0.15-0.18	80-85	⁴⁴
Alum-SiO ₂	-	80	4-6.5	62-97	⁴⁵
PPE	THF	Δ	24	88-93	⁴⁶
Sc(OTf) ₃	MeCN	Δ	3-8	73-94	⁴⁷
VCl ₃	MeCN	Δ	2	75-96	⁴⁸
Mn(OAc) ₃ .2H ₂ O	MeCN	Δ	2-4	75-96	⁴⁹
FeCl ₃ .6H ₂ O/SiO ₂	-	m.o.	0.06-0.1	87-95	⁵⁰
FeCl ₃ .6H ₂ O	-	m.o.	0.005-0.008	38-68	⁵¹
FeCl ₃ -Si(OEt) ₄	2-PrOH	Δ	2-10	71-95	⁵²
Sílice ferrihidrita	EtOH	Δ	84	34-65	⁵³
CuCl ₂ /LiCl	EtOH	Δ	8-10	33-88	⁵⁴
Cu(OTf) ₂	MeCN	25-70	4-12	60-95	⁵⁵

³⁷ Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Bamoharram, F. F.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2005) **242** 173.

³⁸ Rafiee, E.; Shahbazi, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2006) **250** 57.

³⁹ Rafiee, E.; Jafari, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2006) **16** 2463.

⁴⁰ Wang, X.; Quan, Z.; Wang, F.; Wang, M.; Zhang, Z.; Li, Z. *Synth. Commun.* (2006) **36** 451

⁴¹ Joseph, J. K.; Jain, S. L.; Sain, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2006) **247** 99.

⁴² Zhang, G-L.; Cai, X-H. *Synth. Commun.* (2005) **35** 829.

⁴³ Zhang, X.; Li, Y.; Liu, C.; Wang J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2006) **253** 207.

⁴⁴ Kidwai, M.; Saxena, S.; Mohan, R.; Venkataramanan, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (2002) 1845.

⁴⁵ Azizian, J.; Mohammadi, A. A.; Karimi, A. R.; Mohammadzadeh, M. R. *App. Catal. A: General* (2006) **300** 85.

⁴⁶ a) Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *Synthesis* (1999) 1799. b) Schnell, B.; Krenn, W.; Faber, K.; Kappe, C. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* (2000) 4382.

⁴⁷ De, S. K.; Gibbs, R. A. *Synth. Commun.* (2005) **35** 2645.

⁴⁸ Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* (2003) **44** 6497.

⁴⁹ Kumar, K. A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D. *Tetrahedron Lett.* (2001) **42** 7873.

⁵⁰ Tu, S-J.; Zhou, J-F.; Cai, P-J.; Wang, H.; Feng, J-C. *Synth. Commun.* (2002) **32** 147.

⁵¹ Mirza-Aghayan, M.; Bolourtchian, M.; Hosseini, M. *Synth. Commun.* (2004) **34** 3335.

⁵² Cepanec, I.; Litvić, M.; Bartolinčić, A.; Lovrić, M. *Tetrahedron* (2005) **61** 4275.

⁵³ Martínez, S.; Meseguer, M.; Casas, L.; Rodríguez, E.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Roig, A.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* (2003) **59** 1553.

⁵⁴ Manjula, A.; Rao, B. V.; Neelakantan, P. *Synth. Commun.* (2004) **34** 2665.

2. ANTECEDENTES

ZnI ₂	MeCN	80	4	65-90	⁵⁶
Zn(NH ₂ SO ₃) ₂	EtOH	Δ	2-5	76-96	⁵⁷
InBr ₃	THF	Δ	24	62-88	⁵⁸
SnCl ₂ ·2H ₂ O-LiCl	EtOH	Δ			⁵⁹
Sr(OTf) ₂	-	70	4	85-97	⁶⁰
ZrCl ₄	EtOH	Δ	4-6	80-98	⁶¹
InCl ₃	THF	65-70	6-9	75-95	⁶²
In(OTf) ₃	EtOH	Δ	4-24	82-97	⁶³
InBr ₃	EtOH	Δ			⁶⁴
I ₂	C ₇ H ₈	Δ	3-4	69-95	⁶⁵
CS ₂ CO ₃	NMP	90	16	59-71	^{28^a}
LaCl ₃ ·7H ₂ O/HCl	EtOH	Δ	5	56-97	⁶⁶
CeCl ₃ ·7H ₂ O	EtOH	Δ	2.5-5	80-95	⁶⁷
CeO ₂ -VPP	H ₂ O	80			⁶⁸
Yb(OTf) ₃	-	100	0.33	81-99	⁶⁹
Yb(III)-resina	-	120	48	61-80	⁷⁰
BiONO ₃	MeCN	70-80	1.5-4	88-96	⁷¹
Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	-	Δ	0.16-0.5	78-97	⁷²

⁵⁵ Paraskar, A. S.; Dewkar, G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* (2003) **44** 3305.

⁵⁶ Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* (2004) **45** 6195.

⁵⁷ Zhang, M.; Li, Y. Q. *Synth. Commun.* (2006) **36** 835.

⁵⁸ Genera tetrahidropirimidinonas. Martins, M. A. P.; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.; Scapia, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C.; Yuan, Y. F. *Tetrahedron Lett.* (2004) **45** 8991.

⁵⁹ Shailaja, M.; Manjula, A.; Vittal Rao, B.; Neelakantan, P. *Synth. Commun.* (2004) **34** 1559.

⁶⁰ Su, W.; Li, J.; Zheng Z.; Shen, Y. *Tetrahedron Lett.* (2005) **46** 6037.

⁶¹ Reddy, Ch. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Babu, T. R.; Reddy, V. V. N. *Tetrahedron Lett.* (2002) **43** 2657.

⁶² Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* (2000) **65** 6270.

⁶³ Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2004) **217** 47

⁶⁴ Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Cao, Z.; Wang, S. W.; Wang, J. T.; Peppe, C. *Tetrahedron* (2002) **58** 4801.

⁶⁵ Bhosale, R. S.; Bhosale, S. V.; Wang, T.; Zubaidha, P. K. *Tetrahedron Lett.* (2004) **45** 9111.

⁶⁶ Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.* (2000) **41** 9075.

⁶⁷ Bose, D. S.; Fatima, L.; Mereyala, H. B. *J. Org. Chem.* (2003) **68** 587.

⁶⁸ Sabitha; G.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S.; Shailaja, D.; Sivudu, K. S. *Tetrahedron Lett.* (2005) **46** 8221.

⁶⁹ a) Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* (2000) **65** 3864. b) Wang, L.; Qian, C.; Tian, H.; Ma, Y. *Synth. Commun.* (2003) **33** 1459. c) Desai, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* (2006) **62** 4651.

⁷⁰ a) Dondoni, A.; Massi, A. *Tetrahedron Lett.* (2001) **42** 7975. b) Jian, Z.; Chen, R. *Synth. Commun.* (2005) **35** 503.

⁷¹ Thirupathi Reddy, Y.; Rajitha, B.; Narsimba Reddy, P.; Sunil Kumar, B.; Rao, G. V. P. *Synth. Commun.* (2004) **34** 3821.

⁷² Khodaei, M. M.; Khosropour, A. R.; Beygzadhe, M. *Synth. Commun.* (2001) **34** 1551.

Tabla 3. Aluminosilicatos y algunos líquidos iónicos utilizados en la producción de DHPMs

Catalizador	Disolvente	Condiciones (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento %	Ref.
Montmorillonita KSF	-	130	48	70-88	⁷³
Zeolita HY	C ₇ H ₈	Δ	12	42-80	⁷⁴
Heulandita	AcOH	100	4-12	44-87	⁷⁵
BMI _m BF ₄ , BMI _m PF ₆	-	100	0.5	77-99	⁷⁶
TMGT	-	100	0.08-0.83	80-95	⁷⁷
[PEG ₁ mim][BF ₄], [PEG ₁ mim][PF ₆], [PEG ₁ py][BF ₄], [PEG ₁ py][PF ₆],	-	m.o. 120	0.16	80-86	⁷⁸

Como se puede observar en las **Tablas 1-3**, la mayoría de los catalizadores y disolventes empleados son tóxicos, tanto para el ser humano como para el entorno ambiental. En complemento de todo lo mostrado con anterioridad,²⁰⁻⁷⁸ consideramos importante mencionar que en nuestro grupo de trabajo se ha hecho una aportación a la reacción de Biginelli, en la cual no se emplearon ni disolvente ni catalizador, recurriendo al uso de irradiación infrarroja como medio de activación.⁷⁹

⁷³ Bigi, F.; Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* (1999) **40** 3465.

⁷⁴ a) Radha Rani, V.; Srinivas, N.; Radha Kishan, M. Kulkarni, S. J.; Raghavan, K. V. *Green Chem.* (2001) **3** 305. b) Hegedüs, A.; Hell, Z.; Vígh, I. *Synth. Commun.* (2006) **36** 129.

⁷⁵ Tajbakhsh, M.; Mohajerani, B.; Heravi, M. M.; Ahmadi, A. N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2005) **236** 216.

⁷⁶ Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* (2001) **42** 5917.

⁷⁷ Shaabani, A.; Rahmati, A. *Catalysis Lett.* (2005) **100** 177.

⁷⁸ Legeay, J. C.; Vanden, E. J. J.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron* (2005) **61** 12386.

⁷⁹ Osnaya, R., Arroyo, G., Parada, L., Delgado F., Trujillo, J., Salmón, M., Miranda, R. *Arkivoc* (2003) **xi** 112.

2.1.6 Importancia biológica de las DHPMs

Los compuestos de Biginelli muestran un amplio espectro en cuanto a la actividad biológica se refiere. Una primera patente registrada de un compuesto de Biginelli se dio en 1930 como agente protector de la lana en contra de las polillas;⁸⁰ estos compuestos dieron paso para el desarrollo de la Nitracina.⁸¹

2.1.7 Mecanismo de acción de DHPys y DHPMs

Las 4-aril-1,4-dihidropiridinas (DHPys) son la clase de fármacos más estudiada como moduladores del canal de calcio, y desde su introducción al mercado en 1975 han llegado a ser indispensables en el tratamiento de diferentes desórdenes y enfermedades cardiovasculares (como la hipertensión, la arritmia cardíaca y la angina de pecho).⁸² Más de 30 años después de la introducción de la Nifedipina en el mercado, muchos análogos de DHPys han sido sintetizados y un numeroso grupo de medicamentos de segunda generación están ahora en el mercado.

En años recientes, el interés se ha fijado en las moléculas azo-análogas a la Nifedipina, como las dihidropirimidinonas (DHPMs), las cuales presentan perfiles estructurales y farmacológicos análogos a las DHPys moduladores de canal de calcio.

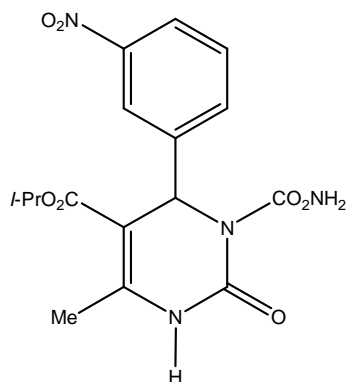
Recientemente, una gran variedad de compuestos, como SQ32926 y SQ32547, han sido desarrollados (Esquema 13),^{81, 83} los cuales son superiores en potencia y duración de la actividad antihipertensiva de las DHPys comparándose favorablemente con fármacos de segunda generación como la Amlodipina.

⁸⁰ Hentrich, W.; Schepss, W.I.G.; Farbenind D. R. P., *Dtsch. Chem. Ges.* (1930) **66** 547.

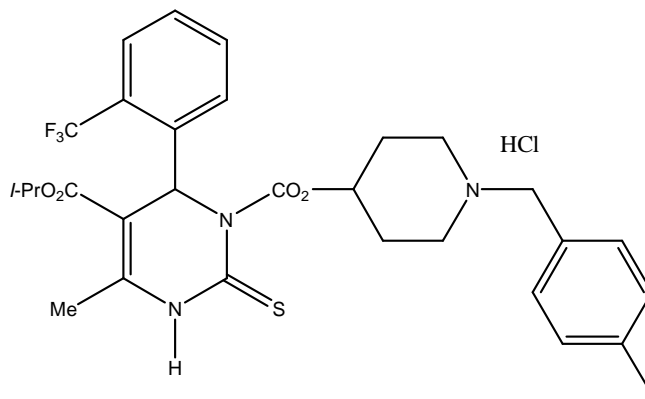
⁸¹ McKinstry D. W., Reading E. H., *J. Franklin Institute* (1944) **237** 422.

⁸² Atwal K. S., Swanson B. N., Unger S. E., Floyd D. M., Moreland S., Hedberg A., O'Reilly B. C., *J. Med. Chem.* (1991), **34** 806

⁸³ Matsuda T., Hirao I., *Nippon Kagaku Zasshi* (1965) **86** 1195.



SQ 32926



SQ 32547

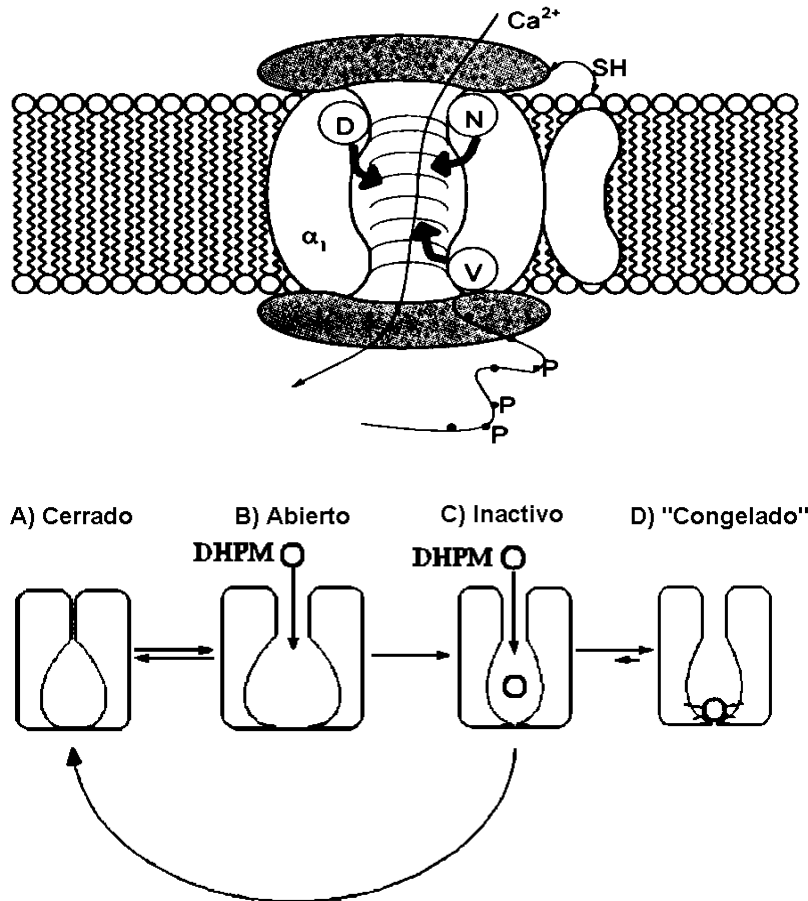
Esquema 13 – Estructura de algunos compuestos líderes análogos a DHPys

Al respecto, es conocido que el mecanismo por el cual actúan para conseguir este efecto es también a nivel de canal de calcio^{84, 85, 86} (Esquema 14).

⁸⁴ Goldman, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* (1991) **30** 1559.

⁸⁵ Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Floyd, D. *M. J. Med. Chem.* (1990) **33** 1510.

⁸⁶ Kochegarov, A. *Cell Calcium.* (2003) **33** 145.



Esquema 14. Dos modelos propuestos: Arriba, para las subunidades de canal de Ca^{2+} con los respectivos sitios de unión para la nifedipina (N). Se considera que muchas DHPs y DHPMs se unen en el mismo lugar que la nifedipina. La P indica el sitio donde ocurre la fosforilación en respuesta al AMPc, el cual aumenta la probabilidad de apertura del canal de Ca^{2+} . Abajo: se presentan las cuatro fases del canal de calcio en respuesta a las DHPMs: A) El canal se encuentra cerrado, no hay flujo de Ca^{2+} , B) El canal está abierto y tanto Ca^{2+} como las DHPMs pueden ingresar en él, a través del poro; C) El canal está inactivo, pero DHPMs pueden ingresar a él, la unión de éstas al canal se facilita en esta etapa; D) Al unirse las DHPMs al canal permanece "congelado" no hay flujo de Ca^{2+} , el poro se encuentra bloqueado por las DHPMs.

Algunas DHPMs poseen alguna actividad antiviral^{87, 88} como la Nitracina, la cual presenta excelente actividad contra el virus del grupo tracomona; este mismo compuesto posee una modesta actividad contra ciertas bacterias.⁸⁶ Otras DHPMs

⁸⁷ Hurst, E. W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (1962) **98** 275.

⁸⁸ Hurst, E. W.; Hull, R. *J. Med. Pharm. Chem.* (1961) **3** 215.

son agentes antitumorales,⁸⁹ en especial contra el carcinosarcoma de Walter en ratas; mientras que en relación con las DHPMs 5-carboxamidas, se ha informado que tienen actividades tanto anticarcinogénica⁹⁰ como antiinflamatoria,⁹¹ además de emplearse como analgésicos e inhibidores de la agregación plaquetaria en sangre.⁹²

Se tiene conocimiento que un requisito previo para cualquier comprensión de la interacción de las DHPMs con las receptores a nivel molecular es la geometría molecular y de las conformaciones accesibles de las DHPMs. Es conveniente mencionar que las características conformacionales de DHPMs han sido extensamente estudiadas por métodos de la química computacional (semiempíricos y *ab initio*), difracción de rayos X y estudios de resonancia magnética nuclear.⁸⁹

Sin embargo, a pesar de que muchos estudios de relación estructura-actividad han sido realizados para moléculas de este tipo, existe todavía el debate sobre la estereoquímica y la conformación estructural requeridas para que las moléculas presenten su actividad. En 1995 fue reportado por Rovnyak un perfil farmacológico estructura-actividad para una serie de DHPM moduladores de canal de calcio, llevando a un nuevo modelo general de enlace al sitio receptor.⁹³ En este reporte, se concluye que el tipo de modulación sobre canal de calcio (agonista-antagonista) de las DHPMs es dependiente de la configuración absoluta sobre el grupo que se encuentra en C₄. En otras palabras, la orientación del grupo 4-arilo, tiene la función de “switch molecular” (Esquema 15) entre la actividad agonista y la antagonista,⁹⁴ mostrando que solo el lado izquierdo de las moléculas de DHPy/DHPMs ha sido propuesto para la actividad farmacológica.⁸⁹

⁸⁹ Kumsars, K.; Velen, A.; Duburs, G.; Uldriks, J.; Zidermane, A. *Biokhimiya* (1971) **36** 1201.

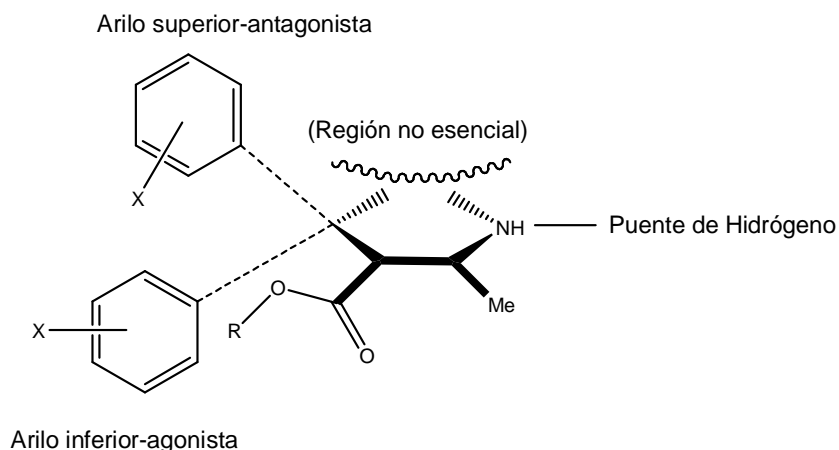
⁹⁰ Kato, T. *Japn. Kokai Tokio Koho JP.* (1984) **59** 190.

⁹¹ Sadananman, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, P. V. *Eur. J. Med. Chem.* (1992) **27** 87

⁹² Ertan, M.; Balkan, A.; Sarac, S.; Uma, S.; Ruebseman, K.; Renaud, J. F. *Arzneim. Forsch.* (1991) **41** 725.

⁹³ Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J. D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P.; Zhang, R.; Moreland, S. J. *Med. Chem.* (1995) **38** 119.

⁹⁴ Shishkin, O.; Antonov, D. *J. Mol. Struc.* (1996) **385** 55.



Esquema 15. Receptor geométrico propuesto para las DHPy/DHPMs como moduladores de los canales de calcio.

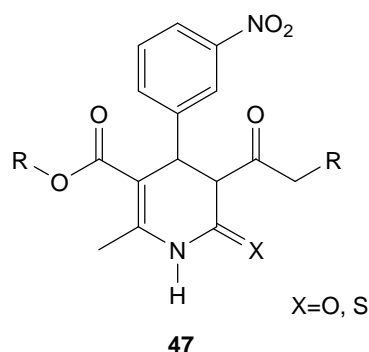
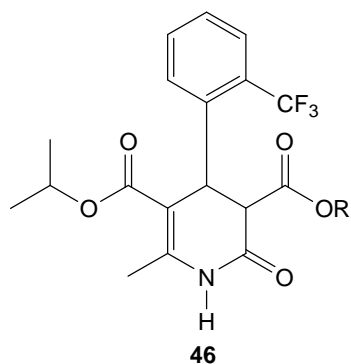
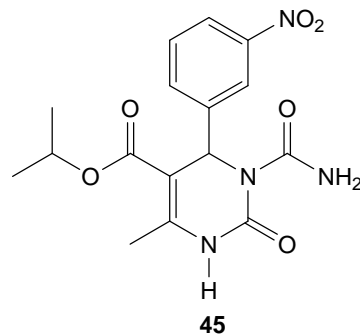
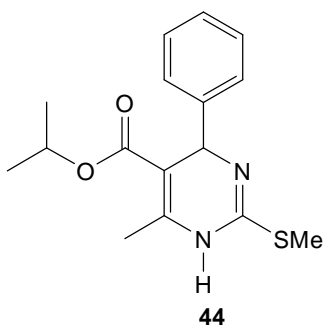
En este sentido, la resolución de **44** y **45** demostró que la actividad biológica, reside en el enantiómero con configuración *R*.⁹³ Estas dos moléculas tienen una potencia similar a la amlodipina.

Como complemento de la actividad biológica, la *S*-alquil-1,4-dihidropirimidina (**43**) manifiesta un potente bloqueo en el canal de calcio *in vitro*. A su vez, los compuestos de Biginelli que tienen una funcionalidad de uretano en la posición N-3, como (**46**), son más potentes para el bloquear el canal de calcio.⁹⁵

Por otro lado, el análisis conformacional de moléculas del tipo ésteres de Biginelli, DHPMs, hasta el momento en la literatura solo se ha reportado el de moléculas con un solo anillo de DHPM.

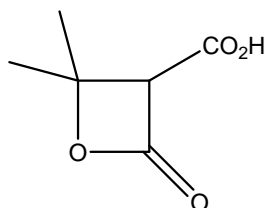
⁹⁵ Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Hornick, C. F.; Freidenger, R. M.; Ramson, R. W.; King, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; *J. Med. Chem.* (1993) **324** 847.

2. ANTECEDENTES



2.1.8 Reacción de Meldrum (ácido de Meldrum)

Meldrum⁹⁶ observó que el ácido malónico y la acetona reaccionaban en frío en una disolución de anhídrido acético y ácido sulfúrico, eliminándose agua, y obteniendo un producto cristalino de fórmula molecular $C_6H_8O_4$. Éste se consideró como un ácido monobásico debido a que podía valorarse en medio acuoso. Se concluyó que uno de los carbonilos del ácido malónico seguía intacto y se propuso que la estructura del nuevo compuesto era la del ácido β,β -dimetil- β -propiolacton- α -carboxílico.

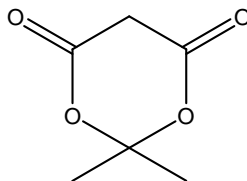


⁹⁶ Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc. Trans.* (1908) **93** 598-601.

2. ANTECEDENTES

Esta propuesta fue admitida durante algún tiempo,⁹⁷ aunque ninguno de los productos o de sus homólogos obtenidos de la reacción de Meldrum, estudiados tanto por sus colaboradores^{98, 99, 100} como por él mismo, suministró la suficiente evidencia de la formación del enlace C-C de la estructura propuesta. Sin embargo, todas las reacciones efectuadas con el nuevo ácido, indicaban una tendencia a regenerar acetona. Así, al realizar una hidrólisis alcalina¹ dio como resultado acetona y malonato de sodio; una alcoholisis ácida,^{3, 6} acetona y dietilmalonato; pirólisis,^{1, 3} acetona, dióxido de carbono y ácido acético. Además, no se aportó ninguna evidencia para la presencia de un grupo carboxilo.

Por otro lado, la reactividad del ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona), específicamente en su unidad de metileno, fue explorada alrededor de los años 40, después de su preparación, cuando la estructura fue correctamente atribuida a Davison y Bernhard,¹⁰¹ explicándose también su alta acidez (pKa = 4.83).



⁹⁷ Roger, A. *Organic Reactions*, III, John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y. (1946).124.

⁹⁸ Ott, E, *Liebigs Ann.* (1913) **401** 159-177.

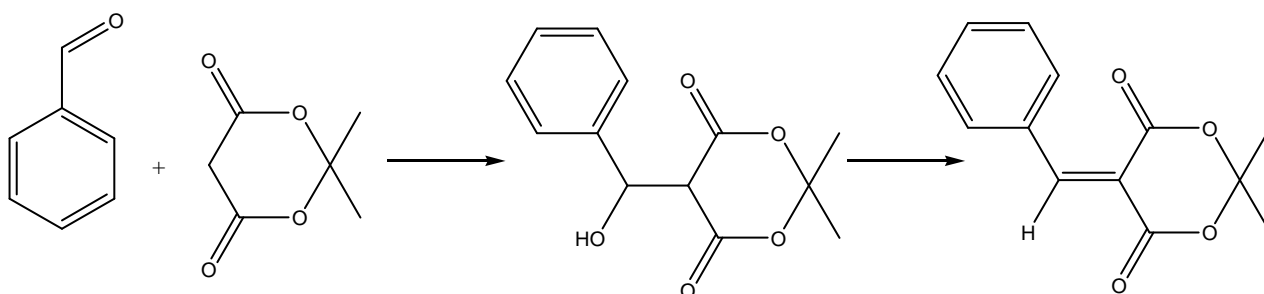
⁹⁹ Michael, A., Ross, J. *J. Am. Chem. Soc.* (1933) **55** 3684-3695.

¹⁰⁰ Michael, A., Weiner, N. *J. Am. Chem. Soc.* (1936) **58** 680-684, 999-1004.

¹⁰¹ Davison, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* (1948) **70** 3426-3428.

2. ANTECEDENTES

Es conocido que el ácido de Meldrum sometido a condiciones clásicas de la condensación de Knoevenagel,¹⁰² con aldehídos aromáticos y heteroaromáticos, se promueve satisfactoriamente a los correspondientes derivados, los cuales son intermediarios útiles tanto para reacciones de cicloadición como para la síntesis de compuestos heterocíclicos con actividad farmacológica potencial¹⁰³ (Esquema 16).



Esquema 16

La condensación de Knoevenagel de aldehídos y el ácido de Meldrum es generalmente catalizada por bases, tales como piridina^{6,104} o por ácido acético glacial/piperidina en benceno con pérdida de agua,¹⁰⁵ usando un exceso de aldehído para minimizar la formación indeseada de *bis*-aductos, debida ésta a una posterior adición tipo Michael.^{106 107 108}

¹⁰² Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G., *Tetrahedron Lett.* (2001) **42** 5203-5205.

¹⁰³ Miri, R.; Javidnia, K.; Sarkarzadeh, H.; Hemmateenejad, B. *Bioorg. Med. Chem.* (2006) **14** 4842-4849.

¹⁰⁴ Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* (1952) **74** 5897-5905.

¹⁰⁵ Kaus, G. A.; Krolski, M. E. *J. Org. Chem.* (1986) **51** 3347-3350; Scuster, P.; Polansky, O. E.; Wessely, F. *Monatsch. Chem.* (1964) **95** 53-58.

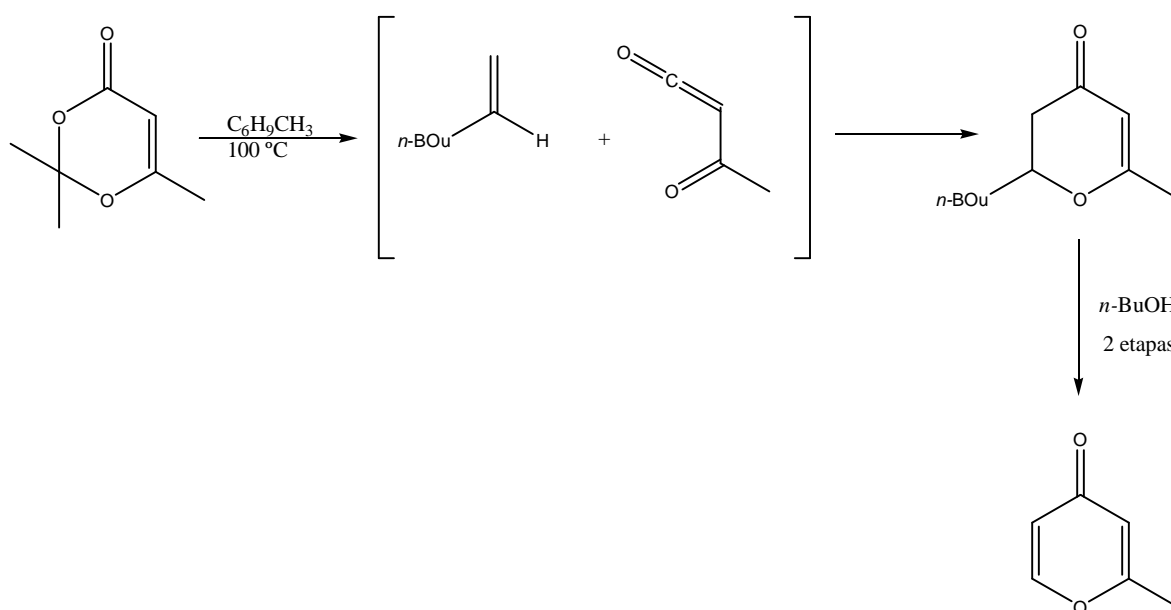
¹⁰⁶ Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, 341-394

¹⁰⁷ Hedge, J. A.; Kruse, C. W.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* (1961) **26** 3166-3170.

¹⁰⁸ Rao, P. S.; Venkataratnam, R. V. *Indian J. Chem. B* (1993) **32** 484-486.

2. ANTECEDENTES

Por otro lado, la síntesis de γ -pironas comienza con el ácido de Meldrum, generando el aducto 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona. Éste se adiciona lentamente a una disolución de éter *n*-butilvinílico a reflujo con tolueno, generándose la 4-pirona (Esquema 17). Las γ -pironas sustituidas son intermediarios versátiles en síntesis orgánica; pueden ser empleadas como sintones policétidos en la síntesis de poliacetatos y espirocetales de origen natural¹⁰⁹ y como sustratos de cicloadición para la formación de sistemas policíclicos complejos.¹¹⁰



Esquema 17

¹⁰⁹ Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* (1989) **89** 1617-1661; Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, J. N. A. *J. Org. Chem.* (1993) **58** 1302-1305; Fusetani, N.; Shinoda, K.; Matsunaga, S. *J. Am. Chem. Soc.* (1993) **115** 3977-3981; Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Clardy, J.; Arnol, E.; Doubek, D. L.; Herald, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* (1982) **104** 6846-6848.

¹¹⁰ West, F. G.; Fisher, P. V.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* (1993) **115** 1595-1597; West, F. G.; Amann, C. M.; Fisher, P. V. *Tetrahedron Lett.* (1994) **35** 9653-9656; West, F. G.; Hartke-Karger, C.; Koch, D. J.; Kuehn, C. E.; Arif, A. M. *J. Org. Chem.* (1993) **58** 6795-6803; West, F. G.; Fisher, P. V.; Willoughby, C. A. *J. Org. Chem.* (1990) **55** 5936-5938.

2.2 Química Verde

La Química Verde promueve una nueva actitud de los químicos dirigida a generar contribuciones a la mejora de la calidad de vida y al bienestar del hombre, ideando soluciones en campos tan diferentes como la salud, la higiene, o la preparación de nuevos materiales.

Según el código de conducta profesional postulado por la Sociedad Química Americana:

“Los químicos tienen como responsabilidad profesional servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse por 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 de proteger el medioambiente”.

Esta preocupación por las consecuencias medioambientales ha hecho que en los últimos años surja un enfoque dentro de la Química, que tiene por objetivo prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o de carácter docente, conocido como Química Verde.^{111, 112}

La Química Verde o Química para el medio ambiente se preocupa de diseñar productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias peligrosas.

Desde su inicio conceptual en 1991, la Química Verde ha crecido a nivel internacional mediante diversos organismos, redes, instituciones, revistas y programas educativos relacionados con la misma.

¹¹¹ Anastas, P. T., Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford, Gran Bretaña: Oxford University Press, 1998.

¹¹² Matlack A.S., Introduction to Green Chemistry, Marcel Dekker, 2001.

En 1993 y en Estados Unidos, la EPA creó el *U.S. Green Chemistry Program* que ha sido la base para la mayoría de las actividades realizadas en los Estados Unidos como han sido los premios *Presidential Green Chemistry Challenge* y la *Annual Conference Green Chemistry and Engineering* y, a mediados de los 90, la creación del *Green Chemistry Institute* con el objetivo de promover la investigación, educación y expansión de la Química Verde. En Italia, Reino Unido, Japón, Australia, etc., también se han creado instituciones para un mayor desarrollo de la Química Sostenible. El Reino Unido ha establecido programas de investigación y de docencia en Química Verde. Asimismo la *Real Society of Chemistry* lanzó en 1999 la revista de investigación *Green Chemistry* que recientemente ha alcanzado índices de impacto superiores a los de la mayor parte de revistas de la RSC. En Italia se ha fundado un consorcio interuniversitario, *INCA*, donde la Química Verde es uno de sus temas centrales. En Japón se ha instituido también una red de Química Verde y Sostenible, la *GSCN*. En Australia se ha instaurado el Centro de Química Verde de la *Monash University* para el desarrollo de la investigación y la docencia en este campo. En España, se ha establecido la Red Española de Química Sostenible y el Doctorado Interuniversitario de Química Sostenible.

Los objetivos a los que aspira la Química Verde están expresados de la siguiente forma:

- Empleo de un grupo de principios que reducen o eliminan el uso o generación de sustancias peligrosas en el diseño, manufactura y aplicaciones de productos químicos, lo que en muchos casos implica el rediseño de los productos y procesos utilizados

La reducción de sustancias contaminantes ha sido analizada por Trost y Sheldon, con la formulación del ***economía atómica*** y del ***factor E***, respectivamente. El ***rendimiento atómico*** se establece por la relación entre los átomos del conjunto de

reactivos por un lado y los del producto por otro. El *factor E* es la relación entre el peso de subproductos y el peso del producto. Este factor es más útil que el rendimiento atómico en la industria, al englobar, entre otros, el rendimiento con la conversión.¹¹³

Principios básicos de la Química Verde. Fueron desarrollados por Anastas y Warner,¹¹¹ y su objetivo es el contribuir a evaluar qué tan verde puede llegar a ser un proceso, producto o reacción; éstos se presentan de manera resumida a continuación:

1. **Prevención.** Es preferible evitar la producción de un residuo que reciclarlo, tratarlo o disponer de él una vez que se haya formado.
2. **Economía atómica.** Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que se incorporen al máximo, al producto final, todos los materiales empleados durante el proceso.
3. **Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida.** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán realizarse para utilizar y generar sustancias que presenten poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
4. **Generar productos eficaces pero no tóxicos.** Los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficiencia y baja toxicidad.
5. **Reducir el uso de sustancias auxiliares.** Se evitará en lo posible el empleo de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos de separación, etc.), y en caso de se utilicen que sean lo más inocuo posible.
6. **Disminuir el consumo energético.** Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto al medio ambiente y económico reduciéndose todo lo posible. Se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientales.

¹¹³ D.J.C. Constable, A.D. Curzons, V.L. Cunningham, *Green Chem.* (2002) **4** 521.

7. **Utilización de materias primas renovables.** Las materias primas han de ser preferiblemente renovables en vez de agotables, siempre que sean técnica y económicamente viables.
8. **Evitar protección (formación de derivados) innecesaria.** Se evitará en lo posible la formación de derivados como grupos de bloqueo, de protección-desprotección, modificación temporal de procesos fisicoquímicos.
9. **Potenciación de la catálisis.** Considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivos posibles, reutilizables en lo posible, y de preferencia de origen natural.
10. **Generar productos biodegradables.** Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente que sean preferentemente productos de degradación.
11. **Desarrollar metodologías analíticas para el seguimiento en tiempo real.** Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir un seguimiento y control del tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. **Minimizar el potencial de accidentes químicos.** Es importante elegir las sustancias adecuadas para los procesos químicos y reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

2.3 Condiciones alternas de reacción

En la actualidad, los químicos y en particular los químicos orgánicos se han dado a la tarea de generar y de emplear métodos no convencionales para llevar a cabo transformaciones químicas; siendo algunos de los casos principales los siguientes:

- Realizar reacciones en ausencia de disolventes.¹¹⁴
- Utilizar fuentes alternas de energía (microondas, infrarrojo, ultrasonido, ultravioleta y láser).^{115,116}
- Emplear materiales sólidos como medios de reacción (alúmina, sílice, celita, zeolitas y arcillas).

Asimismo, se han desarrollado nuevos métodos de síntesis amigables con el medio ambiente y el ser humano, con el propósito de minimizar tanto el empleo de materiales tóxicos como la formación de productos secundarios en una reacción. En este sentido, resalta el caso de los disolventes, ya que éstos comúnmente se utilizan en forma cuantiosa como medios de reacción; y es así, que ha surgido como aspecto relevante su empleo mínimo,¹⁰⁶ y, de ser posible, omitirlo. Muchas reacciones suelen proceder más eficiente y selectivamente en estado sólido que en condiciones convencionales de reacción, ya que la transformación de los materiales suele ser diferente en un medio líquido en relación a uno sólido.

A este respecto, debe tenerse presente una amplia diversidad de materiales sólidos como soportes de diversos reactivos y, aun más, como medios y/o catalizadores de reacción en fase sólida, sobresaliendo aquellos de origen natural, como las zeolitas y las arcillas, para las cuales se ha demostrado el nulo impacto que tienen sobre el medio ambiente.

¹¹⁴ Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Ber.* (2000) **100** 1025.

¹¹⁵ a) Varma, R. S. *J. Green Chem.* **1** (1999) 43. b) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2004) **43** 6250.

¹¹⁶ Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* (1997) **26** 443.

2. ANTECEDENTES

2.3.1 Fuentes alternas de activación.

En los últimos años ha surgido en los químicos el interés por el uso de fuentes alternas de energía, a efecto de llevar a cabo las transformaciones químicas; tal es el caso de las microondas, láser,¹¹⁷⁻¹¹⁸ infrarrojo, y ultrasonido¹¹⁹. Entre los aspectos ponderables para recurrir a nuevas fuentes de energía resaltan los siguientes:

- ▼ Generalmente, las condiciones son más suaves.
- ▼ En la mayoría de los casos, los tiempos de reacción son más cortos.
- ▼ Suelen presentarse mejores rendimientos.
- ▼ Las reacciones, resultan ser regularmente limpias.

2.3.1.1 Irradiación infrarroja

La irradiación infrarroja se define como un tipo de emisión energética electromagnética, la cual se localiza dentro del espectro electromagnético entre las regiones comprendidas de emisión visible e irradiación de microondas.

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

Al irradiar una molécula con infrarrojo, ésta absorbe energía que a su vez provoca un movimiento vibratorio y como consecuencia cambia el momento dipolar de

¹¹⁷ Varma R. S., *J. Green Chem.* (1999) **43**.

¹¹⁸ Radoiu M. T., Hájek M., *J. Mol. Cat., A: Chemical*(2002) **186** 121.

¹¹⁹ Mason T. J., *Chem. Soc. Rev.* (1997) **26** 443.

2. ANTECEDENTES

ésta.¹²⁰ Se cree que una excitación pronunciada y que tiene que ser equivalente a la energía de disociación del enlace, en la zona de infrarrojo puede llegar a producir la ruptura de enlaces químicos.

Asimismo, los núcleos de los átomos enlazados mediante uniones covalentes experimentan vibraciones u oscilaciones de modo similar a dos pelotas que se encuentran unidas por un resorte. Cuando las moléculas absorben irradiación infrarroja, la energía que adquieren causa una modificación en las vibraciones que surgen entre los átomos unidos, en este punto, la molécula se encuentra en estado vibracional excitado. Esta energía absorbida se disipa en forma de calor, al regresar la molécula al estado basal. La longitud de onda en la cual cierto tipo de enlaces exhibe absorción dependerá de la energía requerida para efectuar esa vibración.

Por lo tanto, los diferentes tipos de enlace (C-H, C-C, C-O, O-H, etc.) absorben irradiación infrarroja a diferentes longitudes de onda. Es decir, un enlace dentro de una molécula puede experimentar diferentes tipos de oscilación y, por consiguiente, ésta absorberá energía a más de una longitud de onda.

Aplicaciones del infrarrojo como fuente de activación.

En la literatura química son pocos los reportes sobre reacciones químicas empleando a la irradiación infrarroja como fuente de activación; sin embargo, son algunos grupos de trabajo que han empleado esta fuente para llevar a cabo sus procesos. En la siguiente Tabla 4, se encuentran en forma resumida, una serie de reacciones en dónde se ha empleado la irradiación infrarroja como fuente de activación.

Tabla 4. Algunas reacciones promovidas por irradiación infrarroja*

¹²⁰ Morcillo, R. J. *Espectroscopia Infrarroja*, Organización de los Estados Unidos Americanos, Washintgton, U. S. A., (1974), 11.

2. ANTECEDENTES

Reacción o producto	Disolvente	Catalizador	Tiempo h	Rendimiento %	Referencia
Knoevenagel	-	Bentonita	0.25	32-73	¹²¹
Knoevenagel	-	TAFF	0.25	23-89	¹²²
Ác. bencilbarbitúrico	-	-	0.75	43-82	¹²³
Biginelli	-	TAFF	4	45-60	¹²⁴
Diindolinmetanos	-	Bentonita	0.25	55-96	¹²⁵
<i>bis</i> -Dihidropiridonas	-	-	1.5	>90	¹²⁶
Hantzsch	-	-	1.5-2.5	70-90	¹²⁷
Perezona	MeOH S/D	-	12 1	16-49	¹²⁸
Quinolina	-	-	3	67.6-86.5	¹²⁹

* Compendio que agrupa una serie de reacciones efectuadas empleando irradiación infrarroja como fuente de activación. Miranda, R., Noguez, O., Velasco, B., Arroyo G., Penieres, G., Martínez J. O., Delgado F., *Rev. Educ. Quim.* (2009) **4** 421.

¹²¹ Delgado F., Tamariz, J., Zepeda G., Landa M., Miranda R. y García J. *Synthetic Communications* (1995) **25** 753.

¹²² Obrador E., Castro M., Tamariz J., Zepeda G., Miranda R. y Delgado F. *Synthetic Communications* (1998) **28** 4649.

¹²³ Alcereca G., Sanabria R., Miranda R., Arroyo G., Tamariz J. y Delgado F. *Synthetic Communications* (2000) **30** 1295.

¹²⁴ Salmón M., Osnaya R., Gómez L., Arroyo G., Delgado F. y Miranda R. *Revista de la Sociedad de Química de México* (2001) **45** 206.

¹²⁵ Penieres G., García J.G., Gutiérrez J. L. y Álvarez G. *Green Chemistry* (2003) **5** 337.

¹²⁶ Gómez R., Ramírez-San Juan E., Miranda R., Villalobos – Molina R., Delgado F., Osnaya, R. y Trujillo-Ferrara J. G. *Medicinal Chemistry* (2006) **2** 527.

¹²⁷ Gómez-Pliego R., Osnaya R., Zamora I., Velasco-Bejarano B., Arroyo G., Ramírez-San Juan E., Trujillo J., Delgado F. y Miranda R. *Journal of the Mexican Chemical Society* (2007) **51(4)** 223.

¹²⁸ Martínez J., Velasco B., Trujillo J., Delgado., Miranda R. *Journal of Natural Products Communications* (2008) **3(9)** 1465.

¹²⁹ Shu-Xiang Wang., Shao-Bo Guo., Ming-Zhu Gao., Ji-Tai Li. y Yun-Fei Duan. *E Journal of Chemistry*. (2006) **3** 159.

2. ANTECEDENTES

2.3.1.2 Ausencia de disolvente

De las uvas machacadas se obtiene vino mediante fermentación, pero cuando la uva esta seca no hay transformación en vino. Si bien del suero de la leche se produce el queso y después de un tiempo éste se vuelve amargo, la leche en polvo se mantiene inalterada. La carne seca puede permanecer almacenada durante mucho tiempo, mientras que si se encuentra en caldo se pudre rápidamente después de un tiempo.

Después de analizar estos fenómenos, uno puede ver que la conversión de un material a otro ocurre en presencia de un líquido, pero no en ausencia de este. Aristóteles resumió estas observaciones afirmando “no coopora nisi fluida”, que se puede traducir como “ninguna transformación ocurre en ausencia de fluido”. Tal principio tuvo gran influencia en la evolución de las ciencias, y proporcionó una razón histórica de que la mayoría de las reacciones se han estudiado en disolución.

Actualmente hay reportes de numerosas reacciones que se llevan a cabo en estado sólido; en muchos casos, la reacción orgánica en este estado procede más eficiente y selectivamente que sus contrapartes en disolución, puesto que las moléculas en un cristal se arreglan firme y regularmente. Además, las reacciones en estado sólido (o reacción en ausencia de disolvente) tienen muchas ventajas: reducen la contaminación, disminuyen costos y simplifican los procedimientos experimentales. Estos factores son especialmente importantes tanto a nivel académicos como industrial. La única desventaja que puede tener esta forma de trabajar son los tiempos largos de reacción.

2.4 Hipertensión

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un padecimiento crónico de etiología variada y que se caracteriza por el aumento sostenido de la presión arterial, ya sea sistólica, diastólica o ambas. En el 90% de los casos la causa es desconocida, por lo cual se le ha denominado hipertensión arterial esencial, con una fuerte influencia hereditaria. En un 5 a 10% de los casos existe una causa directamente responsable de la elevación de las cifras tensionales y a esta forma de hipertensión se le denomina hipertensión arterial secundaria.⁹⁵

La HTA ocasiona daño a diversos órganos, y el grado de éste y el tiempo requerido para que aparezca se relacionan directamente con el grado de hipertensión arterial.¹³⁰

De acuerdo con las cifras tensionales, la hipertensión arterial se puede clasificar como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Magnitudes de presión arterial en los diferentes tipos de hipertensión

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normotensión	<140	<90
Hipertensión leve	140-160	90-100
Hipertensión moderada	160-180	100-110
Hipertensión grave	>180	>110

La HTA es un problema de salud de primera importancia ya que se estima que se encuentra en el 21 al 25% de la población adulta. Alrededor de 17 millones de personas mueren cada año por alguna enfermedad cardiovascular. Se estima que cada 4 segundos ocurre un síndrome coronario agudo y cada 5 segundos un

¹³⁰ Kaplan, N. *Hipertensión*, *Boletín Oficial de la Sociedad Chilena de la hipertensión* (1998) 7 2 .

2. ANTECEDENTES

accidente vascular cerebral.¹³¹ Así, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad del paciente adulto en todo el mundo y México no escapa de este problema.¹⁰⁰ Se estima que existen en el mundo cerca de 600 millones de personas con hipertensión arterial, de los cuales 420 millones (70%) corresponden a países en vía de desarrollo.

En una encuesta realizada en el 2000 por el instituto de cardiología mexicano, dependiente de la SSA, se encuestaron 45, 294 adultos mayores de 20 años, de los cuales 42, 27 se ubicaron entre 20 y 69 años de edad, se determinó que la prevalencia de hipertensión arterial ponderada para distribución poblacional y género en el país fue de 30.5 %. De este 30.5 % poblacional que se refleja en 34, 119, 194 personas, sólo el 39% tenía diagnóstico médico previo de ser hipertenso, mientras que el 61% de los individuos lo ignoraba. Del porcentaje que tenían conocimiento de sufrir HTA sólo el 50% estaba bajo algún tratamiento farmacológico,¹³² debido principalmente a los altos costos de los medicamentos.

