



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Síntesis de heterociclos derivados de boro,
mediante el protocolo de la química verde
y su evaluación farmacológica

Dr. Joel Omar Martínez



Ciencia Nueva
sac. de posgrado UNAM

Dr. René Miranda Ruvalcaba
Asesor

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo proporcionado mediante la beca con número de registro 202528, para la realización del Proyecto de Tesis “Síntesis de Heterociclos Derivados del Boro, Mediante el Protocolo de la Química Verde y su Evaluación Farmacológica”, durante el período comprendido del 2007-1 al 2010-1.

Al Posgrado en Ciencias Químicas por brindarme esta oportunidad y a la FES-C UNAM, institución que me ha forjado, gracias.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, el Alma Mater jamás se olvida...

Se agradece al Proyecto UNAM-DGAPA-PAPIIT IN228010-3 por el apoyo brindado para la realización de este proyecto dentro de la Cátedra "Obtención de ésteres mixtos (Biginelli-Hantzsch-Meldrum-Ácido Borónico) mediante el contexto de la Química Verde.

A los miembros del jurado: por las aportaciones hechas a este trabajo.

Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Dra. Teresa Mancilla Percina

Dr. José Norberto Farfán García

Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Al Comité Tutoral: Dr. Cecilio Álvarez Toledano, Dr. José G. Trujillo Ferrara y Dr. René Miranda Ruvalcaba, por el apoyo y la guía proporcionada a lo largo de este proyecto.

Al MC Vladimir Carranza Téllez y Dr. Javier F. Pérez Flores por el apoyo proporcionado en los estudios de espectrometría de masas, parte fundamental.

Al Técnico Académico Draucín Jiménez Celi, del taller de soplado de vidrio, por el apoyo proporcionado en la elaboración del equipo de vidrio empleado durante la experimentación.

Este trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Estudios sobre Química Verde L-122 de la Sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, bajo la dirección del Dr. René Miranda Ruvalcaba.

No solo no hubiera sido nada sin todos ustedes, sino con toda la gente que estuvo a mi alrededor, a los que estuvieron desde un principio, a los que ya no están y a los que siguen hasta hoy, a todos ustedes GRACIAS TOTALES.

Publicaciones.

Joel Martínez, Vida Abarca, F. Javier Pérez, Vladimir Carranza, René Miranda. Thioglycerol matrix interactions in the positive ion fast atom bombardment mass spectrometry of several Hantzsch and Biginelli ester derivatives of boronic acids. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **27**, 1573-1578, 2013.

Joel Martínez, Stephany Romero-Vega, Rita Abeja-Cruz, Cecilio Álvarez-Toledano, René Miranda. Green Approach–Multicomponent Production of Boron–Containing Hantzsch and Biginelli Esters. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 2903-2915, 2013.

Congresos.

XLII Congreso Mexicano de Química, Guadalajara-Jalisco, México, 2007, “Ésteres de Hantzsch y de Biginelli, derivados del ácido borónico, obtenidos mediante el protocolo de la química verde”. **Joel Omar Martínez**, Benjamín Velasco Bejarano, René Miranda Ruvalcaba.

XLIV Congreso Mexicano de Química, Puebla-Puebla, México, 2009, “Síntesis Eco-amigable de Ésteres de Meldrum-Borados”. **Joel Omar Martínez**, Stephany Romero Vega, Rita Abeja Cruz, Benjamín Velasco Bejarano, René Miranda Ruvalcaba.

Primer Actividad Académica “QuimiUNAM 2009”, Ciudad Universitaria, D.F., México, Modalidad Ponencia, **Joel Omar Martínez**.

XIX Congreso Nacional de Parasitología, Mazatlán, Sinaloa, México, 2011, “Evaluación de la Eficacia de Productos Derivados de Ácidos Fenilborónicos sobre Garrapatas *Rhipicephalus microplus*”. Sandra Iturbe Requena, Ricardo Gutiérrez Amezquita, Guadalupe Prado Ochoa, César Cuenca Verde, Marco Muñoz Guzmán, **Joel Martínez**, René Miranda, Fernando Alba Hurtado.

30 Congreso Latinoamericano de Química, Cancún, Quintana Roo, México, 2012, “Iones artefactos de tioglicerol con ésteres borados de Hantzsch y Biginelli mediante FAB⁺MS”.
Joel Omar Martínez, Vida Carolina Abarca Dillanes, Vladimir Carranza Téllez, Francisco Javier Pérez Flores, René Miranda Ruvalcaba.

INDEX

	Página
➤ ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	<i>i</i>
➤ RESUMEN	1
➤ ABSTRACT	3
➤ INTRODUCCIÓN	5
➤ ANTECEDENTES	
❖ Organoboranos	13
❖ Ésteres de Hantzsch	17
❖ Ésteres de Biginelli	23
❖ Derivados del ácido de Meldrum	27
❖ Química verde	31
❖ Activación de reacciones con microondas	34
❖ Activación de reacciones con infrarrojo	42
➤ JUSTIFICACIÓN	48
➤ HIPÓTESIS	50
➤ OBJETIVOS	
❖ General	51
❖ Particulares	51
➤ MATERIALES Y MÉTODOS	
❖ Reactivos	52
❖ Equipos	52
❖ Metodología	53
➤ RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
❖ En el contexto químico	
• Dihidropiridinas boradas	57
• Dihidropirimidinonas boradas	84
• Dihidropiridinonas boradas	96
❖ En el contexto de la química verde	114
❖ Evaluación del acercamiento del proceso a la química verde	
• Dihidropiridinas boradas	125
• Dihidropirimidinonas boradas	126

• Dihidropiridinonas boradas	127
➤ EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA	
❖ Actividad acaricida	128
❖ Actividad relajante	138
➤ CONCLUSIONES	
❖ En el contexto químico	143
❖ En el contexto de la química verde	143
❖ Evaluación farmacológica	144
➤ REFERENCIAS	146
➤ APÉNDICE	
❖ Actividad sustrato-catalizador del ácido formilfenilborónico	154
❖ Espectroscopia de 1 a-c	155
❖ Espectroscopia de las dihidropiridinas boradas (6-8 a-c)	164
❖ Espectroscopia de las dihidropirimidinonas boradas (9 a-c)	190
❖ Espectroscopia de las dihidropiridinonas boradas (10-12 a-c)	199
❖ Constancias de participación en congresos	222
❖ Artículos publicados	224

Abreviaturas y Símbolos

δ	Desplazamiento químico
\$	Símbolo de pesos de la moneda nacional
ar %	Porcentaje de abundancia relativa
ACS	Sociedad Química Americana (American Chemical Society)
BNCT	Terapia de captura de neutrones por boro (boron neutron capture therapy)
Bpin	Pinacol borano
c	Señal cuádruple
°C	Grado centígrado (Celsius)
CAN	Nitrato cérico de amonio (ceric ammonium nitrate)
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
CENAPA	Centro nacional de parasitología
CIE	Concentración inhibitoria de eclosión
CIO	Concentración inhibitoria de oviposición
CL	Concentración letal
<i>cpp</i>	Cromatografía en placa preparativa
d	Señal doble
Da	Dalton
dd	Señal doble de dobles
DHP's	4-Aril-1,4-dihidropiridinas
DHP's-B	1,4-Dihidropiridinas-boradas
DHPD's	3,4-Dihidro-2(1 <i>H</i>)-piridinonas
DHPD's-B	3,4-Dihidropiridinonas-boradas
DHPM's	3,4-Dihidro-2(1 <i>H</i>)-pirimidinonas
DHPM's-B	3,4-Dihidropirimidinonas-boradas
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
ϵ'	Constante dieléctrica
ϵ''	Pérdida dieléctrica
% Ec	Porcentaje de eclosión
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
EPA	Agencia de Protección Ambiental (Environmental Protection Agency)
eV	Electrón vatios (Electrón volts)
FAB ⁺	Bombardeo con átomos rápidos (fast atom bombardment)
FDA	Administración de Fármacos y Alimentos (Food and Drug Administration)
FVP	Pirólisis rápida al vacío (flash vacuum pyrolysis)
h	Hora
HPA	Heteropoliácidos
Hz	Hertzio (Hertz)
% InhOp	Porcentaje de inhibición de la oviposición
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
kcal	Kilocaloría
keV	Kiloelectrón vatios (electrón volts)
kg	Kilogramo
kW	Kilovatios (kilowatt)
kWh	Kilovatio hora (kilowatt-hora)
% ML	Porcentaje de mortalidad
m	Señal múltiple
<i>m-</i>	Descriptor de regioisomería <i>meta</i>