De analizar estas cifras surge la importancia y necesidad de desarrollar nuevas vías en los tratamientos y en los fármacos que ayuden al desarrollo de nuevos medicamentos para lograr que estas cifras se vean disminuidas, o en su defecto que esta enfermedad no sea limitante para quien la padece, y controlar el daño orgánico que pueda llegar a producir con el tiempo.

¹³¹ Guadalajara, J. F.; Fernández, C.; González, S.; Gutiérrez, E.; Huerta, D.; Varela, J.; Vidaurri, A. (1995) *Cardiología*. Parte A. Libro 1. Programa de actualización y desarrollo académico para el médico en general. Academia Nacional de Medicina. México.

¹³² Hipertensión Arterial en México: Resultados de la encuesta nacional de salud (ENSA) 2000. *Archivos de Cardiología de México* (2002) **72 (1)** 71.

2.5 Química computacional

La química computacional es una disciplina que permite la investigación de las propiedades físicas y químicas de los átomos, moléculas y macromoléculas mediante programas de química especializados, considerando subáreas como modelado molecular, mecánica molecular y métodos de mecánica cuántica.

Con la química computacional se pueden determinar magnitudes no observables como la carga de los átomos en las moléculas, el porcentaje de carácter iónico o covalente de un enlace, etc,¹³³ además de caracterizar y predecir la estabilidad de sistemas químicos.

Aún cuando el término química computacional es muy empleado, la definición más apropiada surge en 1985, que podría ser la primera definición formal de esta disciplina: modelado cuantitativo del comportamiento químico utilizando una computadora y los formalismos de la química teórica.¹³⁴ Los principales tipos de métodos usados en los cálculos son la mecánica molecular y la mecánica cuántica.¹³⁵ De acuerdo a ésta última metodología, los niveles de teoría pueden ser semiempírico, *ab-initio* y teoría de funcionales de la densidad. Cabe mencionar que además del nivel de teoría se requiere de un conjunto de funciones base para una determinación teórica. En ese sentido, el conjunto de funciones base permite obtener una representación de los orbitales de un sistema químico (átomos y moléculas).

La elección de la base de cálculo es muy importante, ya que las bases pequeñas que permiten cálculos rápidos y poco demandantes de recursos computacionales no son precisas, dado que implican una representación pobre de la realidad física. Además, el tipo de funciones empleadas influye directamente en la precisión de un cálculo.

¹³³ Leach, A., *Molecular Modelling. Principles and Applications*. Pearson Education, England, (2001).

¹³⁴ Hopfinger, A. J. *J. Med. Chem.* (1985) **28** 1133-1139.

¹³⁵ Nicolás, I., Marín, E., Castro, F., Miranda, R. *Algunos aspectos básicos de la química computacional* UNAM, México (2007).

Teoría de los funcionales de la densidad (TFD)

Esta es una clase de método de cálculo de estructura electrónica. La teoría del funcional de la densidad (TFD)¹³⁶ es similar a los métodos *ab initio* en muchas formas; requiere fuentes similares de cálculo a la teoría de Hartree-Fock, debido a que TFD involucra términos de HF, y tiene un costo computacional (tiempo-RAM-procesador) bastante cercano a los métodos *ab initio* con la posibilidad de obtener resultados más exactos.

El objetivo del método TFD es designar funcionales que relacionan la densidad electrónica con la energía y sus propiedades. La fuerza de TFD es que solamente necesita la densidad total para ser considerada.

Particularmente el funcional híbrido B3LYP considera el funcional de intercambio local (LSDA), intercambio HF y el funcional de intercambio de gradiente generalizado o corregido por Becke, también se incluye el funcional de correlación local (VWN) que es el funcional de correlación de Vosko, Wilk y Nusair de 1980,¹³⁷ que ajusta la solución del gas uniforme, denominada correlación de densidad local de espín y el funcional de correlación de gradiente generalizado (correlación de Lee, Yang y Parr, LYP).¹³⁸ Además de los tres parámetros de Becke.

Algunas propiedades químicas con TFD.

Dentro del marco de la teoría de funcionales de la densidad,¹³⁹ se ha desarrollado un formalismo que permite determinar, a partir de los parámetros obtenidos del cálculo, propiedades como potencial de ionización (I), afinidad electrónica (EA), electronegatividad (χ), dureza (η), entre otras, las cuales permiten establecer la reactividad de los sistemas moleculares (propiedades globales). También se tienen propiedades locales (que varían de punto a punto en el espacio y son funciones en un solo punto (r), como el índice de Fukui.

¹³⁶ Geerlings, P.; De Prof. F.; Langeneaker, W. *Chem. Rev.* (2003) **103** 1793-1873.

¹³⁷ Roothan, C. *Reviews of Modern Physics.* (1995) **23** (2) 69-89.

¹³⁸ Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* (1975) **97** (6) 1285-1293.

¹³⁹ Chermette, H. *J. Comp. Chem.* (1999) **20** 129-154.

Electronegatividad. Mulliken propuso una definición conocida como el promedio aritmético de la energía de ionización I y la afinidad electrónica EA .

$$\chi = \frac{I + EA}{2}$$

Iczkowski y Margrave indicaron que la definición de Mulliken¹⁴⁰ es en realidad una aproximación de diferencias finitas de la derivada parcial de la energía contra el número de electrones, y en efecto, esta expresión puede ser obtenida dentro de la TFD, como fue identificado por Parr *et. al.*¹⁴¹

$$\chi = -\mu = -\left(\frac{\delta E}{\delta A}\right)$$

Dureza y blandura. La dureza, η , ha sido definida como la segunda derivada parcial con respecto al número de electrones, y la blandura (global), S , es simplemente igual a la inversa de la dureza. Considerando la variación en la energía cuando un electrón es adicionado o removido del sistema, es decir, usando aproximaciones de diferencias finitas, se llega a:

$$\chi = \frac{I + EA}{2}$$

$$\eta = \frac{I - EA}{2}$$

$$S = \frac{1}{\eta} = \frac{1}{I - EA}$$

¹⁴⁰ Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* (1955) **23**(10) 1833-1840.

¹⁴¹ Parr, R. G. *et. al. J. Chem. Phys.* (1978) **68** 3801-3807.

2. ANTECEDENTES

Potencial de Ionización-Afinidad Electrónica. El teorema de Koopmans establece que el potencial de ionización de una molécula es aproximadamente la energía de su HOMO pero con signo contrario.^{142 143}

Donde:

$$\text{Potencial de ionización} \quad I = -E_{HOMO}$$

$$\text{Afinidad Electrónica} \quad A = -E_{LUMO}$$

¹⁴² Koopmans, T. A. *Physica* (1933) **1** 104-113.

¹⁴³ Yves, J.; Volatron, F. *An Introduction to Molecular Orbitals*. Oxford University Press., New York. USA, (1993).

2.6 Análisis térmicos

El análisis térmico engloba un conjunto de técnicas analíticas que estudian el comportamiento térmico de los materiales. Esto se debe a que cuando un material se calienta o se enfría, su estructura cristalina y su composición química pueden sufrir cambios que pueden ser importantes, como son: fusión, sublimación, solidificación, cristalización, amortización, transición, reacciones, expansión o compresión, cambios en su textura, etc. La mayor parte de estos cambios se pueden estudiar midiendo la variación de distintas propiedades de la materia en función de la temperatura. Así, bajo la denominación de análisis térmico se agrupan una serie de técnicas en las cuales se sigue una propiedad de la muestra, en una determinada atmósfera, en función del tiempo o de la temperatura cuando dicha muestra se somete a un programa de temperatura controlado. Éste puede consistir en calentar o enfriar a una determinada velocidad o mantener la temperatura constante o una combinación de ambas. Entre las técnicas de Análisis Térmico más comunes y clasificadas de acuerdo a la propiedad que miden, se encuentran resumidas en la Tabla 6.

Tabla 6.- Principales técnicas de análisis térmicos

Propiedad	Técnica	Sigla
Masa	Temogravimetría	TG
Entalpía	Calorimetría diferencial de barrido	DSC
Temperatura	Análisis térmico diferencial	DTA
Dimensiones	Termodilametría	
Propiedades ópticas	Termomicroscopía	
Propiedades eléctricas	Termoelectrometría	
Acústicas	Termosonometría	TS
Mecánicas	Análisis termomecánico	TMA
Magnéticas	Termomagnetrometría	TM
Evaluación de partículas	Análisis de Termopartículas	TPA
Evaluación de gas radioactivo	Análisis térmico de emanación	ETA

2. ANTECEDENTES

Termogravimetría. La Termogravimetría (TG) está basada en la medida de la variación de la masa de una muestra cuando se somete a un cambio de temperatura en una atmósfera controlada. Esta variación puede ser una pérdida o una ganancia de masa. El registro de estos cambios nos dará información sobre si la muestra se descompone o reacciona con otros componentes. Puede utilizarse conjuntamente con otras técnicas, como DTA o DSC por ejemplo, ya que permiten obtener información complementaria sobre el comportamiento térmico de una muestra sólida.

Se pueden definir dos tipos de análisis termogravimétricos, uno en el cual hay un registro de manera continua, de la masa de una muestra (en atmósfera controlada), o bien en función de la temperatura, o en función del tiempo a temperatura constante. El otro, conocido como Análisis termogravimétrico diferencial, hay una medida del gradiente de temperatura en la variación de la masa con respecto a la temperatura y al tiempo (a temperatura constante), dando como resultado una representación de la masa o porcentaje de cambio en función de temperatura y tiempo, denominado termograma.

Dentro de las transiciones térmicas registradas durante este experimento, se encuentra la fusión. Del termograma obtenido se pueden observar la temperatura de fusión, siendo el máximo del pico mostrado; la entalpía de fusión, que es el área bajo la curva. Es importante mencionar que hay algunos factores que pueden afectar a la fusión, cómo pueden ser: tamaño de muestra, velocidad de calentamiento, sobrecalentamiento de la muestra, reorganización de moléculas durante el sobrecalentamiento, tamaño de cristales.

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC- Differential Scanning Calorimetry) La DSC mide la diferencia de temperatura entre una muestra y un porta muestra vacío, ambos sometidos al mismo proceso de calentamiento, mismo que se mantiene a la misma temperatura de la muestra.

Generalmente, el programa de temperatura para un análisis DSC es diseñado de tal modo que la temperatura del portador de muestra aumente linealmente en función del tiempo. La muestra de referencia debe de tener una capacidad

calorífica bien definida en el intervalo de temperaturas en que vaya a tener lugar el barrido. El principio básico de esta técnica es que, cuando la muestra experimenta una transformación física tal como una transición de fase, se necesitará que fluya más (o menos) calor a la muestra que a la referencia para mantener ambas a la misma temperatura. El que fluya más o menos calor a la muestra depende de si el proceso es exotérmico o endotérmico. Por ejemplo, en tanto que una muestra sólida funde a líquida se requerirá que fluya más calor a la muestra para aumentar su temperatura a la misma velocidad que la de la referencia. Esto se debe a la absorción de calor de la muestra en tanto ésta experimenta la transición de fase endotérmica desde sólido a líquido. Determinando la diferencia de flujo calorífico entre la muestra y la referencia, los calorímetros DSC son capaces de medir la cantidad de calor absorbido o eliminado durante tales transiciones. La DSC puede ser utilizada también para determinar cambios de fase más sutiles tales como las transiciones vítreas. Esta técnica es ampliamente empleada en la industria como instrumento de control de calidad debido a su aplicabilidad en valorar la pureza de las muestras y para estudiar el curado de los polímeros.^{144, 145,}

Curvas DSC. El resultado de un experimento DSC es una curva de flujo calorífico versus temperatura o versus tiempo. Existen dos convenciones diferentes al representar los efectos térmicos: las reacciones exotérmicas que exhibe la muestra pueden ser mostradas como picos positivos o negativos dependiendo del tipo de instrumentación utilizada en la realización del experimento. Los efectos sobre o bajo una curva DSC pueden ser empleados para calcular entalpías de transiciones.

La calorimetría de barrido diferencial puede ser empleada para medir varias propiedades características de una muestra. Usando esta técnica es posible caracterizar procesos como la fusión y la cristalización, así como temperaturas de transiciones vítreas. La DSC puede ser también utilizada para estudiar

¹⁴⁴ Dean, J. A. *The Analytical Chemistry Handbook*. New York, McGraw Hill, Inc., 15.1-15.5, (1995).

¹⁴⁵ Pungir, E. *A Practical Guide to Instrumental Analysis*. Boca Raton, Florida, 181-191, (1995)

2. ANTECEDENTES

procesos de oxidación y otras reacciones químicas.¹⁴⁶ Las transiciones vítreas se presentan cuando se aumenta la temperatura de un sólido amorfo. Estas transiciones aparecen como una alteración (o peldaño) en la línea base de la señal de DSC registrada. Esto es debido a que la muestra experimenta un cambio normal.^{144, 145}

¹⁴⁶ Skoog, D.A., Holler, J.F., Nieman, T. Principles of Instrumental Analysis. Fifth edition, New York, 905-908, (1998).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante mucho tiempo se ha podido observar que la industria química y la de generación de energía eléctrica contribuyen de forma importante a la contaminación global. Esta problemática ha generado un cambio en la forma de pensar. Dentro del ámbito científico, se propone una nueva forma de llevar a cabo procesos bajo condiciones no convencionales de reacción. Si se considera la problemática de hipertensión arterial a nivel mundial y el costo económico para la síntesis de moléculas que se emplean para su tratamiento, entonces serán de gran importancia metodologías encaminadas a la obtención de dichas moléculas.

Para contribuir a resolver esta parte de la problemática, de forma reciente han trascendido dentro del ámbito químico evoluciones importantes que buscan contribuir intensamente al desarrollo experimental y por ende en la investigación; caso particular y de frontera es la Química Verde, una nueva actitud para hacer Química. Dentro de sus principios fundamentales destacan: llevar a cabo reacciones en ausencia de disolvente; requerimientos energéticos, al recurrir a fuentes alternas de activación que sean diferentes a la térmica, entre otros, con el propósito de efectuar los procesos químicos con las menores alteraciones al entorno ambiental.

Dentro de este interés de hacer una química más benigna para el ambiente, los profesionales de esta área se han dado a la tarea de proponer metodologías nuevas para la síntesis de nuevos compuestos o para modificar la obtención de otros ya conocidos. Varias estructuras moleculares que tienen algún tipo de bioactividad contienen en su estructura un heterociclo, de ahí la importancia de proponer nuevas estrategias, para la obtención de compuestos heterocíclicos bioactivos.

Por otro lado, se sabe que la Nifedipina y sus regioisómeros son hipotensores de alta demanda, y que no sólo estructuras derivadas de ella se emplean para el

tratamiento de enfermedades cardiovasculares. También se encuentran reportes en la literatura que compuestos del tipo dihidropirimidinonas y 3,4-dihidro-2(1*H*)piridonas, exhiben una actividad semejante. Particularmente, se sabe que este tipo de compuestos actúan al nivel de canal de calcio, bloqueando la entrada de este ion provocando una vasodilatación.

Por lo anterior, se planteó llevar a cabo la obtención de heterociclos considerando el contexto de la Química Verde, de reacciones orgánicas conocidas particularmente las denominadas *bis*-Biginelli, Biginelli-Hantzsch y Meldrum, generándose nuevas metodologías para la obtención de moléculas que son buenas candidatas para exhibir actividad.

4. HIPÓTESIS

Dado que la industria química es catalogada como una fuente importante de contaminación, debido a la producción masiva de bienes y servicios demandada por el acelerado crecimiento demográfico, surge la práctica de la química verde protocolizada por doce principios, la cual constituye una alternativa de transformación de la materia mediante procedimientos que previenen la contaminación. Entonces, al modificar los procedimientos convencionales para la obtención de heterociclos (específicamente ésteres de Biginelli, ésteres de Meldrum y ésteres híbridos Biginelli-Hantzsch con actividad hipotensora potencial) mediante los lineamientos de la química verde, se generarán contribuciones originales al acervo de esta nueva forma de transformar la materia.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Sintetizar una serie de *bis*-dihidropirimidinonas, otra de dihidropiridinil-4-dihidropirimidinonas y una más de 3,4-dihidropiridonas, dentro del contexto de la Química Verde, para ser evaluados en su propiedad vasodilatadora.

5.2. Objetivos particulares

- Obtener las moléculas de interés, recurriendo a un enfoque de la Química Verde: ausencia de disolvente, ausencia de catalizadores dañinos al medio ambiente y emplear irradiación infrarroja como una nueva fuente de activación para las reacciones correspondientes.
- Caracterizar las moléculas objetivo: utilizando por un lado métodos espectroscópicos comunes para compuestos orgánicos (RMN: ^1H , ^{13}C , MAS; EM: IE, FAB⁺, CID-iones entrelazados, AR); empleando de manera complementaria varias técnicas analíticas, adecuadas para una mayor comprensión de sus propiedades físicas, análisis térmicos (DSC, TGA), difracción de rayos-X (polvos) además de recurrir a varios métodos de la química computacional (TFD).
- Llevar a cabo un número apropiado de ensayos farmacológicos con los diferentes productos obtenidos para determinar su actividad vasodilatadora
- Finalmente, emplear metodología de la química computacional para que con base en ciertos parámetros (afinidad electrónica, electronegatividad), se pueda dar una explicación del efecto vasodilatador para algunas de las moléculas obtenidas.

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

6.1. Equipo, materiales y reactivos

Los regioisómeros aldehídicos (*meta* y *para*-dialdehídos) están disponibles comercialmente (Aldrich Chemical Co.), y fueron empleados sin previa purificación. El avance de las reacciones se determinó mediante cromatografía en capa fina (*ccf*) con un sistema de elución 60:40 de *n*-hexano/AcOEt, empleando placas de gel de sílice 60-F₂₅₄ Merck (0.25 mm), como revelador se usó luz UV a 254 365 nm. La fuente de irradiación infrarroja se obtuvo de un reactor diseñado por el grupo de trabajo, adaptado con una lámpara de infrarrojo Thertherm®, 125 volts, 250 W marca Osram. Los puntos de fusión se determinaron en tubo capilar utilizando un aparato SMP3 y, no están corregidos.

Todos los productos fueron identificados por un lado, mediante espectrometría de masas utilizando las técnicas: ionización por impacto electrónico, datos de alta resolución así como iones entrelazados, empleando un espectrómetro de masas JEOL (Peabody, MA, USA) JMS-SX102-A y JEOL JMS-AX505-HA. La ionización mediante impacto electrónico fue realizada con una temperatura en la fuente de ionización de 230 °C, energía de ionización de 70 eV y con una corriente en la trampa de ionización de 100 μ A. En lo referente a los estudios de alta resolución, los polietilenglicoles 400, 800 y 1000 fueron empleados como referencia interna. El intervalo de medición de masas incluyó picos estándar que abarcaron los picos de interés dentro de la muestra. La resolución de masas y la velocidad de medida empleadas fueron de 10 000 (10% valle) y 120 s/de caída respectivamente. La masa exacta fue calculada y el valor medio en la medición en 5-10 barridos, las cuales fueron determinadas para el ion molecular y otros picos de interés. La composición elemental teórica fue calculada dentro de una ventana de masas con ± 10 ppm, partiendo de la medición de la masa exacta y usando el programa instalado en el equipo, y la composición elemental con una masa que se acercó más adecuadamente al valor medido, se asignó al ion correspondiente. Los

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

espectros de disociación inducida por colisión (CID) fueron registrados usando iones entrelazados, es decir en la primera región libre de campo, a campo magnético y eléctrico constante, la presión de trabajo del helio en la celda de colisión en el primer campo fue ajustado a una señal de bombardeo medio y reducido al 50 %. Los estudios de RMN se realizaron en un espectrómetro marca VARIAN modelo Mercury 300, el cual fue acondicionado para realizar experimentos en estado sólido.

6.2. Ésteres de *bis*-Biginelli

En un matraz de bola (50 mL) adaptado con un condensador, se introdujo una mezcla de dialdehído (10 mmol), acetoacetato de etilo o metilo (20 mmol) y urea (20 mmol). Esta mezcla permaneció bajo irradiación IR en el reactor por 6 horas, el seguimiento de la reacción se hizo mediante *ccf* cada media hora. Al finalizar el tiempo programado de reacción, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Posteriormente se procedió a extraer el producto de la reacción empleando etanol, se observó un sólido insoluble, el cual se filtró y lavó con etanol frío varias ocasiones. El producto se dejó secar, y posteriormente se determinaron tanto los puntos de fusión como los rendimientos correspondientes.

6.3. Evaluación de actividad biológica (efecto vasodilatador)

Se emplearon ratas machos de la cepa Wistar con un peso comprendido entre 275 y 325 g, las cuales se anestesiaron con cloroformo y posteriormente se sacrificaron por decapitación. Se extrajo la aorta torácica descendiente y se colocó en una caja de Petri que contenía una solución oxigenada de Krebs-Henseleit, en baño de hielo, con la siguiente composición: 126.8 mM NaCl, 5.9 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 1.2 mM KH₂PO₄, 30 mM NaHCO₃ y 5 mM D-glucosa (pH 7.4). Inmediatamente después, se lavó el interior de la aorta con solución de Krebs-Henseleit para evitar coagulación intravascular. La aorta aislada se limpió

cuidadosamente para eliminar los tejidos adiposo y conectivo y se cortaron segmentos de 4 a 5 mm de longitud. Los segmentos de aorta se montaron entre ganchos de acero inoxidable que se suspendieron en cámaras de tejido aislado de 7 ml que contenían solución de Krebs-Henseleit gasificada constantemente con una mezcla de 95% O₂ y 5% CO₂. Los tejidos se estabilizaron durante 60 min bajo una tensión de 1.5 g a 37°C. Durante este período el medio del baño se cambió cada 15 min. Después del ajuste final a la tensión basal de 1.5 g, los segmentos de aorta se contrajeron con 80 mM KCl. Una vez estable la contracción con el KCl se registró el grado de contracción y se tomó este valor como control. Después, sobre esta concentración se agregó la sustancia a evaluar (el compuesto y la Nifedipina). Los cambios en la tensión isométrica se midieron con transductores de fuerza (Grass, Modelo FT03) acoplados a un polígrafo de cuatro canales de registro (Grass, Modelo 7D). El efecto vasorrelajante se expresó como el porcentaje de inhibición producida sobre la contracción inducida por el KCl.

6.4. Química Computacional

En una primera etapa, se realizó el modelado computacional de las moléculas del tipo *bis*-Biginelli utilizando la interfaz gráfica del programa Spartan '02,¹⁴⁷ estructurando todos los posibles estereoisómeros para cada sistema, para las optimizaciones a nivel de MMFF94s, AM1¹⁴⁸ y B3LYP/6-31G¹⁴⁹ se utilizó el mismo programa Spartan '02, utilizando la versión para Windows.

¹⁴⁷ Deppmeier, B.J.; Driessen, A.J.; Hehre, T.S.; Hehre, W.J.; Johnson, J.A.; Klunzinger, P.E.; Leonard, J.M.; Pham, I.N.; Pietro, W.J.; Jianguo Yu.; Kong, J.; White, C.A.; Krylov, A.I.; Sherrill, C.D.; Adamson, R.D.; Furlani, T.R.; Lee, M.S.; Lee, A.M.; Gwaltney, S.R.; Adams, T.R.; Ochsenfeld, C.; Gilbert, A.T.B.; Kedziora, G.S.; Rassolov, V.A.; Maurice, D. R.; Nair, N.; Shao, Y.; Besley, N.A.; Maslen, P.E.; Dombroski, J.P.; Dachsel, H.; Zhang, W.M.; Korambath, P. P.; Baker, J.; Byrd, E.F. C.; Van Voorhis, T.; Oumi, M.; Hirata, S.; Hsu, C.P.; Ishikawa, N.; Florian, J.; Warshel, A.; Johnson, B.G.; Gill, P.M.W.; Head-Gordon, y M. Pople J.A. Spartan '02, Wavefunction Inc., Irvine CA.

¹⁴⁸ Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F. y Stewart J.J. P. *J. Am. Chem. Soc.* (1985) **107** 3902-3909.

¹⁴⁹ Harris, *J. Phys. Rev. A.* (1984) **29** (4) 1848-1659.

Algunas optimizaciones a nivel de TFD se realizaron en el programa Gaussian `03,¹⁵⁰ utilizando la versión para Linux, ejecutándose en una computadora personal y en la Supercomputadora Altix de DGSCA (UNAM)

Por último, para la realización de los perfiles energéticos, se restringió el ángulo diedro C₅- C₄- C₇- C₈, variando su magnitud cada 30° en un intervalo de 360°, y se llevo cada una de las estructuras formadas a la optimización de la geometría tanto a nivel de AM1 como de B3LYP/6-31G (esta base se utilizó únicamente para el análisis conformacional).

Los parámetros electrónicos se calcularon con el programa Spartan `02, con un nivel de teoría B3LYP/6-31G**, tomando las estructuras de menor energía para una reoptimización y el cálculo de las propiedades.

Todos los cálculos se realizaron considerando las moléculas en fase gas.

6.5. Ésteres de *mono-Biginelli*

Se colocó en un matraz Erlenmeyer de 25 mL una mezcla de dialdehído (9 mmol), acetoacetato de etilo o metilo (9 mmol) y urea previamente triturada (9 mmol), se tapó en matraz con una torunda de algodón. Los matraces se dejaron a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 14 días. La purificación del producto se llevó mediante lavados con EtOH frío.

¹⁵⁰ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

6.6. Ésteres de Biginelli-Hantzsch

Para la obtención de estas moléculas, se obtuvo inicialmente el *mono*-Biginelli correspondiente; una vez purificado, éste se sometió a condiciones de reacción de Hantzsch, colocando 10 mmol de regioisómero de *mono*-Biginelli, junto con 20 mmol de acetoacetato de etilo o metilo y 15 mmol de NH₄OH, adaptándolo al matraz a un condensador y sometiéndolo a irradiación IR, en el mismo reactor empleado durante 2 horas. Después de transcurrido el tiempo de irradiación, el matraz se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se extrajo el producto con etanol. El seguimiento de la reacción se hizo mediante *ccf*.

6.7. Ésteres de Meldrum

Se emplea una mezcla de ácido de Meldrum, acetoacetato de etilo o metilo, benzaldehído monosustituido y acetato de amonio en proporciones equivalentes (1 mmol c/u); la mezcla se realiza en un matraz bola de 50 ml, la cual es posteriormente activada por medio de un reactor de irradiación de infrarrojo durante 3 horas. El seguimiento de la reacción se efectúa mediante *ccf*, empleando como eluyente una mezcla de disolventes (80:20 ó 60:40 *n*-hexano: acetato de etilo). Concluido el tiempo, se determinó la solubilidad del nuevo compuesto (acetona o etanol) para proceder finalmente a la separación y purificación por cromatografía en placa preparativa empleando como eluyente una mezcla de disolventes (80:20 ó 60:40 *n*-hexano: acetato de etilo) adecuada para separar el compuesto de interés (3,4-DHPd).

6.8. Ésteres de *bis*-Meldrum

En un matraz bola de 50 mL, se colocó ácido de Meldrum (2 mmol), acetoacetato de etilo (2 mmol) o metilo, el regioisómero *para*-dialdehídico (1 mmol) y acetato de

amonio (en exceso); la mezcla es posteriormente activada por medio de un reactor de irradiación de infrarrojo durante 3 horas. Concluido el tiempo, se determinó la solubilidad del nuevo compuesto (acetona o etanol) para proceder finalmente a la separación y purificación por cromatografía en placa preparativa empleando como eluyente una mezcla de disolventes (80:20 ó 60:40 *n*-hexano: acetato de etilo).

6.9. Estancia en la Universidad de Castilla-La Mancha

Los reactivos y disolventes se utilizaron sin purificación previa. Todas las reacciones se llevaron a cabo en un reactor microondas CEM Discover monomodo de haz focalizado con medida y control de la temperatura mediante un lector infrarrojo.

Para *ccf* se utilizaron cromatofolios AL de sílice gel 60 F254 Merck. Los cromatogramas se observaron con lámparas ultravioleta de longitudes de onda de 254 y 363 nm.

Para la adquisición de los puntos de fusión, estos se determinaron en tubo capilar utilizando un aparato SMP3 y se dan sin corregir.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN), de carbono-13 (^{13}C -RMN) se registraron en espectrómetros Varian Inova 500 operando a 499.980 MHz para protón y a 125.423 MHz para carbono 13 y Varian Unity 300 operando a 299,98 MHz para protón y 75,42 MHz para carbono 13. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertzios (Hz). Los espectros se realizaron en DMSO deuterado tomando como referencia la señal del disolvente sin deuterar ($\delta = 2,50$ ppm).

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro de infrarrojo de transformada de Fourier FT-IR Shimadzu IR Prestige-21 que incorpora un ATR (reflectancia total atenuada) con un objetivo de ZnSe. En cada caso se indican las bandas más características para cada compuesto. Las medidas se hicieron con las muestras en estado sólido.

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de masas con sector magnético modelo VG AutoSpec de Waters.

Los experimentos de UV-visible se realizaron utilizando un espectrofotómetro Jasco V-530, mientras que los espectros de fluorescencia fueron obtenidos empleando un espectrofluorímetro Jasco FP-750. Tanto en las medidas de absorción UV-visible como en las medidas de fluorescencia en disolución se emplearon cubetas estándares de cuarzo de un centímetro de anchura. Los espectros se realizaron a temperatura ambiente, usando CH_2Cl_2 de grado espectroscópico como disolvente. La concentración de las disoluciones fue de $5,5 \times 10^{-6}$ M para las medidas de absorbancia y de 10^{-6} M para las medidas de fluorescencia.

6.8.1. Síntesis de *mono*-triazinas (**29-31**)

Método general

El espaciador (1,3 ó 1,2-fenilendiamina) y la clorotriazina (previamente preparada)¹⁵¹ correspondientes y diisopropiletilamina (DiPEA), en proporciones 1:1:1, se disolvieron en DMSO anhidro. La mezcla se introdujo en un tubo de microondas provisto de refrigerante de reflujo, acoplado a un tubo de gel de sílice anhidra y se irradió bajo atmósfera de argón durante 10 minutos, excepto para los monómeros con espaciador 1,2-fenilendiamina (20 minutos), a una temperatura de 140-170 °C y a una potencia de 50 W. El crudo de reacción se lavó con agua (3 x 2 ml) y se filtra, obteniéndose los productos puros.

6.8.2. Síntesis de *bis*-triazinas (**32, 33**)

Método General

¹⁵¹ A. Díaz-Ortiz, J. Elguero, C. Foces-Foces, A. de la Hoz, A. Moreno, S. Moreno, A. Sánchez-Migallón, G. Valiente. *Org. Biomol. Chem.* (2003) **1** 4451.

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Empleando la correspondiente monotriazina, la clortriazina y DIPEA, se sometieron a las mismas condiciones de reacción que anteriormente se mencionaron.

Síntesis de N-bis-[4,6-(3-pirazol-1-il-fenilamino)]-N'-bis-[4,6-(4-pirazol-1-il-fenilamino)]-[1,3,5]-triazin-2-il]-1,3-fenilendiamina (32).

A partir de *N*-(3-aminofenil)-*N',N''*-bis-(3-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4,6-triamina (0,19 mmol, 0,085 g), 6-cloro-*N,N'*-bis-(4-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina (0,19 mmol, 0,10 g), DIPEA (0,19 mmol, 0 g) y DMSO (0,5 ml).

Se obtuvo **32** puro (0,081 g, 95%) como un sólido blanco.

Síntesis de N,N'-bis{ [bis- 4,6-(2-pirazol-1-il-fenilamino)]-[1,3,5]-triazin-2-il]-1,3-fenilendiamina (33).

A partir de *N*-(3-aminofenil)-*N',N''*-bis-(3-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4,6-triamina (0,12 mmol, 0,06 g), 6-cloro-*N,N'*-bis-(2-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina (0,12 mmol, 0,051 g), DIPEA (0,12 mmol, 0,015 g) y DMSO (0,5 ml).

Se obtuvo **33** puro (0,08 g, 75%) como un sólido blanco.

Propiedades físicas y datos espectroscópicos ver Tablas 7-11

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En esta parte de la tesis, se presentan inicialmente los resultados correspondientes a la obtención, la caracterización tanto física como espectroscópica, los estudios computacionales, así como la evaluación vasodilatadora de una serie de compuestos de tipo *bis*-Biginelli. Posteriormente, lo correspondiente a la síntesis, caracterización física y espectroscópica y así como el efecto vaso relajante de ocho moléculas nuevas híbridas de tipo Biginelli-Hantzsch. Finalmente, lo correspondiente a la obtención y caracterización física, seguida del respectivo estudio espectroscópico de una serie de compuestos *mono*-Meldrum. En este mismo apartado, lo referente a dos moléculas nuevas de la clase *bis*-Meldrum. Así, la presentación se realiza por separado en tres partes, correspondientes a los tipos de compuestos mencionados y enlistados a continuación:

- i.- Ésteres de *bis*-Biginelli**
- ii.- Ésteres mixtos Biginelli-Hantzsch**
- iii.- Ésteres de Meldrum (*mono* y *bis*)**

En lo general, resalta el empleo de irradiación infrarroja como medio de activación de las reacciones, además de la ausencia de disolvente en estos procedimientos, incidiendo en acercamientos verdes adecuados.

i.- Ésteres *bis*-Biginelli

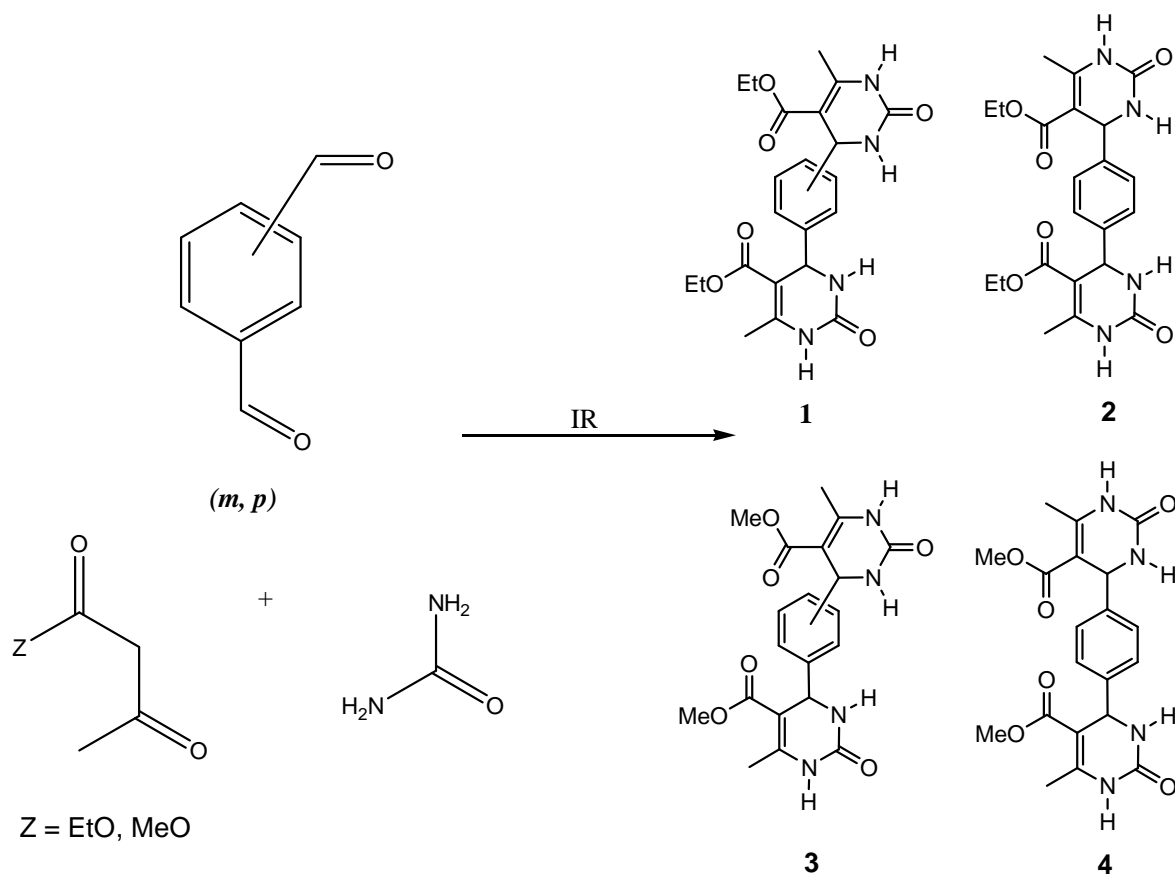
En relación a la principal línea de investigación de nuestro grupo de trabajo, en el año 2006 se sustentó el trabajo de tesis doctoral¹ titulado “Síntesis y evaluación farmacológica de *bis*-1,4-dihidropiridinas análogos de Nifedipina”, la cual fue publicada en el mismo año en la revista *Medicinal Chemistry*.² Cabe resaltar que la síntesis se realizó con el Protocolo de la Química Verde.

Teniendo la anterior información como antecedente inmediato, se consideró importante realizar la síntesis de compuestos pertenecientes a la clase de los ésteres de *bis*-Biginelli, siguiendo también el protocolo de la Química Verde. Además se evaluaron en su actividad vasodilatadora. En complemento, se llevó a cabo un estudio computacional para dar explicación a la actividad farmacológica encontrada.

Síntesis.- Aplicando algunos principios de la química verde, a continuación se describe un nuevo método de obtención para una serie de moléculas de la clase de los ésteres de *bis*-Biginelli (**1-4**). Para la transformación, se empleó irradiación infrarroja como fuente de activación. las reacciones se efectuaron tanto en ausencia de disolvente como de catalizador. (Esquema 33).

¹ Gómez Pliego, R. “Síntesis y evaluación farmacológica de *bis*-1,4-dihidropiridinas análogos de nifedipina” Tesis, Escuela Superior de Medicina, IPN, México D.F., 2006.

²² Gómez Pliego, R.; Ramírez-San Juan, E.; Miranda, R.; Villalobos-Molina, R.; Delgado, F.; Osnaya, R.; Trujillo Ferrara, J. *Medicinal Chemistry* (2006) **2** 527-534.



Esquema 33

Sin embargo, de manera previa a la adquisición de resultados favorables, se efectuaron un número considerable de ensayos de transformación: primeramente se emplearon como sustratos dos entidades dialdehídicas (isómeros: *para* y *meta*). Éstas se hicieron reaccionar con urea, y por separado cada una de ellas con diversos compuestos β -dicarbónicos (acetoacetato de etilo, acetoacetato de metilo, 2,4-pentanodiona y acetoacetanilida), utilizándose como fuente de activación la radiación de microondas, efectuándose el proceso en ausencia tanto de disolvente como de catalizador. En relación a lo anterior, es necesario resaltar que se evaluó un número considerable de valores de la potencia con el equipo de microondas además de muy diversos tiempos de reacción. Al respecto de lo antes comentado, al estudiar por espectrometría de masas (IE, FAB⁺) los productos obtenidos, se observó que la reacción esperada no se llevó a cabo (productos *bis*-Biginelli), explicándose lo anterior por el hecho de que la urea, por irradiación con microondas, se descompone

formando amoniaco, y por consiguiente desviándose el proceso hacia la formación de los respectivos ésteres de Hantzsch.

Por lo anterior, se consideró conveniente proceder a la realización de las reacciones utilizando irradiación infrarroja como fuente de activación, en presencia de una arcilla bentonítica Tonsil Actisil FF (TAFF)⁷³ como catalizador, así como en ausencia del mismo, y en todos los casos sin uso de disolvente, siendo los reactivos: acetoacetato de etilo o metilo, *para* y *meta* bencendialdehídos y urea.

Cabe señalar que al comparar con métodos previamente publicados (**Tablas 1-3**) este nuevo procedimiento no requiere de catalizador para la obtención de **1-4**, sobresaliendo en la literatura, el empleo amplio de ácidos próticos, ácidos de Lewis (la gran mayoría), un número considerable de aluminosilicatos así como algunos líquidos iónicos como catalizadores. Esta nueva metodología se hace recomendable dado que se simplifica la purificación de los productos, se minimiza la presencia de residuos y no se usa disolvente. Asimismo, los productos se generaron con rendimientos bastante competitivos en comparación a los procesos informados con anterioridad.

En forma complementaria, es apropiado resaltar que, en cuanto a la obtención de las moléculas del tipo *bis*-Biginelli, uno de los objetivos de este trabajo fue no emplear catalizador, o al menos usar uno no agresivo con el ambiente; esto último, como consecuencia de que en la literatura correspondiente a la obtención de **1-4**, en específico, se ha empleado: ácido bórico en presencia de ácido acético glacial,³³ y sulfato de potasio en glicol, debiéndose señalar que estos sistemas catalíticos no tienen carácter verde. Como consecuencia de lo antes comentado, la propuesta en este trabajo se puede considerar con un muy buen acercamiento verde³ para la obtención de **1-4**.

³³ Morales Galicia, M. L.; Martínez, J. O.; Reyes Sánchez, L. B.; Martín Hernández O.; Arroyo Razo, G. A.; Obaya Valdivia, A. E.; Miranda Ruvalcaba, R. *Educación Química* (2011) **22(3)** 240-248.

Caracterización de moléculas bis-Biginelli.-

Propiedades Físicas. Con respecto a la caracterización física de **1-4**, los datos respectivos para tal fin, se encuentran vertidos en la Tabla 7. Como se observa, los puntos de fusión determinados por el método tradicional (Fisher-Jones) no fueron satisfactorios (hay descomposición); como consecuencia se procedió a utilizar el método capilar, obteniéndose puntos de fusión bien definidos (268-351 °C), los cuales no se encuentran informados en la literatura.

Tabla 7. Puntos de fusión y rendimiento de reacción para **1-4**

Compuesto	Estado físico	P. f. Fisher-Jones (°C)	P. f. Capilar (°C)	P. f. referencia (°C)	Rendimiento %
1	Sólido amorfo color blanco	>280*	268-269	>300	70
2	Sólido amorfo color blanco	>280*	364-254	>300	90
3	Sólido amorfo color blanco	>280*	292-293	>300	84
4	Sólido amorfo color amarillo muy claro	>280*	351-352	>300	87

* con descomposición

También es necesario resaltar que las moléculas **1-4** exhibieron baja solubilidad en los disolventes orgánicos comunes (hexano, acetona, acetato de etilo); por lo que, dada la dificultad para obtener espectros adecuados en disolución mediante RMN, se consideró adecuado realizar primeramente un estudio amplio por espectrometría de masas.

Espectrometría de masas. Los datos de espectrometría de masas adquiridos mediante impacto electrónico de **1-4** se encuentran compilados en la Tabla 8, resaltando la presencia de los fragmentos m/z 442 y 414, con abundancias relativas que van del 6 al 12 %, los cuales corresponden a los iones moleculares (**a**) ya que son valores congruentes con los pesos moleculares esperados. Esto último se validó realizándose los respectivos estudios de alta resolución (Tabla 8), obteniéndose también de esta manera la composición elemental

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

esperada de los productos **1-4**. Cabe mencionar que en complemento de los iones moleculares, también se presentaron fragmentaciones consistentes y además congruentes con las estructuras deseadas: $[M-Z]^+$ (**b**), $[M-COZ]^+$ (**c**), $[ZCOC_5H_6N_2O]^+$ (**d**) y $[ZC_{12}H_{10}N_2O_2]^+$ (**e**). Cada una de las asignaciones fueron validadas por sus respectivos datos de alta resolución, coherentes con las respectivas composiciones elementales. Como ejemplo de lo anterior se muestra el espectro para **1**, en el Esquema 34.