M ⁺	Ion molecular
mg	Miligramo
MHz	Megahertzios (megahertz)
min.	Minutos
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MO	Microondas
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
<i>o-</i>	Descriptor de regioisomería <i>orto</i>
% Op	Porcentaje de oviposición
<i>p-</i>	Descriptor de regioisomería <i>para</i>
peb	Punto de ebullición
PEG	Polietilenglicol
pf	Punto de fusión
pk _a	Constante de disociación ácida
PNUMA	Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente
ppm	Partes por millón
RMN ¹¹ B	Resonancia magnética nuclear de boro once
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Señal simple
SENASICA	Servicio nacional de sanidad, inocuidad y calidad agroalimentaria
t	Señal triple o triplete
ta	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TRI	Inventario de tóxicos liberados (toxics release inventory)
W	Vatio (Watt)

RESUMEN

En este trabajo se presenta y discute una propuesta de acercamiento verde para la producción de tres series de ésteres heterocíclicos híbridos de boro, en función de los ácidos formilfenilborónicos: Hantzsch (1,4-DHP's-B, **6-8 a-c**), Biginelli (3,4-DHPM's-B, **9 a-c**) y Meldrum (3,4-DHPD's-B, **10-12 a-c**). Para incidir en los tres tipos de ésteres mencionados, se realizaron las transformaciones entre los tres regioisómeros (*orto*, *meta* y *para*) del ácido formilfenilborónico **1 a-c**, tres compuestos β -dicarbonílicos **2-4**, el ácido de Meldrum **5** y AcONH_4 o urea como fuente de nitrógeno.

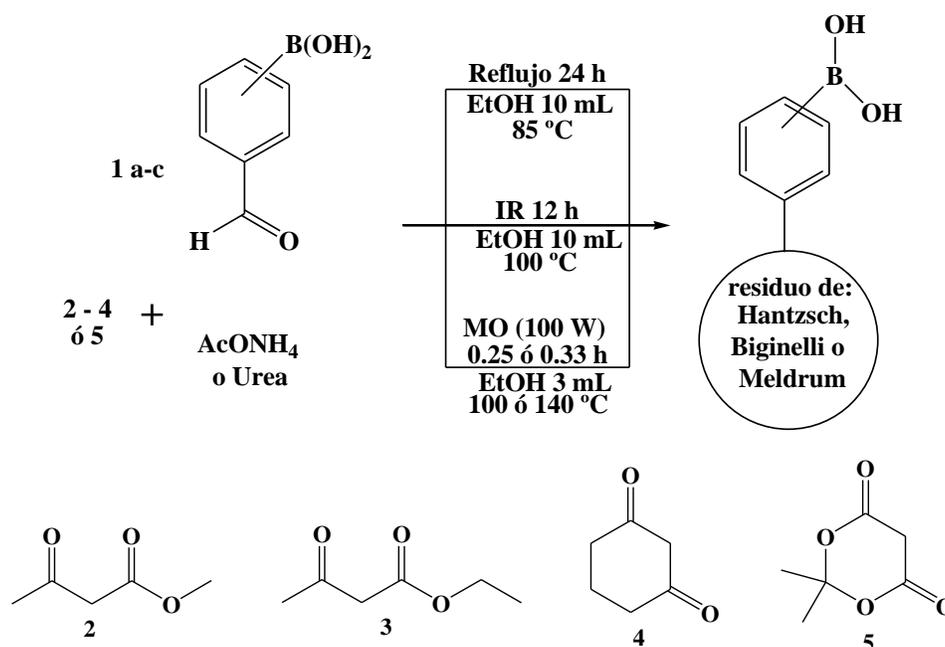
En relación al protocolo de la Química Verde, es conveniente resaltar que, por un lado, se realizó un estudio comparativo evaluando tres fuentes diferentes de activación (calentamiento térmico, irradiaciones de infrarrojo y de microondas), resultando las microondas como la mejor opción, dado que se presentaron los mejores rendimientos (17-85 %), durante los menores tiempos de reacción (15 a 20 min.); asimismo, se estudió el empleo de etanol como disolvente verde, debido a su muy buena degradabilidad; con respecto al uso de los ácidos formilfenilborónicos, se hace obligado resaltar que, éstos son compuestos verdes debido a que se degradan por la acción de las enzimas en el hígado a ácido bórico; por último se resalta el acercamiento verde de las transformaciones realizadas dado que proceden a través de reacciones multicomponentes ("one-pot"), para las cuales no es necesario aislar los intermediarios que posteriormente *in situ* se transformarán en los productos objetivo.