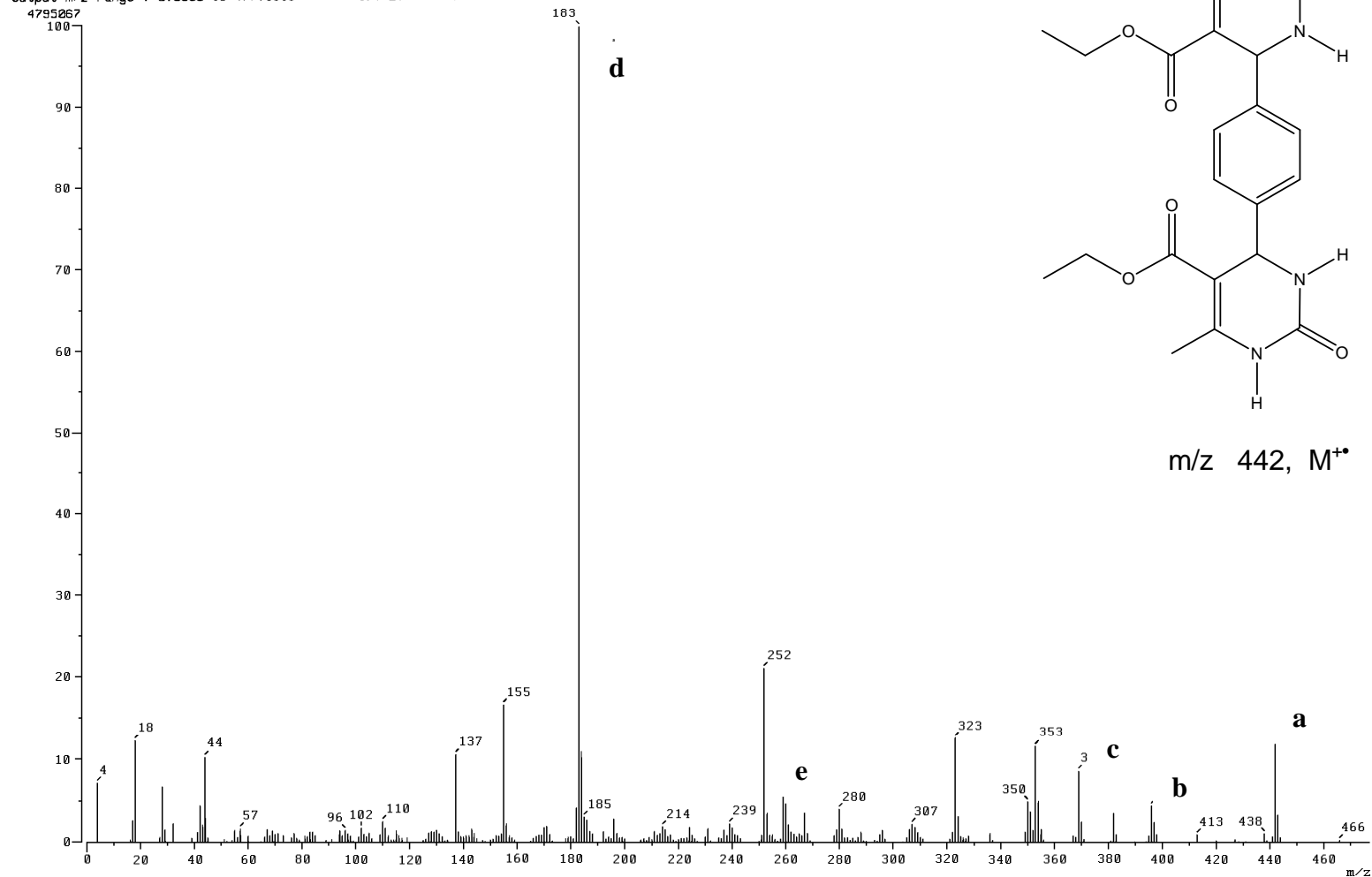
Tabla 8. Fragmentos comunes obtenidos mediante EM-IE, y datos de alta resolución para 1-4

Ion	Asignación	Fragmento m/z (%)			
		1	2	3	4
a	M ⁺	442(9)	442(12)	414(10)	414(6)
		442.1846 ^a	442.1849 ^a	414.1546 ^a	414.1542 ^a
		442.1852 ^b	442.1852 ^b	414.1539 ^b	414.1539 ^b
		C ₂₂ H ₂₆ O ₆ N ₄ [*]	C ₂₂ H ₂₆ O ₆ N ₄ [*]	C ₂₀ H ₂₂ O ₆ N ₄ [*]	C ₂₀ H ₂₂ O ₆ N ₄ [*]
b	[M-Z] ⁺	397(8)	397(5)	383(6)	383(4)
		397.1510 ^a	397.1505 ^a	383.1374 ^a	383.1380 ^a
		397.1506 ^b	397.1506 ^b	383.1349 ^b	383.1349 ^b
		C ₂₀ H ₂₁ O ₅ N ₄ [*]	C ₂₀ H ₂₁ O ₅ N ₄ [*]	C ₁₉ H ₁₉ O ₅ N ₄ [*]	C ₁₉ H ₁₉ O ₅ N ₄ [*]
c	[M-COZ] ⁺	369(31)	369(8)	355(9)	355(10)
		369.1573 ^a	369.1573 ^a	355.1401 ^a	355.1486 ^a
		397.1506 ^b	397.1506 ^b	355.3743 ^b	355.3743 ^b
		C ₁₉ H ₂₁ O ₄ N ₄ [*]	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ N ₄ [*]	C ₁₈ H ₁₉ O ₄ N ₄ [*]	C ₁₈ H ₁₉ O ₄ N ₄ [*]
d	[ZCOC ₅ H ₆ N ₂ O] ⁺	183(100)	183(100)	169(100)	169(100)
		183.0804 ^a	183.0804 ^a	169.0606 ^a	169.0606 ^a
		183.0764 ^b	183.0764 ^b	169.0607 ^b	169.0607 ^b
		C ₈ H ₁₁ O ₃ N ₂ [*]	C ₈ H ₁₁ O ₃ N ₂ [*]	C ₇ H ₉ O ₃ N ₂ [*]	C ₇ H ₉ O ₃ N ₂ [*]
e	[ZC ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂] ⁺	259(70)	259(6)	245(7)	245(20)
		259.1160 ^a	259.1077 ^a	245.0997 ^a	245.0997 ^a
		259.2859 ^b	259.2859 ^b	245.0920 ^b	245.0920 ^b
		C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₂ [*]	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₂ [*]	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₂ [*]	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₂

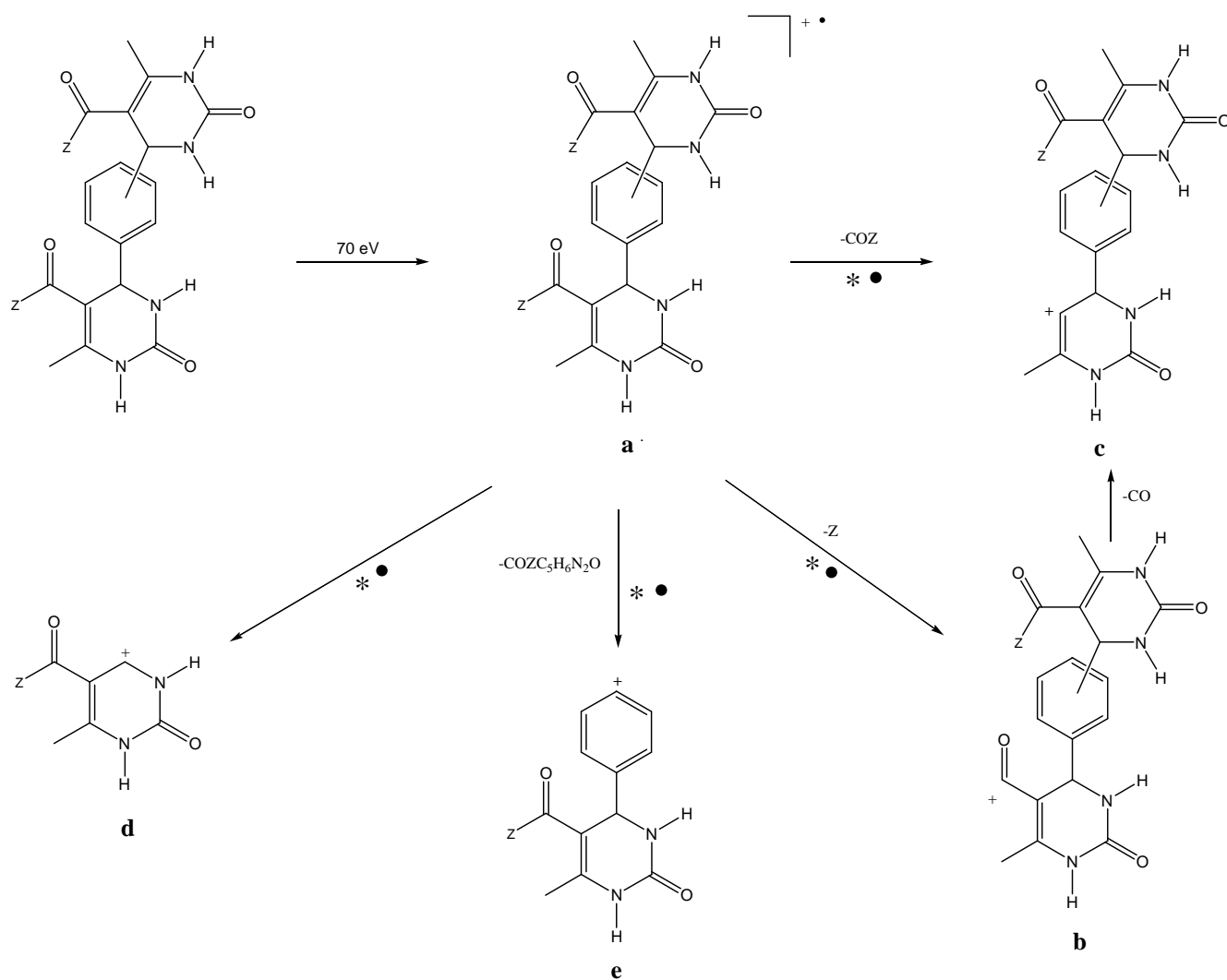
^aDatos de alta resolución observado; ^b Datos de alta resolución estimado; * Composición elemental.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Cabrera-Armando-089 Date : 09-May-105 13:44
 Sample: 831 M180 b1RA2 JeolFXS05HA
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 2.29 min Scan# : (47,60) Temp : 319.4 deg.C
 BP : m/z 183.0000 Int. : 457.29
 Output m/z range : 0.0000 to 477.1513 Cut Level : 0.00 %



Esquema 34. Espectro de masas adquirido por impacto electrónico del dietil-4,4'-(1,4-difenileno)-bis(6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato).



Esquema 35. Patrón de fragmentación propuesto para los compuestos **1-4**, rutas validadas por: (●) iones entrelazados “linked scans” B/E constante; (*) datos de alta resolución.

Teniendo la información que se mostró en forma resumida en la Tabla 8, se consideró pertinente profundizar en el estudio por espectrometría de masas de **1-4**, complementando para tal efecto con una serie de experimentos de **disociación inducida por colisión (CID)**, específicamente de iones entrelazados (“Linked-Scans”), datos presentados en la Tabla 9, correlacionándose los iones padre con sus respectivos iones hijos. En consecuencia, con la vinculación adecuada de los resultados vertidos en las Tablas 8 y 9, surgió la propuesta de un patrón de fragmentación (Esquema 35); validado y por demás congruente con las estructuras asignadas a **1-4**. Al respecto, de manera inicial se generaron los respectivos iones moleculares (**a**), los cuales a su vez se fragmentaron generando de manera independiente el pico base que se asignó a un ion carbenio muy estable (**d**); por otro lado, un pico con estructura de residuo de DHP unido a un catión bencénico (**e**); y a su vez los carbocationes **b** y **c** provenientes de fragmentaciones características de los grupos éster presentes en las moléculas estudiadas.

Tabla 9. Iones hijo para fragmentos comunes, generados por CID-Linked-scans de **1-4**

Compuesto	Ion	m/z Fragmento	Iones hijo m/z (% abundancia relativa)
1	a	442	397(47), 369(10), 259(9), 183(15)
2	a	442	397(35), 369(13), 259(10), 183(13)
3	a	414	383(38), 355(10), 245(10), 169(19)
4	a	414	383(30), 355(11), 245(23), 169(11)
1	b	397	369(6)
2	b	383	355(7)

Resonancia Magnética Nuclear. Retomando la insolubilidad de **1-4**, y por ende la dificultad para hacer estudios adecuados de RMN en solución, y además con la finalidad de confirmar las estructurales propuestas para **1-4**, a través de diferentes experimentos de EM, se procedió a la realización de un estudio de resonancia magnética nuclear en estado sólido (CP/MAS).

Los resultados que se generaron de esta manera se encuentran confinados en la Tabla 10, donde se observa que los valores de los desplazamientos químicos para las asignaciones sugeridas son congruentes y consistentes con los respectivos núcleos de carbono.

En relación a lo mencionado anteriormente, en el Esquema 36 se muestra, a manera de ejemplo, el espectro de RMN CP/MAS para el compuesto **2**.

Asímismo se hace necesario comentar que los experimentos se realizaron a dos revoluciones diferentes (3 y 5 kHz), a efecto de discriminar adecuadamente las señales propias de las moléculas en estudio, de las pertenecientes a las bandas laterales (SSB).

Difracción de Rayos-X. Este estudio se realizó a las moléculas objetivo (**1-4**), para de esta manera poder explicar su “cristalinidad”, demostrándose que son sólidos amorfos. Al respecto, tal y como se observa los compuestos **1** y **3** (Esquema 37) exhibieron un patrón de un compuesto cristalino no muy bien definido. En cambio para **2** y **4** no se presentan de manera clara picos característicos de un sólido cristalino (Esquema 38), es decir son claras formas amorfas. Por otro lado, es importante mencionar que la diferencia estructural entre los compuestos **2** y **3** es la posición del residuo éster (*para* y *meta* respectivamente), la cual es notoria en los respectivos difractogramas, explicándose este comportamiento al efecto estérico que sufren los enlaces de hidrógeno en el compuesto *para*, mientras que en las moléculas *meta*, hay mayor movimiento para dicho enlace, permitiendo con esto que las estructuras solidifiquen con un arreglo más tridimensional, y se observe una mayor tendencia hacia un sólido cristalino.

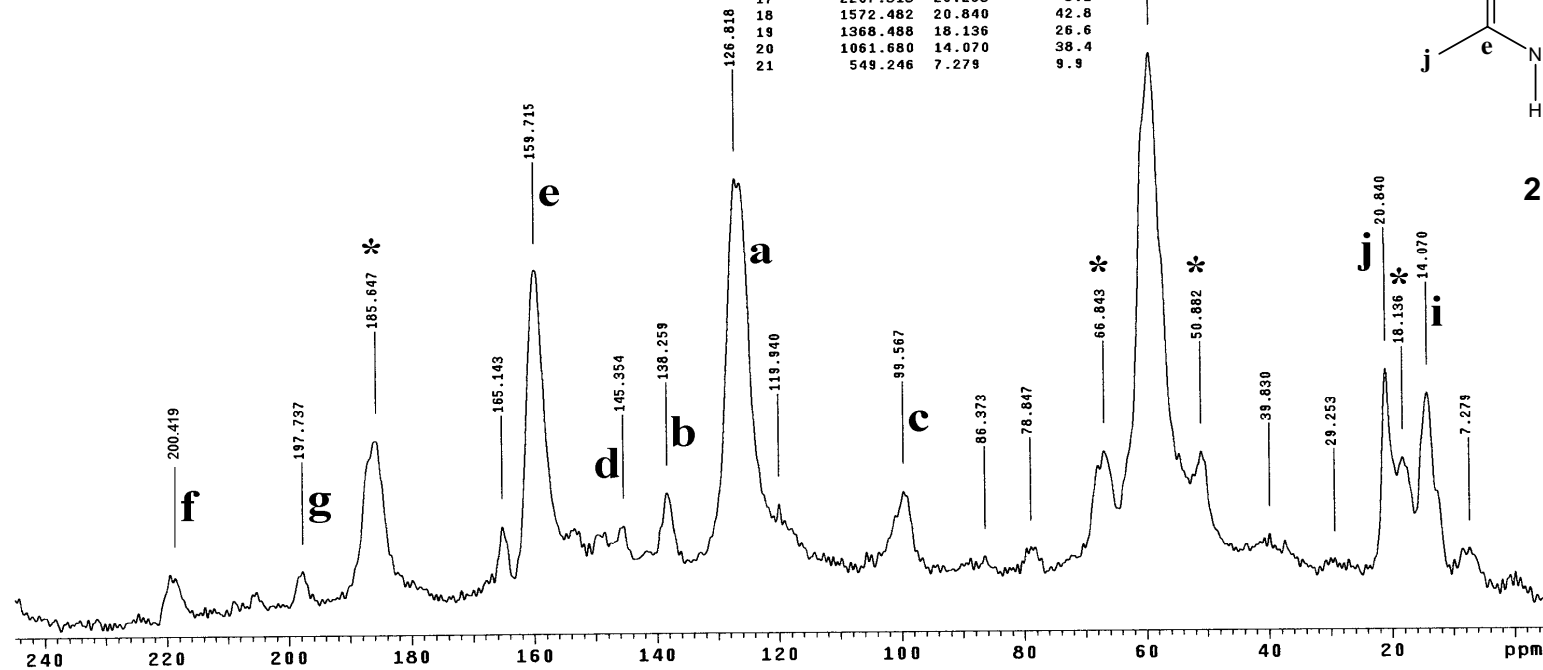
Tabla 10. Datos de ^{13}C RMN-CP/MAS para 1-4

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ) en ppm											
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
1	127.683	125.607	100.583	145.678	159.974	198.386	165.956	60.117	13.097	18.245		
2	126.818	138.259	99.567	145.354	159.715	200.419	197.737	59.014	14.070	20.840		
3	127.316	146.976	102.659	154.178	159.866	200.008	167.739	52.612		20.602	137.784	120.654
4	126.256		100.821	146.608	159.801		166.160	60.225		17.012	126.256	126.256

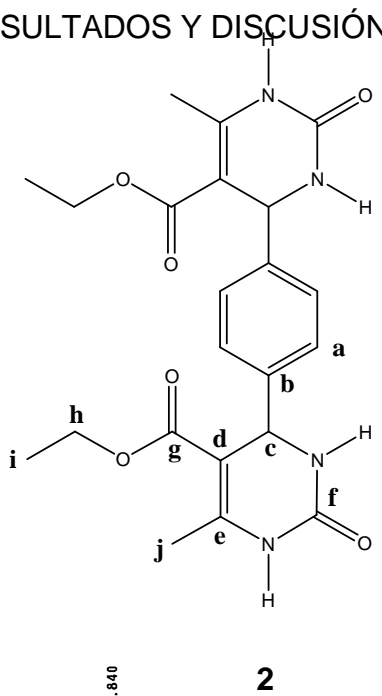
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dr.Rene-Olii//bIRB2
 Pulse Sequence: xpolar1
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 6.000 sec
 Pulse 15.8 degrees
 Acq. time 0.020 sec
 Width 26738.0 Hz
 10000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4550245 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0810854 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 on during acquisition
 off during delay
 single frequency
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 16 hr, 55 min, 46 sec

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16557.102	219.430	6.6
2	14920.251	197.737	7.0
3	14007.987	185.647	30.7
4	12460.893	165.143	15.1
5	12051.272	159.715	61.7
6	10967.653	145.354	15.1
7	10432.371	138.259	21.0
8	9569.067	126.818	78.5
9	9050.105	119.940	18.9
10	7512.802	99.567	21.0
11	6517.309	86.373	9.0
12	5949.388	78.847	10.5
13	5043.653	66.843	28.0
14	4452.884	59.014	101.0
15	3839.269	50.882	27.9
16	3005.339	39.830	12.9
17	2207.313	29.253	8.2
18	1572.482	20.840	42.8
19	1368.488	18.136	26.6
20	1061.680	14.070	58.4
21	549.246	7.279	9.9

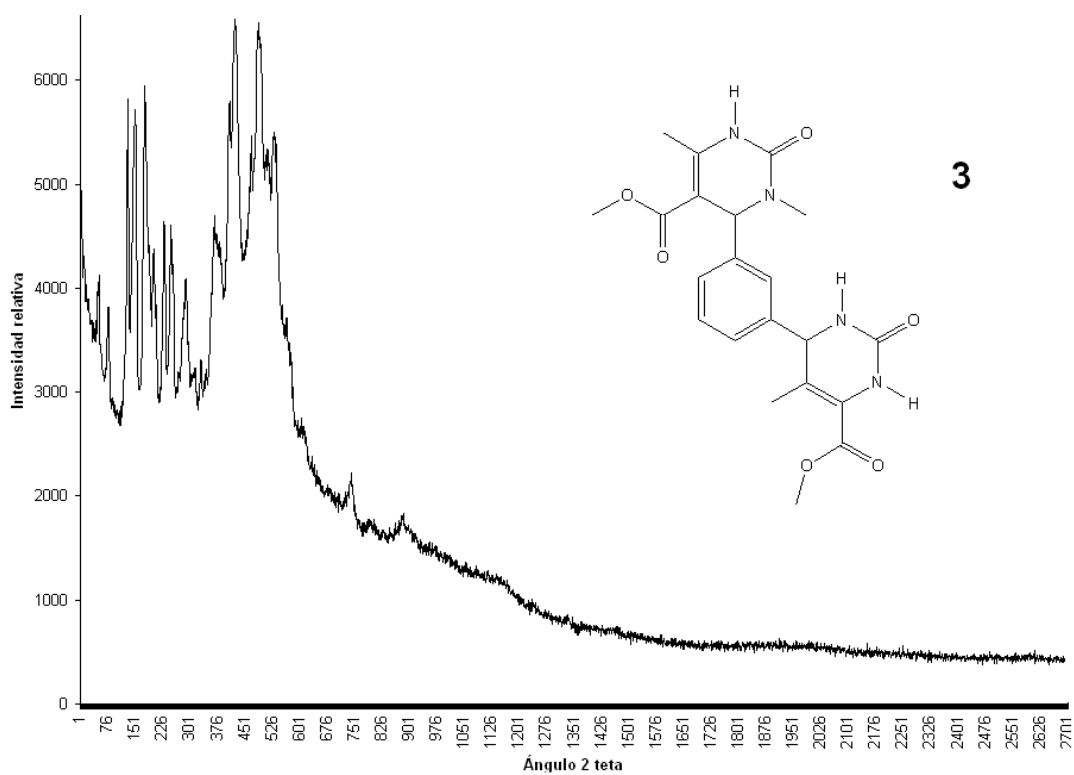
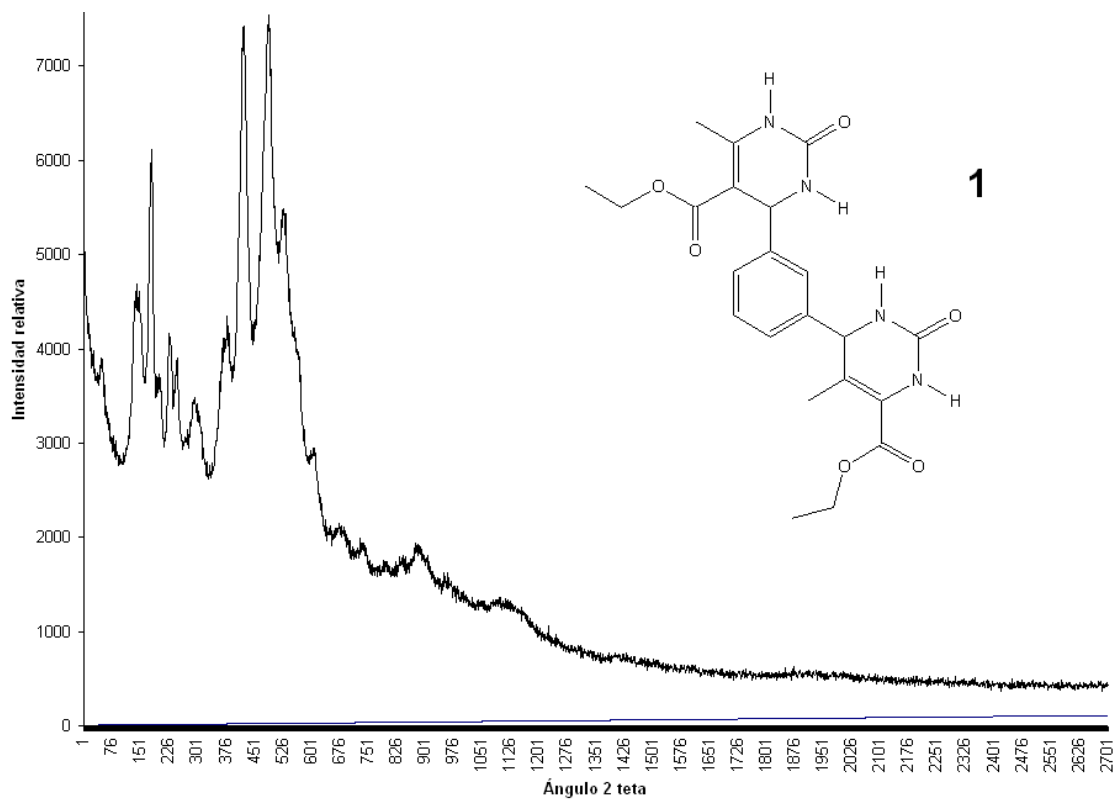


*SSB: bandas laterales



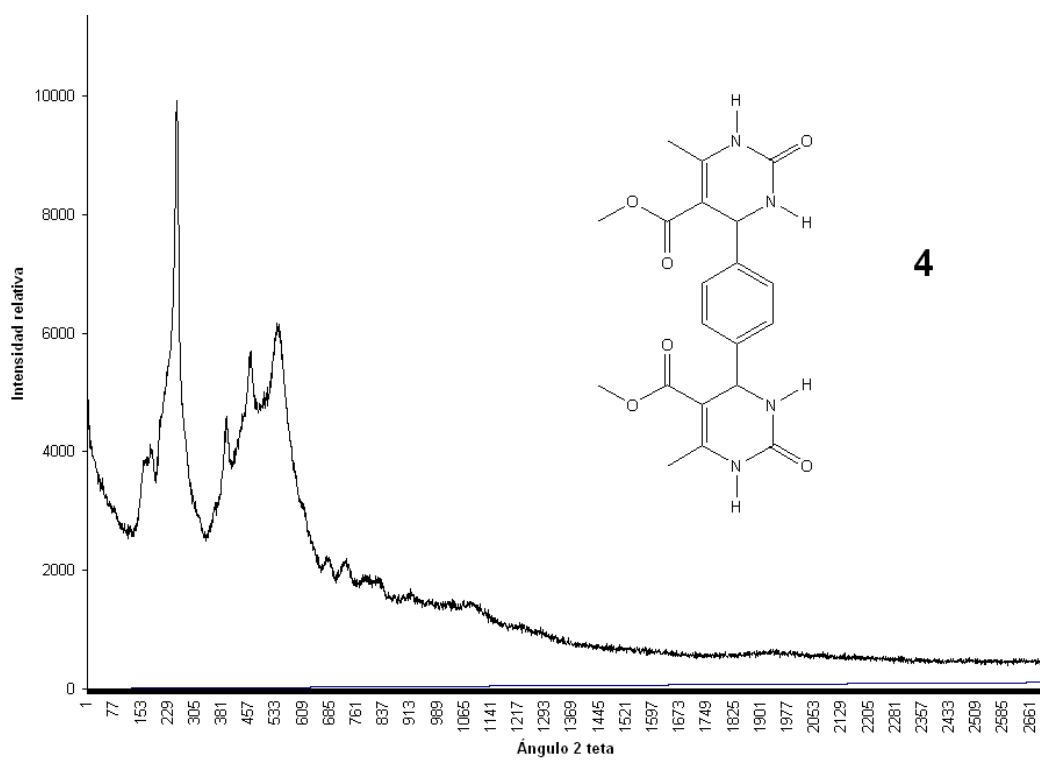
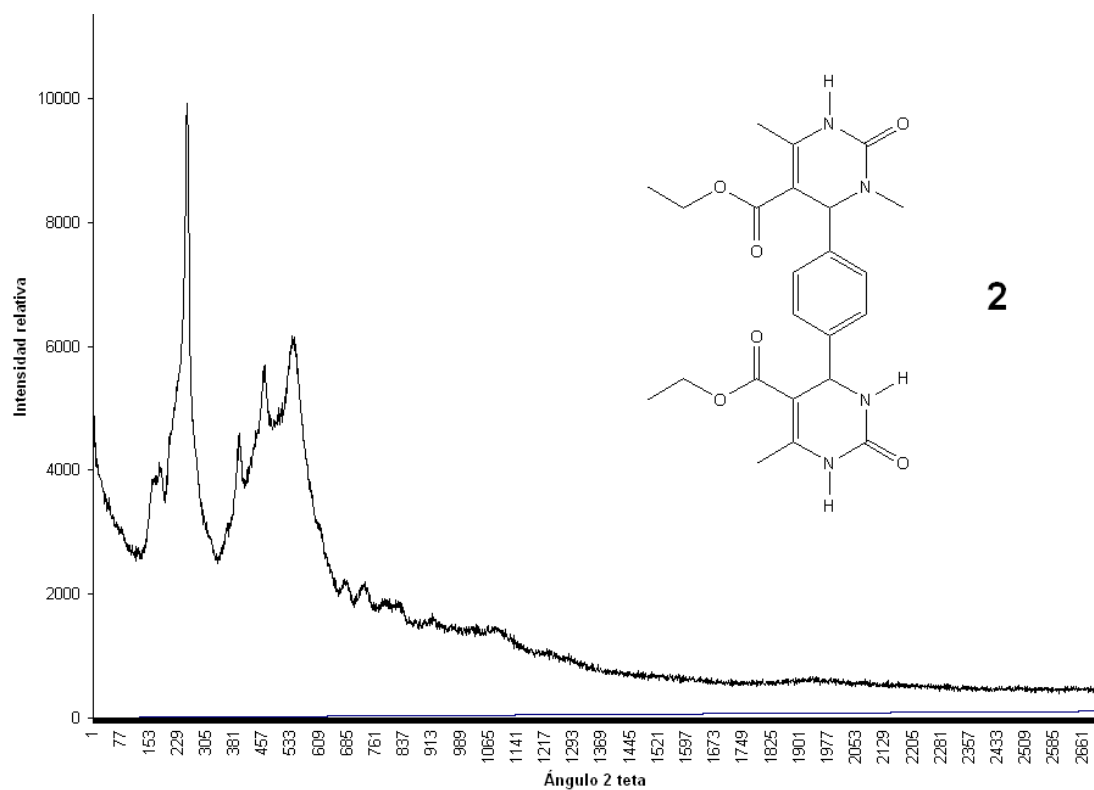
Esquema 36. Espectro de RMN en estado sólido de **2** adquirido mediante CP/MAS.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 37. Difractogramas para 1 y 3.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 38. Difractogramas para **2** y **4**.

Análisis Térmicos. Como antes se había manifestado, las temperaturas de fusión para **1-4** no fueron determinadas claramente con el equipo común (Fisher-Jones), registrándose tal y como se establece en la literatura para estas moléculas descomposición por arriba de los 280 °C. Por lo anterior, se recurrió a utilizar el método capilar como una opción acertada para la obtención de esta propiedad física. La determinación de dichas temperaturas se pudo constatar al observar los termogramas, tanto para el análisis termogravimétrico (ATG) y térmico diferencial (DSC). Así, en el Esquema 39 se presenta el termograma comparativo para **3** y **1**, en donde se observa que ambos compuestos exhiben una curva que indica una descomposición multietapa, con una pérdida de masa en 120.56 °C, representando una pérdida del 3.63% aproximadamente, con una total descomposición alrededor de 250 °C, para ambos compuestos; dato que resultó congruente con la curva adquirida por DSC, ya que en el intervalo 260-270 °C se observa degradación de ambos compuestos.

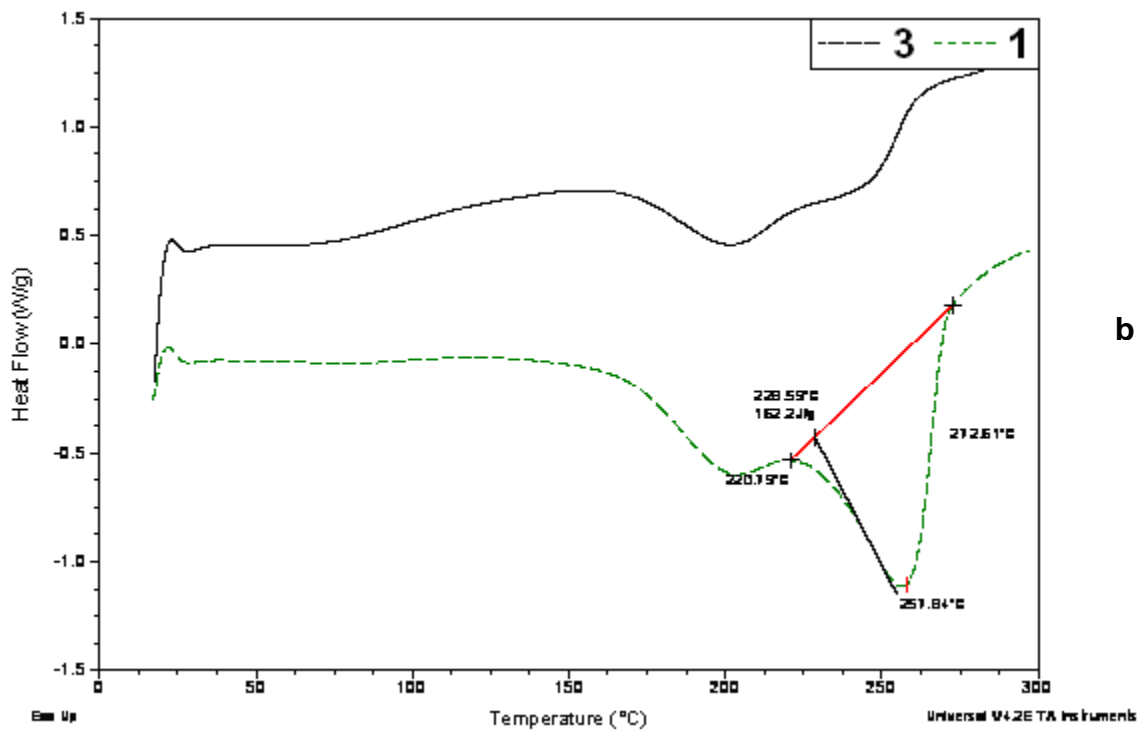
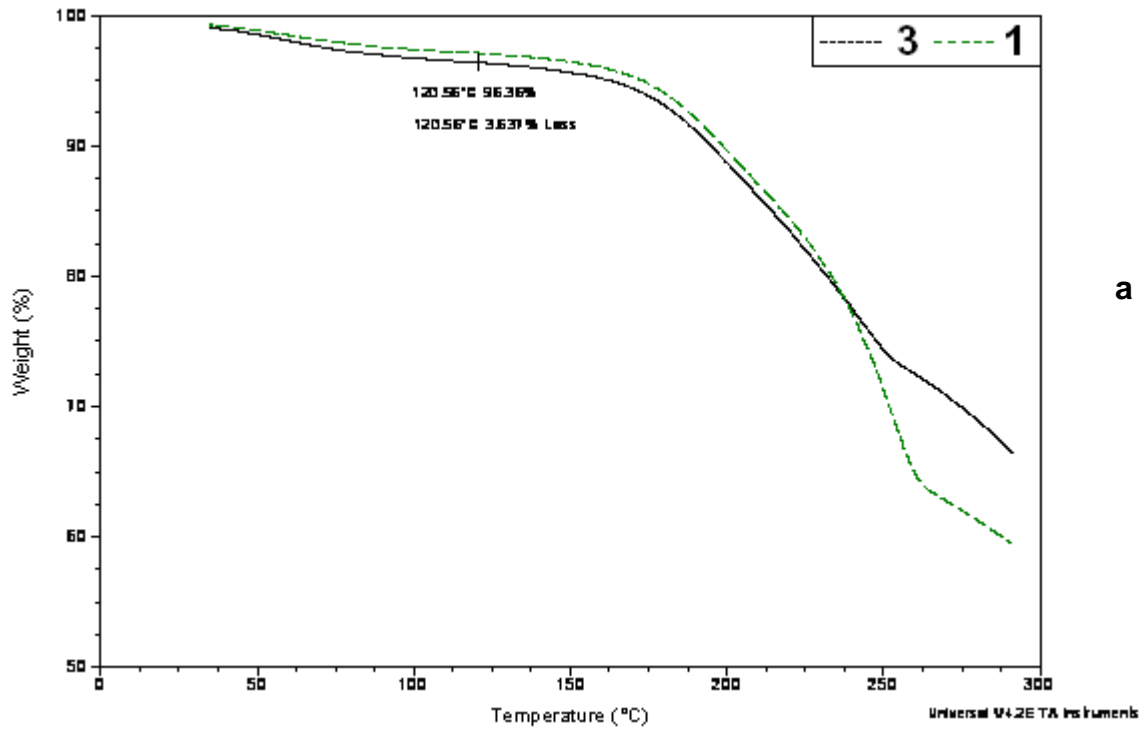
Asimismo, se observan dos tendencias de cristalización en 220.19 y 257.84 °C, con una tendencia más pronunciada para **1**. Sin embargo, el comportamiento de los dos regioisómeros es semejante.

Con respecto a las moléculas **2** y **4**, en el Esquema 40 se encuentra la comparación de ambos compuestos mediante las dos técnicas de análisis térmico. Un comportamiento muy similar es observado en el termograma correspondiente para los regioisómeros con residuo éster etilo, con los anteriormente discutidos. La curva muestra una tendencia de descomposición multietapa, con pérdida de masa a 120.56 °C, representando una pérdida de 3.89%, tendiendo a la total descomposición de las muestras después de los 250 °C. Observándose una tendencia a cristalizar por parte de las moléculas en 256.36 y 262.93 °C para Z = OMe y OEt respectivamente, llegando a una temperatura de degradación por arriba de 270 °C.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

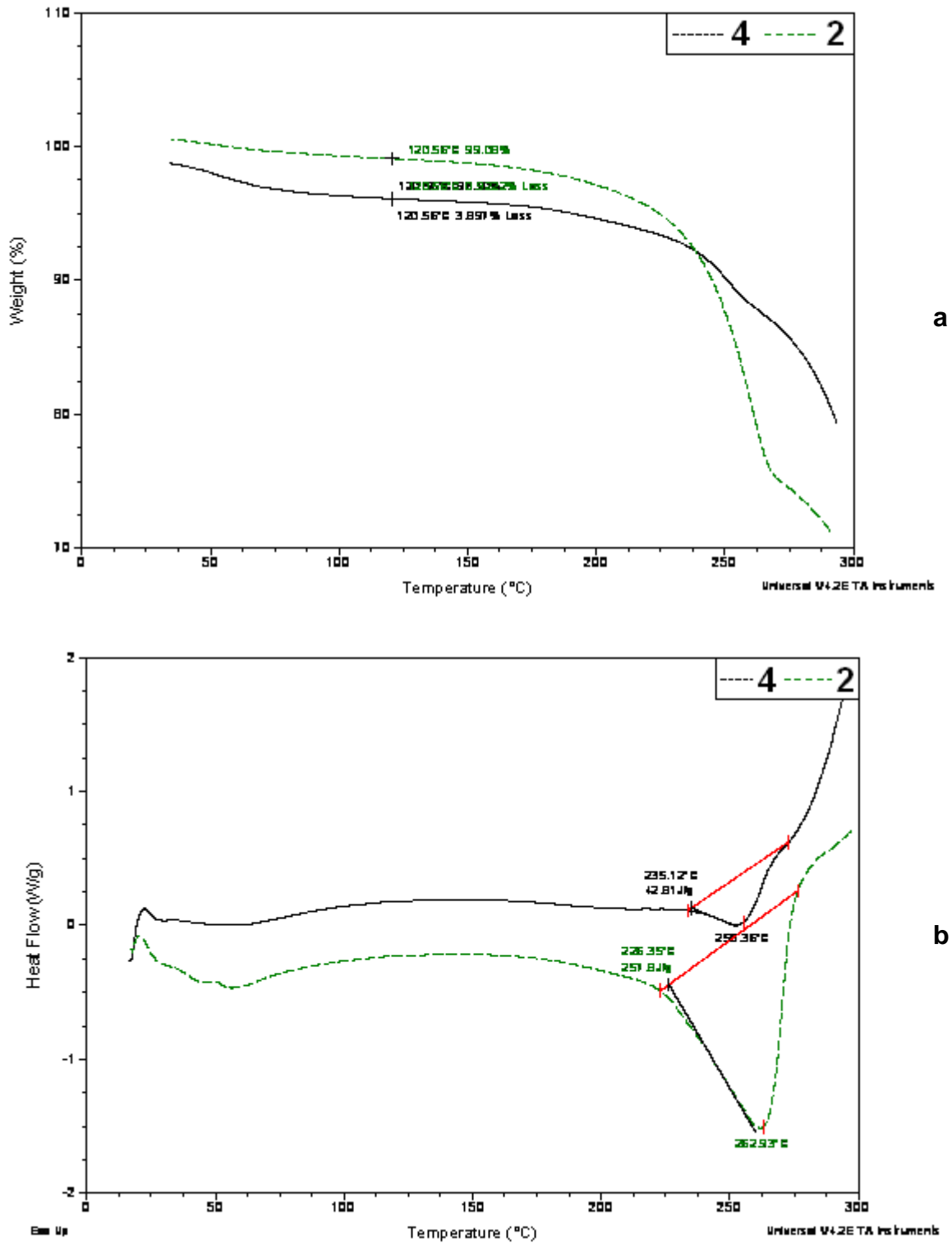
De acuerdo a los resultados mostrados el estudio TGA no mostró diferencia significativa en **1-4**. Mientras que para DSC, la diferencia en las curvas consistió en la tendencia a exhibir cristalización en los compuestos, ya que para los regioisómeros *meta* hay un doble comportamiento a cristalizar, no siendo así para los productos *para*, pero las temperaturas registradas por el análisis son cercanas para ambos tipos de estudios. Al respecto, este estudio térmico, corroboró que las temperaturas de fusión elevadas mostradas para **1-4** se vinculan con la insolubilidad exhibida.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 39. Análisis térmicos para 1 y 3: **a)** termogravimétrico; **b)** térmico diferencial

De acuerdo a los resultados mostrados el estudio TGA no mostró diferencia significativa en **1-4**. Mientras que para DSC, la diferencia en las curvas consistió en la tendencia a exhibir cristalización en los compuestos, ya que para los regioisómeros *meta* hay un doble comportamiento a cristalizar, no siendo así para los productos *para*, pero las temperaturas registradas por el análisis son cercanas para ambos tipos de estudios. Al respecto, este estudio térmico corroboró que las temperaturas de fusión elevadas mostradas para **1-4**, se vinculan con la solubilidad baja exhibida.



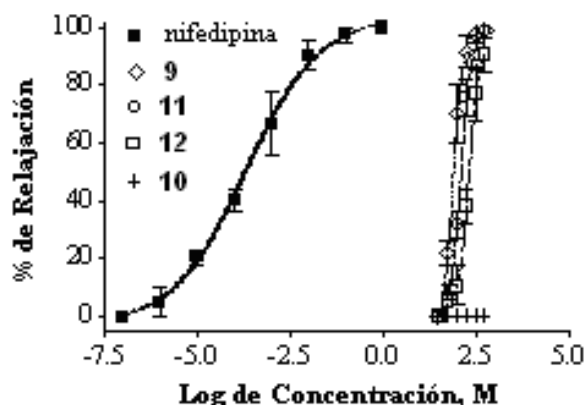
Esquema 40. Análisis térmicos para 2 y 4: a) termogravimétrico; b) térmico diferencial

Actividad farmacológica. Como es ya de amplio conocimiento y tal cual se mencionó en párrafos anteriores, la tendencia de los últimos años en el incremento de aportaciones de la química de las DHPMs es bastante extensa, debido a su empleo para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En ese sentido, se sabe que el mecanismo de acción de las DHPMs es a nivel de canal de calcio, bloqueando la entrada de este ión en la subunidad α_1 , del canal L, generando con esto una vasodilatación. Uno de los fármacos mayormente empleados es la Nifedipina, la cual exhibe una amplia actividad vasorelajante; de lo anterior, sobresale el porqué continuamente se busquen estructuras análogas a ella, con la posibilidad de exhibir mayor o mejor efecto, al ser sustituida o modificada la estructura.

Debido a lo anteriormente mencionado, se realizaron estudios de actividad biológica para **1-4**, específicamente la evaluación de su efecto vasodilatador mediante el ensayo de aorta aislada de rata. El efecto vasorelajante se expresó como el porcentaje de inhibición producida sobre la contracción inducida por el KCl. Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 11 y el Esquema 41.

Tabla 11. Valores de EC_{50} y potencia de los compuestos **1-4** y Nifedipina (control) para la inhibición de contracciones inducidas por KCl (80 mM) en aorta aislada de rata

Compuesto	EC_{50} (M)	Potencia
nifedipina	0.0002 ± 0.00004	1
1	75.7 ± 1.7	2.77×10^{-6}
3	123.1 ± 5.3	1.71×10^{-6}
4	203.2 ± 8.6	1.03×10^{-6}
2	Sin efecto	



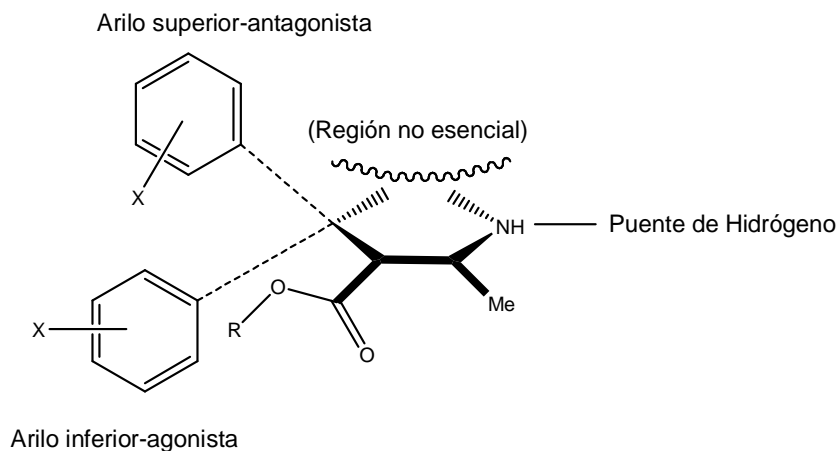
Esquema 41. Efecto vaso relajante de los compuestos **1-4** y Nifedipina en contracción inducida por KCl (80 mM) de aorta aislada de rata.

De acuerdo a los resultados los compuestos **1**, **3** y **4** indujeron un efecto vasorrelajante al evaluarlos sobre segmentos de aorta torácica aislada de rata, de una manera dependiente de la concentración, y que las concentraciones efectivas medias (EC_{50}) indican que los compuestos son menos potentes que la Nifedipina. Sin embargo, es de resaltar que el compuesto **2** no mostró actividad alguna.

Química Computacional.

Para que exista interacción de las DHPMs con los receptores a nivel molecular debe de existir tanto geometría como conformaciones accesibles de las DHPMs. Dicho arreglo estructural para este tipo de moléculas ha sido sugerido por Rovnyaky colaboradores⁴ resaltando la ubicación del éster en *cis* con respecto al doble enlace carbono-carbono; al respecto, es conveniente mencionar que las características conformacionales de DHPMs han sido poco estudiadas por métodos de la química computacional (Esquema 42).

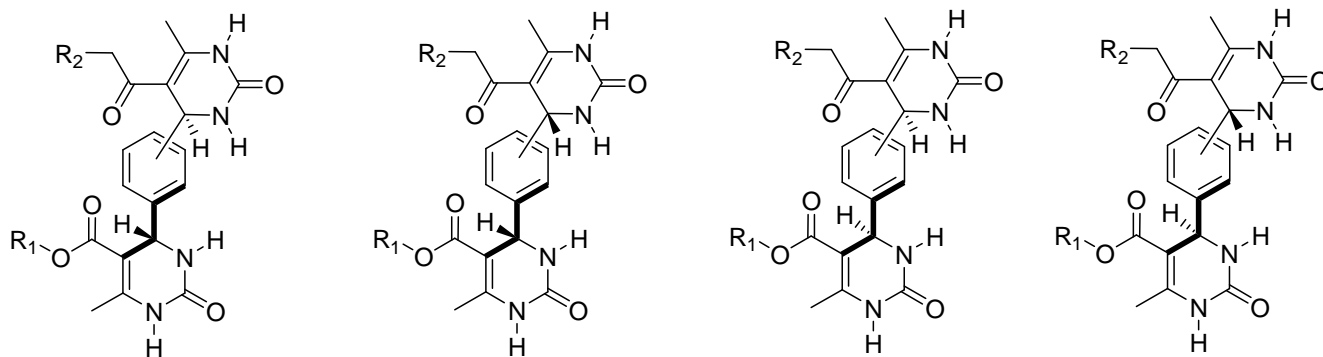
⁴ Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D; Beyer, B; Cucinotta, G.; DiMarco, J. D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P.; Zhang, R.; Moreland, S. J. *Med. Chem.* **358** (1996) 55-63.



Esquema 42. Receptor geométrico propuesto para las **DHPy/DHPMs** como moduladores de los canales de calcio.

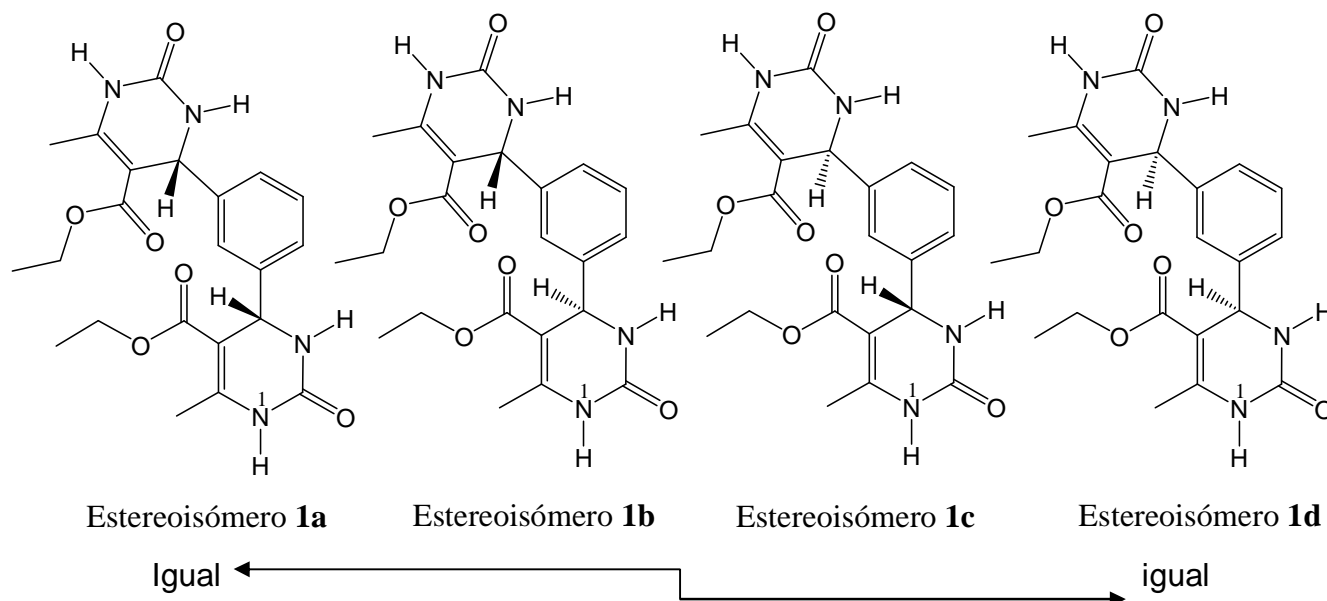
En esta parte del trabajo se consideró importante buscar una explicación a resultados experimentales sobre la evaluación farmacológica. En consecuencia, primeramente se efectuó un estudio para establecer la conformación de mínima energía mediante química computacional, discriminando y seleccionando los confórmeros más estables a nivel teórico (TFD: B3LYP/6-31G), para de esta manera determinar algunos parámetros de reactividad (energía de ionización, afinidad electrónica y electronegatividad) para correlacionarlos con los resultados experimentales correspondientes al efecto vasodilatador.

Como puede observarse, en el Esquema 43, hay dos centros estereogénicos por lo que resultan teóricamente cuatro estereoisómeros configuracionales para cada compuesto **1-4**, de los cuales dos de ellos son el mismo estereoisómero (meso/ σ / S_2).