Los productos **6-12 a-c** fueron caracterizados espectroscópicamente: por experimentos de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; por EMIE, EMFAB⁺, EM-alta resolución; así como por espectrofotometría de absorción infrarroja. Es importante mencionar que las moléculas **6-8 a-c** y **9 a-c**, en sus respectivos espectros de FAB⁺, presentaron iones-aducto relacionados con una interacción entre la matriz (tioglicerol) y los productos esperados; estos aductos fueron una herramienta invaluable para caracterizar inequívocamente las moléculas objetivo.

Dado que existe una metodología de evaluación para determinar qué tan verde es un proceso, con fundamento en los doce principios de la Química Verde, en este trabajo también se realizó la correspondiente evaluación de los procesos realizados.

Finalmente, se llevó a cabo un cernimiento farmacológico sobre la actividad que presentan algunos compuestos como agentes acaricidas sobre garrapatas del genero *Rhipicephalus microplus*, en donde se determinó mediante la prueba de técnica de inmersión de adultas, que de once compuestos evaluados, los compuestos **12b** y **12c**, presentan actividad importante con relación al porcentaje de eclosión de larvas; asimismo, y con respecto a la técnica de paquete de larvas, el sustrato ácido fenilborónico presentó importante actividad en la mortalidad de larvas, ubicándolos como potenciales ixodicidas; por otro lado, en relación a algunos estudios sobre actividad relajante, se evaluaron los compuestos **6c**, **7c**, **8c** y **HMOAm** (que es una 1,4-DHP's-B con residuo de amida en las posiciones 3 y 5), de los cuales **HMOAm** presentó el mayor efecto de relajación en arterias con endotelio y el compuesto **6c** presentó el mayor efecto de actividad relajante en arterias sin endotelio, colocándolos como potenciales antagonistas de calcio.

Resumen Gráfico



ABSTRACT

In this work, a green approach to produce three sets of boron hybrid heterocyclic esters related to formylphenylboronic acids, is presented and discussed: Hantzsch (1,4-DHP's-B, **6-8 a-c**), Biginelli (3,4-DHPM's-B, **9 a-c**), and Meldrum (3,4-DHPD's-B, **10-12 a-c**). To inside into the three types of esters, above mentioned, the transformations were made among the three regioisomers (*ortho*, *meta*, and *para*) of formylphenylboronic acid **1 a-c**, three different β -dicarbonylic compounds **2-4**, Meldrum's acid **5**, and NH₄AcO or urea.

Related to the Green Chemistry protocol, it is convenient to highlight that a comparative study was performed: evaluating three different modes to activate the reactions (mantle heating as well as infrared and microwave irradiations), resulting microwave irradiation as the best procedure, providing the best yields (17-85 %) with the lower reaction times (15-20 min.); the use of ethanol as solvent (green due to good degradability) was also evaluated; in regard to the use of formylphenylboronic acids, it is worth nothing that they are green compounds, since they are easily degradable by action of enzymes into the liver to boric acid; it is also important to note that the transformations were conducted throughout multicomponent protocols ("one-pot"), being not necessary to isolate the intermediates, that after *in situ* suffer the corresponding generation of the target products.

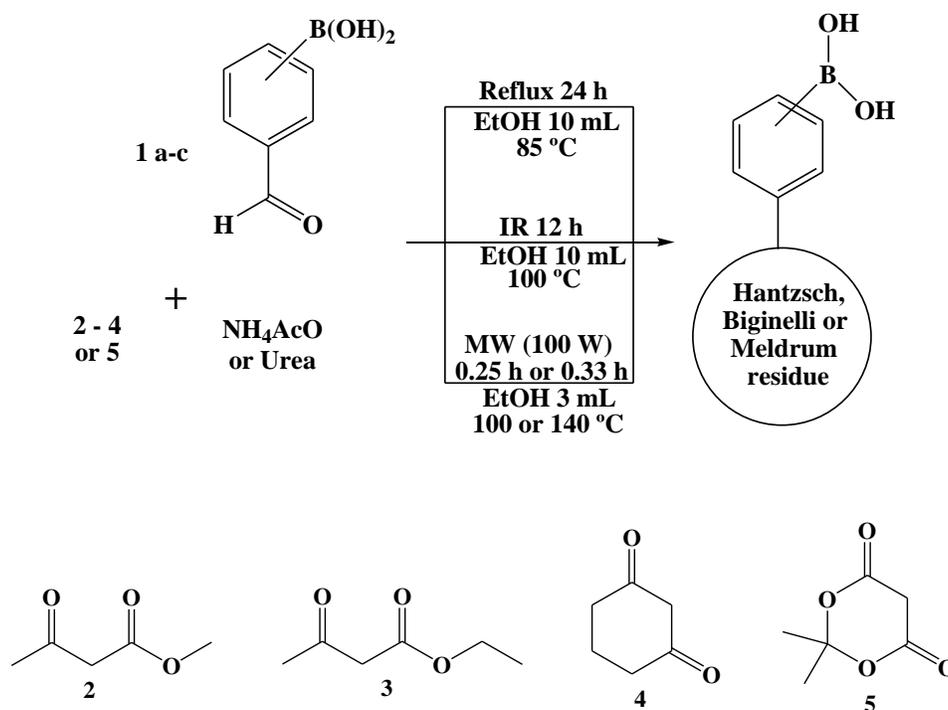
The products **6-12 a-c** were spectroscopically characterized: by ¹H, ¹³C, ¹¹B NMR as well as by EIMS, FAB⁺MS, HRMS, and infrared spectrophotometric absorption experiments. It is important to mention that the molecules **6-8 a-c** and **9 a-c**, in their respective FAB⁺-mode spectra, show adduct-ions related to interactions with the matrix (thioglycerol); these artifacts were invaluable tools to unequivocally characterize the studied molecules.

In order to determine how much green are the offered process, a methodology recently described involving the analysis of the twelve Green Chemistry principles was employed; thus in this sense, this work was conveniently evaluated.

Finally, a pharmacological screening, for some compounds, about the activity that present over acaricide agents on *Rhipicephalus microplus* genus tick was also performed; here eleven compounds were evaluated, and larvae eclosion percentage was determined by the

adults immersion test. It is appropriated to highlight that, the compounds **12d** and **12c**, have good activity. On the other hand, only the phenylboronic acid showed important activity in larval mortality, when these eleven compounds were evaluated by packet larvae test. In accord to results, these compounds will be considered as potential ixodidae activity. Also, some relaxing activity studies were performed for the **6c**, **7c**, **8c**, and **HMOAm** (it is 1,4-DHP's-B but with amide residue at 3 and 5 positions) compounds; in this sense the **HMOAm** compound offer the major effect of relaxation, when arteries with endothelium were used, and the compound **6c** present the best effect of relaxation when non endothelium arteries were used, according to these results these compounds are promising calcium antagonists.

Graphical abstract

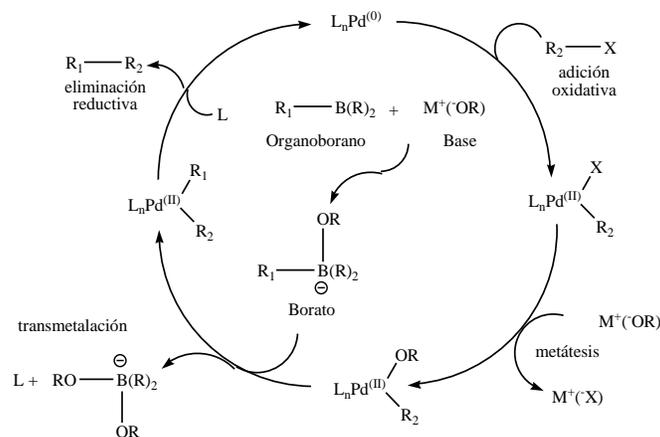


INTRODUCCIÓN

Actualmente ha surgido un interés muy grande en la síntesis de compuestos que contienen boro, esto debido a la importancia biológica que pueden presentar.