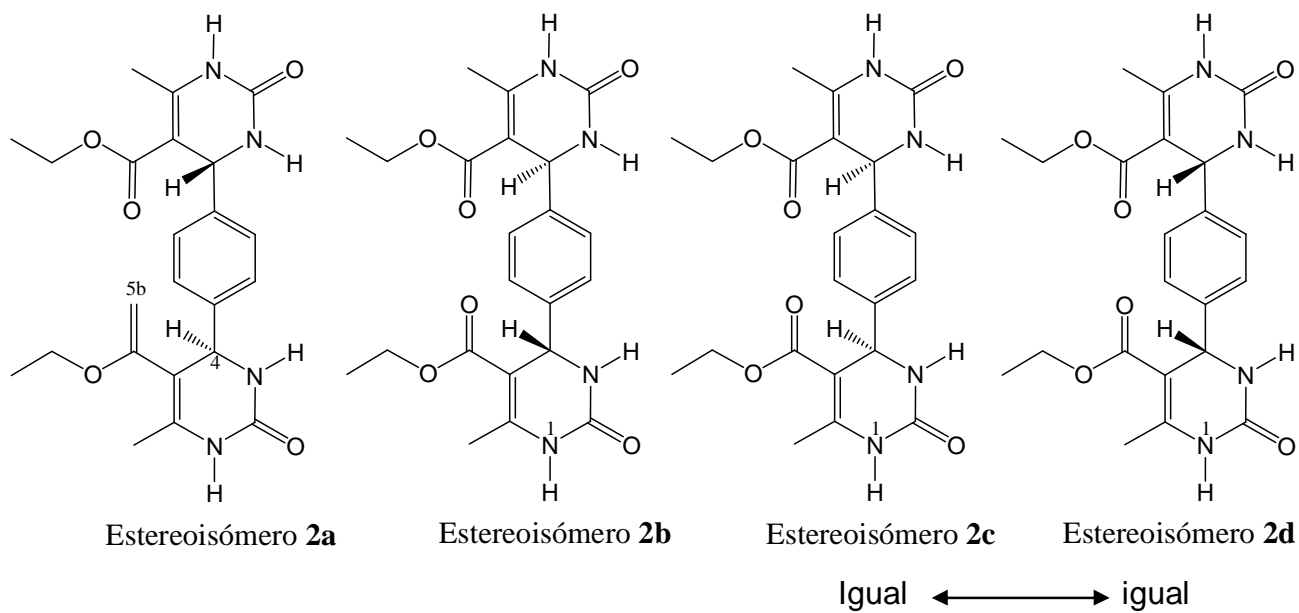


Esquema 43

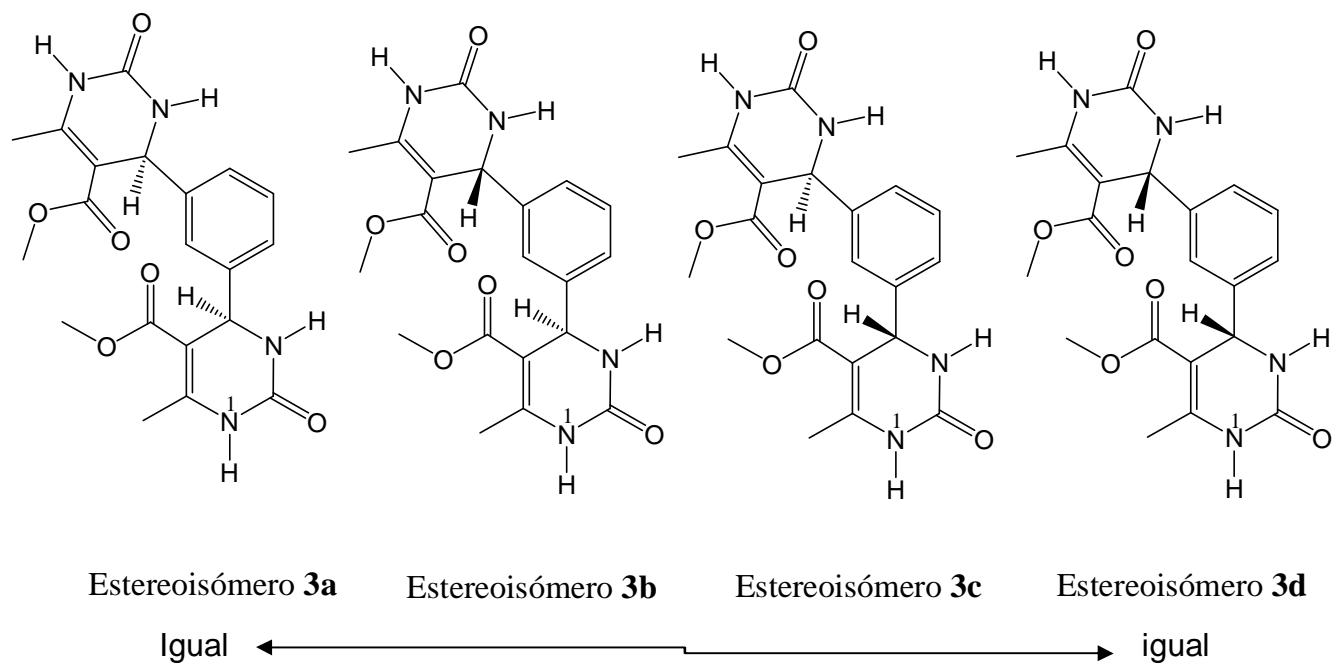
En el Esquema 44 se presentan los cuatro posibles estereoisómeros correspondientes a **1-4**, y de los cuales por ende sólo se llevó a cabo la optimización de tres de ellos, para llevar a cabo el estudio de química computacional; es decir, los siguientes pares de isómeros son: **1a** y **1d**, **2c** y **2d**, **3a** y **3d**, **4c** y **4d**

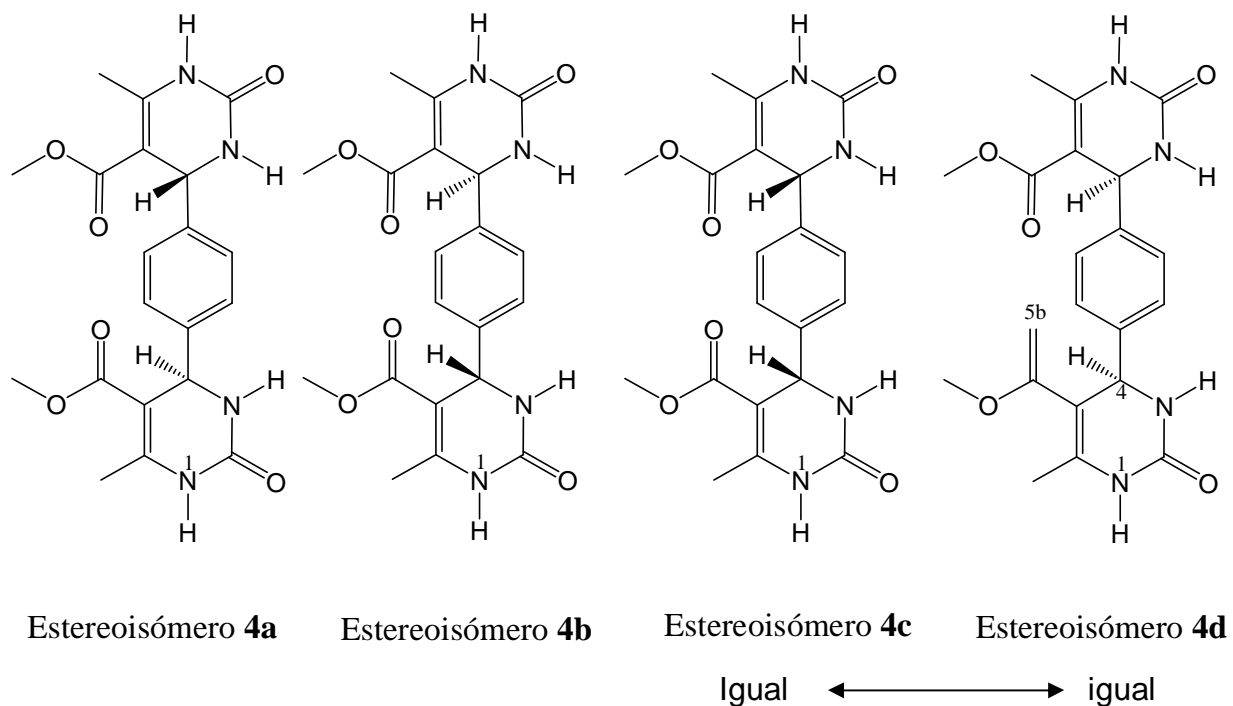


7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 44





Esquema 44 (continuación)

Con la finalidad de considerar el conformero más estable de cada estereoisómero de cada uno de los cuatro sistemas, la molécula elegida fue optimizada con TFD, con la base B3LYP/6-31G. Posteriormente, se realizó un perfil energético también a esta base de cálculo. Para llevar a cabo el análisis conformacional de cada una de las moléculas, las geometrías se optimizaron a lo largo de la curva de potencial, abriendo el ángulo torsional C5C4C7C8 en intervalos de 30°, desde 0° hasta 360° (Esquema 45). Como una segunda etapa, y de acuerdo a los resultados, se tomaron aquellos conformeros más estables de las moléculas para posteriormente ser reoptimizados con B3LYP/6-311++G(d,p) y por ende establecer las interacciones intramoleculares; al respecto, en la Tabla 12 se encuentran los datos correspondientes, los cuales están correlacionados con el efecto vasodilatador.

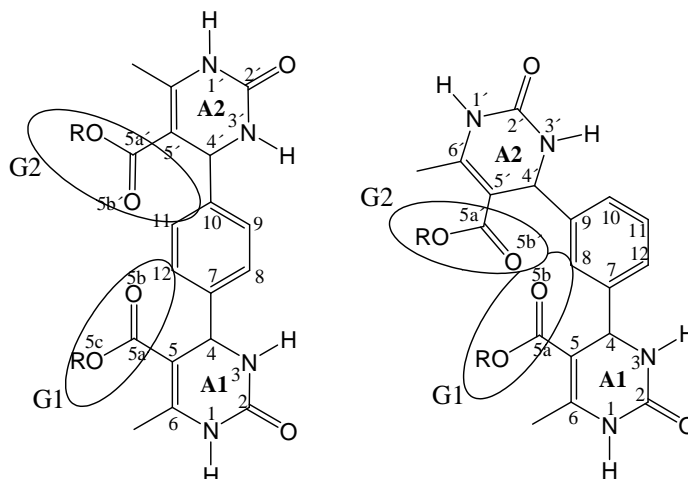
Tabla 12. Propiedades farmacológicas y electrónicas de los compuestos **1-4**

Compuesto	EC ₅₀ (μM)	Potencia	I
Nifedipina	0.0002 ± 0.00004	1	5.7711
1	75.7 ± 1.7	2.77 X 10 ⁻⁶	6.14
3	123.1 ± 5.3	1.71 X 10 ⁻⁶	6.19
4	203.2 ± 8.6	1.03 X 10 ⁻⁶	6.20
2	Sin efecto		6.25

EC₅₀ = Concentración efectiva Potencia = I = Energía de ionización

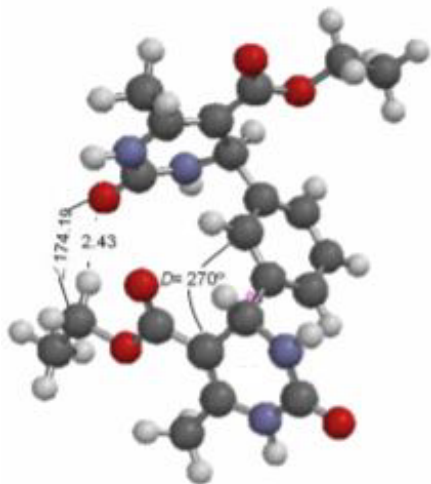
De acuerdo a los resultados mostrados en esta tabla hay que recordar que los sistemas **1, 3** y **4** mostraron efecto vasodilatador sobre segmentos de aorta torácica aislados de rata de manera dependiente a la concentración, y que en acuerdo a las concentraciones efectivas medias los compuestos evaluados son menos potentes que la Nifedipina, molécula empleada como control; el sistema **2** no mostró efecto. Asimismo, en la misma tabla se muestran los datos de las propiedades de reactividad (I - Energía de Ionización) obtenida del estudio computacional realizados a los confórmeros de mayor estabilidad. Al respecto, el valor más bajo de energía de ionización corresponde al sistema **1**; por consiguiente, si se interpreta dicha energía como la capacidad de **1** para formar una especie catiónica y considerando que el sitio receptor sea de naturaleza aniónica, entonces se podría señalar que existe un efecto de tipo biológico. Lo cual correlaciona adecuadamente con el valor obtenido para ese parámetro, de la Nifedipina, cuyo valor es el más pequeño numéricamente hablando.

Por otro lado, con los resultados obtenidos se procedió a efectuar una comparación estructural entre el compuesto que exhibió mayor actividad contra el que no la manifestó. Y recordando que a efecto de ser objetivos con la discusión de los resultados obtenidos, en el siguiente Esquema se recuerda los requerimientos estructurales para exhibir actividad, por lo que se resaltan las posiciones de los grupos carboxialquílicos (G1 y G2) presentes en las moléculas estudiadas.

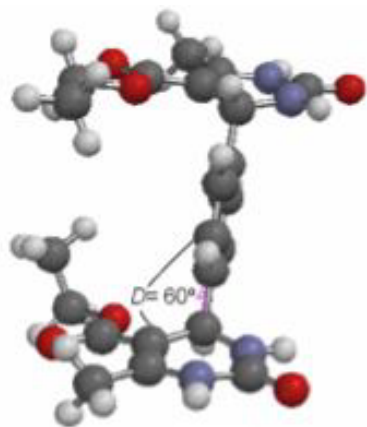
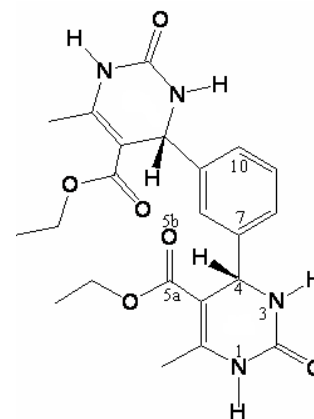


Esquema 45. Se indica la localización e identificación de los grupos G1 y G2.

Con respecto al sistema **2** el valor de I es el mayor, indicando que ese sistema se puede comportar como una especie aniónica y que habría una repulsión con el sitio receptor, de ahí que sea precisamente **2** quien no exhiba efecto vasodilatador. Por otro lado, con respecto a las interacciones intramoleculares, en la Esquema 46 se muestran los confórmeros más estables para **1** y **2**, en donde es visible la presencia de interacciones que provocan que los confórmeros opten por geometrías en donde, por un lado para el sistema **1** quede libre el éster requerido para mostrar actividad, mientras que para **2** no existen los residuos de éster libres. Estas observaciones son congruentes para el sistema que mostró mayor actividad y para el que no la exhibió.

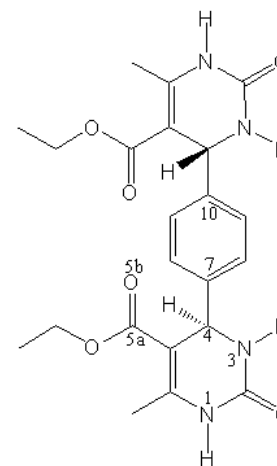


1



2

Esquema 46



ii Ésteres mixtos Biginelli-Hantzsch

Durante la dos últimas décadas ha surgido una estrategia, dentro del ámbito de la química orgánica medicinal, que consiste en combinar adecuadamente las características estructurales de dos o más sustancias funcionalmente activas, para generar una nueva molécula mediante la cual se busca aumentar o modular las características de los componentes individuales e inclusive dar origen a propiedades nuevas. El término empleado para este tipo de moléculas es el de “moléculas híbridas”; tales compuestos se definen como una entidad química con dos (o más de dos) dominios estructurales teniendo funciones biológicas diferentes. Es decir, ambas entidades del compuesto híbrido no necesariamente actúan sobre el mismo objetivo biológico.

De acuerdo a lo anteriormente mencionado, y teniendo en cuenta que dentro de nuestro grupo de trabajo se han obtenido de manera independiente, tanto los ésteres de Hantzsch como los de Biginelli bajo el contexto de la Química Verde, en esta parte de la tesis se informa de la obtención de nuevos productos híbridos pertenecientes al tipo de Biginelli-Hantzsch.

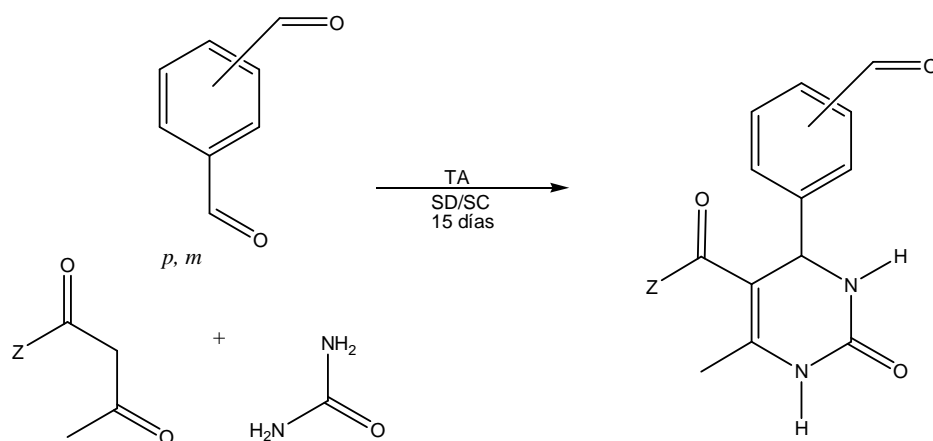
La obtención de este tipo de moléculas, implicó dos etapas: primeramente la formación de los respectivos ésteres de *mono*-Biginelli, y posteriormente a éstos someterlos a condiciones de una reacción de Hantzsch, para de esta manera insertar la unidad correspondiente de 1,4-dihidropiridina, y por ende dar origen a los compuestos híbridos.

Obtención de los ésteres de mono-Biginelli 5-8.

La preparación de las moléculas **5-8** (Esquema 47) se llevó a cabo en ausencia de disolvente, a presión y temperatura ambiente y sin agitación. Al no emplear

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

catalizador ácido, como en las condiciones clásicas de Biginelli, y ningún tipo de fuente de activación, no se favoreció la formación de los respectivos ésteres de Hantzsch como subproductos, permitiéndose también la presencia de un grupo formilo libre, el cual de acuerdo al diseño híbrido permitió posteriormente la generación del siguiente sistema (Hantzsch). La obtención de los compuestos **5-8** tuvo en cierta medida la desventaja de llevarse a cabo en un tiempo de 15 días, pero en lo general resalta un buen acercamiento verde, y además procedió en buenos rendimientos (Tabla 13).



Compuesto	Regioisomero	Z
5	<i>m</i>	OEt
6	<i>p</i>	OEt
7	<i>m</i>	OMe
8	<i>p</i>	OMe

Esquema 47. Obtención de ésteres de *mono*-Biginelli.

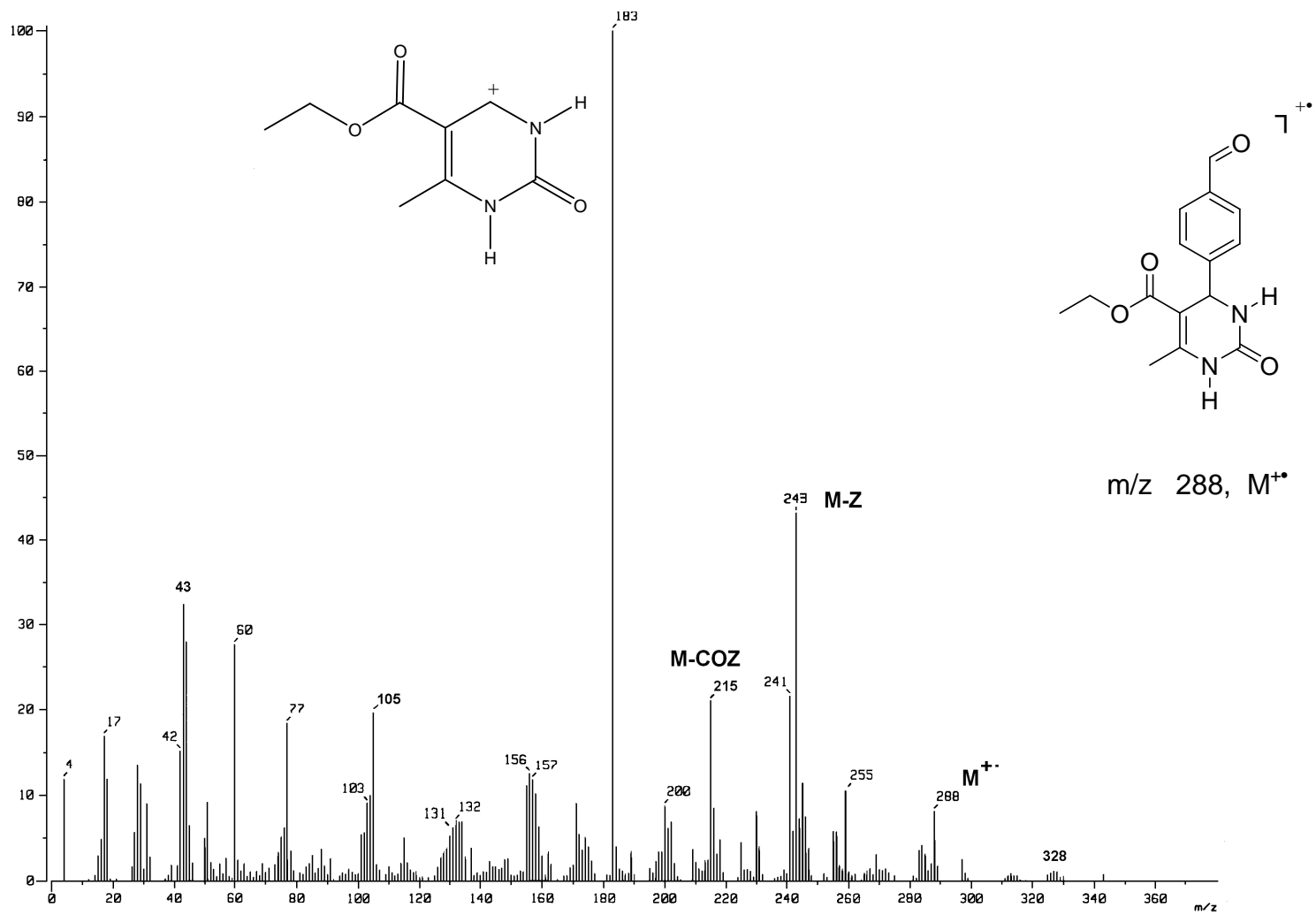
Caracterización de 5-8.

Propiedades físicas. Con respecto a la caracterización física de estas moléculas, en la Tabla 13 se resumieron los datos correspondientes; asimismo los compuestos **5-8** fueron insolubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, pero parcialmente en DMSO.

Tabla 13. Puntos de fusión y rendimientos de reacción para **5-8**

Compuesto	Estado físico	Punto de fusión (°C)	Rendimiento %
5	Sólido amorfo color blanco	>280	60
6	Sólido amorfo color blanco	>280	80
7	Sólido amorfo color blanco	>280	79
8	Sólido amorfo color blanco	>280	97

Espectrometría de masas. Los datos del estudio de espectrometría de masas adquiridos mediante impacto electrónico para **5-8** se encuentran compilados en la Tabla 14; en esta resalta la presencia de los fragmentos m/z 274 y 288, con abundancias relativas del 6 al 30% correspondientes a los iones moleculares y congruentes con los pesos moleculares esperados. Además de los iones moleculares, también se observaron fragmentaciones consistentes con las estructuras sugeridas: $[M-Z]^+$, $[M-COZ]^+$, $[ZCOC_5H_6N_2O]^+$ y $[C_7H_5O]^+$. A modo de ejemplo en el Esquema 48 se muestra el espectro para **6**.



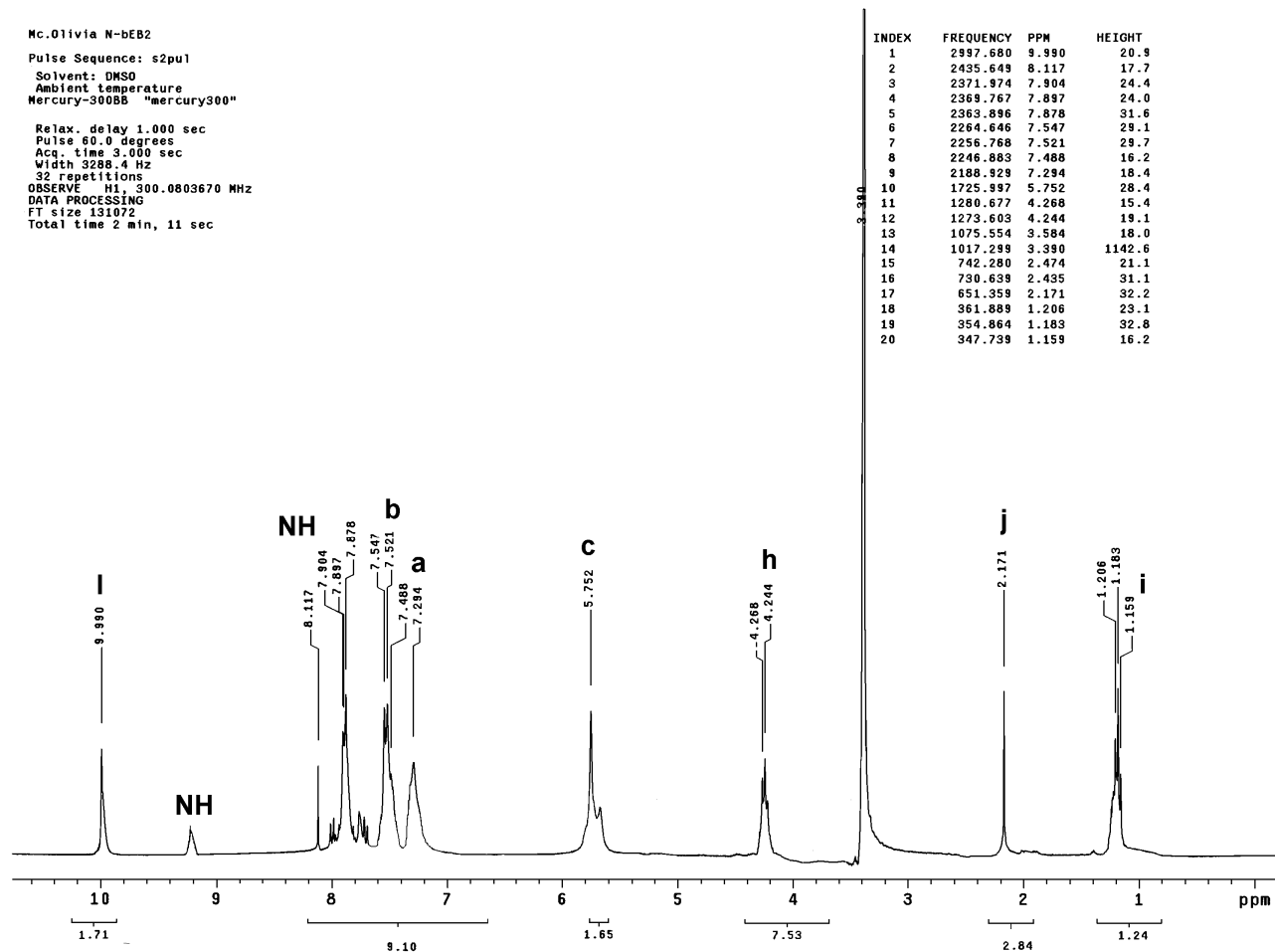
Esquema 48. Espectro de masas adquirido mediante IE para 6.

Tabla 14. Fragmentos comunes mediante EM-IE para **5-8**

Compuesto	M ⁺ m/z (%ar)	Otros fragmentos m/z (%ar) [asignaciones]
5	288(06)	243(17)[M-Z] ⁺ ; 215(8)[M-COZ] ⁺ ; 183(7) [ZCOC ₅ H ₆ N ₂ O] ⁺ ; 105(13) [C ₇ H ₅ O] ⁺
6	288(30)	243(100)[M-Z] ⁺ ; 215(56)[M-COZ] ⁺ ; 183(27)[ZCOC ₅ H ₆ N ₂ O] ⁺ ; 105(10)
7	274(10)	243(9)[M-Z] ⁺ ; 215(5)[M-COZ] ⁺ ; 169(29)[ZCOC ₅ H ₆ N ₂ O] ⁺ ; 105(12) [C ₇ H ₅ O] ⁺
8	274(18)	243(9)[M-Z] ⁺ ; 215(8) [M-COZ] ⁺ ; 169(100)[ZCOC ₅ H ₆ N ₂ O] ⁺

Resonancia Magnética Nuclear. Las moléculas **5-8** también resultaron insolubles en los disolventes orgánicos comunes. Sin embargo, su solubilidad en DMSO fue parcial, pudiéndose adquirir los espectros correspondientes en disolución. Aún cuando se adquirieron los espectros correspondientes, las señales esperadas para las estructuras no se encuentran bien definidas, y debido a esto no se pudieron adquirir dichos espectros de manera confiable (Esquema 49 RMN¹H). Por lo que se efectuó un experimento de RMN ¹³C CP/MAS (coupled polarized/magic angle speed) para dichos compuestos. Los resultados de este estudio se encuentran resumidos en la Tabla 15.

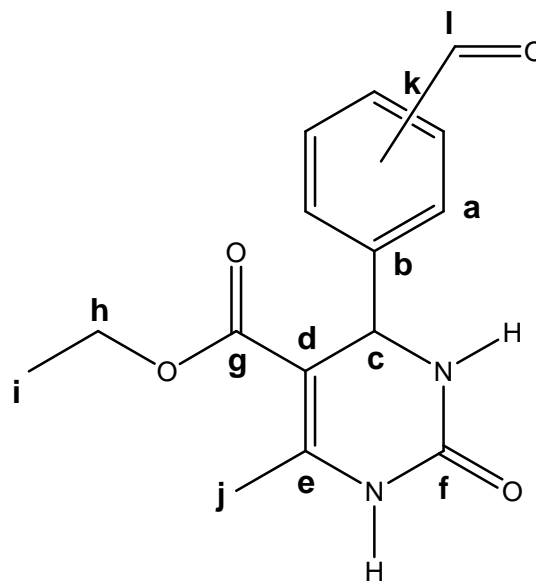
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 49. Esquema de RMN protónica para **6**.

Tabla 15. Datos seleccionados de ^{13}C RMN-CP/MAS para 5-8

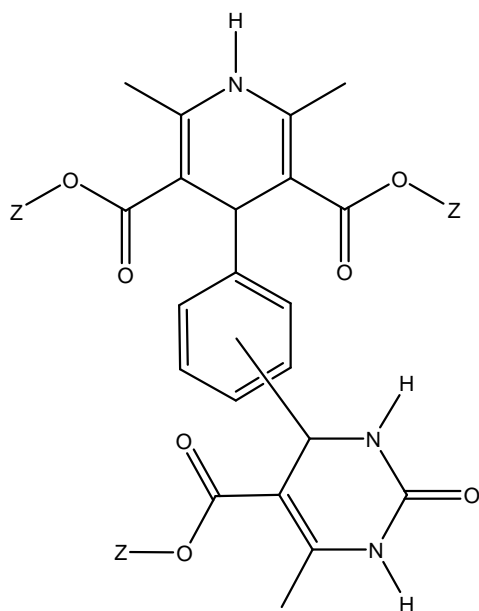
Compuesto	Asignaciones δ ppm											
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	J	k	l
5	133.74	133.74	96.79	146.00	163.76	229.31	211.69	64.89	18.98	30.94	136.7	199.51
6	131.23	131.23	91.49	145.40	163.04	229.45	215.33	64.33	18.55	30.51	134.9	197.80
7	133.62	133.62	96.58	145.80	163.69	229.42	211.74	64.75		31.08	136.6	199.32
8	131.10	131.10	91.240	145.03	163.31	229.66	216.49	64.09		31.24	135.4	197.00



k = *meta* o *para*

Síntesis de moléculas Biginelli-Hantzsch 9-16.

Una vez obtenidos y caracterizados los cuatro productos *mono*-Biginelli, cada uno de ellos se sometió a las condiciones de reacción de Hantzsch, con acetoacetato de etilo o metilo, amoníaco en ausencia de disolvente y empleando irradiación infrarroja (2 h) como fuente de activación. De acuerdo al seguimiento de la reacción con *ccf*, se pudo observar que después del tiempo mencionado el acetatoacetato desaparecía. La purificación del compuesto fue sencilla, ya que después de una extracción con etanol y posterior filtración, se realizaron lavados continuos con etanol caliente. Con respecto a estas moléculas híbridas, es importante resaltar que no existe en la literatura, ninguna información sobre ellas.



Compuesto	Regioisómero	Z
9	<i>meta</i>	E-Me H-Me
10	<i>meta</i>	E-Me H-Et
11	<i>meta</i>	E-Et H-Me
12	<i>meta</i>	E-Et H-Et
13	<i>para</i>	E-Me H-Me
14	<i>para</i>	E-Me H-Et
15	<i>para</i>	E-Et H-Me
16	<i>para</i>	E-Et H-Et

E- Estático (Biginelli) **H-** Hantzsch

Esquema 50. Moléculas híbridas Biginelli-Hantzsch.

Caracterización de moléculas Biginelli-Hantzsch 9-16

Propiedades físicas. La Tabla 16 muestra los datos correspondientes.

Tabla 16. Puntos de fusión y rendimiento para 9-16

Compuesto	Estado físico	P. f. Tradicional (°C)	P. f. Capilar (°C)	Rendimiento %
9	Sólido amorfo color amarillo	>280	246-247	70
10	Sólido amorfo color blanco	>280	250-251	82
11	Sólido amorfo color amarillo	>280	309-310	76
12	Sólido amorfo color amarillo	>280	252-253	85
13	Sólido amorfo color amarillo	>280	328-329	91
14	Sólido amorfo color amarillo	>280	275-276	92
15	Sólido amorfo color blanco	>280	313-314	88
16	Sólido amorfo color amarillo	>280	279-280	95

Todos los compuestos exhibieron poca solubilidad frente a la mayoría de disolventes orgánicos comunes. En el caso de DMSO, **9**, **10**, **11**, **12** y **13** resultaron parcialmente solubles y los restantes fueron totalmente insolubles.

Espectrometría de masas. Los datos del estudio de espectrometría de masas adquirido mediante impacto electrónico y bombardeo con átomos rápidos de **9-16** se encuentran resumidos en las Tablas 17 y 18, respectivamente, donde no se pueden apreciar la presencia de los fragmentos correspondientes al M^+ , y por consecuencia a los correspondientes pesos moleculares esperados para ambos regioisómeros: m/z 469, 497,

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

483 y 511 mediante impacto electrónico. Sin embargo se observaron fragmentos ya conocidos y esperados para el tipo de moléculas. Es decir, la presencia de los residuos tanto de dihidropiridinona y el éster de Hantzsch. Al considerar que esta técnica de ionización es fuerte, se procedió a la adquisición de los respectivos espectros empleando una técnica suave, FAB⁺. De acuerdo a los resultados observados, tampoco se encontraron los iones moleculares esperados. Sin embargo, en las Tablas 17-18, se encuentran algunos picos comunes que permitieron sugerir las estructuras, particularmente los fragmentos de relación masa a carga de 169, 183, 224 y 252, que se asignaron a los anillos de dihidropiridinonas y dihidropiridinas respectivamente. Recordando que los iones correspondientes a m/z 169 y 183 que corresponden al anillo de éster de Biginelli, ya se había observado en la caracterización del *mono*-Biginelli, para metilo y etilo respectivamente.

Tabla 17. Fragmentos adquiridos mediante IE-EM para **9-16**

Compuesto	M ⁺ (a.r.)	169 (a.r.)	183 (a.r.)	224 (a.r.)	452 (a.r.)
9	469(0)	(100)	-	(22)	-
10	497(0)	(100)	-	-	(60)
11	483(0)	-	(7)	(100)	-
12	511(5)	-	(8)	-	(100)
13	469(0)	(100)	-	(40)	-
14	497(3)	(12)	-	-	(100)
15	483(0)	-	(23)	(100)	-
16	511(0)	-	(98)	-	(78)

Tabla 18. Fragmentos adquiridos mediante FAB⁺ EM para **9-16**

Compuesto	M⁺(a.r.)	169 (a.r.)	183 (a.r.)	224 (a.r.)	452 (a.r.)
9	469(0)	(0)	-	(10)	-
10	497(0)	(0)	-	-	(78)
11	483(0)	-	(0)	(0)	-
12	511, 512(3)	-	(0)	-	(100)
13	469(0)	(0)	-	(18)	-
14	497(0)	(0)	-	-	(49)
15	483(0)	-	(0)	(17)	-
16	511(0)	-	(0)	-	(100)

Al observar los fragmentos correspondientes al anillo de dihidropiridinona, y encontrar un fragmento que se asigna al anillo de dihidropiridina, y no observarse los iones moleculares, se procedió a adquirir el análisis elemental de los compuestos Biginelli-Hantzsch. Dichos resultados se encuentran resumidos en la Tabla 19.

Tabla 19. Análisis Elemental para compuestos del tipo B-H

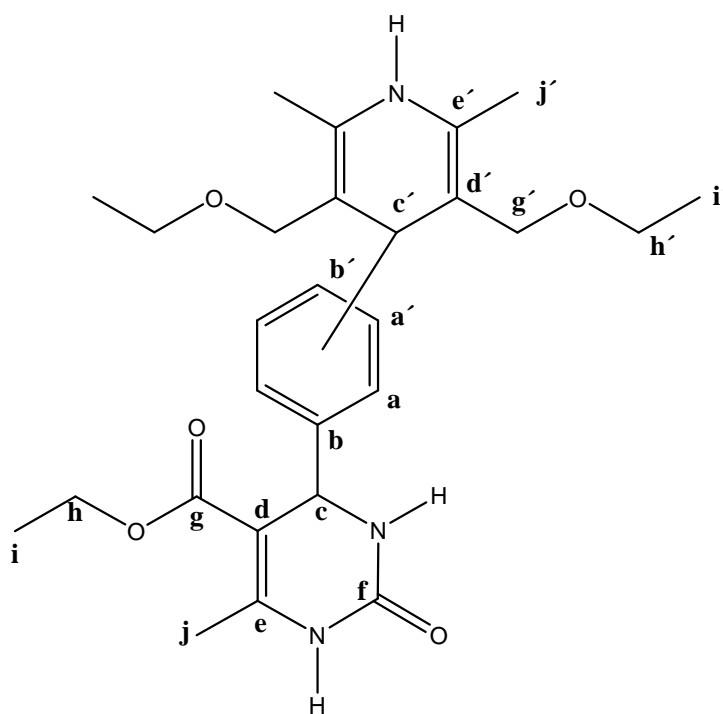
Compuesto	Fórmula	Calculado	Encontrado
9	$C_{24}H_{27}N_3$	C, 61.39	C, 60.71
		H, 6.21	H, 6.08
		N, 8.95	N, 7.98
10	$C_{26}H_{31}N_3$	C, 63.39	C, 62.85
		H, 6.05	H, 6.19
		N, 8.69	N, 8.12
11	$C_{25}H_{29}N_3$	C, 62.77	C, 61.98
		H, 6.28	H, 6.02
		N, 8.45	N, 7.95
12	$C_{27}H_{33}N_3$	C, 63.39	C, 63.46
		H, 6.50	H, 6.63
		N, 8.21	N, 7.87
13	$C_{24}H_{27}N_3$	C, 61.39	C, 60.71
		H, 6.21	H, 5.98
		N, 8.95	N, 8.48
14	$C_{26}H_{31}N_3$	C, 63.39	C, 62.65
		H, 6.05	H, 6.19
		N, 8.69	N, 8.12
15	$C_{25}H_{29}N_3$	C, 62.77	C, 61.98
		H, 6.28	H, 6.02
		N, 8.45	N, 7.95
16	$C_{27}H_{33}N_3$	C, 63.39	C, 63.46
		H, 6.50	H, 5.93
		N, 8.21	N, 8.67

De acuerdo a los resultados vertidos en la anteriores Tablas, así como los comentarios al respecto, se puede concluir que **9-16** fueron adecuadamente caracterizados mediante los estudios de masas y de análisis elemental correspondiente.

Resonancia Magnética Nuclear. Para confirmar las asignaciones estructurales propuestas para **9-16**, se procedió a realizar un estudio más apropiado de resonancia magnética nuclear, específicamente con la técnica de sólidos (CP/MAS). Esto debido a que, de igual forma que **1-4, 9-16** fueron, en su mayoría, insolubles en disolventes orgánicos comunes. Por este método de caracterización se adquirieron los espectros respectivos, de los cuales se obtuvo información que se considera un adecuado complemento para la determinación de las estructuras en análisis. (Tabla 20).

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los resultados que se encuentran en la Tabla 20, podemos observar que los valores para las asignaciones sugeridas hay consistencias, las cuales no muestran diferencia significativa, pudiéndose observar diferencias en los desplazamientos con respecto a los regioisómeros. Dentro de los espectros correspondientes, y recordando que en RMN/CP/MAS las señales son el resultado de la suma de las señales de todas las posibles orientaciones, dichas señales son anchas, debido a que la movilidad de los átomos se encuentra más restringida, pudiéndose observar de manera general, desplazamientos químicos adecuados a las estructuras esperadas. (Esquema 52).



Esquema 52

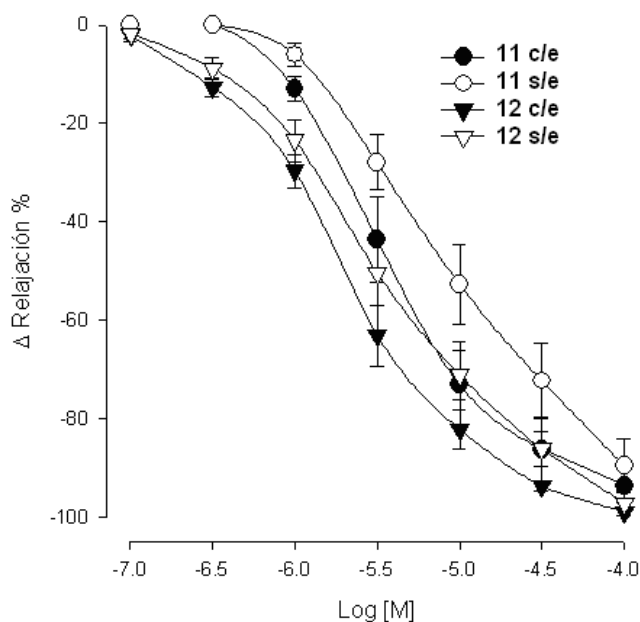
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla20. Datos seleccionados de Resonancia Magnética Nuclear (CP/MAS) para **9-16**. Desplazamiento químico (δ) en ppm

Compuesto	9	10	11	12	13	14	15	16
Ca	133.298	131.983	132.896	132.030	133.307	131.987	132.895	132.030
Ca'	133.298	131.983	132.896	132.030	133.307	131.987	132.985	132.030
Cb	133.298	131.983	132.896	132.030	133.307	131.987	132.985	132.030
Cb'	133.298	131.983	132.896	132.030	133.307	131.987	132.985	132.030
Cc	55.865	59.570	45.323	59.511	55.986	59.598	57.867	59.511
Cc'	45.413	42.604	43.463	42.576	45.388	42.620	56.007	42.576
Cd	110.099	108.320	112.024	108.283	110.208	108.348	108.304	108.283
Cd'	107.103	105.895	107.526	105.709	107.115	105.925	180.304	105.709
Ce	151.986	150.342	152.339	146.435	152.296	150.350	151.993	146.435
Ce'	159.515	150.342	159.520	150.371	159.498	150.350	159.239	150.371
Cf	199.478	198.097	191.551	198.148	199.532	198.148	199.510	198.148
Cf'								
Cg	173.107	172.398	172.389	172.389	173.124	172.432	172.454	172.389
Cg'	174.520	174.328	174.811	174.314	174.789	174.357	174.919	174.314
Ch	66.830	66.573	66.059	66.454	66.973	66.584	66.519	66.454
Ch'	57.714	67.615	57.781	67.687	57.889	67.665	59.771	67.687
Ci				17.206				17.206
Ci'		19.304	18.201	20.753		19.369	23.846	20.753
Cj	25.360	20.902	25.014	25.966	26.550	20.991	45.366	25.252
Cj'	26.574	25.730	25.014	25.252	25.360	25.793	43.441	25.966

Actividad farmacológica.

En forma complementaria, se realizaron estudios de actividad biológica para **9-16**, específicamente la evaluación del efecto vasodilatador mediante el ensayo de aorta aislada de rata, llevando a cabo el experimento con endotelio y sin endotelio. El efecto vasorrelajante se expresó como el porcentaje de inhibición producida sobre la contracción inducida por el KCl. Como resultado de este ensayo, se observó que las moléculas **11** y **12**, mostraron efecto vasorrelajante bajo las condiciones del estudio, mientras que los restantes compuestos no mostraron efecto alguno. Los resultados obtenidos se observan en el Esquema 53.



Esquema 53. Efecto vasorrelajante de los compuestos **11-12** en contracción inducida por KCl (80 mM) de aorta aislada de rata.

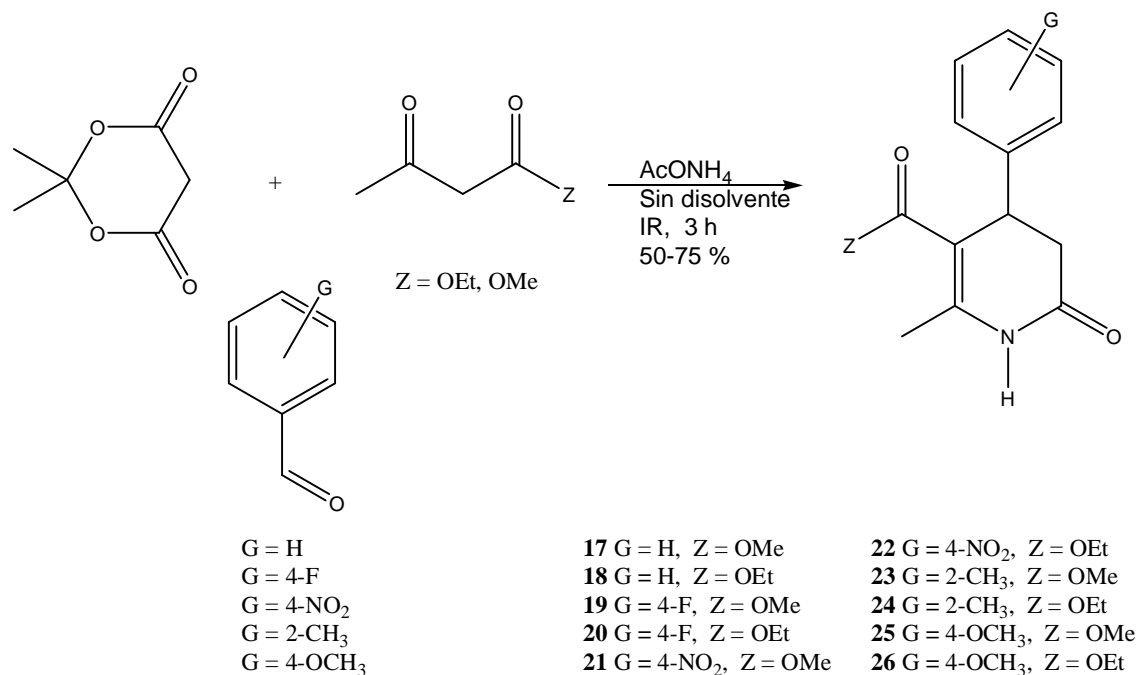
iii Ésteres de Meldrum

Se denominan ésteres de Meldrum a compuestos relacionados estructuralmente tanto a los de Hantzsch como con los de Biginelli, pero que requieren del ácido de Meldrum para su obtención, en específico las 4-aril-5-alcoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidro-2(1*H*)-piridonas (DHPDOs). Esta clase de moléculas contienen el esqueleto base de 2(1*H*)piridona que suele presentarse en diferentes moléculas frecuentes en la naturaleza, algunas de las cuales han exhibido propiedades biológicas variadas, *vg* actividades antiviral, antifúngica y efectos psicoterapéuticos. Éstas se han preparado por diversos métodos: oxidación de sales de piridinas *N*-sustituidas, mediante la reacción de Knoevenagel empleando cianoacetamida y compuestos β -dicarbonílicos en condiciones básicas, entre otros.

Debido a la analogía estructural que estos compuestos tienen tanto con los ésteres de Biginelli como los de Hantzsch, aunado al hecho de que también han exhibido importantes actividades terapéuticas, se hace innegablemente recomendable cualquier nueva propuesta de síntesis de ellas, particularmente si ésta reviste un acercamiento verde. En consecuencia, en esta parte de la tesis, se propone un método nuevo para la obtención de DHPDOs recurriendo al protocolo de la química verde: principalmente, llevando a cabo el proceso en ausencia de disolvente y empleando la irradiación infrarroja como medio de activación. En este contexto, se llevó a cabo la obtención de dos tipos de estas moléculas, diferenciadas como *mono* y *bis*-Meldrum.

Obtención de moléculas mono-Meldrum 17-26.