Los primeros compuestos organoborados fueron preparados por Frankland a mediados del siglo XIX mediante una reacción de compuestos de organozinc con ésteres borónicos.¹ Posteriormente, en 1923, la reacción de compuestos orgánicos insaturados con diborano (B_2H_6) fue reportada por Stock.² En 1956, Brown y Subba descubrieron que las olefinas reaccionaban con el diborano en solución etérea a bajas temperaturas y con tiempos cortos de reacción, dando lugar a los correspondientes organoboranos con excelentes rendimientos.³ Es conveniente resaltar que estos compuestos pueden mostrar algunas limitaciones químicas, por ejemplo: son químicamente inertes en reacciones iónicas, son inactivos en agua, alcohol, fenol y en ácidos minerales a temperatura ambiente y no pueden llevar a cabo reacciones similares a la de Grignard o ser empleados para reacciones de crecimiento de cadena, pero son reactivos frente a los ácidos carboxílicos.

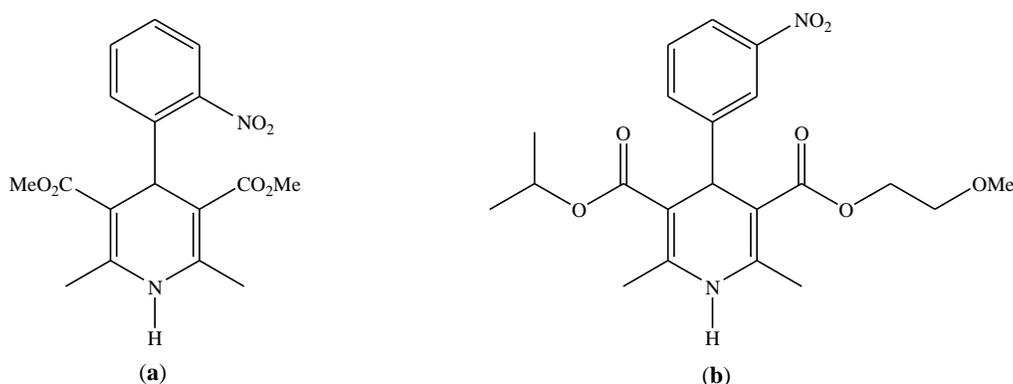
En general, los compuestos que contienen residuos de ácidos borónicos [$RB(OH)_2$], así como algunos de sus ésteres [$RB(OR')_2$], han sido usados como precursores para llevar a cabo la reacción de Suzuki-Miyaura, Esquema 1.⁴



Esquema 1. Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

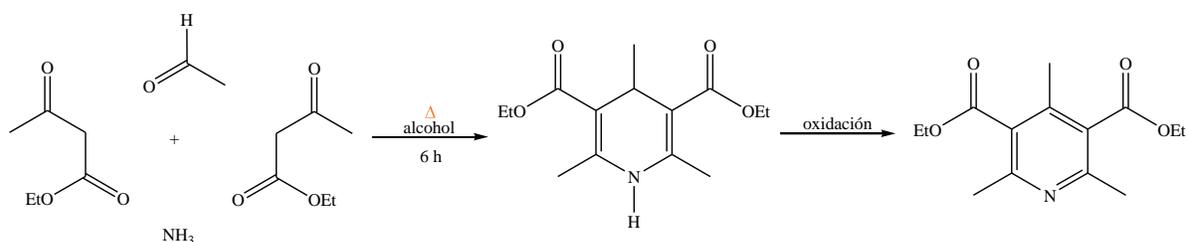
Por otro lado, las afecciones hipertensivas son un problema de salud a nivel mundial; al respecto las 4-aril-1,4-dihidropiridinas (DHP's), en lo general conocidas también como

ésteres de Hantzsch, son de los moduladores orgánicos de canales de calcio más estudiados y, desde su introducción en medicina clínica en 1975, han llegado a ser casi imprescindibles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión, arritmias cardíacas o angina de pecho. El descubrimiento de sustancias de la clase de canales bloqueadores de Ca^{2+} , como la Nifedipina o la Nimodipina, Esquema 2, representan un avance terapéutico en el tratamiento de estas enfermedades cardiovasculares.⁵ En la literatura se informan diversas estrategias para preparar esta clase de compuestos, teniendo modificaciones sobre el protocolo original (Hantzsch).