Como se puede observar, en el Esquema 54 para la producción de **17-26**, se empleó una mezcla de ácido de Meldrum, acetoacetato de etilo o metilo, un benzaldehído monosustituido y acetato de amonio en proporciones equivalentes (1 mmol *c/u*); la mezcla fue activada mediante irradiación infrarroja durante 3 horas, en ausencia de disolvente. El seguimiento de la reacción se efectuó mediante *ccf*, empleando como eluyente alguno de los sistemas: *n*-hexano/acetato de etilo 80:20 ó 60:40.



Esquema 54

Concluido el tiempo, se procedió a su separación y purificación por cromatografía en placa preparativa, *n*-hexano/acetato de etilo 80:20 ó 60:40.

Cabe resaltar que de las diez moléculas aquí presentadas como *mono*-Meldrum, sólo cuatro de ellas han sido obtenidas con anterioridad, **17**, **21**, **23** y **25**; asimismo, es conveniente resaltar que esta es la primera ocasión en que se emplea irradiación infrarroja y ausencia de disolvente para su preparación.

Caracterización de 17-26.

Propiedades Físicas. Con respecto a la caracterización física de este tipo de moléculas, los datos para tal fin se encuentran en la Tabla 21.

Tabla 21. Punto de fusión y rendimiento para **17-26**

Compuesto	Estado físico	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
17	Sólido fino, color blanco	181-185	65
18	Sólido fino, amarillo claro	130-133	50
19	Sólido fino, amarillo claro	168-171	65
20	Semisólido, transparente	-	60
21	Semisólido, viscoso, color anaranjado	-	65
22	Semisólido, color amarillo canario	-	50
23	Sólido fino, amarillo claro	170-175	60
24	Cristales transparentes	175-178	50
25	Sólido fino, color blanco	180-183	45
26	Sólido fino, color blanco	185-188	40

Los rendimientos de los compuestos obtenidos se consideran moderados. En cuanto a la comparación con métodos previamente informados, en particular para los productos **17**, **21**, **23** y **25**, resalta en comparación a la literatura⁵ que éstas fueron obtenidas a reflujo de ácido acético por un tiempo de 10 horas, mientras que con el método aquí propuesto la obtención se efectúa en ausencia de disolvente, y en tiempos más cortos (tres horas), empleando además una fuente alterna de activación: irradiación infrarroja y con rendimientos competitivos.

Espectrometría de masas. Los datos del estudio de espectrometría de masas adquiridos mediante impacto electrónico de **17-26** se encuentran compilados en la Tabla 22, donde resalta la presencia de los fragmentos que se asignan a los correspondientes iones moleculares esperados, con abundancias relativas del 24 al 83 % de abundancia relativa. Cabe mencionar que además de los iones moleculares, también se muestran fragmentos consistentes y congruentes con el tipo de estructura, tales como: $[M-CH_3]^+$, $[M-OCH_3]^+$ y $[M-OCH_2CH_3]^+$.

⁵⁵ Morales, A.; Ochoa, E.; Suárez, M.; Verdecia, Y.; González, L.; Martín, N.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J. L. *J. Heterocyclic Chem.* (1996) **33** 103-107.

Tabla 22. Fragmentos comunes mediante EM-IE para **17-26**

Compuesto	M ⁺ m/z (% ar)	Pico base m/z (%ar)	Otros fragmentos
17	245(68)	186 (100) [M-59] ⁺	230 (11) [M-15] ⁺ , 213 (83) [M-32] ^{**} , 157 (22) [M-88] ^{**} , 131 (18) [M-114] ^{**}
18	259(71)	213 (100) [M-46] ^{**}	230 (11) [M-29] ⁺ , 186 (98) [M-73] ⁺ , 131 (52) [M-207] ^{**}
19	263(25)	204 (100) [M-59] ⁺	234 (33) [M-29] ⁺ , 232 (23) [M-31] ⁺ , 149 (80) [M-114] ^{**} , 122 (50) [M-141] ⁺
20	277(71)	204 (100) [M-59] ⁺	248 (82) [M-29] ⁺ , 231 (51) [M-46] ^{**} , 175 (18) [M-102] ^{**} , 149 (34) [M-128] ^{**}
21	290(24)	231 (20) [M-59] ^{**}	258 (19) [M-32] ⁺ , 203 (11) [M-87] ^{**} , 176 (17) [M-114] ⁺ , 121 (11) [M-169] ^{**}
22	304(61)	231 (54) [M-73] ^{**}	275 (51) [M-29] ^{**} , 259 (34) [M-45] ^{**}
23	259(52)	200 (62) [M-59] ⁺	244 (11) [M-15] ⁺ , 168 (28) [M-91] ⁺ , 145 (37) [M-114] ^{**} , 115 (39) [M-144] ^{**} , 43 (100) [M-216] ^{**}
24	273(74)	200 (100) [M-73] ⁺	258 (9) [M-15] ⁺ , 244 (50) [M-29] ⁺ , 227 (61) [M-46] ^{**} , 212 (79) [M-61] ⁺ , 145 (26) [M-128] ^{**} , 115 (13) [M-158] ^{**}
25	275(83)	216 (100) [M-59] ⁺	260 (9) [M-15] ⁺ , 243 (48) [M-32] ^{**} , 161 (38) [M-114] ^{**} , 121(13) [M-154] ^{**} , 43 (85) [M-232] ^{**}
26	289(79)	216 (100) [M-73] ⁺	260 (46) [M-29] ⁺ , 243 (62) [M-46] ^{**} , 187 (16) [M-102] ^{**} , 161 (23) [M-128] ^{**}

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resonancia Magnética Nuclear. Para confirmar las asignaciones estructurales propuestas también se determinaron los respectivos espectros de RMN ^1H y ^{13}C para **17-26**. Al respecto y en lo general los espectros de ^1H de **17-26** exhiben protones que se encuentran en C-3, observándose la señal doble de dobles con un desplazamiento químico de 4.4-4.7 ppm que correspondería a H enlazado a C-4. Es importante señalar que la señal correspondiente al protón en C-4 aparece generalmente como un doblete debido a un acoplamiento pequeño con uno de los protones C-3a, b ($J_{3b, 4} = 1.9$ Hz y $J_{3a, 4} = 8.3$ Hz). En este sentido, las señales de los protones en C-3 corresponden a un doble de doble (dd) en 2.8-3.2 ppm. Con respecto a los espectros de ^{13}C de los compuestos **17-26**, mostraron señales para los carbonos olefínicos entre 104 y 148 ppm, que se asignan a los carbonos 5 y 6 respectivamente. Otras señales características fueron observados a $\delta = 169$ y $\delta = 166$ que corresponden a C-2 y C-8, respectivamente. Todos los datos mencionados en párrafos anteriores, se encuentran resumidos en las Tablas 23 y 24.

Tabla 23. Datos de Resonancia Magnética Nuclear ^1H para **17-26**

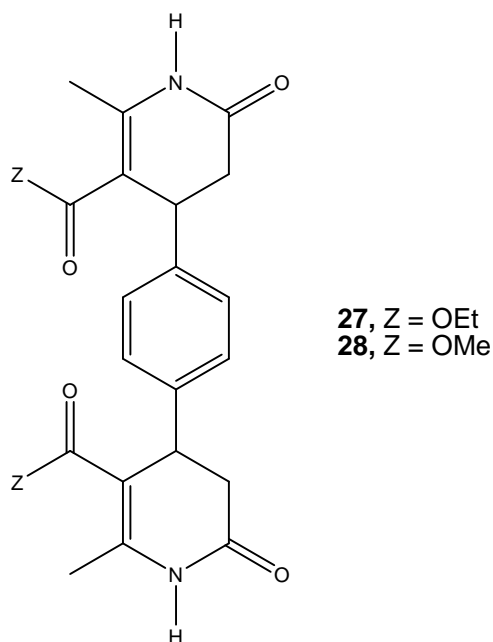
Compuesto	Asignaciones: δ ppm								
	Ar	H1	H3	H4	H7	H9	H10	H16	H17
17	7.22	9.93	2.94	4.28	2.33	3.54	-	-	-
18	7.22	9.90	2.95	4.13	2.32	3.49	1.09	-	-
19	7.19	9.96	2.93	4.73	2.33	4.09	-	-	-
20	7.14	9.94	2.91	4.12	2.32	4.01	1.09	-	-
21	7.41	10.09	3.03	4.52	2.35	3.75	-	-	-
	8.16								
22	7.43	10.04	3.02	4.27	2.35	3.97	1.18	-	-
	8.13								
23	7.03	9.95	2.95	4.31	2.34	3.50	-	2.36	-
24	7.04	9.94	2.94	4.32	2.34	3.93	1.04	-	2.36
25	6.84	9.87	2.89	4.07	2.30	3.99	-	3.70	-
	7.05								
26	6.80	9.79	2.85	4.59	2.27	4.47	1.07	-	3.79
	7.01								

Tabla 24. Datos de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C para **17-26**. Desplazamiento químico (δ) en ppm

Compuesto	Asignaciones: δ ppm															
	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17
17	170.4	37.9	31.4	105.1	149.3	18.9	167.6	51.8	143.2	127.2	129.3	126.0	129.3	127.2	-	-
18	169.3	38.6	36.0	104.5	148.3	15.8	166.2	60.2	140.8	141.2	128.7	129.3	127.2	129.3	128.7	-
19	169.7	38.3	36.6	106.6	148.8	18.9	166.9	52.2	138.5	128.4	115.1	164.8	115.1	128.4	-	-
20	169.6	38.3	36.7	104.9	148.3	18.3	166.4	29.5	141.1	115.3	128.4	138.9	128.5	115.3	164.4	-
21	169.6	38.1	37.1	106.0	150.3	18.7	166.9	61.1	150.4	144.9	140.8	135.1	136.2	136.8	128.9	-
22	169.9	38.9	38.2	104.5	151.7	18.9	166.9	59.4	140.0	140.7	134.8	130.7	126.2	125.1	126.5	18.2
23	169.5	36.9	33.9	104.8	158.9	18.3	166.9	61.1	150.4	144.9	140.8	135.1	136.2	136.6	128.9	-
24	169.4	38.2	33.8	104.2	148.5	18.2	166.4	60.1	140.8	149.8	129.0	124.3	147.1	124.3	129.0	-
25	169.8	38.2	36.5	106.3	148.0	18.4	166.7	53.0	134.6	127.7	114.0	158.0	114.0	127.7	155.0	-
26	169.8	38.3	36.5	105.3	147.9	18.4	166.7	59.4	140.2	234.5	127.7	114.0	158.0	114.0	127.7	55.0

Formación de ésters bis-Meldrum 27-28.

Acto seguido a la obtención de **17-26**, también con un acercamiento verde, se procedió a la producción de dos estructuras de tipo *bis-Meldrum* **27-28**, empleando *para*-dialdehído y acetoacetato de etilo y metilo, lo cual se realizó con la misma metodología empleada para formar **17-26**, salvo la proporción de los reactivos, la cual consistió en una mezcla de tereftaldehído, acetoacetato de etilo y metilo, ácido de Meldrum (1:2:2) en un exceso de acetato de amonio. Los productos correspondientes se purificaron mediante cromatografía en capa preparativa. Tabla 25. Es importante resaltar que estas dos moléculas no se encuentran descritas en la literatura.

**Caracterización de moléculas bis-Meldrum**

Propiedades físicas. Con respecto a la caracterización física de estas moléculas, los puntos de fusión y rendimientos de reacción para **27-28**, ver Tabla 25.

Tabla 25. Estado físico y rendimiento para **27-28**

Compuesto	Estado físico	Rendimiento (%)
27	Aceite	59
28	Aceite	65

Las moléculas **27** y **28** exhibieron solubilidad en etanol, acetona y DMSO. Para la caracterización de estas nuevas moléculas, se emplearon principalmente las técnicas espectroscópicas: espectroscopia de masas y resonancia magnética nuclear.

Espectrometría de masas. Los datos del estudio de espectrometría de masas para los productos **27-28**, adquiridos mediante impacto electrónico se encuentran compilados en la Tabla 26, donde se resalta la presencia de los fragmentos m/z 440 y 412, asignados a los iones moleculares esperados, en complemento de pérdidas consistentes y congruentes con los productos esperados, tales como $[M-Z]^+$, $[M-Z-CO]^+$, $[ZCOC_{12}H_{11}NO]^+$ y $[ZCOC_6H_7NO]^+$; asimismo, se presentan los datos de alta resolución correspondientes a los iones moleculares, mediante los cuales también se adquirió la información correspondiente a la respectiva composición elemental.

Tabla 26. Algunos fragmentos obtenidos mediante EM-IE para **27-28**

Compuesto	M^{+} m/z (%ar)	Otros fragmentos m/z (%ar) [asignación]
27	440(5)	
	440.1941 ^a	394(15)[$M-Z$] ⁺ , 367(20)[$M-Z-CO$] ⁺ , 252(30)
	440.1947 ^b	[$ZCOC_{12}H_{11}NO$] ⁺ , 182(15) [$ZCOC_6H_7NO$] ⁺
	$C_{24}H_{28}N_2O_6$ [*]	
28	412(0)	
	412.1628 ^a	381(5) [$M-31$] ⁺ ; 354(7) [$M-61$] ⁺ ; 245(20) [$C_{14}H_{15}O_3N$] ⁺ ;
	412.1634 ^b	169(15)[$C_8H_{10}O_2N$] ⁺ .
	$C_{22}H_{24}N_2O_6$ [*]	

^aDato de alta resolución observado; ^b Dato de alta resolución estimado; * Composición elemental

Resonancia Magnética Nuclear. Para confirmar las asignaciones estructurales propuestas para **27-28**, se procedió a un estudio de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN ^1H de **27** se observa un señal simple en 9.84 ppm asignada al protón NH; mientras que para **28** se desplazó hasta 9.97. La presencia de protones en **k**, que pudo ser confirmada mediante un desplazamiento químico en 3.90-4.40 ppm correspondiente a H enlazado en la posición **c**, así como señales correspondientes a los protones aromáticos en 6.9-7.41 ppm para ambas estructuras, obteniéndose información que se considera un adecuado complemento para la determinación de las estructuras en análisis. Con respecto a ^{13}C , los espectros exhibieron señales para los carbonos olefínicos entre 104 y 148 ppm, que se asignan a los carbonos **d** y **e** respectivamente. Otras señales características fueron observados a $\delta = 169$ y $\delta = 166$ que corresponden a **f** y **g** respectivamente (Esquema 55). Todos los datos mencionados en párrafos anteriores, se encuentran resumidos en las Tablas 27 y 28.

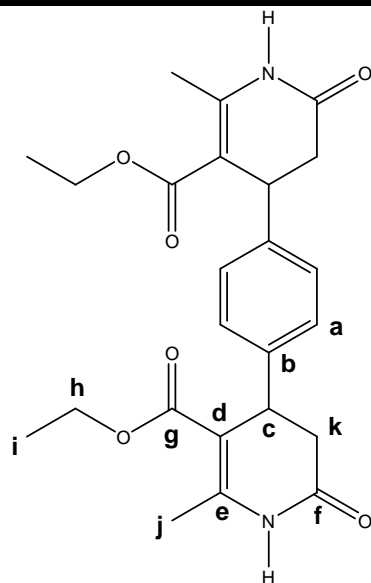
Por otro lado, en el Esquema 56 se muestra el espectro bidimensional DEPT para **27**, el cual reconoce las señales de tipo C-H asignadas a **c** (36.86-36.95 ppm) y para **a** y **b** (120-130 ppm), los carbonos metilénicos **k** (en aproximadamente 40 ppm) y **h** muy cerca de 40 ppm; así como las señales de CH_3 , encontrándose dos señales para este tipo de carbono entre 15 a 20 ppm. Todos los valores resultaron congruentes con el experimento DEPT realizado a la molécula **27**.

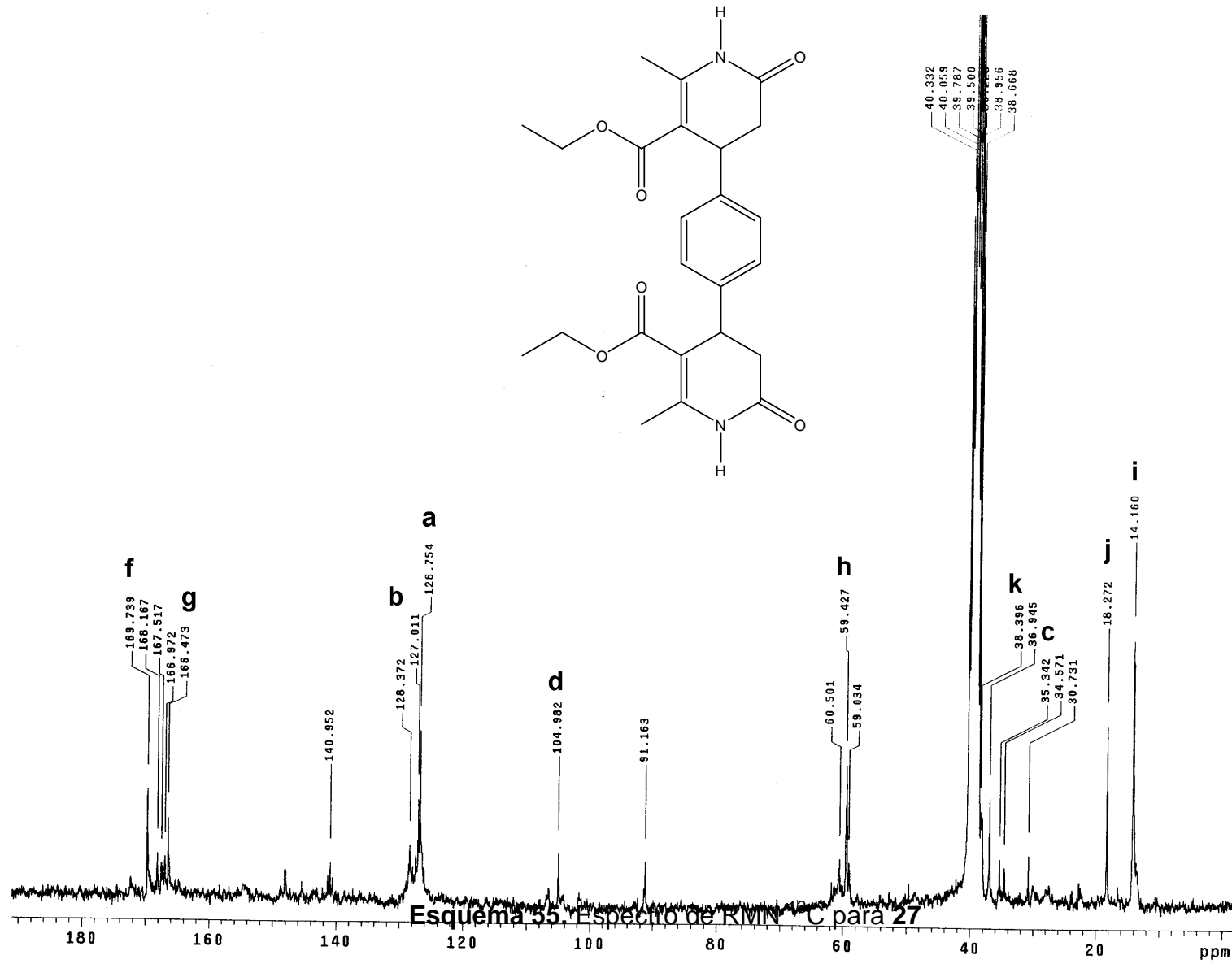
Tabla 27. Datos de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C para **27-28**. Desplazamiento químico (δ) en ppm

Compuesto	Asignaciones: δ ppm										
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
27	126.75	127.01	36.95	104.98	148.03	169.74	166.47	59.43	14.16	18.27	38.39
28	125.95	126.81	36.86	104.38	148.00	168.53	165.97	58.92	13.98	17.96	37.99

Tabla 28. Datos de Resonancia Magnética Nuclear ^1H para **27-28**. Desplazamiento químico (δ) en ppm

Compuesto	Asignaciones: δ ppm									
	a	b	c	d	e	h	i	j	k	NH
27	126.75		91.16			59.43	14.16	18.27	38.39	
28	125.95		90.86				13.98	17.96	37.99	

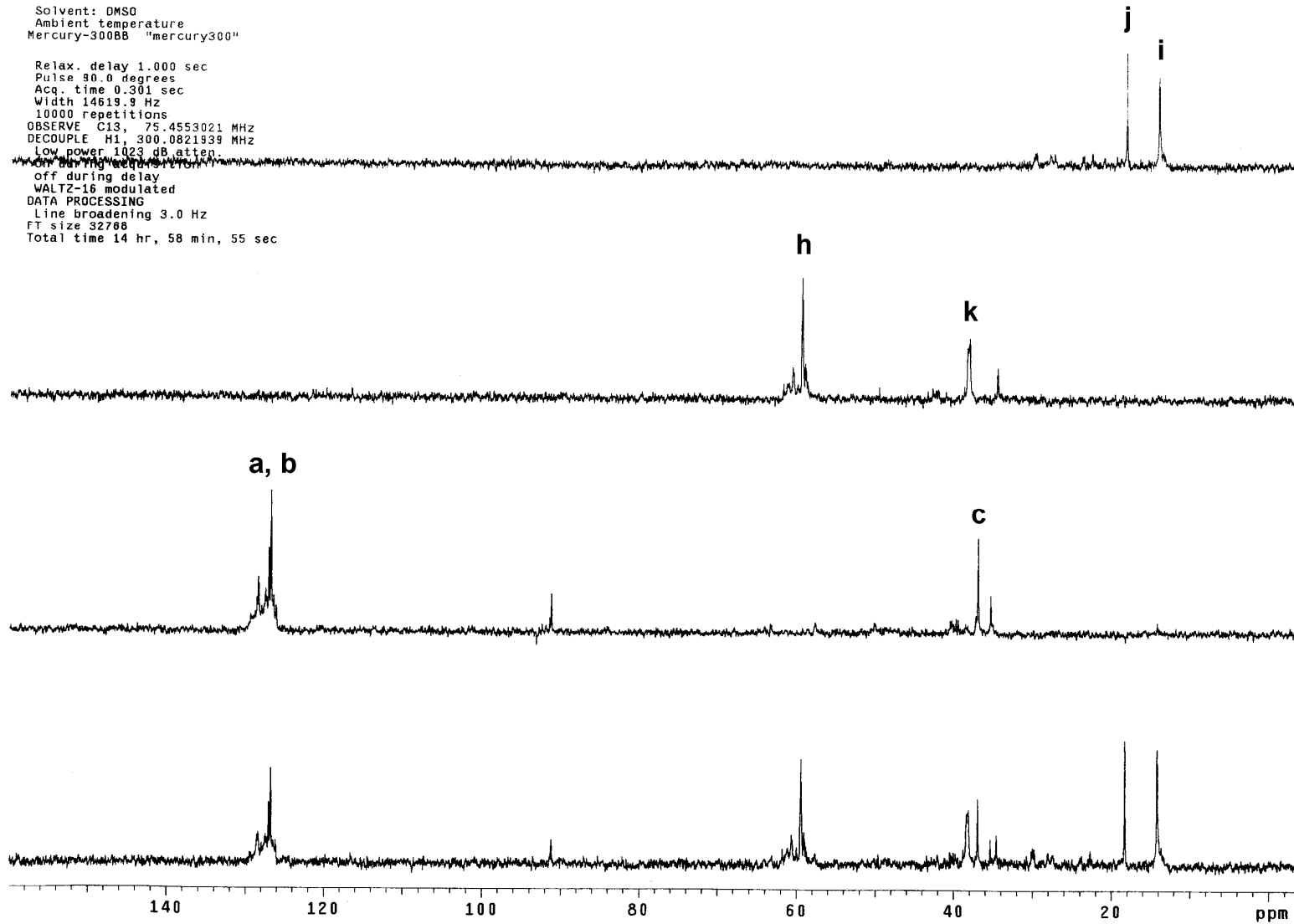




7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dr. Ren-011
Muestra bpm-e 3
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 14619.9 Hz
10000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4553021 MHz
DECOUPLE H1, 300.0821939 MHz
Low power 1023 dB atten.
Off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 32768
Total time 14 hr, 58 min, 55 sec



Esquema 56. Espectro DEPT para 27

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8. CONCLUSIONES

En lo general en esta tesis se evaluaron nuevas metodologías para la obtención de tres series de compuestos heterocíclicos de interés farmacológico, incidiendo en algunos de los Principios de la Química Verde: *bis*-Biginelli, Biginelli-Hantzsch y *bis*-Meldrum. Al respecto, a continuación se presentan las conclusiones para cada clase de heterociclos. Asimismo, al final se concluye lo correspondiente a la Estancia de Investigación.

***bis*-Biginelli**

- Con respecto a la obtención de estos ésteres, cabe resaltar el gran acercamiento verde que se exhibe, debido a que se cumple con algunos de los principios de la Química Verde: fuentes alternas de activación (Principio 6), ausencia de disolvente (Principio 5) y por ende lo referente a los principios 1 (prevenir o minimizar residuos), 11 (analizar los procesos en tiempo real) y 12 (evitar el riesgo de accidentes químicos).
- En cuanto a su caracterización mediante espectrometría de masas, se pudieron encontrar los iones moleculares correspondientes a las cuatro moléculas de *bis*-Biginelli, m/z 442 y 414 para ambos regioisómeros (*para* y *meta* respectivamente).
- Así mismo, mediante un estudio de espectrometría de masas de alta resolución y CID/linked scans, se estableció y validó el patrón de fragmentación para esta serie de moléculas.
- La caracterización de las moléculas mediante RMN/CPMAS se realizó de manera satisfactoria, complementando la caracterización de los productos *bis*-Biginelli.
- A manera de completar la caracterización de los productos obtenidos en este apartado, y para explicar los altos puntos de fusión exhibidos, se

llevaron a cabo estudios de análisis térmico, con los cuales se detectó el amorfismo de las estructuras, lo cual ya se había observado por difracción de rayos-X, por TGA y mediante DSC se confirmó la temperatura a la cual los compuestos mostraban descomposición.

- Al evaluar los compuestos aquí estudiados en un ensayo de aorta aislada de rata para ver su posible actividad vasodilatadora, se encontró que **1**, **3**, **4** exhibieron dicha actividad en menor potencia que la Nifedipina, empleada como referencia, y que el compuesto **2** no mostró dicho efecto.
- Además, para entender el resultado de la evaluación farmacológica, se obtuvieron parámetros electrónicos mediante química computacional, particularmente la energía de ionización (I) que representa el comportamiento de una estructura en forma catiónica, y si existe el receptor en forma aniónica, entonces se presentará el efecto a evaluar. Así **1** mostró el menor valor de I y **2** el mayor valor numérico de I, lo cual explicó que uno mostró efecto y el otro no respectivamente.

Biginelli-Hantzsch

- Para la obtención de las moléculas híbridas Biginelli-Hantzsch se realizó una revisión en la literatura de las mismas, encontrándose que sobre este tipo de compuestos aún no hay nada reportado en la literatura. En primera instancia se obtuvieron los respectivos *mono*-Biginelli, los cuales fueron caracterizados mediante EM y RMN.
- Para dicha obtención, y que constituye la primera etapa de obtención de las nuevas moléculas híbridas, se incidió principalmente en el principio 5 (menor uso de sustancias auxiliares); ya que dicho proceso se llevó en ausencia de disolvente y a presión y temperatura ambientes. Haciendo de este proceso, un proceso con buen acercamiento verde.

- La caracterización de las moléculas de tipo Biginelli-Hantzsch, se realizó con EM (impacto electrónico y bombardeo con átomos rápidos), en donde no se observaron los iones moleculares correspondientes, sin embargo se aprecian los fragmentos característicos propios de la estructura.
- Para validar el estudio de los ésteres híbridos-objetivo, se realizaron los correspondientes análisis elementales.
- Debido a la insolubilidad mostrada a la mayoría de los disolventes orgánicos, se complementó de manera satisfactoria un estudio RMN/CPMAS a las moléculas Biginelli-Hantzsch, observándose desplazamientos acordes a las estructuras propuestas.
- Al realizar el ensayo correspondiente al efecto vasodilatador, únicamente los compuestos **11** y **12** mostraron dicho efecto.

Meldrum

- Del procedimiento experimental realizado entre el ácido de Meldrum y los aldehídos *mono* sustituidos, acetoacetato de etilo o metilo y acetato de amonio, se obtuvieron las 3,4-DHP'd correspondientes.
- Con respecto al punto anterior, una parte considerable de la experimentación se realizó dentro del contexto de la Química Verde; tal es el caso de llevar el proceso en ausencia de disolvente, así como el empleo de irradiación infrarroja como fuente de activación.
- Este procedimiento generó algunas moléculas ya obtenidas anteriormente, así como algunas moléculas nuevas, las cuales fueron caracterizadas con los datos correspondientes de RMN¹H, RMN¹³C

bis-Meldrum

- Dado los resultados anteriormente mencionados, se obtuvieron dos moléculas nuevas denominadas *bis-Meldrum*. Para dicha obtención se incidió en los principios 5 (menor uso de sustancias auxiliares) y 6 (fuentes alternas de activación) de la filosofía de la Química Verde, principalmente. Haciendo por lo tanto una metodología novedosa y eco-amigable para la obtención de dichas estructuras.
- Con respecto a este nuevo tipo de moléculas, su caracterización mediante espectrometría de masas, mostró el ion molecular correspondiente, así como fragmentos característicos para la estructura propuesta.
- La caracterización de **27-28**, se complementó con RMN de ^{13}C , en donde destacan las señales en 91.16 ppm correspondientes a un C terciario (metino) propuesto en la estructura, y el δ 38.39 ppm asignado para un $-\text{CH}_2$ (metileno). Dichas asignaciones se pudieron constatar con el experimento de DEPT de resonancia magnética nuclear.

Estancia de Investigación en la Universidad de Castilla-La Mancha

- Participación dentro de un proyecto de investigación en el grupo de “Microondas en síntesis orgánica y química verde” bajo la dirección de la Dra Ana Sánchez-Migallón y el Dr. Antonio de la Hoz Ayuso.
- Se obtuvieron cinco moléculas de *bis*-triazinas empleando como fuente de activación a las microondas, así como bajo el contexto de la Química Verde.
- La obtención y caracterización de las moléculas se realizó durante el periodo de la estancia.

8. CONCLUSIONES

- Participación satisfactoria en el Programa de doctorado de Química Sostenible, celebrado en Almagro (Ciudad Real, España) recibiendo los siguientes cursos: Conceptos básicos en Química Sostenible, Fluidos supercríticos y Reacciones sin disolvente, aplicaciones de la radiación de microondas en Química Sostenible.

Finalmente, dentro del desarrollo experimental se abordaron puntos muy importantes dentro del contexto de la Química Verde, como es el no empleo de sustancias auxiliares (ausencia de disolvente) y el empleo de fuentes alternas de activación, como fue el empleo de la irradiación infrarroja. En este sentido cabe destacar que, al llevar a cabo algunas reacciones a presión y temperatura ambiente, se hace incidencia en el nulo impacto ambiental al no emplear ningún tipo de activación. Con respecto a la irradiación infrarroja empleada para el resto de los experimentos, si bien se consume corriente eléctrica, el tiempo de consumo es menor y por lo tanto el impacto disminuye.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos de estas metodologías, se sugiere llevar a cabo estudios de química computacional complementarios, para explicar el comportamiento vasodilatador de las moléculas **11** y **12**.

Así mismo, realizar un estudio computacional a los compuestos *bis*-Meldrum.

Efectuar un ensayo de evaluación farmacológica para los productos **27** y **28**, y los correspondientes *mono*-Meldrum.

Además, las nuevas metodologías aquí propuestas pueden llegar a ser empleadas para la síntesis de moléculas híbridas: Biginelli-Meldrum, y Hantzsch-Meldrum; lo anterior con la finalidad de generar nuevas moléculas con posible actividad vasodilatadora.

9. APÉNDICE

Estancia de Investigación en la Universidad de Castilla-La Mancha.

Antecedentes

La 1,3,5-triazina y sus derivados, presentan un gran abanico de aplicaciones en química médica¹⁵² y catálisis,¹⁵³ resaltando su carácter herbicida¹⁵⁴ y como sustratos en la síntesis de polímeros.¹⁵⁵

Este sistema heterocíclico es muy versátil debido a la reactividad de sus enlaces covalentes así como desde el punto de vista supramolecular, por la formación de interacciones no covalentes, tales como enlaces de hidrógeno¹⁵⁶ e interacciones de apilamiento π .¹⁵⁷ A continuación se presentan algunas de las distintas posibilidades que este sintón heterocíclico ofrece en síntesis covalente y no covalente.

Versatilidad covalente

Una gran cantidad de derivados de triazina pueden ser preparados a partir del cloruro de cianurilo,¹⁵⁸ un reactivo comercialmente disponible para la síntesis directa de moléculas altamente estructuradas.

De hecho, cada átomo de cloro del anillo de la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, puede ser sustituido por muy variados nucleófilos (Esquema 19). La primera sustitución es exotérmica y por eso, la sustitución debe de ser llevada a cabo a 0 °C. La segunda sustitución de un átomo de cloro se puede conseguir a temperatura ambiente y, finalmente, a reflujo del disolvente adecuado, la tercera posición puede ser funcionalizada.

¹⁵² Ronchi, S., Prosperi, D., Compostell, F., Panza, L. *Synlett*, (2004) 1007.

¹⁵³ Hu, X. P., Chen, H. L., Zheng, Z. *Adv. Synth. Catal.* (2005) **347** 541.

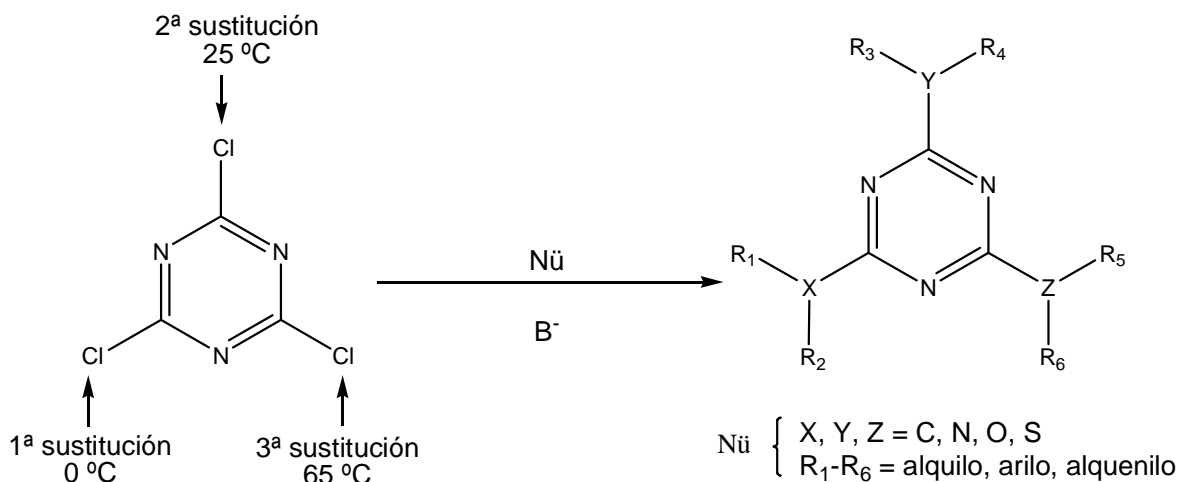
¹⁵⁴ Oliva, J. M., Asean, E. M. D. G., Burrows, H. D., Coimbra, R., De Melo, J. S.S., Canle, M. L., Fernández, M. I., Santaballa, J. A., Serrano-Andrés, L. *Chem. Phys. Chem.* (2005) **6** 306.

¹⁵⁵ Pedroso, L. M., Castro, M. M. C. A., Simoes, P., Portugal, A. *Polymer*. (2005) **46** 1766.

¹⁵⁶ Zerkowski, J. A., Seto, C. T., Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* (1992) **114** 5473.

¹⁵⁷ Abrahams, B. F., Batten, S. R., Hamit, H., Hoskins, B. F., Robson, R. *Chem. Commun.* (1996) 1313.

¹⁵⁸ Carofiglio, T., Varotto, A., Tonellato, U. *J. Org. Chem.* (2004) **69** 8121.



Esquema 19. Preparación de derivados polifuncionales de triazina

Como se puede observar, controlando cuidadosamente la temperatura, diversos derivados de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, pueden sintetizarse selectivamente, mediante la adición secuencial de varias clases de nucleófilos, tales como aminas, alcoholes, tioles y reactivos de Grignard.

Hasta tres sustituyentes diferentes pueden introducirse en el anillo y por tanto, dando lugar a ligandos y materiales polifuncionales y a interesantes estructuras moleculares orgánicas basados en el anillo de triazina.

Por otra parte, también es posible la formación directa del anillo aromático siendo un método sencillo y eficiente para la preparación de triazinas simétricas sustituidas en posiciones 2, 4 y 6.¹⁵⁹ En la literatura se han descrito numerosos métodos de trimerización de nitrilos para la formación de triazinas, pero también por trimerización de urea, guanidina o por reacción de nitrilos con *N*-cianoguanidina.

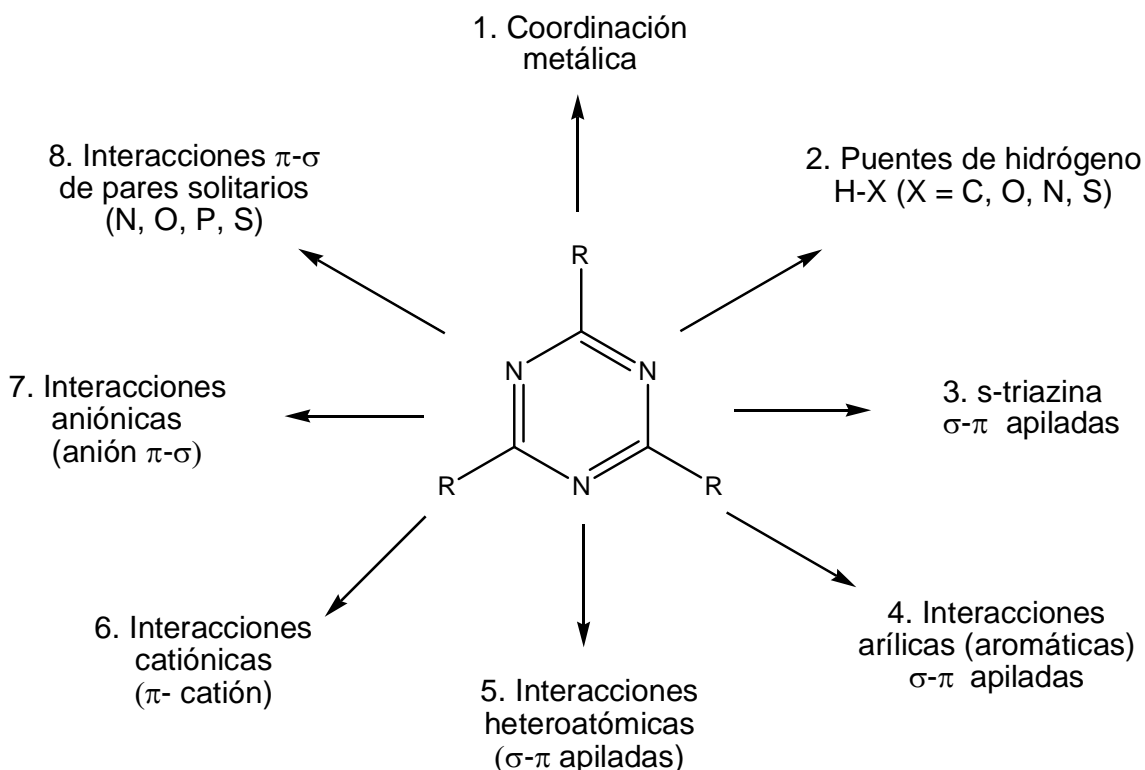
Versatilidad no covalente

Además de la versatilidad sintética covalente que previamente se ha mencionado, el anillo de triazina presenta un gran potencial para la formación de interacciones no covalentes, las cuales incluyen tanto los pares de

¹⁵⁹ Katrizky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. J. Boulton, Ed.; Pergamon, New York, 1996, Vol. 6, Capítulo 6.12

electrones de los átomos de nitrógeno, de gran utilidad en química de la coordinación y actuando como dadores de la formación de enlaces de hidrógeno, como los electrones π -heteroatómicos, importantes protagonistas en interacciones π - π stacking y π -catión.

También hay que tener en cuenta, el esqueleto σ , que puede dar lugar a interacciones σ -anión. (Esquema 20)



Esquema 20. Interacciones supramoleculares del anillo de triazina incluyendo: los pares libres de los átomos de nitrógeno (1-2), electrones π -heteroatómicos (3-6) y el esqueleto σ (3-5 y 7-8).

Por la importancia que representan, a continuación se discuten algunas de esas interacciones considerando los elementos estructurales del anillo de triazina que participan en ellas.

Pares solitarios en los átomos de nitrógeno

El anillo de 1,3,5-triazina, comportándose como un ligante heteroatómico con estructura electrónica deslocalizada, se espera que actúe como dador σ y como aceptor π .

La estabilidad de los complejos de coordinación con metales de transición, parte de la posibilidad de la triazina de formar enlaces π por solapamiento de los orbitales d llenos del metal, con los orbitales π^* vacíos del anillo.

Estos pares libres, también pueden ser capaces de formar enlaces de hidrógeno y hasta el momento se han descrito en la literatura ejemplos donde los nitrógenos del anillo de triazina actúan como aceptores de hidrógenos.¹⁶⁰

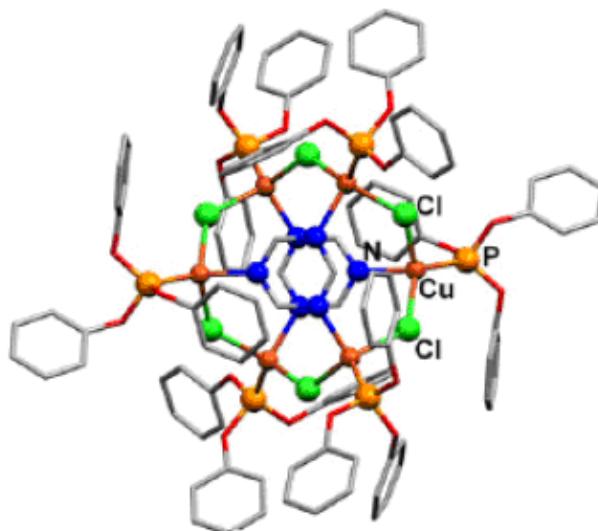
Coordinación con metales.

Los átomos de hidrógeno dadores del anillo de triazina han sido empleados para generar un gran número de complejos de coordinación. Uno de los ejemplos destacados en la literatura fue publicado por Rheingold *y col.*,¹⁶¹ en el cual se describe un complejo hexanuclear de cobre(I) a partir de un equivalente de CuCl, un equivalente de trifenilfosfina y 0.33 equivalentes de 1,3,5-triazina, que actúa como un ligante μ_3 .

El complejo consta de dos unidades de $\text{Cu}_3(\text{trz})$ que están punteadas por medio de seis aniones cloruro. En este complejo, los anillos de triazina están perfectamente apilados con los átomos de nitrógeno de un anillo enfrentados a los átomos de carbono de otro anillo (Esquema 21).

¹⁶⁰ Gamez, P., Reedijk, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2006) **1** 29.

¹⁶¹ Pike, R. D., Borne, B., D. Maeyer, J. T., Rheingold, A. L. *Inorg. Chem.* (2002) **41** 631.



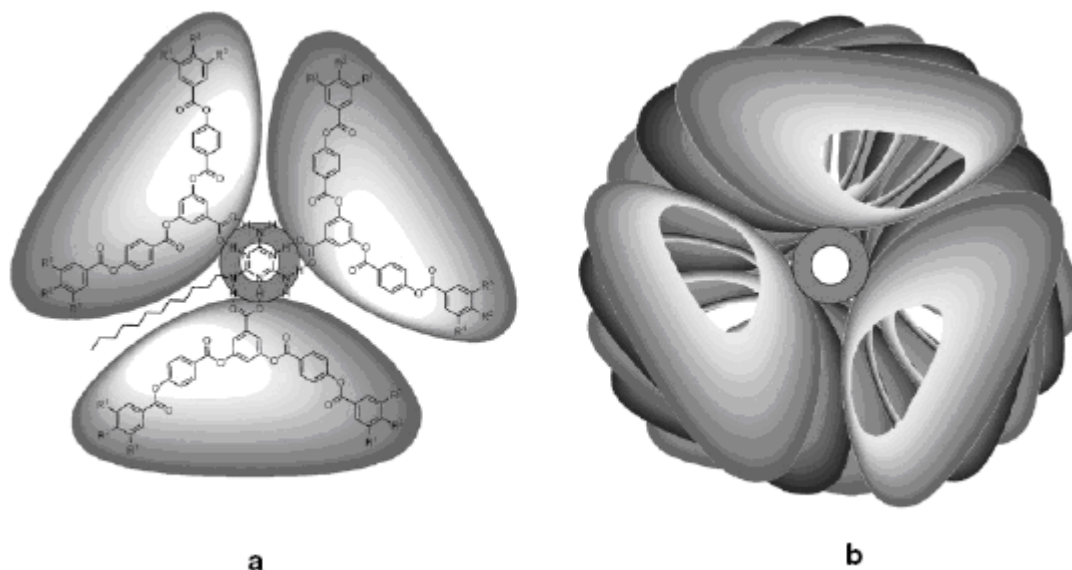
Esquema 21. Estructura molecular de $[(\text{CuCl})_6(\text{P}(\text{OPh}_3)_6(\text{Trz})_2]$

Puentes de hidrógeno

La comunidad científica ha empleado exitosamente en múltiples ocasiones la capacidad formadora de puentes de hidrógeno del anillo de 1,3,5-triazina.

La estructura supramolecular de la melamina puede ser considerada como un sistema con tres unidades dador-aceptor-dador para generar materiales de tipo roseta. Además con los derivados de melamina, gracias a los agregados formados por enlaces de hidrógeno, se pueden obtener organizaciones helicoidales, como la obtenida por el grupo de Sierra y Serrano.¹⁶² Esquema 22 Las supramoléculas agregadas por puentes de hidrógeno, se apilan unas con otras a través de interacciones π -stacking, dando lugar a sobresalientes organizaciones columnares (Esquema 22b).

¹⁶² Barbera, J., Puig, L., Romero, P., Serrano, J. L., Sierra, T. *J. Am.- Chem. Soc.* (2006) **128** 4487.



Esquema 22. a) Representación esquemática del complejo tetramérico formado por enlaces de hidrógeno. **b)** Organización helicoidal columnar dentro de la mesofase.

El anillo heteroatómico: Interacciones catiónicas, aniónicas y con compuestos ricos en electrones del anillo de triazina.

La componente no electrostática de las interacciones π -catiónicas es, a veces, la componente mayoritaria responsable de la interacción y este es el caso del anillo de triazina, donde el efecto de polarizabilidad de la unidad heteroatómica es muy importante.

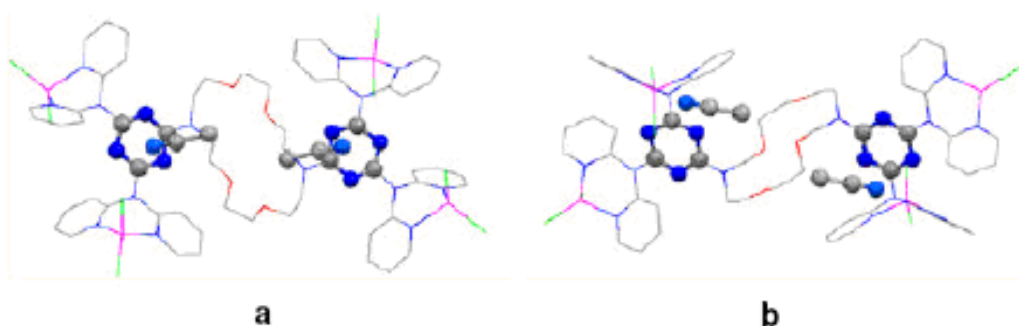
Para observar este efecto, hay que considerar el papel que juega el momento cuadrupolar de los anillos aromáticos. Un cuadrupolo puede ser visto como un número de dipolos alineados, de tal forma que ningún dipolo neto está presente (Figura). El anillo de benceno posee un gran momento cuadrupolar permanente ($Q_{zz} = -8.48 \text{ B}$; $1 \text{ B (buckingham)} = 3.336 \times 10^{-40} \text{ C}\cdot\text{m}^2$),¹⁶³ debido a esto, un ion puede experimentar una interacción favorable con las regiones apropiadas del cuadrupolo, al igual que podría ser atraído hacia el extremo apropiado de un dipolo.

Por otra parte, el anillo de triazina, también presenta un momento cuadrupolar permanente, pero de signo contrario al del benceno y con un valor mucho

¹⁶³ Demos, G. R., Ritchie, G. L. D. *J. Phys. Chem.* (1991) **95** 656.

menor ($Q_{zz} = +0.90 \text{ B}$).¹⁶⁴ Consecuentemente, se podría pensar que el anillo de triazina interacciona favorablemente con aniones. Sin embargo, los cálculos realizados hasta el momento, demuestran que la contribución electrostática a la energía total es modesta, como resultado del pequeño momento cuadrupolar del anillo heteroatómico. Por el contrario, el término de polarización domina la interacción y es el responsable del comportamiento inusual de la triazina, que es capaz de interactuar favorablemente con ambos, aniones y cationes.¹⁶⁵ El pequeño momento cuadrupolar del anillo de triazina parece ser el responsable de este doble comportamiento de enlace. De cualquier forma, en la literatura son muy escasos los ejemplos de interacciones π -catiónicas en anillos de triazina.

Los compuestos o átomos ricos en electrones, también pueden interactuar con la parte de deficiencia electrónica del anillo de triazina; al respecto, se han descrito interacciones entre el átomo de nitrógeno rico en electrones de moléculas de acetonitrilo y los fragmentos de triazina del ligante “oxodendtriz” (Esquema 23)¹⁶⁶



Esquema 23. Vistas en perspectiva **a)** y **b)** de los cristales en donde se pueden observar interacciones entre el anillo de triazina del ligando oxodendtriz y el nitrógeno rico en electrones de las moléculas de acetonitrilo. Los átomos de nitrógeno se presentan en azul, los de carbono en gris, los de oxígeno en rojo y Zn^{II} en morado.

¹⁶⁴ Doerksen, R. J., Tacar, A. J. *J. Phys. Chem.* (1999) **103** 10009.

¹⁶⁵ Garau, C., Frontera, A., Quinero, D., Ballester, P., Costa, A., Deya, P.M. *J. Phys. Chem.* (2004) **108** 9423.

¹⁶⁶ Mooiebroek, T. J., Teat, S. J., Massera, C., Gamez, P., Reedijk, J. *Cryst. Growth Des.* (2006) **6** 1569.

Interacciones (hetero) aromáticas del anillo de triazina.

Los anillos heterocíclicos de seis miembros que contienen nitrógeno son conocidos por ser deficientes en electrones, pudiendo incrementarse aún más esta deficiencia mediante coordinación a un metal o por la introducción de sustituyentes electroattractores. Estos *N*-heterociclos aromáticos son buenas moléculas anfitrionas y huésped para generar complejos aromáticos apilados y por supuesto, la unidad de triazina es el candidato por excelencia.

A pesar de que se han publicado importantes revisiones sobre reconocimiento molecular incluyendo anillos aromáticos en sistemas químicos y biológicos,¹⁶⁷ el anillo de triazina no aparece en algunos de ellos. Sin embargo, en el año 2005, Massera y Ugozzoli¹⁶⁸ propusieron el uso de interacciones intermoleculares teóricamente favorables entre anillos de benceno (base de Lewis) y la 1,3,5-triazina (ácido de Lewis) como una nueva aproximación para diseñar nuevos sistemas anfitrión-huésped. Se tuvieron en cuenta diferentes orientaciones y se calculó la energía de interacción de cada una de ellas, resultando la orientación paralela-desplazada la más favorable energéticamente.

Ese mismo año, Fujita y col.¹⁶⁹ publicaron una red de coordinación basada en interacciones entre anillos aromáticos y unidades de triazina, generando pilares en la estructura global, donde las unidades aromáticas están separadas 3.4 Å aproximadamente.

Con respecto a lo antes mencionado, es adecuado señalar que, en el grupo de investigación de Química Orgánica de la Universidad de Castilla-La Mancha, también se ha llevado a cabo la síntesis de oligómeros π -conjugados, basados en anillos de triazina e incorporando sustituyentes donadores. En dichas experimentaciones, se han introducido como dadores, anillos de pirazol,

¹⁶⁷ Meyer, E. A., Castellano, R. K., Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2003) **42** 1210.

¹⁶⁸ Ugozzoli, F., Massera, C. *Cryst. Eng. Commun.* (2005) **7** 121.

¹⁶⁹ Ohmori, O., Kawano, M., Fujita, M. *Cryst. Eng. Commun.* (2005) **7** 255.

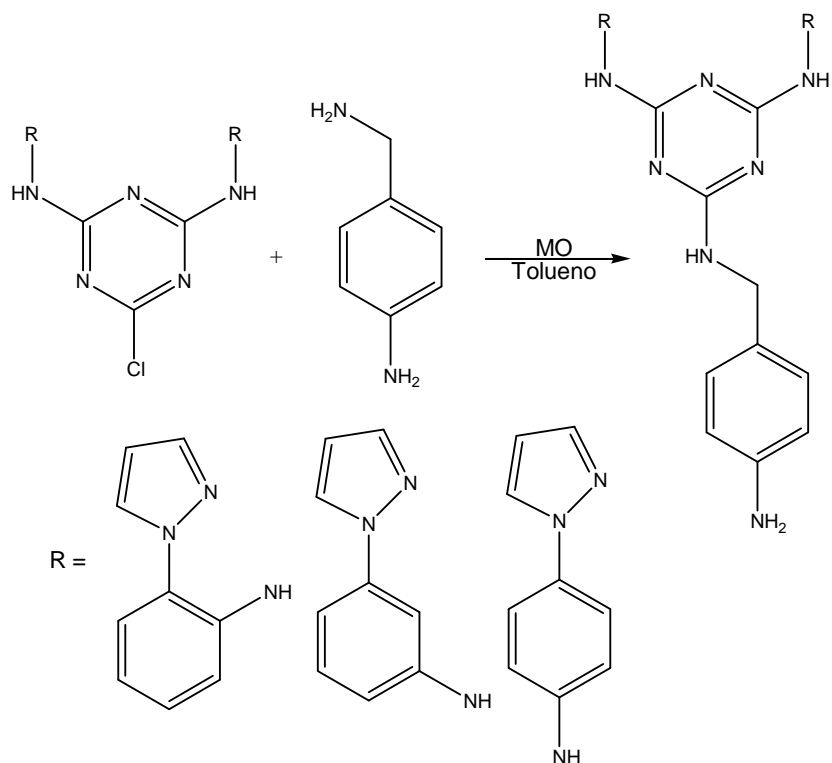
utilizando como puente espaciador la 4-aminobencilamina, para unir los fragmentos aceptor y dador.¹⁷⁰

Se utilizó la 4-aminobencilamina porque posee dos tipos distintos de amina, uno alifático (más nucleófilo) y uno aromático (menos nucleófilo). Como consecuencia, debería ser posible controlar la reacción y obtener selectivamente productos de mono- y di-sustitución.

Para conseguir esta serie de derivados, se desarrolló un método de síntesis aplicando radiación microondas como fuente de energía. Tan solo se utilizó un ml/meq de disolvente para la síntesis de estos derivados y los métodos de purificación fueron sencillos y limpios encuadrándose dentro de la Química Verde.

En este sentido se han llevado a cabo las reacciones de *mono*-sustitución (Esquema 24), donde se ha utilizado irradiación de microondas como medio de activación, usando tolueno como disolvente y dos equivalentes de 4-aminobencilamina, que actúa como nucleófilo y como base.

¹⁷⁰ M. Moral, A. Ruiz-Carretero, A. Díaz-Ortiz, I. López, A. Sánchez-Migallón, A. de la Hoz. Manuscrito en preparación.



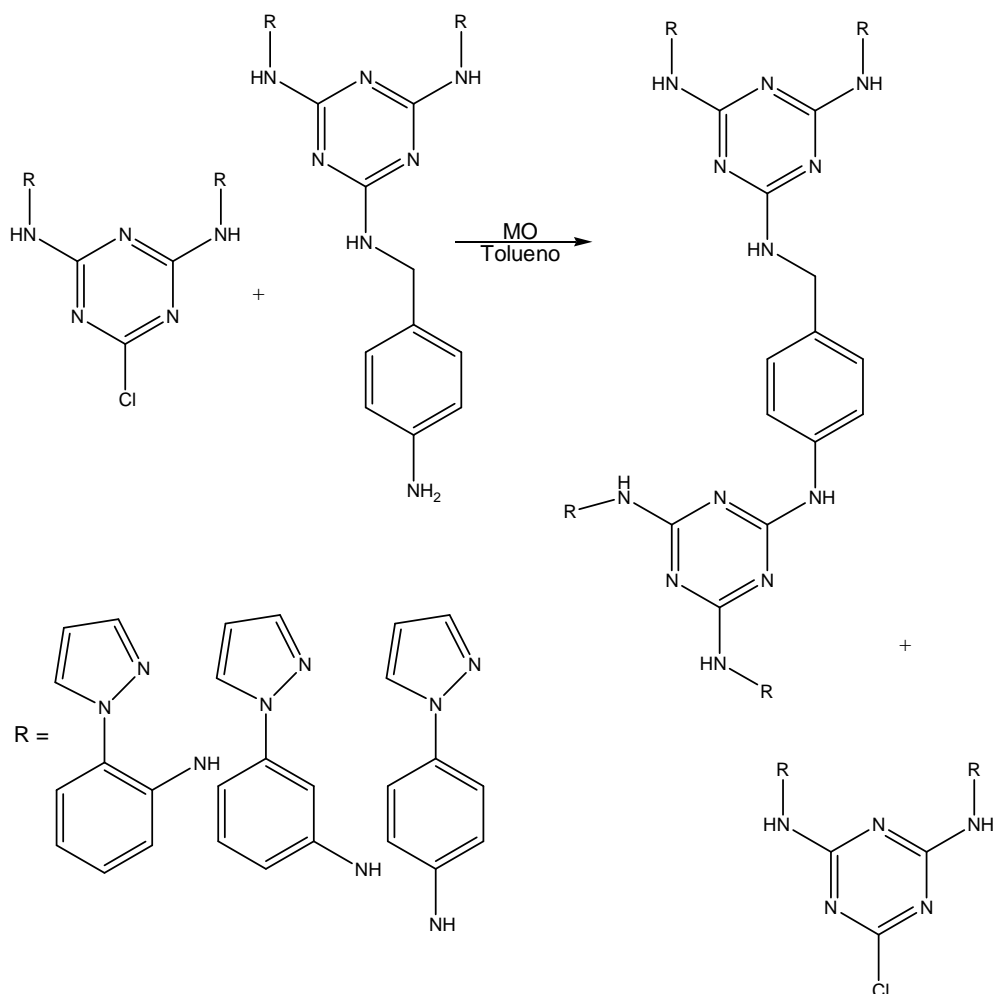
Esquema 24: Síntesis de 4-aminobencilaminotriazinas.

Se decidió utilizar una pequeña cantidad de tolueno (1 ml/mmol), disolvente transparente a la radiación, para intentar obtener una mezcla homogénea. Los rendimientos que se alcanzaron fueron óptimos (96-98 %).

Además, la purificación fue muy sencilla obteniéndose los productos puros, que precipitaron al añadir agua al crudo de reacción.

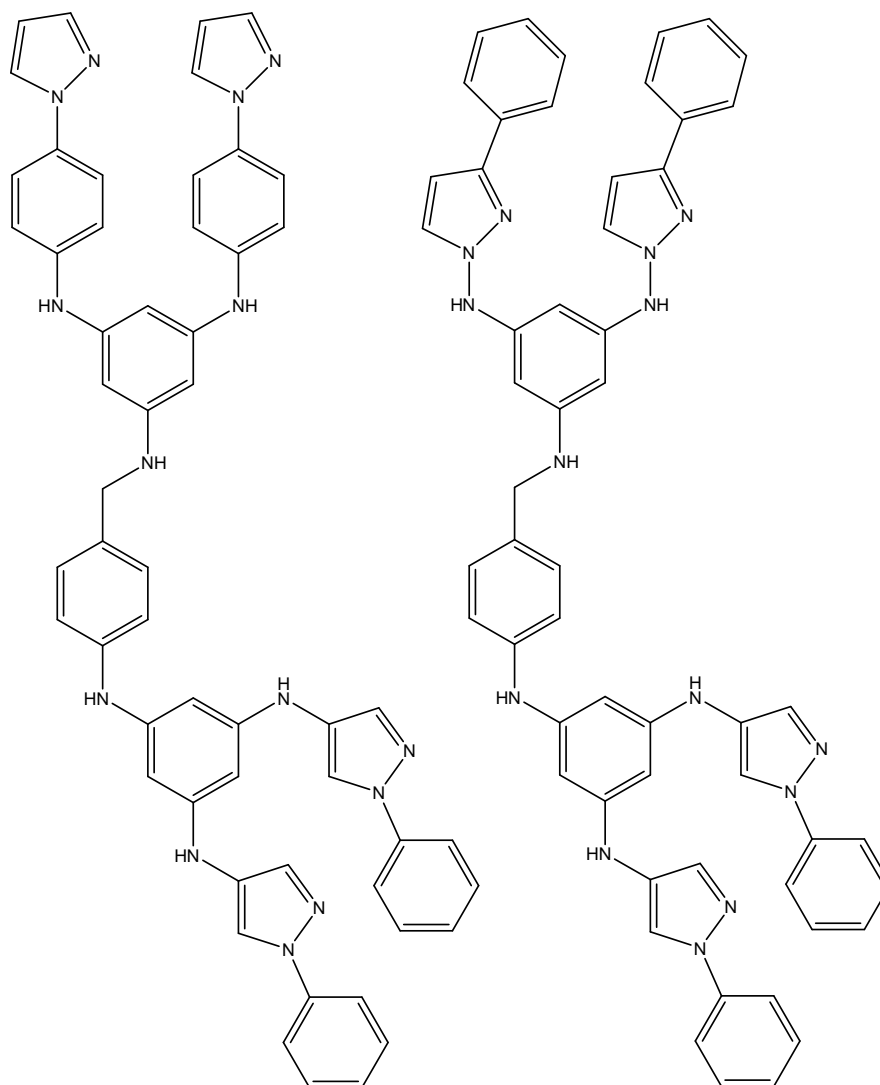
La sustitución en la amina aromática, para obtener derivados diméricos, requirió condiciones más enérgicas (Esquema 25).

Para obtener temperaturas más altas, se empleó un disolvente de mayor punto e ebullición, DMSO, en pequeñas cantidades (1 ml/mmol). Se añadió una amina impedida como diisopropiletamina (DiPEA) que actuase como base junto con un exceso de la clortriazina. Así se obtuvieron los sistemas de *bis*-triazina deseados, con rendimientos entre el 64 y el 86%, además de residuos de *mono*-triazinas disustituidas.



Esquema 25. Síntesis de *bis*-triazinas simétricamente sustituidas.

Este método sintético ofrece la ventaja de poder obtener además, *bis*-triazinas asimétricamente sustituidas (Esquema 26). Se aplicaron las mismas condiciones de reacción que en el caso de las triazinas simétricas y los rendimientos fueron del 98 y 92% para los dímeros asimétricos. Hay que remarcar, que en este caso, no se produjo la formación de la aminotriazina.



Esquema 26: Estructura de las *bis*-triazinas asimétricamente sustituidas.

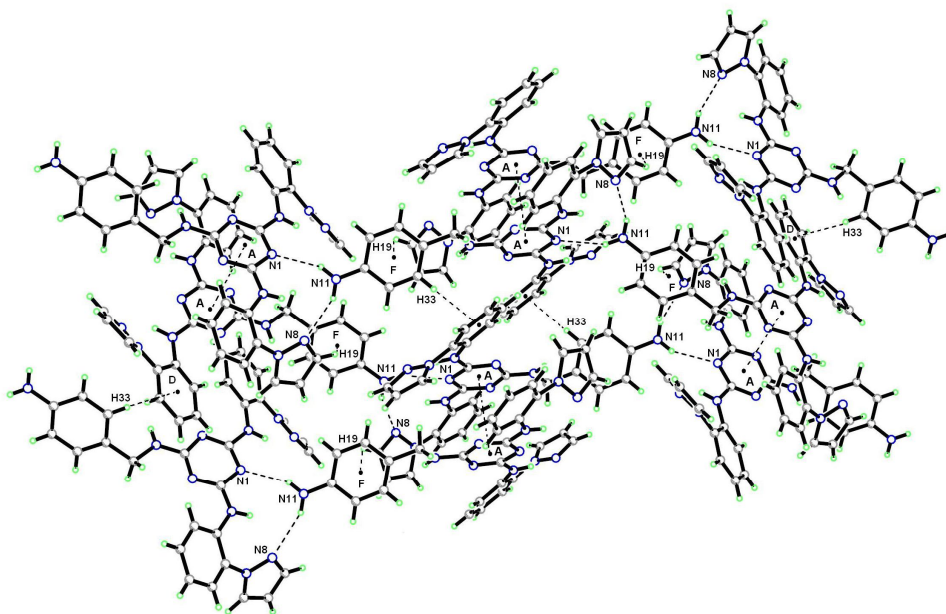
La obtención de cristales del compuesto 4-aminobencilaminotriazinas (amina aromática libre, pirazoles en *orto*), hizo posible el estudio de las interacciones débiles intermoleculares (Figura 27).

Se observaron puentes de hidrógeno intermoleculares entre uno de los nitrógenos del grupo pirazol y el hidrógeno del grupo amino situado entre la triazina y el anillo de benceno sustituido con pirazol.

Por otra parte, gracias a dos puentes de hidrógeno intermoleculares entre uno de los nitrógenos del grupo pirazol de una molécula y el hidrógeno de un grupo amino (situado entre la triazina y el benceno sustituido con pirazol) de otra molécula, se observó la formación de una cadena supramolecular, en la que se diferencian dos tipos de triazinas, con un ángulo diedro entre ellas de 84,53°. Por lo tanto, uno de los nitrógenos del grupo pirazol, presenta dos enlaces de

hidrógeno, uno es el previamente mencionado, enlace de hidrógeno intermolecular y el otro, el encargado de la formación de esta cadena.

Cada cadena supramolecular, es capaz de interactuar con dos cadenas poliméricas más a través de interacciones de apilamiento π - π débiles C-H... π . Este tipo de interacciones, siempre tiene lugar entre el mismo tipo de triazinas, estando situadas en planos paralelos.



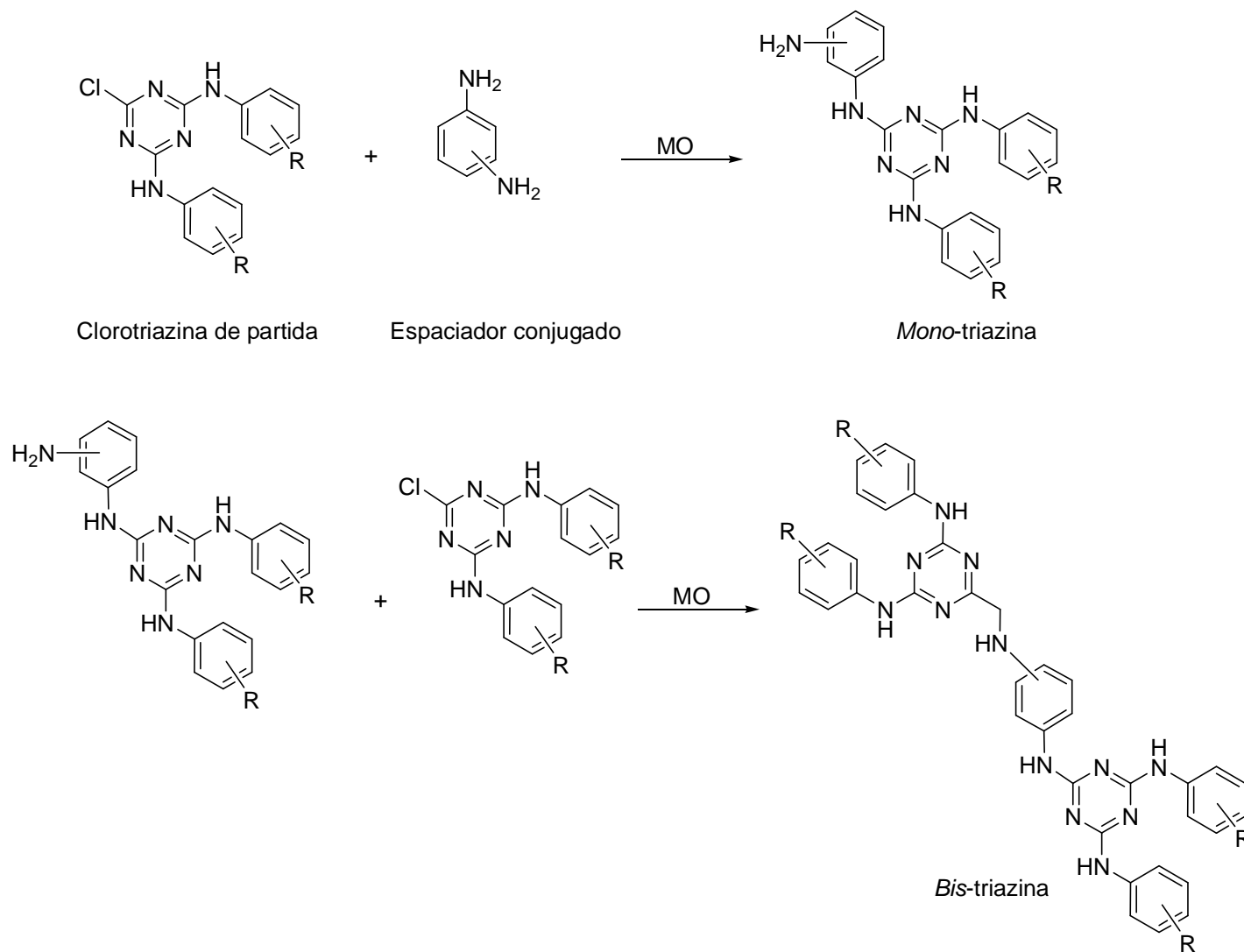
Esquema 27: Cadenas poliméricas donde se observan los dos tipos de triazinas, con ángulo de $84,53^\circ$ entre ellas. Se puede observar también, las interacciones entre cadenas supramoleculares, entre triazinas del mismo tipo en planos paralelos.

De esta forma, se han obtenido compuestos basados en el anillo de *s*-triazina muy interesantes, que podrían tener aplicaciones en la preparación de estructuras supramoleculares, a través de puentes de hidrógeno, interacciones de apilamiento π - π y coordinación con metales

Sin embargo, la ruptura de la conjugación entre las dos partes unidas a través de la 4-aminobencilamina, hizo que estos productos no presentasen propiedades fluorescentes. Por eso, se pensó en mejorar estas propiedades, sintetizando nuevos derivados de triazina con espaciadores de fenilendiaminotriazina.

Objetivo General

A raíz de presentarse la oportunidad de una estancia de investigación en el grupo de trabajo del Dr. Antonio de la Hoz Ayuso en la Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real España, bajo la dirección de la Dra. Ana Sánchez-Migallón y del Dr. de la Hoz, se estableció el objetivo de sintetizar monómeros y dímeros de diaminotriazina π -conjugados, combinando la presencia de partesceptoras (anillo de triazina) y partes dadoras (aminas), así como anillos heterocíclicos de pirazol según el Esquema 28, mediante acercamientos verdes (fuentes alternas de activación: irradiación microondas), contribuyendo de esta manera a la química de las 1,3,5-triazinas.



Esquema 28: Síntesis de *mono* y *bis*-triazinas. Los grupos –R, representan anillos de pirazol.

Para la síntesis se utilizaron condiciones de síntesis medioambientalmente benignas, radiación microondas como fuente de activación, eliminación o reducción de disolventes en la reacción y simplificación del método de purificación.

La introducción de grupos pirazolilo en las estructuras, ofrece novedades con respecto a los sistemas π -conjugados estudiados hasta el momento, ya que tanto el diseño de la síntesis como el empleo de estos heterociclos, no han sido descritos en la literatura.

Se pretendió además, llevar a cabo la sustitución del átomo de cloro del anillo de aminotriazina de partida, en tiempos cortos de reacción y condiciones suaves. Los métodos de síntesis descritos en la literatura, para la tercera sustitución de un átomo de cloro en el cloruro de cianurilo, requiere tiempos de reacción largos (superiores a 24 horas) y altas temperaturas.¹⁷¹ Sin embargo, se quiso demostrar que esta reacción ocurre de manera sencilla aplicando una cantidad mínima de disolvente y reduciendo el tiempo de reacción, de horas o incluso días, a minutos, demostrándose así, las numerosas ventajas que ofrece la radiación microondas, punto que incide en el protocolo de la Química Verde.

¹⁷¹ A. R. Katrizky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. A. J. Boulton. Ed.; Pergamon: New York, **1996**; Vol. 6, Chapter 6.12.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

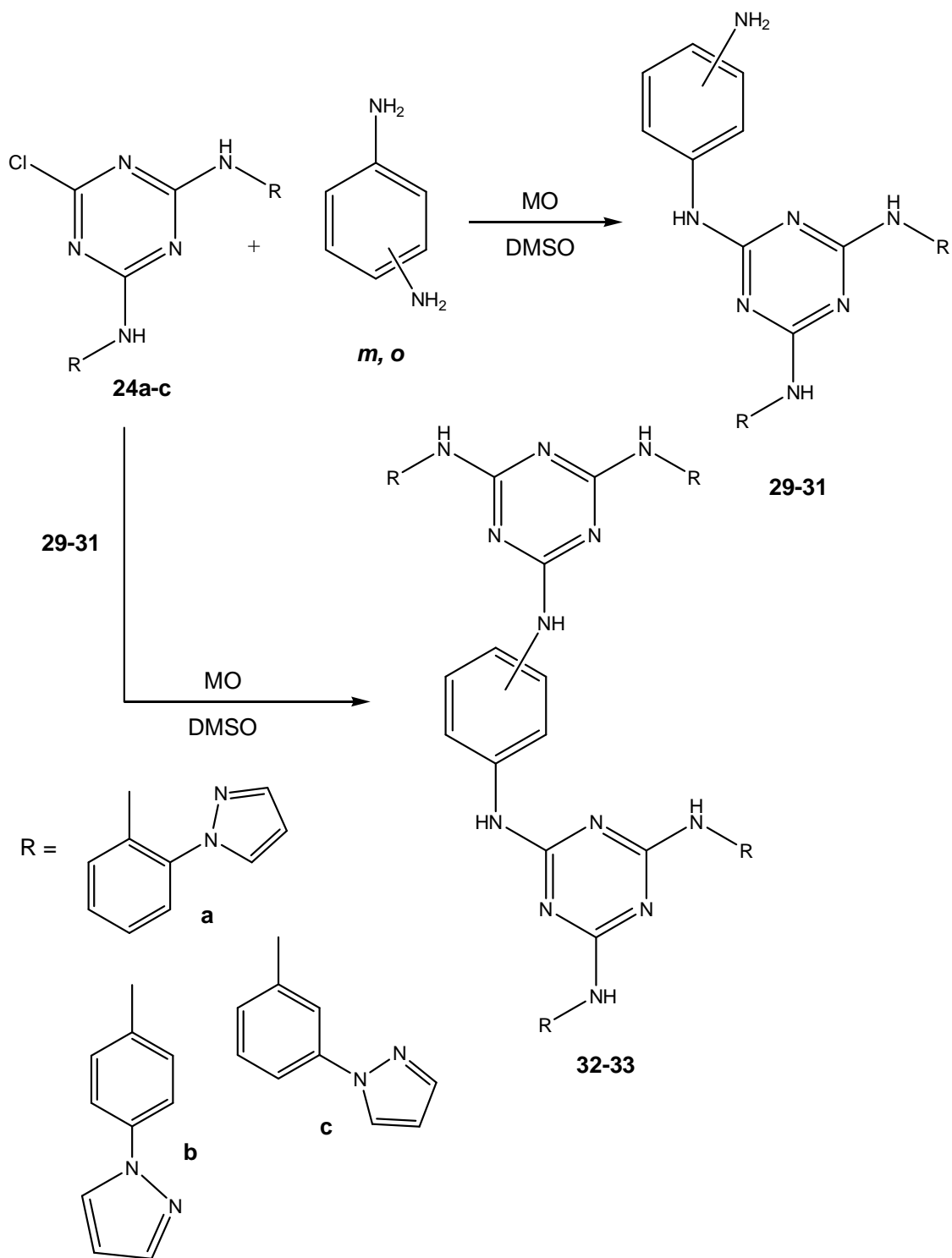
Inciendo en algunos de los principios de Química Verde, se desarrolló un método de síntesis cuidadoso con el medio ambiente. Para ello, se utilizó la radiación de microondas como fuente de activación y se intentó realizar la síntesis en ausencia de disolvente o con la mínima cantidad del mismo, en tiempos cortos de reacción. Además, la purificación también se basó en métodos sencillos y limpios.

A continuación, se muestra un esquema general del método sintético que se ha usado (Esquema 29). Como se observa en el esquema, en primer lugar se llevó a cabo la síntesis de las *mono*-triazinas **29-31**, que poseen un grupo amino libre.

Mediante la reacción de éstos con las triazinas *mono*-cloradas **24a-c**, se consiguen las *bis*-triazinas **32** y **33**. Este método ofrece la posibilidad de obtener *bis*-triazinas sustituidas simétrica o asimétricamente, ya que a partir de las *mono*-triazinas **29-31**, se puede combinar cualquier otra clorotriazina con sustituyentes distintos, a los de la clorotriazina utilizada en el primer paso.

La obtención de estructuras con disposición D- π -A- π -D es posible gracias a la unión del anillo de triazina (π -aceptor) a sustituyentes dadores, a través de espaciadores π -conjugados. En este caso, se han elegido como sustituyentes dadores, anillos de pirazol que son heterociclos π -excedentes y por tanto, π -dadores. Las propiedades ópticas de estos sistemas pueden ser muy interesantes y tener potenciales aplicaciones en química de materiales, como por ejemplo, en óptica no lineal.

Además de la capacidad electrodonadora del anillo de pirazol, este heterociclo es muy interesante debido a que el N en posición 2 posee un par de electrones sin compartir, que pueda ser utilizado para la coordinación con metales o la formación de enlaces de hidrógeno, por lo que la introducción de este anillo heterocíclico, resulta bastante novedoso.



Esquema 29

La obtención de los productos se llevó a cabo haciendo reacciones entre los regioisómeros *orto* y *meta* de la fenilendiamina y las triazinas *mono*-cloradas **24a-c**, que habían sido sintetizada previamente bajo condiciones clásicas entre cloruro de cianurilo y anilina.¹⁷²

Como se ha descrito en los antecedentes bibliográficos, se había sintetizado en el grupo de trabajo del Dr. de la Hoz, una serie de *mono*- y *bis*-triazinas, con 4-aminobencilamina como espaciador.¹⁷³ Por eso, se tomó como referencia los resultados obtenidos en ese trabajo, para realizar la síntesis de estos nuevos derivados.

En primera instancia se probaron reacciones en ausencia de disolvente, desafortunadamente, se obtuvieron mezclas casi intratables y no se conseguía un aumento rápido de la temperatura. La mezcla de reacción era poco homogénea y no absorbía la radiación de microondas suficientemente como para que ocurriera la reacción. Por lo tanto, hubo que elegir un disolvente apropiado, utilizando la mínima cantidad posible.

Con 4-aminobencilamina se había usado tolueno en la reacción con el grupo amino alifático y DMSO con el grupo amino aromático. En este caso, el espaciador posee ambos grupos amino aromáticos, no tan reactivos como los alifáticos, por lo que se decidió usar DMSO (0,5 ml/mmol), un disolvente polar que ayudase, por una parte, a homogenizar el medio de reacción y por otra, a conseguir una temperatura elevada en poco tiempo. Se utilizó un exceso de fenilendiamina (1:3) con respecto a la triazina *mono*-clorada y DiPEA (diisopropiletilamina) como base, en todos los casos.

Otra de las ventajas de los espaciadores de fenilendiamina, es que no se obtiene ningún subproducto de reacción, como en la reacción con 4-aminobencilamina.

¹⁷² A. Díaz-Ortiz, J. Elguero, C. Foces-Foces, A. de la Hoz, A. Moreno, S. Moreno, A. Sánchez-Migallón, G. Valiente. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4451.

¹⁷³ M. Moral, A. Ruiz-Carretero, A. Díaz-Ortiz, I. López, A. Sánchez-Migallón, A. de la Hoz. Manuscrito en preparación.

Las condiciones de reacción empleadas fueron: tiempo de reacción: 5 minutos; potencia: 50 W y temperatura 140°C, pero la reacción quedó sin completar. Prolongando el tiempo de irradiación hasta 11 minutos (un minuto para alcanzar la temperatura deseada y 10 minutos a temperatura constante) y manteniendo el resto de condiciones invariables, se consiguió obtener los productos **29-33** con muy buenos rendimientos (90-98 %) después de un lavado con agua y filtración.

Son destacables los excelentes rendimientos obtenidos incluso con *o*-fenilendiamina (97-98%), que presenta un mayor impedimento estérico. Este resultado confirma otros previos que indican que con radiación microondas se minimizan los efectos estéricos y que en las reacciones que presentan mayor dificultad es donde se hacen más evidentes los efectos de la radiación.

En consecuencia, los excelentes rendimientos (90-98%), los tiempos de reacción cortos, la utilización de una mínima cantidad de disolvente y la purificación sencilla y limpia, hacen que el método se encuadre dentro de la filosofía de la Química Verde.

Con respecto a la síntesis de *bis*-triazinas (simétrica y asimétricamente sustituidas), nuevamente se utilizó DMSO (0,5 ml) como disolvente aunque con una proporción de reactivos de 1:1:1.

En las condiciones de reacción utilizadas para la obtención de *mono*-triazinas (10 min, 50W, 140°C), la reacción queda incompleta. Lo mismo ocurre si se aumenta el tiempo de reacción hasta los 12 minutos, manteniendo el resto de condiciones; por *ccf*, se observan pequeños restos de *mono*-clorotriazina sin reaccionar. Se aumentó la temperatura de reacción hasta los 170°C, utilizando una potencia de 80 W. Al cabo de 10 min. de reacción, sigue quedando producto de partida sin reaccionar, pero un aumento del tiempo de reacción, hasta 15 min., permitió obtener las *bis*-triazinas **32-33** con buenos rendimientos.

El proceso de aislamiento de los productos deseados fue el mismo que para las *mono*-triazinas, es decir, lavado con agua y filtración del producto puro. Ningún subproducto fue observado por RMN.

Caracterización estructural

A continuación se presentan las estructuras generales obtenidas y con su respectiva asignación numérica dada.

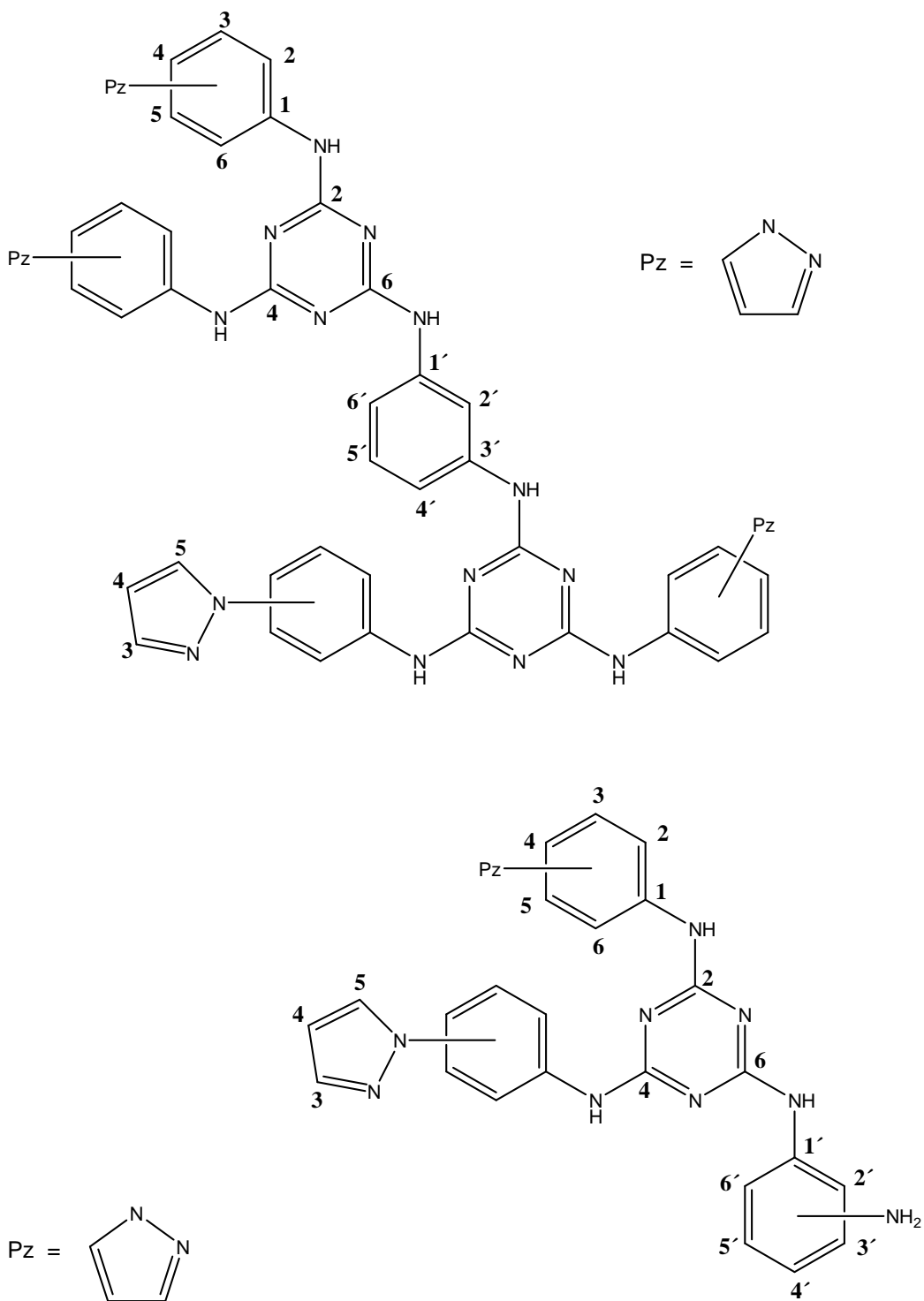


Tabla 7. Datos seleccionados de RMN ^1H para las *bis*-triazinas **99-33**

	Asignaciones																	
	Fenilpirazol							Fenilendiamina								Pirazol		
Compuesto	HN	1	2	3	4	5	6	NH	NH ₂	1'	2'	3'	4'	5'	6'	3	4	5
29	9.2	-	7.7		7.4	7.3	7.8	8.8	4.7	-	6.9	-	6.6	6.9	6.9	8.3	6.5	8.1
30	8.89	-	7.7	7.9	-	7.7	7.9	8.3	4.6	-	7.0	-	6.4	-	-	7.7	6.5	8.2
31	8.9	-	7.6	7.9	-	7.9	7.6	8.1	4.7	-	-	6.8	6.9	6.7	7.3	8.3	6.5	7.7
32	9.4	-	7.5	7.8	-	7.8	-	8.1	4.6	-	7.1	-	-	-	-	8.3	6.5	8.0
33																		

Tabla 8. Datos seleccionados de RMN ^{13}C para las *bis*-triazinas **29-33**

	Asignaciones														
	Triazina		Fenilpirazol					Fenilendiamina					Pirazol		
Compuesto	2	6	1	2	3	4	5	2'	3'	4'	5'	6'	3	4	5
29	164.0	164.1	139.7	110.5	139.7	112.7	128.9	106.9	148.2	109.5	128.2	109.5	140.3	107.8	127.2
30	164.1	163.9	147.9	118.4	139.7	-	126.7	139.6	134.3	-	118.4	-	139.7	107.1	127.9
31	163.9	165.2	142.7	118.4	120.5	125.4	102.5	134.1	115.6	118.5	116.9	126.7	139.8	106.7	126.9
32	163.9	163.9	-	113.7	138.9	124.1	127.4	138.9	131.6	115.0	113.7	-	140.4	106.6	126.9
33															

En las tablas 7 y 8 se encuentran resumidos los resultados de los espectros de RMN ^{13}C y ^1H correspondientes a los productos obtenidos. En lo referente al estudio espectroscópico para ^1H , se observó de manera general la presencia de señales múltiples pertenecientes a los H propios del anillo aromático entre valores de 6.36-7.87 ppm, tanto para el fenilo unido al pirazol como para el que está unido al grupo amino. El hidrógeno unido al N del grupo aminofenilo, se observa en 8.87-9.41 ppm. Mientras que el protón unido a los N del fenilendiamino se encontró entre 8.05-8.8 (NH) y 4.57-4.70 ppm para NH_2 . Para los hidrógenos del anillo de pirazol, se encontró que para H en la posición 3 se observaba entre 7.68-8.31, para C-4 en 6.48-6.51 y C-5 un intervalo de 7.68-8.10 ppm. Los valores obtenidos del estudio resultaron dentro de los intervalos esperados.

Con respecto a la RMN ^{13}C , los desplazamientos observados oscilaron en intervalos muy cercanos entre las cinco estructuras estudiadas. Resaltando las señales para los carbonos en el anillo de pirazol C-3 139.74-140.37; C-4 106.55-107.8; C-5 126.88-127.95). En el anillo de triazina también se observaron valores muy cercanos, que permitieron hacer la asignación correspondiente C-2 136.96-164.06; C-6 163.89-165.19). Para los carbonos del anillo de benceno, tanto para el unido al pirazol como al diamino, los valores de desplazamientos químicos se encuentran en los intervalos esperados para los compuestos aromáticos, con el respectivo desplazamiento que correspondería de acuerdo al comportamiento químico de la entidad a la cual se encuentran unidos.

Por otro lado, con respecto a sus propiedades físicas, en la Tabla 9 se encuentran los puntos de fusión determinados a los cinco compuestos elaborados, así como al rendimiento obtenido.

Tabla 9. Puntos de fusión (capilar) y rendimientos de las *bis*-triazinas **29-33**

Compuesto	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
29	111	91
30	118-119	98
31	100-106	98
32	130-135	90
33	104-105 c/descomposición	95

Como parte de la caracterización de los compuestos, se recurrió a la espectrofotometría de adsorción de infrarrojo. En los espectros adquiridos se presentaron de forma análoga para cuatro de las cinco moléculas, las bandas que se presentan a continuación.

Tabla 10. Datos de espectrofotometría de adsorción infrarroja para **29-33**

Compuesto	cm ⁻¹	Observaciones
29	3388, 3288, 1583, 1409.	N-H _{est} , - N-H _{flex} C-H _{flex}
30	3379, 3259, 1581, 1409.	N-H _{est} , - N-H _{flex} C-H _{flex}
31	2924, 1726, 1583.	N-H _{est} , N-H _{flex} C-H _{flex}
32	3271, 1591, 1504, 1408.	N-H _{est} , N-H _{flex} C-H _{flex}
33	3282, 1581, 1521, 1409.	N-H _{est} , N-H _{flex} C-H _{flex}

Se observaron las bandas para los enlaces N-H para las moléculas sintetizadas, tanto para tensión (estiramiento) y flexión, en intervalos de absorción esperados para este tipo de enlace. De la misma forma se encontró la presencia del enlace de flexión C-N, todos enlaces presentes en las triazinas presentadas.

Finalmente, y para complementar la caracterización de las moléculas objetivo, se efectuó un estudio espectrofotométrico ultravioleta para evaluar la posible fluorescencia de los compuestos. Al respecto, los datos adquiridos se encuentran resumidos en la Tabla 11.

Tabla 11. Datos de espectrofotometría ultravioleta para las *bis*-triazinas **29-33**.

Compuesto	λ_{abs} (nm)	$\lambda_{\text{emisión}}$ (nm)	ϕ (%)
29	264	-	-
30	275	-	-
31	294	-	-
32	246/283	427	0.77
33	278	372/408	

De la tabla anterior se observa que no hay emisión para ninguna de las *mono*-triazinas sintetizadas. Los rendimientos cuánticos calculados son menores del 1%. Este hecho puede justificarse por:

- Una agregación intermolecular en estos compuestos hace que la fluorescencia se amortigüe.

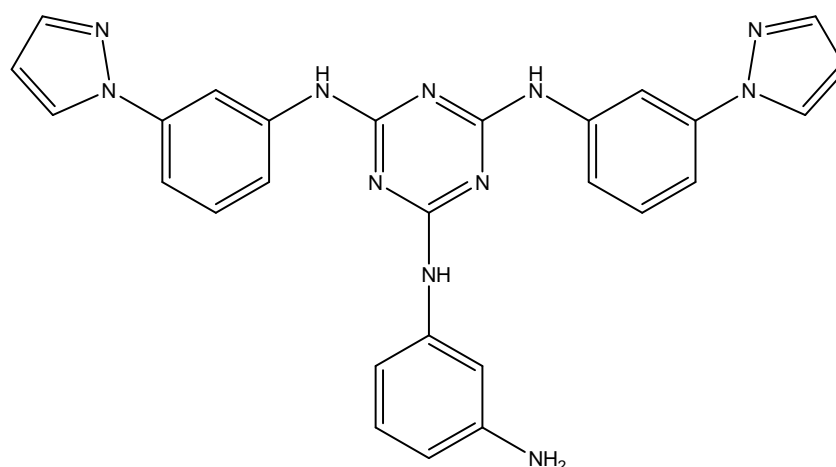
- La formación de puentes de hidrógeno, se ve afectada por el tipo de disolvente utilizado.

En las *bis*-triazinas si se observó fluorescencia; son emisoras azul y verde en disolución.

Preparación y Caracterización

Síntesis de *N*-(3-aminofenil)-*N'*, *N''*-bis-(3-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4,6-triamina (**29**).

A partir de 6-cloro-*N,N'*-bis-(3-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina (**24c**) (0.23 mmol, 0.098g), 1,3-fenilendiamina (0.7 mmol, 0.075 g), DiPEA (0.23 mmol, 0.037 g) y DMSO (0.5 ml). Se obtiene **29** puro (0.105 g, 91%) como un sólido blanco.



Datos físicos y espectroscópicos:

pf: 111°C

¹H-RMN 80°C (DMSO, ppm) δ: 4.70 (s_{ancho}, 2H, NH₂); 6.29 (d, J= 7.8 Hz, 1H, H₄Fenileno), 6.50 (t, J= 1.95 Hz, 2H, H₄Pir); 6.88 (t, J= 7.8 Hz, 1H, H₅Fenileno); 6.95-6.98 (m, 2H, H_{2,6}Fenileno); 7.34 (t, J= 8.0 Hz, 2H, H₅Ph); 7.43 (d, J= 7.8 Hz, 2H, H₄Ph); 7.71 (d, J= 1.95 Hz, 2H, H₃Pir); 7.82 (d, J= 8.3 Hz, 2H, H₆Ph); 8.1 (d, J= 1.95 Hz, 2H, H₂Ph); 8.26 (d, J= 2.44 Hz, 2H, H₅Pir); 8.8 (s, 1H, NH); 9.1 (s_{ancho}, 2H, NH).

¹³C-RMN 80°C (DMSO, ppm) δ: 106.98 (C₂Fenileno); 107.13 (C₄Pir); 108.89 (C₄Fenileno); 109.50 (C₆Fenileno); 110.51 (C₂Ph); 112.17 (C₄Ph); 118.06 (C₆Ph); 127.24 (C₅Pir); 128.22 (C₅Fenileno); 128.92 (C₅Ph); 139.71 (C₁Fenileno); 139.72 (C₃Ph); 140.28 (C₃Pir); 140.63 (C₁Ph); 148.17 (C₃Fenileno); 164.04 (C_{2,4}triazina); 164.11 (C₆triazina).

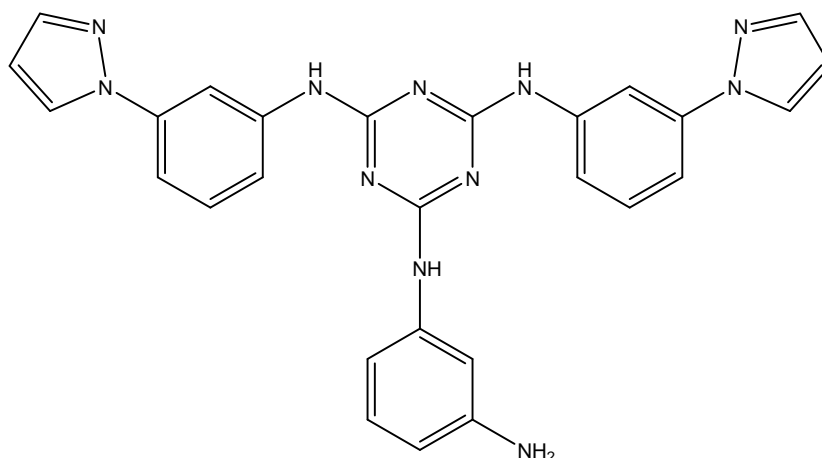
IR (KBr) u (cm⁻¹): 3388, 3288, 1583, 1409.