Esquema 2. Estructura de la Nifedipina (a) y Nimodipina (b)

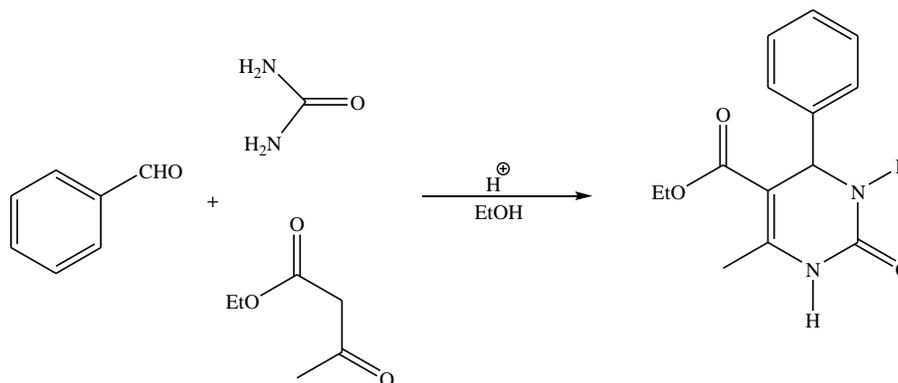
Al respecto de lo antes mencionado, Arthur Rudolf Hantzsch⁶ (1882) condensó dos moles de acetoacetato de etilo y una mol de acetaldehído en presencia de amoníaco para obtener una 1,4-dihidropiridina simétricamente sustituida, Esquema 3.



Esquema 3. Reacción de Hantzsch

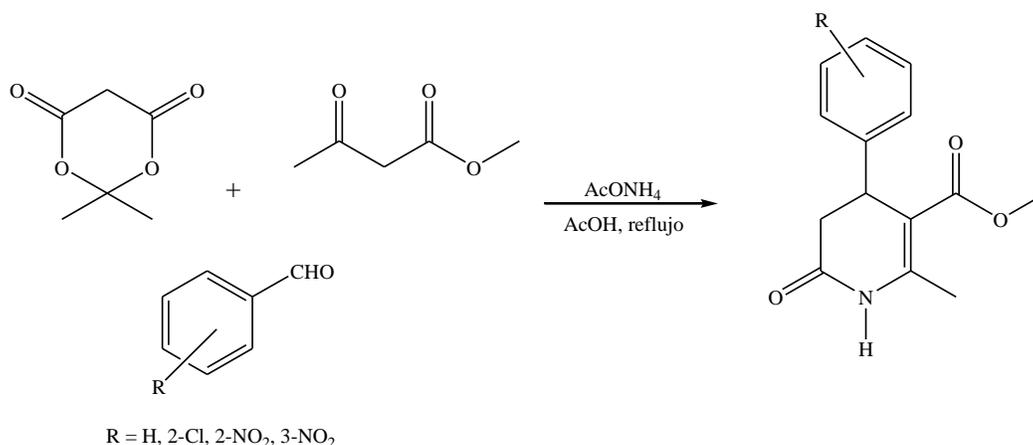
A su vez en 1893, el químico italiano Pietro Biginelli reportó por primera vez la síntesis de una 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona,⁷ perteneciente a una clase de moléculas comúnmente conocidas como ésteres de Biginelli (DHPM's), éstas en lo general se obtienen a partir de la

condensación entre un aldehído aromático, urea, acetoacetato de etilo y etanol como disolvente en medio ácido, Esquema 4. La importancia de estas moléculas estriba en sus diversas propiedades farmacológicas, muy relacionadas con los ésteres de Hantzsch, siendo la más destacable su actividad cardiovascular como antihipertensivo.^{8,9}