EMFAB m/z (%): [M+H]⁺: exp: 502.2208, teórica: 501.2138

UV: $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) = 264 ϵ $\cdot 10^5$ (mol. l⁻¹.cm⁻¹) = 0.88

Síntesis de *N*-(3-aminofenil)-*N'*, *N''*-bis-(4-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4,6-triamina (**30**).

A partir de 6-cloro-*N,N'*-bis-(4-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina (**24b**) (0.25 mmol, 0.1073 g), 1,3-fenilendiamina (0.75 mmol, 0.078 g), DiPEA (0.25 mmol, 0.039 g) y DMSO (0.5 ml) . Se obtiene **30** puro (0.125 g, 98%) como un sólido blanco.



Datos físicos y espectroscópicos:

pf: 118°C-119°C

¹H-RMN 120°C (DMSO, ppm) δ : 4.57 (*s*_{ancho}, 2H, NH₂); 6.34 (dd, J= 1.46 Hz y J= 6.34 Hz, 1H, H₄Fenileno), 6.49 (dd, J= 1.95 Hz y J= 2.44 Hz, 2H, H₄Pir); 6.91-7.0 (m, 2H, H_{5,6}Fenileno); 7.03 (m, 1H, H₂Fenileno); 7.68 (d, J= 9.27 Hz, 6H, H_{2,6}Ph y H₃Pir); 7.88 (d, J= 9.27 Hz, 4H, H_{3,5}Ph); 8.25 (d, J= 2.44 Hz, 2H, H₅Pir); 8.52 (*s*_{ancho}, 1H, NH); 8.87 (*s*_{ancho}, 2H, NH).

¹³C-RMN 120°C (DMSO, ppm) δ : 106.52 (C₄Pir); 107.13 (C₂Fenileno); 108.85 (C₄Fenileno); 109.54 (C₆Fenileno); 118.43 (C_{2,6}Ph); 120.74 (C_{3,5}Ph); 126.72 (C₅Pir); 127.94 (C₅Fenileno); 134.27 (C₄Ph); 137.80 (C₁Ph); 139.59 (C₁Fenileno); 139.70 (C₃Pir); 147.85 (C₃Fenileno); 163.88 (C_{2,4}triazina); 164.06 (C₆triazina).

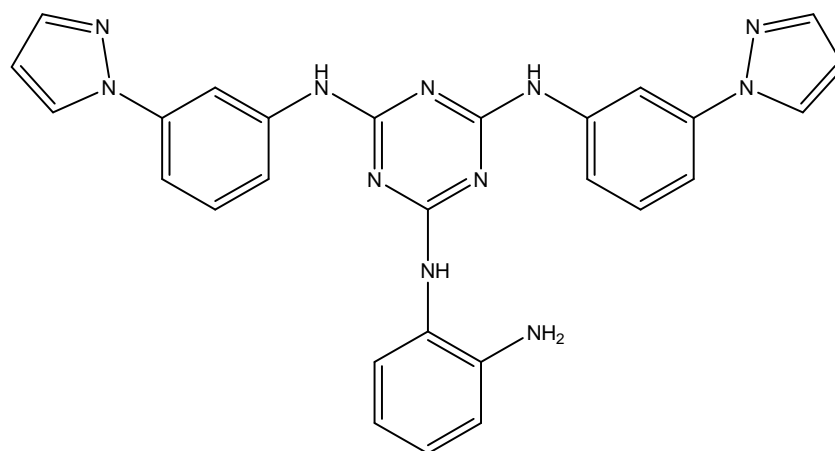
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3379, 3259, 1581, 1409.

EMFAB m/z(%): [M+H]⁺ : exp: 502.2196 teórica: 501.2138

UV: $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) = 275, 400 ϵ $\cdot 10^5$ (mol. l⁻¹.cm⁻¹) = 0.37

Síntesis de *N*-(2-aminofenil)-*N'*, *N''*-bis-(3-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4,6-triamina (**31**).

A partir de 6-cloro-*N,N'*-bis-(3-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina (**24c**) (0.23 mmol, 0.098 g), 1,2-fenilendiamina (0.7 mmol, 0.075 g), DiPEA (0.23 mmol, 0.037g) y DMSO (0.5 ml) . Se obtiene **31** puro (0.113 g, 98%) como un sólido blanco.



Datos físicos y espectroscópicos:

pf: 100-106°C

¹H-RMN 80°C (DMSO, ppm) δ: 4.75 (s_{ancho}, 2H, NH₂); 6.49 (t, J= 2.19 Hz, 2H, H_{4Pir}); 6.56 (t, J= 6.83 Hz, 1H, H_{5Fenileno}); 6.77 (d, J= 7.32 Hz, 1H, H_{3Fenileno}); 6.93 (t, J= 7.32 Hz, 1H, H_{4Fenileno}); 7.28 (t, J= 8.05 Hz, 3H, H_{5Ph}, H_{6Fenileno}); 7.39 (d, J = 8.29 Hz, 2H, H_{4Ph}); 7.69 (d, J= 1.46 Hz, 2H, H_{3Pir}); 7.76 (d, J= 7.81 Hz, 2H, H_{6Ph}); 8.10 (s, 2H, H_{2Ph}); 8.17 (s_{ancho}, 2H, H_{5Pir}); 8.27 (s, 1H, NH); 9.14 (s, 2H, NH).

¹³C-RMN 80°C (DMSO, ppm) δ: 107.07 (C_{4Pir}); 110.18 (C_{2Ph}); 112.00 (C_{4Ph}); 115.59 (C_{3Fenileno}); 116.14 (C_{5Fenileno}); 117.79 (C_{6Ph}); 123.89 (C_{1Fenileno}); 125.60 (C_{4Fenileno}); 126.73 (C_{6Fenileno}); 127.17 (C_{5Pir}); 128.78 (C_{5Ph}); 139.64 (C_{3Ph}); 140.19 (C_{3Pir}); 140.71 (C_{1Ph}); 142.76 (C_{2Fenileno}); 164.12 (C_{2,4triazina}); 165.10 (C_{6triazina}).

IR_(KBr) u (cm⁻¹): 2924, 1726, 1583.

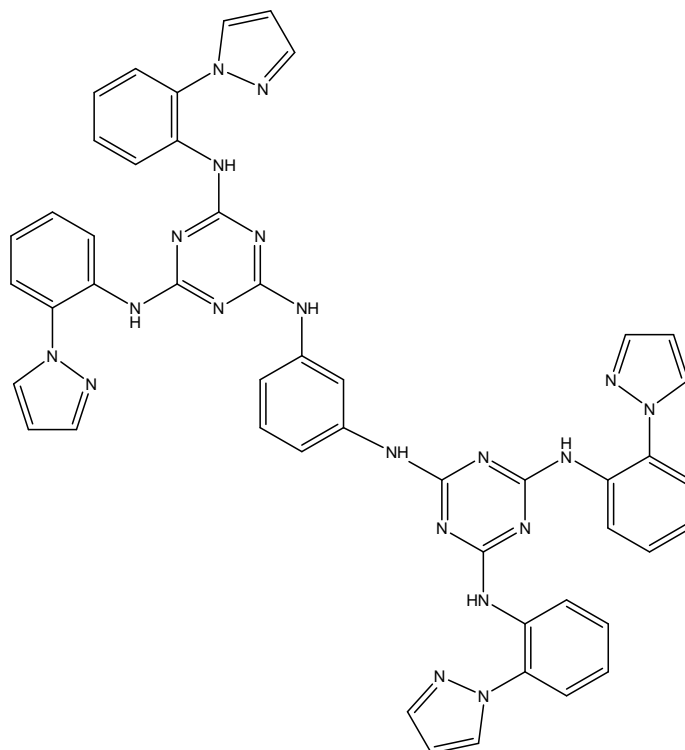
EMFAB m/z: [M]⁺: exp: 501.1738 teórica: 501.2138.

UV: λ_{máx} (nm) = 262 ε . 10⁵ (mol. l⁻¹.cm⁻¹)= 1.37

Síntesis de *N,N'*-bis{[bis-4,6-(2-pirazol-1-il-fenilamino)]-[1,3,5]-triazin-2-il}-1,3-fenilendiamina (**32**).

A partir de *N*-(3-aminofenil)-*N',N''*-bis-(3-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4,6-triamina (0.12 mmol, 0.06 g)*, 6-cloro-*N,N'*-bis-(2-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina (0.12 mmol, 0.051 g)*, DIPEA (0.12 mmol, 0.015 g) y DMSO (0.5 ml). Se obtiene **32** puro (0.08 g, 90%) como un sólido blanco.

*Previamente sintetizadas



Datos físicos y espectroscópicos:

pf: 130-135°C

¹H-RMN 80°C (DMSO, ppm) δ: 6.5 (t, J= 2.19 Hz, 4H, H_{4Pir}); 7.15 (m, 7H, H_{4,5,6Fenileno} y H_{4Ph}); 7.31 (t, J= 7.57 Hz, 4H, H_{5Ph}); 7.50 (dd, J= 8.29 Hz y J= 1.22 Hz, 4H, H_{3Ph}); 7.81 (d, J= 1.46 Hz, 4H, H_{3Pir}); 8.02 (t, J= 1.95 Hz, 1H, H_{2Fenileno}); 8.11 (d, J= 2.44 Hz, 4H, H_{5Pir}); 8.27 (d, J= 7.69 Hz, 4H, H_{6Ph}), 9.14 (s_{acho}, 2H, NH); 9.34 (s_{acho}, 4H, NH).

¹³C-RMN 80°C (DMSO, ppm) δ: 106.55 (C_{4Pir}); 113.67 (C_{2Fenileno}); 115.02 (C_{4,6Fenileno}); 123.17 (C_{3Ph}); 123.33 (C_{4Ph}); 124.08 (C_{6Ph}); 126.88 (C_{5Ph}); 127.40 (C_{5Fenileno}); 130.35 (C_{2Ph}); 130.67 (C_{5Pir}); 131.60 (C_{1Ph}); 138.96 (C_{1,3Fenileno}); 140.37 (C_{3Pir}); 163.90 (C_{4,6triazina}); 163.96 (C_{2triazina}).

IR (KBr) u(cm⁻¹): 3271, 1591, 1504, 1408.

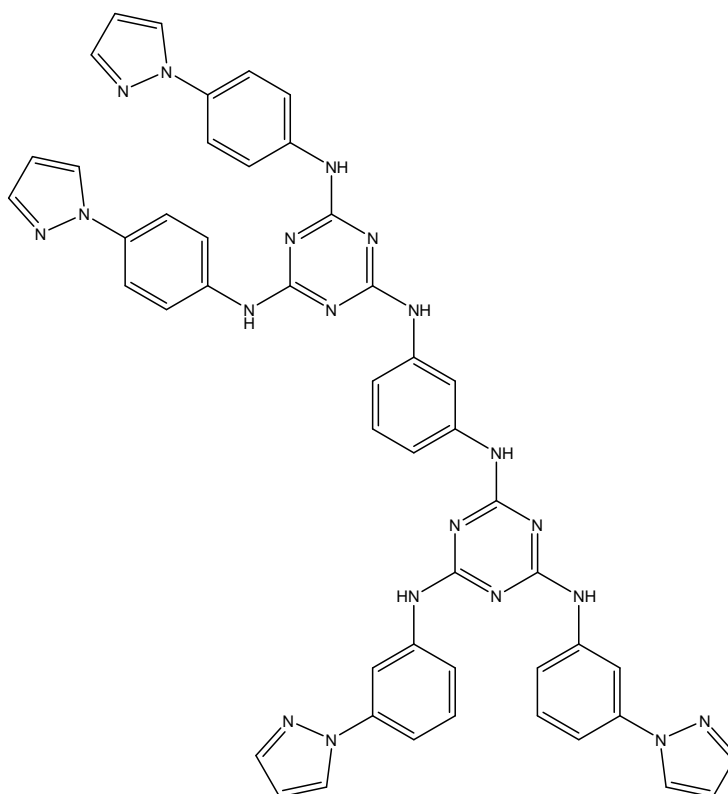
EMFAB m/z (%): [M+H]⁺: exp: 895.3741 teórica: 894.3588

UV: λ_{máx} (nm) = 246/283 ε · 10⁵ (mol. l⁻¹.cm⁻¹) = 2,32

Síntesis de *N*-bis-[4,6-(3-pirazol-1-il-fenilamino)]-*N'*-bis-[4,6-(4-pirazol-1-il-fenilamino)]-[1,3,5]-triazin-2-il]-1,3-fenilendiamina (**33**).

A partir de *N*-(3-aminofenil)-*N',N''*-bis-(3-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4,6-triamina (**29**) (0.19 mmol, 0.085 g), 6-cloro-*N',N'*-bis-(4-pirazol-1-il-fenil)-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina (0.19 mmol, 0.10 g)*, DIPEA (0.19 mmol, 10 g) y DMSO (0.5 ml). Se obtiene (**33**) puro (0.081 g, 95%) como un sólido blanco.

*Previamente sintetizadas



Datos físicos y espectroscópicos:

pf: 104-105°C descompone

¹H-RMN 95°C (DMSO, ppm) δ: 6.49 -6.51 (m, 4H, H_{4m-Pir} y H_{4p-Pir}); 7.18 (t, J= 8.08 Hz, 1H, H_{5Fenileno}); 7.33 (t, J= 8.05Hz, 2H, H_{5m-Ph}); 7.41 (d, J= 9.27 Hz, 2H, H_{4m-Ph}); 7.46 (d, J=8.79 Hz, 1H, H_{6Fenileno}); 7.50 (pseudot, J= 6.83 Hz, 1H, H_{4Fenileno}); 7.60-7.75 (m, 8H, H_{3m-Pir}, H_{3p-Pir} y H_{2,6 p-Ph}); 7.84 (d, J= 8.29 Hz, 2H, H_{6m-Ph}); 7.91 (d, J= 8.78 Hz, 4H, H_{3,5p-Ph}); 8.02-8.14 (m, 3H, H_{2m-Ph} H_{2Fenileno}); 8.20-8.36 (m, 4H, H_{5m-Pir} y H_{5p-Pir}); 8.94 (s_{ancho}, 1H, NH_{m-Pir}); 9.03 (s_{ancho}, 1H, NH_{p-Pir}); 9.12 (s_{ancho}, 2H, NH_{p-Pir}); 9.19 (s_{ancho}, 2H, NH_{m-Pir}). ¹³C-RMN 95°C (DMSO, ppm) δ: 107.93 (C_{4m-Pir}); 108.21 (C_{4p-Pir}); 111.68 (C_{2m-Ph}); 112.23 (C_{2Fenileno}); 113.27 (C_{4m-Ph}); 114.08 (C_{6Fenileno}); 115.19 (C_{4Fenileno}); 116.57 (C_{6m-Ph}); 119.50 (C_{2,6p-Ph});

121.97 (C_{3,5p}-Ph); 127.96(C_{5m}-Pir); 128.28 (C_{5p}-Pir); 128.79 (C_{5Fenileno}); 130.14 (C_{5m}-Ph); 135.34 (C_{4p}-Ph); 138.96 (C_{1p}-Ph); 140.35 (C_{1,3Fenileno}); 140.84 (C_{3m}-Ph); 141.10 (C_{3m}-Pir); 141.46 (C_{3p}-Pir); 141.54 (C_{1m}-Ph); 164.97 (C₂triazina); 165.16 (C_{4,6}triazina).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3282, 1581, 1521, 1409.

EMFAB m/z(%): [M+H]⁺ : exp: 895.3648 teórica: 894.3588

UV: $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) = 278, $\epsilon \cdot 10^5$ (mol. l⁻¹.cm⁻¹) = 2.6

Se agradece al Proyecto PAPIIT-DGAPA IN228010 por el apoyo otorgado, así como al CONACyT por la beca otorgada (191585).

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio L-122, laboratorio de investigación en Química Orgánica Verde, del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. René Miranda Ruvalcaba.

Se agradece a los sinodales asignados por sus comentarios y aportaciones, para el enriquecimiento de este trabajo.

Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Dr. Juan Manuel Aceves Hernández

Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas

Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa

Dr. Alejandro Cordero Vargas.

Del mismo modo, quiero agradecer enormemente a todas las personas que de manera técnica, me ayudaron a llevar a buen fin este trabajo.

Dr. Armando Cabrera Ortiz

(Análisis Elemental)

Dr. Javier Pérez Flores

(Espectrometría de Masas)

Dr. Hulme Ríos Guerra

(RMN sólidos)

Dr. César Ibarra

(Evaluación vasodilatadora)

Dr. Juan Manuel Aceves

(Análisis térmicos)

Concepción Gómez Cervantes

(Laboratorio)

DEDICATORIAS

A ti Padre Eterno que me has brindado la oportunidad de concluir esta etapa en mi vida. Por tu inmensa luz y guía para continuar.

Tus tiempos son perfectos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por ser la parte fundamental de mi formación, no solo como profesionista también como ser humano.

A mis padres Tomás y Olivia, por todo su apoyo y cariño incondicional. Sobre todo a ti mamá. Los amo.

A mis hermanas, Cony y Esther por ser grandes amigas y compañeras. A mis sobrinos: Daniel, Axel, Enid y Alán ojalá sea una inspiración para ustedes.

Al Dr. René Miranda con toda la admiración y respeto, sin su apoyo no hubiera podido terminar.

A todos y cada uno de mis amigos, de vida, carrera y trabajo. Son fundamentales en mi vida.

Al Laboratorio sobre estudios de Química Verde L-122 y todos sus integrantes, este trabajo también es de ustedes.

Green synthesis of *bis*-Biginelli esters, with vasodilatory effects, their mass spectrometric and physical studies

M. Olivia Noguez¹, Alejandro García², César Ibarra², Armando Cabrera³, Juan M. Aceves¹, M. Inés Nicolas¹ and René Miranda^{1,*}

¹Department of Chemistry, Faculty of Superior Studies Cuautitlan, Field 1, Autonomous National University of Mexico, Av. May 1st s/n, C. P. 54740, Cuautitlan Izcalli, State of Mexico, ²Department of Chemical Research and Pharmacology of Natural Products. Faculty of Chemistry, Autonomous University of Queretaro, University Center, Hill of the Bells, C. P. 76010, Queretaro, Qro. Mexico; ³Institute of Chemistry, Autonomous National University of Mexico, Outer Circuit, University City, C. P. 04510, Coyoacan, D. F., Mexico

ABSTRACT

A set of esters of the *bis*-Biginelli type were produced under the Green Chemistry Protocol, employing solventless conditions, using infrared irradiation as activating source and moreover in the absence of catalyst. The products were studied by mass spectrometry (electron impact, linked scans and high resolution) in order to characterize them and complementary to establish a validated fragmentation pattern. In addition, the vasodilatorily effect of the title molecules, in comparison with nifedipine, was also evaluated. Furthermore, the corresponding thermal analyses and X-ray diffraction patterns, for the obtained products, were carried out in order to explain the crystalline or amorphous forms, as well as their ambiguous melting points.

KEYWORDS: Green Chemistry, *bis*-Biginelli, infrared irradiation, mass spectrometry, physical properties

INTRODUCTION

An objective of Green Chemistry is to perform reactions under solventless conditions in order to be innocuous to the environment [1]; and,

an ideal synthesis is one in which a target molecule is produced quantitatively in one step, from available and inexpensive starting compounds, in an environmentally acceptable process [2].

The one-pot acid catalyzed Biginelli reaction [3] is commonly used to produce dihydropyrimidinones (DHPMs), also known as Biginelli esters; this simple protocol involves a three component condensation of (thio)ureas, aldehydes and β -oxoesters or 1,3-dicarbonylic compounds, using ethanol as solvent, in presence of a toxic acid as catalyst [4-6].

Several of these heterocyclic molecules have remarkable biological and pharmacological properties, including antiviral, antitumor, antibacterial and anti-inflammatory activities [7]. Moreover, some of them have emerged as orally active antihypertensive agents or α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist [8]. In this sense, it is important to note that hypertension is one of the most prevalent genetic disorders of the human being [9]; consequently, in order to control this disease, the development of synthetic compounds with possible antihypertensive activity is always of considerable interest.

The goal of this paper is to inform about a green approach for the production of a set of *bis*-Biginelli esters with vasodilatory effect, in addition to their mass

*mirruv@yahoo.com.mx.

spectrometric characterization, together with a physical study in order to explain both their amorphous status and high melting points.

EXPERIMENTAL

Sample preparation: The terephthalaldehyde and isophthalaldehyde, used as substrates, are commercially available (Aldrich Chemical Co.) and were employed without further purification. The reactions were monitored until the banishment of the aldehydic substrate in the corresponding *tlc* (*n*-hexane/EtOAc, 8:2) performed on percolated (0.25 mm) Merck silica-gel 60-F₂₅₄ aluminum sheets.

A mixture of a dialdehyde (10 mol), urea (25 mol) and ethyl or methyl acetoacetate (25 mol) were adequately mixed in a round-bottomed flask (100 mL), equipped with a condenser, it was irradiated by means of an infrared lamp. The reaction was monitored by *tlc*, until the corresponding dialdehyde disappearing (6 h). After cooling, the solid mixture was washed with hot EtOH, affording pure compounds with excellent yields. Finally the obtained products were characterized by employing three mass spectrometric methods (EIMS, HRMS and CID-Linked scans).

Mass spectrometry: The mass spectrometry analyses (EI, HR mass measurements, and CID-Linked scans experiments) were performed using a JEOL (Peabody, MA, USA) JMS_SX102-A and JEOL JMS-AX505-HA mass spectrometers. EI-MS was performed with a source temperature of 230 °C, ionization energy 70 eV, and ionization trap current of 100 μ A. Polyethylene glycols 400, 800 and 1000 were used as internal mass references in the HR studies. The range HR of the mass measurements was set so as to include the standard peaks that encompassed the simple peak of interest. The mass resolution and scan speed used were 10 000 (10% valley) and 120 s/decade, respectively. The accurate mass was calculated and the mean value of the values measured in 5-10 scans, were determined from the mass centroids of the M⁺ ion and other peaks. Theoretical elemental compositions were calculated within a mass window of ± 10 ppm from the measured accurate mass using the

program installed in the data system, and the elemental composition with a mass that best fitted the measured value and that made chemical sense, was assigned to the ion. Collision induced dissociation (CID) spectra were recorded using linked-scans at constant B/E; in this sense, the helium pressure in the first field-free region collision cell was adjusted until the main beam signal was reduced to 50%. Each B/E scan spectrum reported is the average of 5-10 scans.

Vasodilatador effects: For the pharmacologic studies, male Wistar rats (250-300 g) were anesthetized with chloroform and sacrificed by decapitation. The toracic aorta was isolated and the excess of fat and connective tissue were removed. Vessels were cutted into rings of about 5 mm in length, mounted between stainless steel hooks in organ baths containing 7 ml of Krebs-Henseleit solution, maintained at 37 °C and bubbled with a 95% O₂ and 5% CO₂ mixture. The tissues were allowed to equilibrate during 60 min under a resting tension of 1.5 g. After final adjustment of the passive resting tension, aortic rings were contracted under 80 mM KCl solution. Once a stable contractile tone was reached, cumulative concentration-response curves for **1-4** and nifedipine (control) were constructed. The isometric tension was measured by a Grass FT03 force-displacement transducer attached to a Grass 7D polygraph. Responses were expressed as a percentage of the initial contraction achieved with 80 mM KCl. All tested compounds were sonicated and then suspended in dimethylsulfoxide (DMSO). The final concentration with DMSO was fixed at 0.2%, which has been shown to be devoid of any observable effects on muscle tone. Results of the experiments are expressed as mean \pm S.E.M from *n* = 4 to 6 experiments. Concentration-response curves for the tested compounds were plotted and fitted to the Boltzman equation by using the data analysis and graphics program Prism 4.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA).

Thermal analysis and melting temperature: In order to complement the characterization of the *bis*-Biginelli compounds, a Thermal Analyzer made by TA Instruments model 2050 was used for Differential Scanning Calorimetry (DSC), and

to determine the enthalpy under nitrogen flux of 20 mL/min. A Buchi made model melting point B-540 capillary equipment was used to determine the melting point.

X-ray diffraction, powder method: Crystalline and amorphous forms were detected by using a X-diffraction equipment made by Siemens, model Kristalloflex 5000, with Cu Target and 1.545 angstrom radiation, Ni filters, 20 mA and 30 kV.

RESULTS AND DISCUSSION

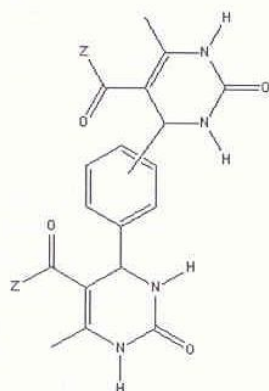
In connection with our research program, the eco-friendly production of molecules with biological activity [10-12], we have now synthesized the compounds 1-4 which belong to the bis-Biginelli class (Scheme 1). It is also worth mentioning that according to an exhaustive literature search, in this paper we report a green and convenient protocol for the production of the target molecules, which have been previously produced using boric acid [13] or potassium hydrogen sulfate [14] as the catalysts; however, it is important to note that these promoters are toxic.

The title products were obtained in good yields (70-90%) just by mixing one equivalent of a *meta* or *para* aryl dialdehyde with two equivalents of methyl or ethyl β -ketoacetate and two equivalents of urea, in absence of solvent,

using infrared irradiation as the mode of activation [15], and surprisingly without the employment of a catalyst. The reaction was monitored by *tlc*, until the disappearance of the corresponding dialdehyde (6 h). After cooling, the solid mixture was washed several times, with hot EtOH, affording pure products as evidenced by their corresponding mass spectra. It is important to note that the resulting compounds are almost insoluble in common organic solvents and seem to decompose without melting, over 280 °C, according to the literature [13, 14].

For the structural attribution of the products, mass spectrometry was used, mainly due to the low solubility of the title molecules and hence the difficulty to carry out appropriate NMR experiments; this mass spectrometric study coincides with our current interest in the proposal and validation of mass spectrometric fragmentation patterns for molecules of particular interest [16].

Thus, in a first stage, selected molecular and fragment ions acquired by EI-MS, for the molecules under study, were compiled (Table 1). The corresponding molecular ions, M^+ , are not particularly stable (relative abundances 6-12%) however, each exact mass values determined by HRMS, were in agreement with the corresponding expected elemental composition. In a complementary stage, the information provided by the key ions observed in the EI mass spectra of



Compound	Regioisomerism	Z
1	<i>m</i>	EtO
2	<i>p</i>	EtO
3	<i>m</i>	MeO
4	<i>p</i>	MeO

Scheme 1

Table 1. Main fragments ions acquired at low resolution by EI-MS, and high resolutions mass measurements data for compounds 1-4.

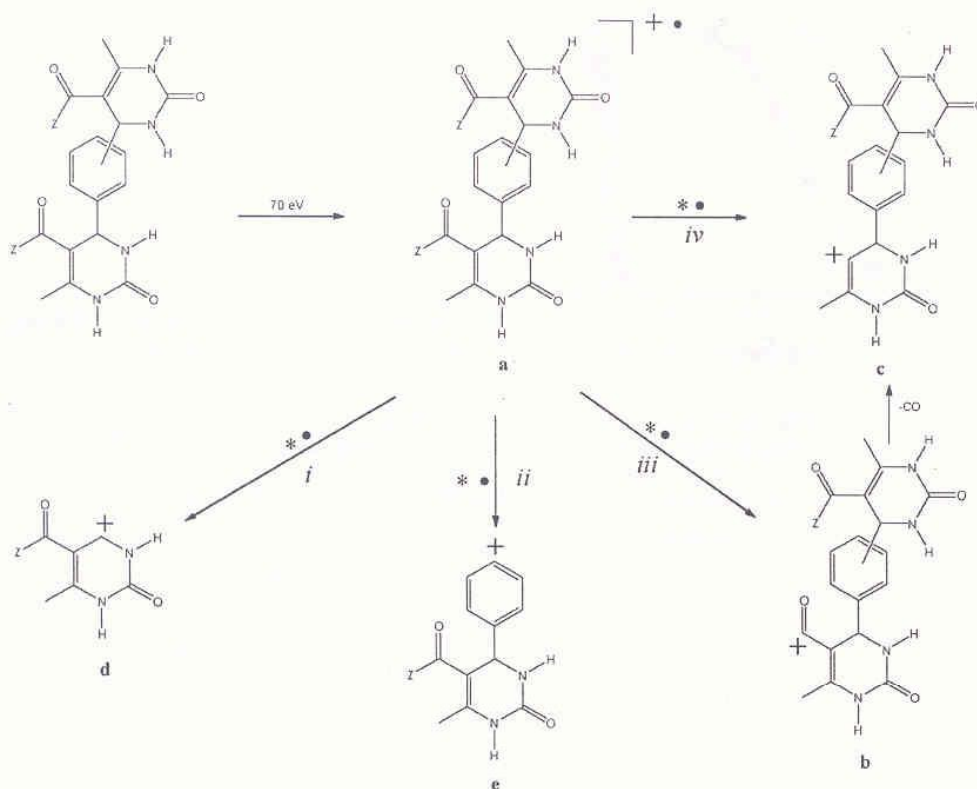
Ion	Assignment	Compounds fragment ions <i>m/z</i> (relative abundance %)			
		1	2	3	4
a	M ⁺	442(9)	442(12)	414(10)	414(6)
		442.1846 ^a	442.1849 ^a	414.1546 ^a	414.1542 ^a
		442.1852 ^b	442.1852 ^b	414.1539 ^b	414.1539 ^b
		C ₂₂ H ₂₆ O ₆ N ₄ [*]	C ₂₂ H ₂₆ O ₆ N ₄ [*]	C ₂₀ H ₂₂ O ₆ N ₄ [*]	C ₂₀ H ₂₂ O ₆ N ₄ [*]
b	[M-Z] ⁺	397(8)	397(5)	383(6)	383(4)
		397.1510 ^a	397.1505 ^a	383.1374 ^a	383.1380 ^a
		397.1506 ^b	397.1506 ^b	383.1349 ^b	383.1349 ^b
		C ₂₀ H ₂₁ O ₅ N ₄ [*]	C ₂₀ H ₂₁ O ₅ N ₄ [*]	C ₁₉ H ₁₉ O ₅ N ₄ [*]	C ₁₉ H ₁₉ O ₅ N ₄ [*]
c	[M-COZ] ⁺	369(31)	369(8)	355(9)	355(10)
		369.1573 ^a	369.1573 ^a	355.1401 ^a	355.1486 ^a
		397.1506 ^b	397.1506 ^b	355.3743 ^b	355.3743 ^b
		C ₁₉ H ₂₁ O ₄ N ₄ [*]	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ N ₄ [*]	C ₁₈ H ₁₉ O ₄ N ₄ [*]	C ₁₈ H ₁₉ O ₄ N ₄ [*]
d	[ZCOC ₅ H ₆ N ₂ O] ⁺	183(100)	183(100)	169(100)	169(100)
		183.0804 ^a	183.0804 ^a	169.0606 ^a	169.0606 ^a
		183.0764 ^b	183.0764 ^b	169.0607 ^b	169.0607 ^b
		C ₈ H ₁₁ O ₃ N ₂ [*]	C ₈ H ₁₁ O ₃ N ₂ [*]	C ₇ H ₉ O ₃ N ₂ [*]	C ₇ H ₉ O ₃ N ₂ [*]
e	[ZC ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂] ⁺	259(70)	259(6)	245(7)	245(20)
		259.1160 ^a	259.1077 ^a	245.0997 ^a	245.0997 ^a
		259.2859 ^b	259.2859 ^b	245.0920 ^b	245.0920 ^b
		C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₂ [*]	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₂ [*]	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₂ [*]	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₂ [*]

a) HR data observed; b) HR data estimated; * Elemental composition.

the target products was used to propose the pathways (*i-iv*) in addition to the common fragments (a-d), this in order to establish a general fragmentation pattern (Scheme 2); in this sense two symbols are used, denoting that the corresponding pathway together with the relative losses related to the molecular ion were validated by HRMS accurate mass data (*) and by collision induced dissociation-linked scans (*), at constant

B/E (Table 2). It is also worth noting, that in general, the fragment [ZCOC₅H₆ON₂]⁺, with a pyrimidinonic moiety (e), was the base peak.

In order to explore the effect of the target molecules on smooth muscle relaxation, their ability to relax rat aortic rings pre-contracted KCl (80 mM) were examined *in vitro*. Thus, compounds 1, 3 and 4 relaxed the rat aorta in a concentration-dependent manner, whereas



Scheme 2

Table 2. Daughter ions, of main fragments, generated by CID-Linked scans of 1-4.

Compound	Ion	Main fragment m/z	Daughter ions m/z (relative abundance %)
1	a	442	397(47), 369(10), 259(9), 183(15)
2	a	442	397(35), 369(13), 259(10), 183(13)
3	a	414	383(38), 355(10), 245(10), 169(19)
4	a	414	383(30), 355(11), 245(23), 169(11)
1	b	397	369(6)
3	b	383	355(7)

compounds **2** had no effect on vascular tone (Figure 1). However, the three vasoactive compounds were much less potent than nifedipine, which was used as control, Table 3.

Samples corresponding to the studied compounds were prepared to obtain their diffraction patterns,

and hence their crystallinity level was determined. In this sense, products **1** and **3**, exhibited patterns corresponding to solids with certain crystallinity. However, they can not be clearly defined to be classified as a monoclinic or triclinic system; an example is shown in Figure 2. In the other hand,

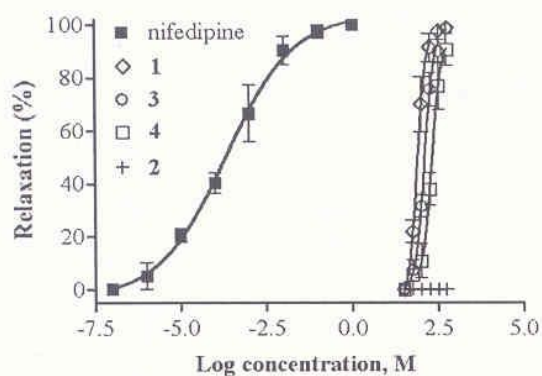


Figure 1. Vasodilatory effects of 1-4 on rat aortic rings precontracted KCl (80 mM).

Table 3. EC_{50} and potency values of 1-4 and nifedipine (control) for inhibition of KCl (80 mM)-induced contractions of isolated rat aorta.

Compound	EC_{50} (M)	Potency
Nifedipine	0.0002 ± 0.00004	1
1	75.7 ± 1.7	2.77×10^{-6}
3	123.1 ± 5.3	1.71×10^{-6}
4	203.2 ± 8.6	1.03×10^{-6}
2	No effect	

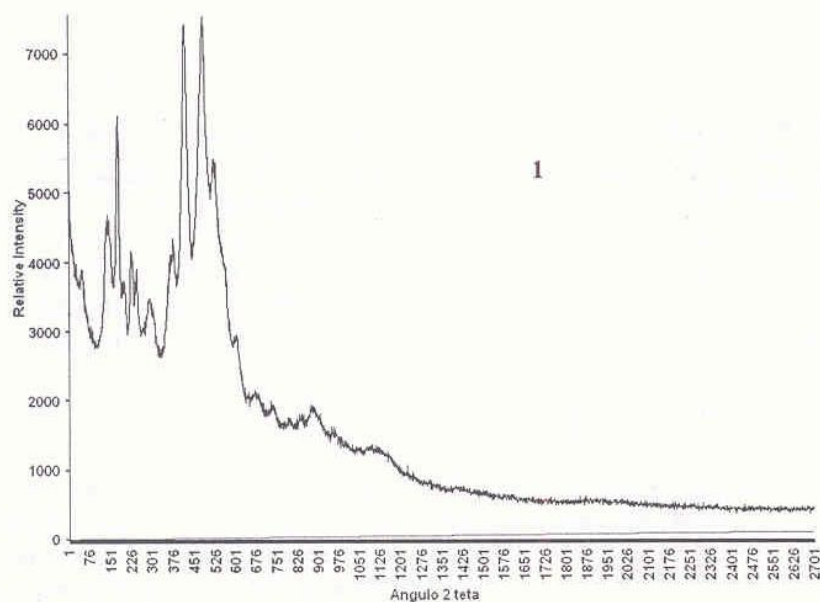


Figure 2

Figure 2 continued..

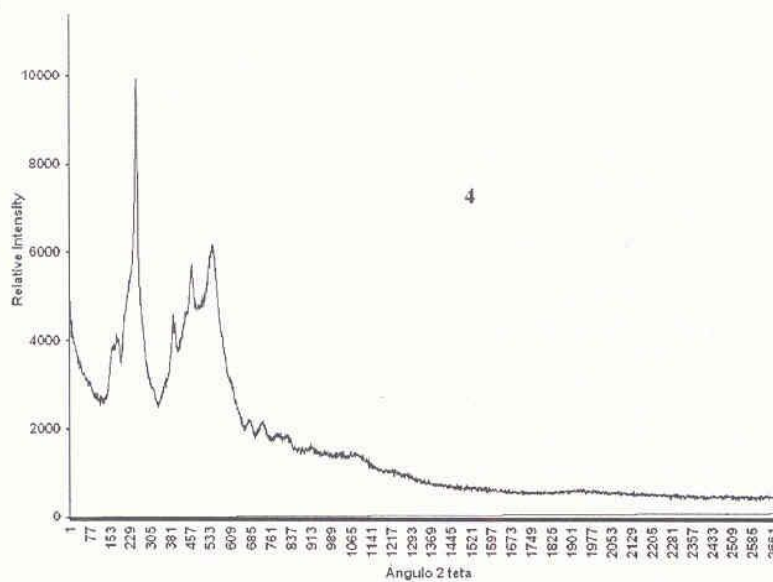


Figure 2. X-ray diffraction patterns of 1 and 4.

Table 4. Melting points of 1-4 acquired by means of different method.

Compound	Traditional method (°C) ^{a)}	Capillary method (°C)	References (°C) ¹⁴
1	> 280	268	> 300
2	> 280	364	> 300
3	> 280	292	> 300
4	> 280	351	> 300

^{a)} Fisher-Johns.

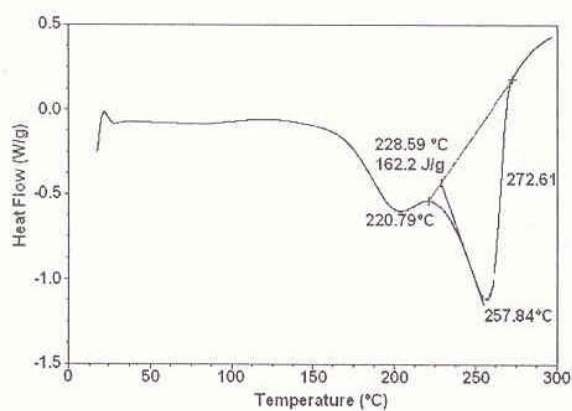


Figure 3. Differential scanning calorimetry of compound 1.

the diffraction patterns for compounds **2** and **4** did not show well defined peaks characteristic of a crystalline solid, in other words they are amorphous materials; an example is displayed in Figure 2.

Melting temperatures for the studied compounds were not clearly obtained with the common Fisher-Johns apparatus, since **1-4** melted with decomposition over 280 °C. Instead, the capillary method for obtaining uncovered melting temperatures was used; thus, the corresponding melting enthalpy values were obtained by Thermal Analysis and summarized in Table 4. In addition and as an example in a typical thermogram obtained for **1** (Figure 3) a wide peak typical of an amorphous solid can be observed; this feature is in agreement with the x-ray diffraction patterns. It is also worth mentioning that high melting temperatures are currently observed in low solubility heterocyclic compounds. Finally, it can be concluded that similar results for all the studied solids were obtained: high melting points, low solubility and certain amorphous behavior.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge PAPITT-UNAM-IN213107 and to CONACyT-MÉXICO for financial support; also Dr. Rafael Castillo is acknowledged for the capillary mp determination.

REFERENCES

- Anastas, P. T., and Williamson, T. C. 1998, *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford University Press, London.
- Wender, P. A., Handy, S., and Wright, D. L. 1997, *Chem. Ind. (London)*, 765.
- Biginelli, P., 1893, *Gazz. Chim. Ital.*, 23, 360; Kappe, C. O. 1993, *Tetrahedron*, 49, 6937.
- Folkers, K., Harwood, H. J., and Johnson, T. B. 1932, *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 3751; Folkers, K., and Johnson, T. B. 1933, *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3784.
- Dandia, A., Saha, M., and Taneja, J., 1998, *Fluorine Chem.*, 90, 17.
- Lu, J., Bai, Y., Wang, Z., Yang, B., and Ma, H. 2000, *Tetrahedron Lett.*, 41, 9075; Kumar, K. A., Kasthuraiah, M., Reddy, C. S., and Reddy, C. D., 2001, *Tetrahedron Lett.*, 42, 7873.
- Kappe, C. O. 1991, *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 1043.
- Murali, T. G., Nagarathnam, D., Marzabadi, M. R., Lagu, B., Wong, W. C., Chiu, G., Tyagarajan, S., Wu, S., Zhang, F., Sun, W., Tian, D., Shen, Q., Zhang, J., Wetzel, J. M., Forray, C., Chang, R. S. L., Broten, T. P., Schorn, T. W., Baō, T., O'Malley, S., Ransom, R., Schneck, K., Bendesky, R., Harrell, C. M., Vyas, K. P., Zhang, K. Z., Gilbert, J., Pettibone, D. J., Patane, M. A., Bock, M. G., Freidinger, R. M., and Gluchowski, C. 1999, *J. Med. Chem.*, 42, 4778.
- Ward, R. 1990, *Hipertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Raven Press Publishers, New York, 81.
- Trujillo-Ferrara, J., Correa-Basurto, J., Espinosa, J., García, J., Martínez, F., and Miranda, R. 2005, *Synth. Commun.*, 35, 2017.
- Gómez Pliego, R., Ramírez-San Juan, E., Miranda, R., Villalobos-Molina, R., Delgado, F., Osnaya, R., and Trujillo-Ferrara, J. 2006, *Med. Chem.*, 2, 527.
- Velasco, B., Trujillo-Ferrara, J., Fabila Castillo, L., Miranda, R., and Sánchez Torres, E. 2007, *Life Sciences*, 80, 1007.
- Tu, S. J., Fang, F., Miao, C. B., Jiang, H., Shi, D. Q., and Wang, X. S. 2003, *Tetrahedron Lett.*, 44, 6153.
- Tu, S., Fang, F., Zhu, S., Li, T., Zhang, X., and Zhuang, Q. 2004, *Synlett*, 537.
- Vázquez, M. A., Landa, M., Reyes, L., Miranda, R., Tamariz, J., and Delgado, F. 2004, *Synth. Commun.*, 34, 2705; and references therein.
- Pérez-Caballero, G., Jiménez-Cruz, F., Hernández Matamoros, P., García, J. G., Cortés-Guzmán, F., and Miranda, R. 2005, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 19, 2563; see also references therein.

Article

Infrared Assisted Production of 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyridones in Solvent-Free Conditions

M. Olivia Noguez¹, Vanessa Marcelino¹, Hortensia Rodríguez², Osnieski Martín², Joel O. Martínez¹, Gabriel A. Arroyo¹, Francisco J. Pérez³, Margarita Suárez² and René Miranda^{1,*}

¹ Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, Estado de México, 54754, Mexico; E-Mails: olinoco@yahoo.com.mx (M.O.N.); atlanta126@hotmail.com (J.O.M.); garroyo@unam.mx (G.A.A.)

² Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la Habana, 10400 Ciudad Habana, Cuba; E-Mails: horten@fq.uh.cu (H.R.); osniesky@gmail.com (O.M.); msuarez@fq.uh.cu (M.S.)

³ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Coyoacán, D.F., 04510, Mexico; E-Mail: japeflo10@hotmail.com

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: mirruv@yahoo.com.mx; Tel.: +52-5556232056; Fax: +52-5556232024.

Received: 10 February 2011; in revised form: 14 March 2011 / Accepted: 30 March 2011 / Published: 18 April 2011

Abstract: A green approach for the synthesis of a set of ten 4-aryl substituted-5-alkoxy carbonyl-6-methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridones using Meldrum's acid has been devised, the absence of solvent and the activation with infrared irradiation in addition to a multicomponent protocol are the main reaction conditions. The transformations proceeded with moderated yields (50–75%) with a reasonable reaction rate (3 h). It is worth noting that two novel molecules of the new class of the *bis*-3,4-dihydropyridones were also obtained. In addition, a comparison without the use of infrared irradiation was performed.

Keywords: green approach; infrared irradiation; dihydropyridones; multicomponent reaction; Meldrum's acid

1. Introduction

One of the main objectives of green chemistry [1] is to carry out reactions using conditions which are not detrimental to the environment [2]. Following this protocol, an ideal synthesis is one in which a target molecule is produced quantitatively in one step, from readily available and inexpensive starting compounds, in an environmentally acceptable process [3]; it is important to note that multicomponent reactions must be considered as appropriate green methods [4].

On the other hand, Meldrum's acid or 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (**1**), has attracted considerable attention due to its high acidity and rigid cyclic structure [5]. This versatile molecule is an important substrate in many interesting organic transformations in particular for the production of 4-aryl substituted-5-alcoyrcarbonyl-6-methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridones (DHPDOs). This class of compounds containing the 2(1*H*)-pyridone moiety are found in nature, and in some cases, useful biological properties for them have been detected [6]. Consequently, the synthesis of DHPDOs is an area of current interest due to the large number of biologically active molecules of this type [7–9]. In particular, two molecules of commercial interest are Amrinone [10] and Milrinone [11–12]. In addition, several natural compounds with this structure have emerged during the last ten years with potent antitumor [13–15], antifungal [16], antiviral [17] and psychotherapeutic effects [18], along with a new antibiotic [19]. The DHPDOs are also key intermediates in the synthesis of the corresponding pyridines [20]. The title molecules have been prepared by numerous methods [21], e.g., oxidation of *N*-substituted pyridinium salts [22], by means of Knoevenagel-type reactions [23] such as the cross-condensation of cyanoacetoamide and β -dicarbonyl compounds with basic catalysts or by the reaction of 2-pyrones with amides. Despite the large number of known methods for their synthesis, the importance of this class of molecules means that new procedures must always be welcomed, in particular using suitable green techniques [24–26], in order to be less aggressive to the environment.

As a part of our research program, in particular by the employment of infrared irradiation as the activating mode of the reaction, we have been interested in the production of heterocyclic compounds with important pharmacological effects [27–30], mainly using eco-conditions. Thus, the goal of this paper is to present a new mode for the synthesis of a set of ten 3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridones (**4a–j**), in addition to the two novel *bis*-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridones (**4k–l**), using solvent-free conditions and for the first time the activation with infrared irradiation, for this purpose, as summarized in Schemes 1–2. This methodology must be considered as a green approach for the production of these classes of molecules, validating the employment of infrared irradiation as a nonclassical heating technique for many organic transformations.

2. Results and Discussion

The results of this new and ecologically sound method for the production of this series of twelve 4-aryl substituted-5-alcoyrcarbonyl-6-methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridones, are summarized in Table 1.

As it can be seen, a wide range of aldehydes undergo this reaction with moderate yields (50–75%) of the corresponding products. The known molecules (**4a–j**) (Scheme 1) were identified by correlating the corresponding physical and spectroscopic data with literature values [31–36]. Moreover, this

procedure must be considered as a new and simple method with an appropriately green approach, since no solvent was employed, in addition to the use of infrared irradiation to give a clean and rapid activation of this multicomponent reaction.

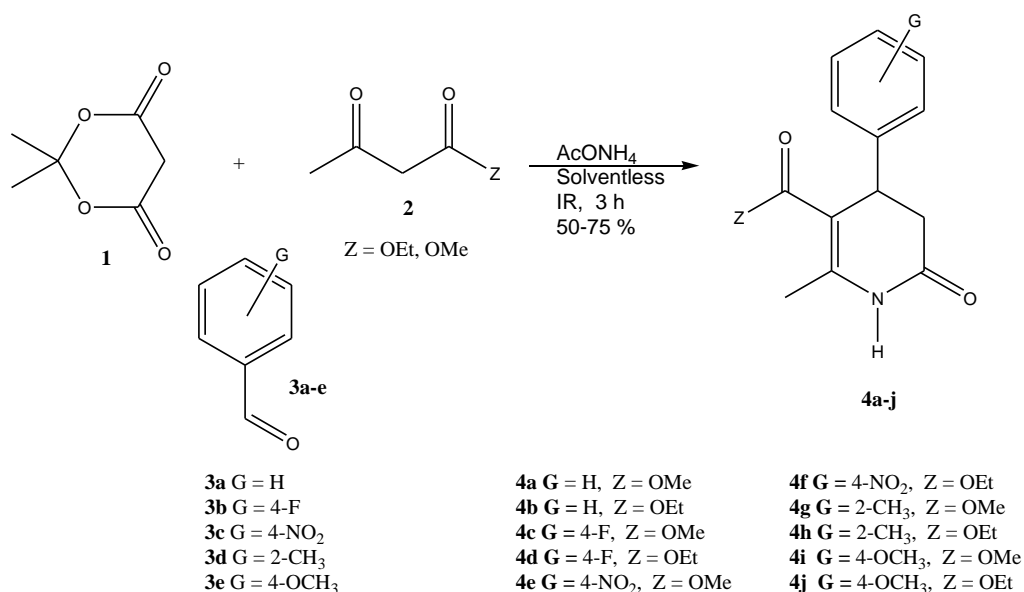
In addition, an appropriate comparison with the corresponding thermal reactions was also performed using a heating mantle (neat, same time and temperature); no more than 40% of substrate transformation was achieved, maybe because heat transference by the thermal method is less effective.

Table 1. Dihydropyridones (**4a–j**) produced under infrared irradiation^a.

Compound	Melting point ^[b] (°C)	Yield ^[c] %
4a	197–198(197–198) [12,28]	75
4b	168–171	75
4c	206–208(207–209) [12,28]	75
4d	184–186(184–186) [29]	70
4e	200–202(201–201) [29]	75
4f	130–133	60
4g	oil	70
4h	oil	60
4i	180–183	55
4j	185–188	50
4k	oil	65
4l	oil	59

[a] 3 hours [b] Experimental [c] Isolated pure product.

Scheme 1.

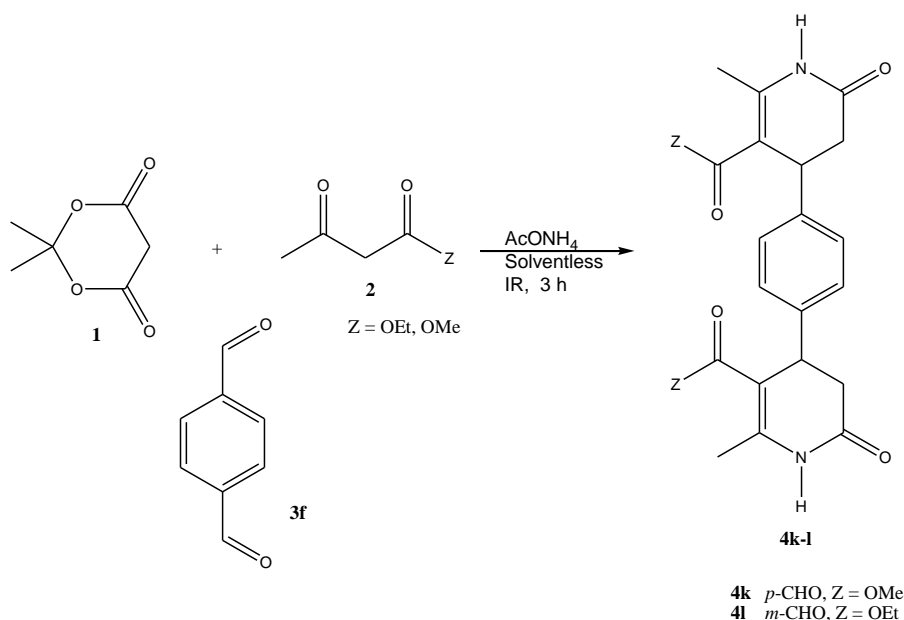


The molecules were structurally confirmed by NMR and MS studies. The ¹H-NMR spectra of these compounds show the two proton on C-3 confirmed by a doublet of doublets at δ 4.4–4.7 corresponding to the proton on C-4 subject to the splitting by coupling with the protons C-3a,b. It is important to note

that, in general, the corresponding signal of the proton C-4 appears as a doublet due to weak coupling with one of the protons C-3a, b ($J_{3b,4} = 1.9$ Hz and $J_{3a,4} = 8.3$ Hz). In this sense, the signals of the protons C-3 correspond to a doublet of doublets between δ 2.8–3.2. The ^{13}C -NMR spectra of the title compounds show the signals of the olefinic carbons at 104 and 148 assigned to C-5 and C-6, respectively. Other characteristic signals were observed at $\delta \approx 169$ and $\delta \approx 166$ corresponding to C-2 and C-8, respectively [35].

Along with the assignment of the MS data of the compounds studied, the corresponding molecular ions M^+ were observed with significant relative abundances (25–83). In addition, a series of common fragments were observed, including $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ and $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_3]^+$. Moreover, it is important to note that structures of the new *bis*-3,4-dihydropyridones (**4k–l**) (Scheme 2) were also confirmed by their high resolution mass spectrometry data.

Scheme 2.



3. Experimental Section

The aldehydes, used as substrates, are commercially available (Sigma-Aldrich Chemical Co.) and were employed without further purification. The reactions were monitored by *tlc* on percolated (0.25 mm) Merck silica-gel 60-F₂₅₄ aluminum sheets. In general, the product visualization was done using a 254 and 365 nm UV lamp, I₂ or CeSO₄ H₂SO₄ 1%. Melting points, uncorrected, were measured using a Fisher Scientific apparatus. The mass spectrometric analyses (EIMS, HRMS) were performed using a JEOL MStation JMS-700 mass spectrometer with a source temperature of 230 °C, an ionization energy of 70 eV and an ionization trap current of 300 μA . In the HRMS studies, perfluorokerosene was used as internal mass reference. The corresponding range of mass measurements was set so as to include the two standard peaks that encompassed the sample peak of interest, in addition the mass resolution and scan speed used were 30,000 (10% valley) and 60 s/decade, respectively. The accurate mass was calculated as the average of the values measured in 5–10 scans, determined from the mass centroids of the M^{++} ion and the other peaks. The corresponding elemental composition data was calculated within a mass window of ± 10 ppm

from the measured accurate mass using the program installed in the data system. Thus the elemental composition with a mass that best fitted the measured value and that made chemical sense was assigned to the ion of interest. NMR experiments were carried out using a Varian Mercury-300 at 300 MHz and 75 MHz for hydrogen and carbon respectively, the solvents used were DMSO-*d*₆ and CDCl₃; TMS was employed as the internal reference. The infrared irradiation was performed using a Phillips IR lamp (375 W/220 V) integrated to an infrared reactor [27–28], designed by our research group [29–30] and validated by a wide number of applications summarized in a recent review [31].

General Method: (Table 1, entry 4a–j) A mixture of Meldrum's acid, methyl or ethyl acetoacetate, substituted benzaldehyde and ammonium acetate (1 mmol of each reagent), were thoroughly mixed in a round-bottomed flask (50 mL), equipped with a condenser. This mixture was exposed to infrared irradiation for 3 h. The reactions were monitored by *tlc* using *n*-hexane: ethyl acetate (80:20 or 60:40) as eluent. The purification of the products was carried out by means of preparative chromatography, using *n*-hexane/ethyl acetate (80:20 or 60:40) as eluent; the product was dissolved in acetone and then supported on percolated Merck silica-gel 60-F₂₃₀ glass sheets. For the production of **4k–l** were employed 2 mmol of Meldrum's acid, methyl or ethyl acetoacetate, ammonium acetate and 1 mmol of the *para*-dialdehyde.

4-(4'-Fluorophenyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridone (4c)

H-NMR (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 9.95 (s, 1H, NH); 7.31–7.06 (m, 4H, Ar); 4.72 (d, 1H, H-4, $J = 8.1$ Hz); 4.20 (s, 3H, OCH₃-9); 2.93 (dd, 1H, H-3a, $J = 16.3$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 2.69 (d, 1H, H-3b); 2.33 (s, 3H, CH₃-7).

¹³C-NMR (CDCl₃-*d*₆/TMS, δ ppm): 169.7 (C-2); 166.9 (C=O); 164.8 (C-4'); 148.8 (C-6); 138.5; 131.8; 128.4 (C-Ar); 106.6 (C-5); 52.1 (CH₃-9); 38.3 (C-3); 36.6 (C-4); 18.9 (C-7).

EI-MS m/z (relative abundance %): 263(25) M⁺; 204(100); 149(80) [M-114]⁺; 122(50) [M-141]⁺.

5-Ethoxycarbonyl 4-(4'-fluorophenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridone (4d)

H-NMR (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 9.93 (s, 1H, NH); 7.21–7.06 (m, 4H, Ar); 4.12 (dd, 1H, H-4, $J = 7.4$ Hz); 4.01 (q, 2H, CH₂-9); 2.93(dd, 1H, H-3a, $J = 16.0$ Hz, $J = 7.4$ Hz), 2.70 (dd, 1H, H-3b, $J = 16.0$ Hz); 2.31 (s, 3H, CH₃-7); 1.09 (t, 3H, CH₃-10).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 169.6 (C-2); 166.4 (C-8); 148.3 (C-6); 138.9 (C-4'); 128.4; 115.4; 115.0 (C-Ar); 104.9 (C-5); 59.4 (CH₃-9); 38.2 (C-3), 36.7 (C-4); 18.3 (C-7); 14.1 (C-10).

EI-MS m/z (relative abundance %): 277(75) M⁺; 248(85)[M-29]⁺; 231(55) [M-46]⁺; 204(100).

6-Methyl-4-(2'-methylphenyl)-5-methoxycarbonyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridone (4g)

H-NMR (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 9.95 (s, 1H, NH); 7.18–6.88 (m, 4H, Ar); 4.31 (d, 1H, H-4, $J = 8.2$ Hz); 3.49 (s, 3H, CH₃-9); 2.95 (dd, 1H, H-3a, $J = 16.3$ Hz; $J = 8.2$ Hz); 2.45 (d, 1H, H-3b, $J = 16.3$ Hz); 2.36(s, 3H, CH₃-2'); 2.34 (s, 3H, CH₃-7).

¹³C-NMR (DMSO*d*₆, δ ppm): 169.5 (C-2); 169.9 (C-8); 148.9 (C-6); 140.4; 134.9; 130.8; 126.6; 126.2; 125.1 (C-Ar); 104.8 (C-5); 51.1 (CH₃-9); 36.9 (C-3); 33.9 (C-4); 18.9(CH₃-C-2'); 18.1 (C-7).

EI-MS m/z (relative abundance %): 259(55) M⁺; 244(10) [M-15]⁺; 200(65); 115(40) [M-114]⁺; 43(100) [M-216]⁺.

5-Ethoxycarbonyl-6-methyl-4-(2'-methylphenyl)-3,4-dihydro-2(1H)-pyridone (4h)

H-NMR (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 9.94 (s, 1H, NH); 7.20–6.89 (m, 4H, Ar); 4.32 (dd, 1H, H-4, $J = 8.2$ Hz); 3.93 (q, 3H, OCH₂-9); 2.94 (dd, 1H, H-3a, $J = 16.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 2.40 (dd, 1H, H-3b, $J = 16.4$ Hz); 2.36 (s, 3H, CH₃-C2'); 2.34 (s, 3H, CH₃-7); 1.39 (t, 3H, CH₃-10).

¹³C-NMR. (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 169.4 (C-2); 166.4 (C-8); 148.5 (C-6); 140.7; 134.8; 130.7; 126.5; 126.2; 125.1 (C-Ar); 105.1 (C-5); 59.4 (CH₂-9); 38.2 (C-3); 33.8 (C-4); 18.9 (CH₃-C2'); 18.2 (C-7); 14.0 (C-10).

EI-MS m/z (relative abundance %): 273(80) M⁺; 258(10) [M-15]⁺; 244(50) [M-29]⁺; 212(80) [M-61]⁺; 200(100).

Phenylene-1',4'-di-(4-(6-methyl-5-methoxycarbonyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridone)) (4k)

H-NMR (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 9.97 (s, 1H, NH); 7.41–6.93 (m, 4H, Ar); 4.17–3.94 (m, 6H, H-4, OCH₂-9); 2.51 (dd, 1H, H-3a); 2.21 (s, 3H, CH₃-7); 1.07 (t, 3H, CH₃-10).

¹³C-NMR. (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 169.6 (C-2); 163.7 (C-8); 148.0 (C-6); 140.9; 134.8; 128.2; 127.0; 126.7; (C-Ar); 104.9 (C-5); 59.3 (CH₂-9); 38.6 (C-3); 37.3 (C-4); 18.9 (CH₃-C2'); 18.2 (C-7); 14.1 (C-10).

EI-MS m/z (relative abundance %): 412(0) M⁺; 381(5) [M-31]⁺; 354(7) [M-61]⁺; 245(20) [C₁₄H₁₅O₃N]⁺; 169(15)[C₈H₁₀O₂N]⁺.

HR-MS: observed 412.1628, expected 412.1634, C₂₂H₂₄N₂O₆.

Phenylene-1',4'-di-(4-(5-ethoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridone)) (4l)

H-NMR (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 9.84 (s, 1H, NH); 7.40–6.90 (m, 4H, Ar); 4.20–3.90 (m, 6H, H-4, OCH₂-9); 2.94 (dd, 1H, H-3a); 2.25 (s, 3H, CH₃-7); 1.05 (t, 3H, CH₃-10).

¹³C-NMR. (DMSO-*d*₆/TMS, δ ppm): 169.7 (C-2); 167.5 (C-8); 148.0 (C-6); 140.9; 134.8; 128.3; 127.0; 126.7; (C-Ar); 104.9 (C-5); 59.4 (CH₂-9); 38.3 (C-3); 36.9 (C-4); 18.9 (CH₃-C2'); 18.2 (C-7); 14.1 (C-10).

EI-MS m/z (relative abundance %): 440(5) M⁺; 396(4) [M-OEt]⁺; 367(5) [M-CO₂Et]⁺; 259(10) [M-C₉H₁₂O₂N]⁺; 182(5)[C₉H₁₂O₂N]⁺.

HR-MS: observed 440.1941, expected 440.1947, C₂₄H₂₈N₂O₆.

4. Conclusions

This procedure for the production of 3,4-dihydro-2(1H)-pyridones should be regarded as a new and simple method with an appropriately green approach, since no solvent was employed. This, in addition to the use of infrared irradiation, provides a clean and rapid mode for the activation of this multicomponent reaction. Finally, this work is another contribution detailing the employment of infrared irradiation as a nonclassical heating technique for the transformation of many organic molecules.

Acknowledgements

To DGAPA-UNAM grant PAPIIT IN228010 for financial support; O. Noguez to CONACyT for a PHD scholarship (grant-191585) and to Red Macro Universidades for a scholarship to Osneski Martin.

References

1. Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D.C.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. Synthetic pathways and processes in green chemistry. Introductory overview. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1207–1228.
2. Anastas, P.T.; Williamson, T.C. *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*; Oxford University Press: Great Britain, UK, 1998; p. 2.
3. Wender, P.A.; Handy, S.T.; Wright, D.L. Towards the ideal synthesis. *Chem. Ind.* **1997**, 765–769.
4. Zhu, J.; Bienaymé H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.
5. Pihlaja, K.; Seilo, M. The acidity and general base catalyzed hydrolysis of Meldrum's acid and its methyl derivatives. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 3003–3010.
6. Ochoa, E.; Suárez, M.; Verdecia, Y.; Pita, B.; Matín, N.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J.L.; Duque, J.; Pomés, R. Structural study of 3,4-dihydropyridones and furo[3,4-b]-2(1H)-pyridones as potential calcium channel modulators. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12409–12420.
7. Smith, D.; Sammes, P.G. *Comprehensive Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, UK, 1979; Volume 4, p. 3.
8. Bayley, T.; Goe, G.; Scriven, E. *Heterocyclic Compounds*; Newkome, G.R.W., Ed.; Wiley: New York, NY, USA, 1984; Volume 14, p. 1.
9. McKillop, A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; McKillop, A., Boulton, A., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1984; Volume 2, p. 67.
10. Bristol, J.A.; Sircar, I.; Moos, W.H.; Evans, D.B.; Weishaar, R.E. Cardiotonic agents 1,4,5-dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones: Novel positive inotropic agents for the treatment of congestive heart failure. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1099–1101.
11. Lemke, J.V. New inotropic drugs: amrinone and milrinone. *J. Med. Assoc. Ga.* **1987**, *76*, 854–857.
12. Iven, H.; Brasch, M.; Armah, B.I. Electrophysiologic effects of saterinone and milrinone in the isolated guinea pig myocardium. *Arneim. Forcg. Drugs Res.* **1988**, *38*, 1298–1302.
13. Schultz, A.G. Camptothecin. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 385–405.
14. Kelly, T.R.; Bell, S.H.; Osashi, N.; Armstrong-Chong, R.J. Synthesis of (+)-fredericamycin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6471–6480.
15. Curran, D.P.; Liu, H. New 4 + 1 radical annulations. A formal total synthesis of (+)-camptothecin. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5863–5864.
16. Cox, R.J.; O'Hagan, D. Synthesis of isotopically labelled 3-amino-2-phenylpropionic acid and its role as a precursor in the biosynthesis of tenellin and tropic acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, *1*, 2537–2540.
17. Williams, D.; Lowder, P.; Gu, Y.G. Studies toward funiculosin. Intramolecular carbonyl condensations using carboxamidimidazolide intermediates. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 327–330.
18. Kozikowski, A.P.; Campiani, G.; Sun, L.Q.; Wang, S.; Saxena, A.; Doctor, B.P. Identification of a more potent analogue of the naturally occurring alkaloid Huperzine a. Predictive molecular modeling of its interactions with ACLE. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11357–11362.

19. Brickner, S. Multidrug-resistant bacterial infections: Driving the search for new antibiotics. *Chem. Ind.* **1997**, 131–135.
20. Murray, T.; Zimmerman, S. 7-amido-1,8-naphthyridines as hydrogen bonding units for the complexation of guanine derivatives. The role of 2-alkoxyl groups in decreasing binding affinity. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7627–7630.
21. Jones, G.; Katritzky, A.; Rees, C.W.; Scriven, E.F. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, UK, 1996.
22. Mohrle, H.; Weber, H. Oxidation von 1-methyl- und 1,3-dimethylpyridinium salzen: überpyridone—I. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2953–2958.
23. Jones, G. The Knoevenagel condensation. *Org. React.* **1967**, *15*, 204–582.
24. Alberola, A.; Calvo, L.A.; González-Ortega, A.; Sañudo Ruíz, M.C.; Yustos, P.; García, S.; García-Rodríguez, E. Regioselective synthesis of 2(1*H*)-pyridones from β -aminoenones and malonitrile. Reaction mechanism. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9493–9498.
25. Brun, E.; Gil, S.; Mestres, R.; Parra, M. A new synthetic method to 2-pyridones. *Synthesis* **2000**, *2000*, 273–280.
26. Paulvannan, K.; Chen, T. Solid-phase synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-2 pyridones via aza-annulation of enamines. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6160–6166.
27. Gómez-Pliego, R.; Ramírez-San, J.E.; Miranda, R.; Villalobos-Molina, R.; Delgado, F.; Osnaya, R.; Trujillo-Ferrara, J.G. Vasodilator effects of bis-dihydropyridines structurally related to nifedipine. *Med. Chem.* **2006**, *2*, 527–534.
28. Velasco-Bejarano, B.; Trujillo-Ferrara, J.; Miranda, R. Preparation of apoptotic inducer, 2,2-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-ones, under alkaline conditions. *Synlett* **2007**, *6*, 921–924.
29. Velasco, B.; Trujillo-Ferrara, J.G.; Fabila Castillo, L.H.; Miranda, R.; Sánchez-Torres, L.E. *In vitro* apoptotic activity of 2,2-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-ones in L58178Y cells. *Life Sci.* **2007**, *80*, 1007–1013.
30. Noguez, O.; García, A.; Ibarra, C.; Cabrera, A.; Aceves, J.M.; Miranda, R. Green synthesis of bis-Biginelli esters, with vasodilatory effects, their mass spectrometric and physical. *Trends Org. Chem.* **2009**, *13*, 75–82.
31. Miranda, R.; Noguez, O.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, J.O.; Delgado, F. Irradiación infrarroja una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la química verde. *Educ. Quím.* **2009**, *20*, 421–425.
32. Suárez, M.; Verdecia, Y.; Ochoa, E.; Salfrán, E.; Morán, L.; Martín, N.; Martínez, R.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J.L.; Novoa, H.; Blaton, N.; Peeters, O.M.; de Ranter, C. Synthesis and structural study of 3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridones and isoxazolo[5,4-*b*]pyridin-6(7*H*)-ones. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2079–2088.
33. Martínez, R.; Suárez, M.; Martín, N.; Ochoa, E.; Seoane, C.; Verdecia, Y. Mass spectral fragmentation patterns of new 5-acetyl-4-aryl-6-methyl-2(1*H*) pyridones. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1999**, *13*, 2180–2182.
34. Suárez, M.; Martínez-Álvarez, R.; Martín, N.; Verdecia, Y.; Ochoa, E.; Alba, L.; Seoane, C.; Kayali, N. Electrospray ionisation and ion-trap fragmentation of substituted 3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridin-2-ones. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2002**, *16*, 740–754.

35. Molero, D.; Suárez, M.; Martínez-Álvarez, R.; Verdecia, Y.; Martín, N.; Seoane, C.; Ochoa, E. ^1H and ^{13}C spectral assignment of 2(1*H*)-pyridin-2-ones derivatives. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 704–708.
36. Morales, A.; Ochoa, E.; Suárez, M.; González, L.; Verdecia, Y.; Martín, N.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J.L. Novel hexahydrofuro [3,4-*b*]-2(1*H*)-pyridones from 4-aryl substituted 5-alkoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyridones. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 103–107.

© 2011 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

Article

Comparative Study Using Different Infrared Zones of the Solventless Activation of Organic Reactions

María Olivia Noguez Córdova ¹, Carlos I. Flores Ramírez ¹, Benjamín Velasco Bejarano ¹, Gabriel A. Arroyo Razo ¹, Francisco J. Pérez Flores ², Vladimir Carranza Tellez ³ and René Miranda Ruvalcaba ^{1,*}

¹ Department of Chemistry, Faculty of Superior Studies Cuautitlan, Field 1, Autonomous National University of Mexico, Av. May 1st s/n, Z. C. 54740, Cuautitlan Izcalli, State of Mexico, Mexico; E-Mails: olinoco@yahoo.com.mx (M.O.N.C.); alcor_zet@hotmail.com (C.I.F.R.); qfbbevebe@gmail.com (B.V.B.); garroyo@unam.mx (G.A.A.R.)

² Mass Spectrometry Laboratory, Institute of Chemistry, Autonomous National University of Mexico, Outer City, University City, Z. C. 04510, Coyoacan, D. F., Mexico; E-Mail: japeflo10@hotmail.com

³ Mass Spectrometry Laboratory, Center of Chemistry, Institute of Sciences, Benemérita University of Puebla, Z. C. 72570, Puebla, Mexico; E-Mail: vcarrant@msn.com

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: mirruv@yahoo.com.mx; Tel./Fax: +52-555-623-2024.

Received: 18 October 2011; in revised form: 21 November 2011 / Accepted: 22 November 2011 / Published: 29 November 2011

Abstract: In this work, the results of a study comparing the use of irradiation from different regions of the infrared spectrum for the promotion of several organic reactions, are presented and discussed. This use of eco-conditions provides a green approach to chemical synthesis. A set of ten different organic reactions were evaluated, including the Knoevenagel, Hantzsch, Biginelli and Meldrum reactions. It is important to highlight the use of a commercial device that produces infrared irradiation in the near infrared region and its distribution by convection providing heating uniformity, significantly reducing reaction times, achieving good yields and proceeding in the absence of solvent. It is also worth noting that a variety of different reactions may be performed at the same time. Finally, the products obtained were identified using TLC, together with corresponding MS-data, complementarily in comparison of NMR ¹H and ¹³C data with literature information.

Keywords: solventless; comparative study; infrared irradiation; green approach

1. Introduction

In recent years there has been a concerted effort to introduce everybody involved with chemistry with the subject of the 12 green chemistry principles, both in the classroom and in the laboratory [1–7]. In this sense the phrase “Green Chemistry” implies reaction optimization with respect to materials and energy usage, waste reduction from all sources, and overall cost reduction. In addition, minimization of toxicity and hazards as well as maximization of safety practices must be also considered.

In relation to the sixth principle of the Green Chemistry Protocol, heating by infrared irradiation has been around a long time, and consequently its many advantages have been applied to satisfy a wide range of academic and industrial processes. New applications arise continually that take advantage of this highly efficient, controllable and rapid response heat source. Consequently, and as a part of our main chemical research interests, our research group has published several green approaches to chemical synthesis using activation by infrared irradiation, mainly from middle wavelengths, for many organic transformations [8–10].

On the other hand, there is a commercial device, “Flavor Wave[®]” (Watts 1300 W, Voltage 110V/120V-60 Hz|220V/240V-60 Hz), that combines near infrared irradiation with heat transfer by convection. This reduces heating times by increasing the efficiency and uniformity of the heating. The goal of this work is therefore a comparative study of various typical organic reactions using, on the one hand, middle wavelength infrared irradiation (*vide supra*) and, on the other and for the first time, near-infrared irradiation generated by a tungsten-halogen lamp (1.15–1.5 microns). Both reactions take place in the absence of solvent.

2. Results and Discussion

In Table 1 were summarized the results of a set of ten different reactions, as well as the corresponding reaction conditions. During the development of this work, the expected molecules were obtained using mainly as activating mode near infrared irradiation compared with middle wavelength infrared irradiation. For near infrared irradiation, it is worth noting the significantly reduced reaction times of this novel mode (to the half and even to a third, for example entries **g** and **h**), in comparison with the results found in the literature [8–10] using middle wavelength infrared irradiation. It is also important to highlight the possibility of carrying out several different reactions at the same time due to the design of the container providing efficiency due to the heating uniformity provided by convection that allows placing of multiple reaction flasks.

In general, the advantages of infrared-assisted reactions lie not only in their higher speed, but also because of the fact that these reactions are energetically favored, in addition to being generally cleaner and more economical than using standard conditions such as a thermal heating mantle. In addition, when infrared-assisted reactions are carried out in the absence of a solvent, the reactions become “greener”, offering environmentally friendly ways of practicing chemistry.

Table 1. Near vs. middle infrared irradiation for the completion of organic reactions.

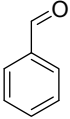
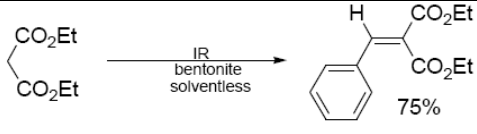
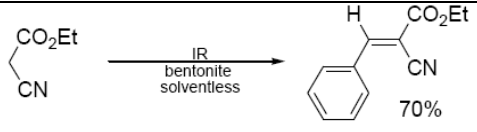
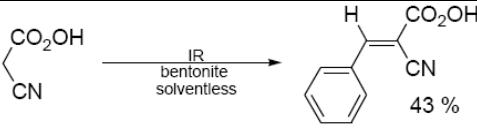
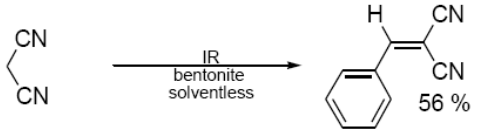
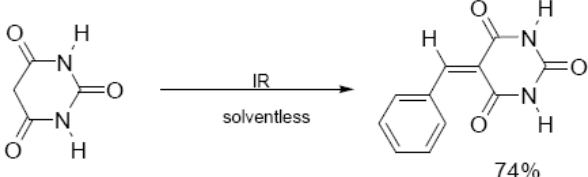
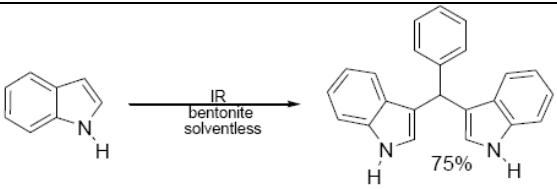
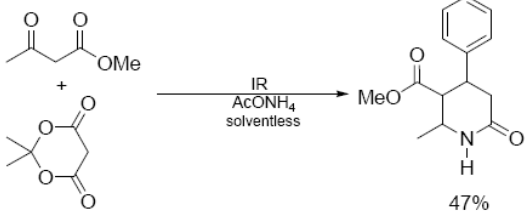
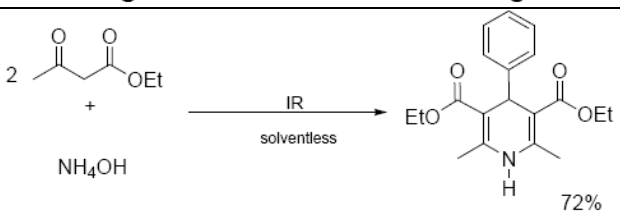
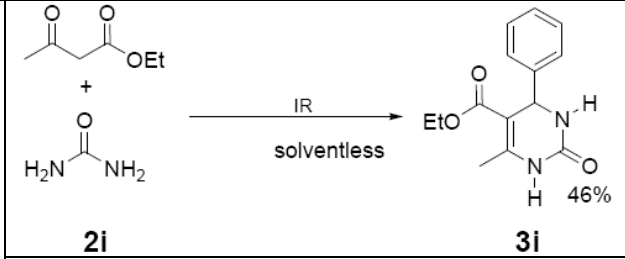
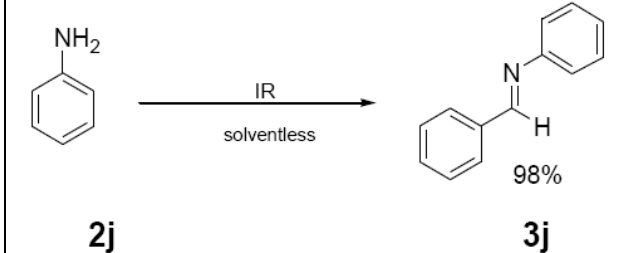
Substrate	Conditions		Time	
			Literature [8]	This work
	Reagent	Product	Middle infrared/Temp	Near infrared/Temp
 1	 2a → 3a	15 min/80 °C	7 min/170 °C	
	 2b → 3b	15 min/80 °C	7 min/170 °C	
	 2c → 3c	15 min/80 °C	7 min/170 °C	
	 2d → 3d	15 min/80 °C	7 min/170 °C	
	 2e → 3e	45 min/80 °C	20 min/170 °C	
	 2f → 3f	15 min/80 °C	7 min/170 °C	
	 2g → 3g	3 h/80 °C	50 min/170 °C	
	 2h → 3h	3 h/80 °C	50 min/170 °C	

Table 1. Cont.

 <p>2i → 3i (46%)</p>	3 h/80 °C	1.5 h/170 °C
 <p>2j → 3j (98%)</p>	40 min/80 °C	20 min/170 °C

Furthermore, it is important to take into account interesting advantages resulting from the use of near infrared irradiation [11] as a new mode in chemical reactions; these include: the immediate response time for the heat source (<1 s), the efficient use of applied energy, favoring the product by convection due to the minimal amount of internal moving air, the long life time of the tungsten-halogen filament that is considered as a clean energy source with very low environmental impact (*vide supra*).

In regard to the identification of the molecules obtained (**3a–j**), they were detected at the reaction using thin layer chromatography that monitored the disappearance of the substrate (**1**) and consequently detected the presence of **3a–j**.

Once the products were purified, the corresponding (EIMS) data were obtained and compared with the literature [8–10] (Table 2). The characteristic peaks provide evidence for the presence of the target molecules; moreover, NMR data was also in agreement, by comparison with literature information [8], as it can see for example in three selected examples [12].

Table 2. Characteristic peaks for the target molecules, revealed by EIMS and compared with data reported in the literature.

Compound	m/z (% relative abundance) M^{+}	Others Peaks m/z (% relative abundance)
3a	248 (23)	176 (100), 172 (13), 77 (20)
3b	201 (39)	129 (99), 125 (22), 77 (18)
3c	173 (95)	172 (100), 156 (8), 146 (5), 128 (23), 101 (8)
3d	154 (100)	127 (75), 100 (11)
3e	216 (63)	215 (100), 172 (63), 145 (7), 127 (17), 102 (26)
3f	322 (100)	321 (34), 245 (52)
3g	229 (88)	214 (35), 186 (66), 131 (100), 91 (42), 77 (39)
3h	329 (44)	300 (21), 284 (25), 256 (30), 252 (100)
3i	260 (27)	231 (66), 187 (39), 183 (100)
3j	181 (63)	105 (100), 77 (34)

3. Experimental

The benzaldehyde and other reactants used as substrates are commercially available (Sigma-Aldrich Chemical Co.) and were employed without further purification. The reactions were monitored by TLC, on percolated (0.25 mm) Merck silica-gel 60-F₂₅₄ aluminum sheets. Product visualization was carried out using a 254 and 365 nm UV lamp, I₂ or CeSO₄·H₂SO₄ 1%. EIMS were acquired on a JEOL MStation JMS-700 mass spectrometer. EIMS was performed with a source temperature of 230 °C, an ionization energy of 70 eV and an ionization trap current of 300 μA. NMR experiments were carried out using a Varian Mercury-300 at 300 MHz and 75 MHz for hydrogen and carbon respectively, the solvents used were DMSO-d₆ and CDCl₃; TMS was employed as the internal reference. The middle infrared irradiation was performed using a Phillips IR lamp (375 W/220 V) integrated to an infrared reactor⁸ designed by our research group, and validated by a wide number of applications. The Flavorwave Oven[®] uses a tungsten-halogen lamp which produces near infrared waves and complements heat distribution by convection.

General Method. (3a–j). A mixture of benzaldehyde and the corresponding reagent (2a–j) (1 mmol of each), were thoroughly mixed in a round-bottomed flask (10 mL). These mixtures were exposed to infrared irradiation (middle and near wavelengths), respectively. The corresponding reactions were monitored by TLC using the reported eluent (middle IR). Purification of the products was carried out by means of the methodology reported for each product [8].

4. Conclusions

Infrared irradiation from the near region and distributed by convection is offered as a very convenient mode to activate organic reactions. It is highly efficient, controllable and clean and opens the possibility of increasing the green approach to synthetic chemistry.

Acknowledgments

The authors acknowledge Daniela V. Sánchez Castro for technical assistance and UNAM-DGAPA-PAPIIT Project IN228010-3 and UNAM-FESC PACIVE GC-05 for funding this project.

References and Notes

1. Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1998.
2. Matlack, A.S. *Introduction to Green Chemistry*; Marcel Dekker; New York, NY, USA, 2001.
3. Lancaster, M. *Green Chemistry: An Introductory Text*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2002.
4. Hjeresen, D.L.; Schutt, D.L.; Boese, J.M. Green chemistry and education. *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 1543–1544.
5. Collins, T.J. Introducing green chemistry in teaching and research. *J. Chem. Educ.* **1995**, *72*, 965–966.

6. Arroyo, G.; Hernández, E.; Martínez, J.; Miranda, R.; Noguez, O.; Penieres, J.; Rivero, C.; Velasco, B.; Vilchis, M.; Gómez, C. *Prácticas de Laboratorio de Química Orgánica Verde*; Editorial Tecnológica de Costa Rica: Cartago, Costa Rica, 2010.
7. Miranda-Ruvalcaba, R.; Penieres-Carrillo, J.G.; Obaya-Valdivia, A.; Palma-Cruz, A.; Frontana-Uribe, B.; Nicolás-Vázquez, M.I.; Vargas-Rodríguez, Y.M.; Martínez, J.O.; Martín-Hernández, O.; Reyes-Sánchez, L.B.; *et al.* *Química Verde Experimental*; Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM): Coyoacán, Distrito Federal, México, 2011.
8. Miranda, R.; Noguez, O.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, O.; Delgado, F. Irradiación infrarroja una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la química verde. *Educ. Quím.* **2009**, *20*, 421–425 and references therein.
9. Noguez, M.O.; García, A.; Ibarra, C.; Cabrera, A.; Aceves, J.M.; Nicolás, M.I.; Miranda, R. Green synthesis of *bis*-biginelli esters, with vasodilatory effects, their mass spectrometric and physical studies. *Trends Org. Chem.* **2009**, *13*, 75–82.
10. Noguez, M.O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J.O.; Arroyo, G.A.; Pérez, F.J.; Suárez, M.; Miranda, R. Infrared assisted production of 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyridones in solvent-free conditions. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2641–2649.
11. Shortwave Electric Infrared the Facts. Copyright© ITW BGK Finishing Systems 05/03. Available online: <http://www.bgk.com> (accessed on 11 August 2011).
12. **3c** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.56 (s, 1H, HC=C), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{2,6}), 7.7–7.55 (m, 3H, H_{3,4,5}); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ): 162.0 (HC=C), 134.8 (C₄), 131.9 (C₁), 131 (C_{3,5}), 130 (C_{2,6}), 114.4 (d, ³J_H¹³C_N = 8.6 Hz, CN_{trans}), 113.5 (d, ³J_H¹³C_N = 14.4 Hz, CN_{cis}), 82 (HC=C).
- 3e** ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 11.40 (s, 1H, NH), 11.22 (s, 1H, NH), 8.35 (s, 1H, HC=C), 8.13 (d, *J*_{2,3} = *J*_{6,5} 7.1 Hz, 2H, H_{2,6}), 7.44 (m, 3H, H_{3,4,5}); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ): 163.4 (C=O_{trans}), 162.0 (C=O_{cis}), 155.2 (HC=C), 150.6 (HNCONH), 133.6 (C_{2,6}), 133.1 (C₄) 132.5 (C₁), 128.5 (C_{3,5}), 119.3 (HC=C).
- 3g** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.22 (Ar), 9.93 (HN), 2.94 (3H), 4.28 (4H), 2.33 (7H), 3.54 (OCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ): 170.4 (C₂), 37.9 (C₃), 31.3 (C₄), 105.1 (C₅), 149.3 (C₆), 18.9 (C₇), 167.6 (C₈), 51.8 (C₉), 143.2 (C₁₀), 127.2 (C₁₁), 129.3 (C₁₂), 126.0 (C₁₃), 129.3 (C₁₄), 127.2 (C₁₅).

D. ANTONIO DE LA HOZ AYUSO, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y COORDINADOR DEL PROGRAMA DE DOCTORADO INTERUNIVERSITARIO DE QUÍMICA SOSTENIBLE

CERTIFICA

Que D^a Olivia Noguez participó en el Programa de doctorado de Química Sostenible, celebrado en Almagro (Ciudad Real, España) desde el 7 al 25 de Mayo de 2007, y ha recibido los siguientes cursos:

- CONCEPTOS BÁSICOS DE QUÍMICA SOSTENIBLE. Impartido por el Dr. Ramón Mestres catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia.

- FLUIDOS SUPERCRÍTICOS. Impartido por los Dres. Juan Antonio Rodríguez Renuncio, Catedrático de Química Física Concepción Pando García-Pumarino, Profesora Titular y Albertina Cabañas Poveda, Becaria postdoctoral de la Universidad Complutense de Madrid.

- REACCIONES SIN DISOLVENTE. APLICACIONES DE LA RADIACIÓN MICROONDAS EN QUÍMICA SOSTENIBLE. Impartido por los Dres. Antonio de la Hoz Ayuso, Catedrático de Química Orgánica, Andrés Moreno Moreno, Profesor Titular, José Ramón Carrillo Muñoz, Catedrático de Escuela Universitaria de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Y para que conste donde convenga a la interesada expido el siguiente certificado en Ciudad Real a 30 de mayo de 2007



Fdo. Antonio de la Hoz Ayuso

Coordinador del programa de doctorado interuniversitario de Química Sostenible



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A. C.

CINCUENTA AÑOS CONTRIBUYENDO AL PROGRESO DE LA QUÍMICA EN MÉXICO

Extiende la presente
CONSTANCIA

A los autores: CDRA. MARÍA OLIVIA NOGUEZ CÓRDOVA, Q.F.B. ALEJANDRO GARCÍA, DR. CÉSAR IBARRA,
DR. ARMANDO CABRERA ORTIZ, DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA.

Del trabajo intitulado: CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE NUEVAS MOLÉCULAS, DE
TIPO *BIS-BIGINELLI*, CON EFECTO VASODILATADOR

que presentaron en el marco de las actividades científicas del

XLI CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

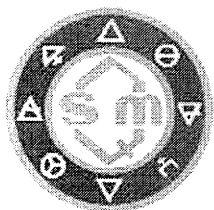
Palacio de Minería, Centro Histórico
México, D. F. 24-28 de septiembre, 2006

Dr. Guillermo Delgado Lamas
Presidente del Comité Organizador

Dra. Leticia Tomas Romero
Coordinadora del Comité Científico

Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa
Coordinador del Comité Científico

Presidente de Sesión



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A. C.

Extiende la presente

Constancia

A los Autores: pQ.F.B. GUSTAVO RODOLFO RIVERA-RODRÍGUEZ, DRA. MA. INÉS NICOLÁS VÁZQUEZ, cDR. GABRIEL ARTURO ARROYO RAZO, cDRA. OLIVIA NOGUEZ CÓRDOVA, DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA

del trabajo intitulado: ESTUDIO TEÓRICO DE INTERACCIONES INTRAMOLECULARES EN ESTERES DE BIS-BIGINELLI.

que presentaron en el marco de las actividades científicas del
XLII CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

celebrado en Guadalajara, Jal.
Septiembre 22-26 del 2007.



Dr. Guillermo Delgado Lamas
Presidente Nacional SQM



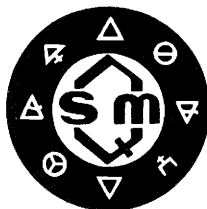
Dr. Eusebio Juan Esti Cosío
Vicepresidente Nacional SQM



Dr. Victor Gonzalez Alvarez
Presidente de Congreso



Presidente de Sesión



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A. C.

Extiende la presente

Constancia

A los Autores: M. EN C. OLIVIA NOGUEZ CÓRDOVA, EST. EDUARDO ARROYO GONZÁLEZ, M. EN C. JOEL OMAR MARTÍNEZ, DR. ARMANDO CABRERA ORTIZ, DR. FRANCISCO DELGADO REYES Y DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA

del trabajo intitulado: ÉSTERES DE BIGINELLI-HANTZSCH, OBTENIDOS MEDIANTE EL PROTOCOLO DE LA QUÍMICA VERDE.

que presentaron en el marco de las actividades científicas del
XLII CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

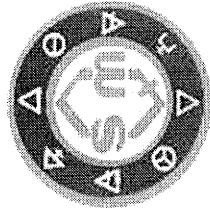
celebrado en Guadalajara, Jal.
Septiembre 22-26 del 2007.

Dr. Guillermo Delgado Lamas
Presidente Nacional SQM

Dr. Eusebio Juansti Cosío
Vicepresidente Nacional SQM

Dr. Víctor González Álvarez
Presidente de Congreso

Presidente de Sesión



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A. C.

Extiende la presente

Constancia

A los Autores: P.Q.F.B. GUSTAVO RODOLFO RIVERA-RODRÍGUEZ, DRA. MA. INÉS NICOLÁS VÁZQUEZ, cDR. GABRIEL ARTURO ARROYO RAZO, cDRA. OLIVIA R. NOGUEZ, CORDOVA, DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA

del trabajo intitulado:

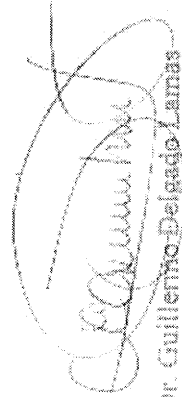
ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE UNA MOLECULA DEL TIPO HANTZSCH-BIGINELLI

que presentaron en el marco de las actividades científicas del


XLII CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

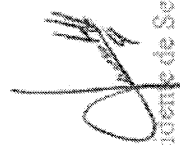
celebrado en Guadalajara, Jal.

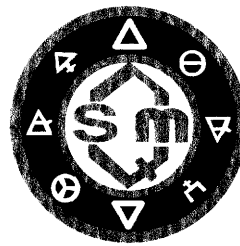
Septiembre 22-26 del 2007.


Dr. Guillermo Delgado Lamas
Presidente Nacional SQM


Dr. Víctor González Álvarez
Presidente de Congreso


Dr. Eusebio Juanissi Cosío
Vicepresidente Nacional SQM


Presidente de Sesión



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

Extiende la presente

Constancia

A los autores:

Q.F.B. GUSTAVO RIVERA RODRÍGUEZ, CDRA. MARÍA OLIVIA NOGUEZ CÓRDOVA, DR. GABRIEL ARTURO ARROYO RAZO, DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA, Q. ALEJANDRO GARCÍA ARREDONDO, DR. CÉSAR IBARRA ALVARADO, DRA. MARÍA INÉS NICOLAS VÁZQUEZ

Del trabajo intitulado:

ESTRUCTURA-ACTIVIDAD VASODILATADORA, DE MOLÉCULAS TIPO *BIS*-BIGINELLI

que presentaron en el marco de las actividades científicas del

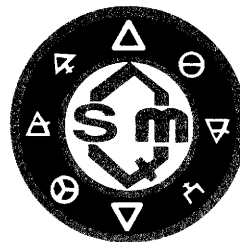
**43° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA
27° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA**

celebrados en Tijuana, Baja California
27 de septiembre - 1° de octubre de 2008

Dr. Guillermo Delgado Lamas
Presidente Nacional - SQM

Dr. Hugo Rodríguez Vázquez
Presidente de Sesión

Dr. Eusebio Juansti Cosío
Presidente de Congresos



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

EXTIENDE LA PRESENTE

Constancia

A LOS AUTORES: **CDRA. MARÍA OLIVIA NOGUEZ CÓRDOVA**, Q.F.B. VANESSA MARCELINO, DRA. HORTENSIA RODRÍGUEZ CABRERA, CDR. OSNIESKI MARTÍN HERNÁNDEZ, DR. JAVIER PÉREZ FLORES, DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA

DEL TRABAJO INTITULADO: **ACERCAMIENTO VERDE PARA LA OBTENCIÓN DE ÉSTERES DE MELDRUM: AUSENCIA DE DISOLVENTE E IRRADIACIÓN INFRARROJA COMO MEDIO DE ACTIVACIÓN**

QUE PRESENTARON EN EL MARCO DE LAS ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DEL
44º CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA
28º CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA
CELEBRADOS EN PUEBLA, PUE. DEL 26 AL 30 DE SEPTIEMBRE 2009


DR. EUSEBIO JUARISTI COSÍO
PRESIDENTE NACIONAL - SQM


PRESIDENTE DE SESIÓN


DRA. CECILIA ANAYA BERRIOS
PRESIDENTA DE CONGRESOS

D. ANTONIO DE LA HOZ AYUSO, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA, ORGÁNICA Y BIOQUÍMICA

CERTIFICA

Que D^a Olivia Noguez ha sido admitida en el Departamento para realizar una estancia de tres meses (desde el 4 de Mayo al 8 de agosto) en los laboratorios del área de Química Orgánica de la Facultad de Química, para realizar un proyecto de investigación en el grupo de “Microondas en síntesis orgánica y Química verde” bajo la dirección de los Dres. Antonio de la Hoz y Ana Sánchez-Migallón.

Y para que conste donde convenga a la interesada expido el siguiente certificado en Ciudad Real a 15 de mayo de 2007

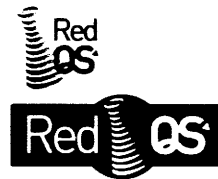


Fdo.: Antonio de la Hoz Ayuso
Director del Departamento de Química Inorgánica, Orgánica y Bioquímica



Antonio de la Hoz Ayuso

Departamento de Química Inorgánica, Orgánica y Bioquímica



D. ANTONIO DE LA HOZ AYUSO, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y COORDINADOR DEL PROGRAMA DE DOCTORADO INTERUNIVERSITARIO DE QUÍMICA SOSTENIBLE

CERTIFICA

Que D^a Olivia Noguez participó en el Programa de doctorado de Química Sostenible, celebrado en Almagro (Ciudad Real, España) desde el 7 al 25 de Mayo de 2007, y ha recibido los siguientes cursos:

- CONCEPTOS BÁSICOS DE QUÍMICA SOSTENIBLE. Impartido por el Dr. Ramón Mestres catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia.

- FLUIDOS SUPERCRÍTICOS. Impartido por los Dres. Juan Antonio Rodríguez Renuncio, Catedrático de Química Física Concepción Pando García-Pumarino, Profesora Titular y Albertina Cabañas Poveda, Becaria postdoctoral de la Universidad Complutense de Madrid.

- REACCIONES SIN DISOLVENTE. APLICACIONES DE LA RADIACIÓN MICROONDAS EN QUÍMICA SOSTENIBLE. Impartido por los Dres. Antonio de la Hoz Ayuso, Catedrático de Química Orgánica, Andrés Moreno Moreno, Profesor Titular, José Ramón Carrillo Muñoz, Catedrático de Escuela Universitaria de la Universidad de Castilla-La Mancha.

Y para que conste donde convenga a la interesada expido el siguiente certificado en Ciudad Real a 30 de mayo de 2007

Fdo.: Antonio de la Hoz Ayuso

Coordinador del programa de doctorado interuniversitario de Química Sostenible