Esquema 4. Reacción de Biginelli

En relación a los dos casos anteriores, el ácido de Meldrum (2,2-dimetil-4,6-diceto-1,3-dioxano), un ácido relativamente fuerte (pK_a de 4.83 en agua), se ha empleado como un segundo componente dicarbonílico en reacciones similares a las de Hantzsch y Biginelli, para dar lugar a moléculas de la clase de las 3,4-dihidro-2(1*H*)-piridinonas (DHPD's), Esquema 5.¹⁰ Con respecto a ellas, es conveniente resaltar también su efecto como antagonistas de calcio, tal como sucede con las DHP's y las DHPM's.



Esquema 5. Producción de DHPD's

En la actualidad, la Química ha generado beneficios muy importantes, resaltando la industria farmacéutica por el desarrollo de: antibióticos, fármacos para el corazón y más recientemente el viagra. Asimismo, es difícil en lo general, no encontrar en la vida el realce de la industria química. Sin embargo, “la Química” ha recorrido un camino complejo que la ha llevado a ser vista como una de las responsables de contaminar el planeta tierra;¹¹ como consecuencia de lo anterior, ha surgido un nuevo enfoque de la química que tiene por objetivo prevenir o minimizar el daño al ambiente, tanto a escala industrial como en los laboratorios de la academia. Esta nueva filosofía se conoce como “Química Verde”. En este contexto se trabaja para prevenir la formación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempo y de recursos; mediante este protocolo muchos investigadores se han dado a la tarea de generar y emplear métodos no convencionales para llevar a cabo transformaciones químicas, con la finalidad de minimizar el uso de materiales tóxicos, así como la formación de productos secundarios en una reacción.

De esta manera se han desarrollado nuevos métodos de síntesis más amigables con el medio ambiente, resaltando: el uso adecuado de disolventes¹² y de ser posible su eliminación en una reacción, sobresaliendo también el utilizar fuentes alternas de activación (con respecto a la forma térmica clásica), siendo el caso del uso de irradiaciones infrarrojas o de microondas, así como el empleo de ultrasonido o la mecanoquímica, entre otras.¹³

Con respecto a lo antes mencionado, en este trabajo, se describe primeramente una serie de reacciones entre los ácidos formilfenilborónicos (**1 a-c**) con tres diferentes compuestos β-dicarbonílicos **2-4**, empleando como fuente de nitrógeno AcONH₄, dando lugar a moléculas del tipo de las 1,4-dihidropiridinas-boradas (DHP's-B) **6-8 a-c**. Posteriormente, se presenta otra serie de reacciones entre **1 a-c**, el compuesto β-dicarbonílico **4** y la urea, para generar moléculas, del tipo de las 3,4-dihidropirimidinonas-boradas (DHPM's-B) **9 a-c**. Por último, se describe otra serie de reacciones entre **1 a-c** con tres diferentes compuestos β-dicarbonílicos **2-4**, el ácido de Meldrum **5** y empleando como fuente de nitrógeno AcONH₄, dando lugar a moléculas del tipo de las 3,4-dihidropiridinonas-boradas (DHPD's-B) **10-12 a-c**. Las transformaciones se presentan de manera resumida en el Esquema 6 (**a**, **b** y **c**, respectivamente), éstas se realizaron mediante estudios comparativos con tres fuentes

de activación (térmica-clásico, IR y MO), procurando incidir en la filosofía de la química verde, tanto los rendimientos obtenidos así como los respectivos puntos de fusión se encuentran confinados en la Tabla 1.

Tabla 1. Rendimientos y pf de las DHP's-B, de las DHPM's-B y de las DHPD's-B

Compuesto	Rendimiento (%)			pf (°C)
	Térmico	Infrarrojo	Microondas	
DHP's-B				
6a	3.3	11.8	56.3	190-195
6b	3.2	11.7	72.5	155-158
6c	5.9	17.2	80.2	144-146
7a	4.3	13.4	31.5	156-160
7b	6.3	16.8	72.1	198-201
7c	4.9	11.9	68.9	150-154
8a	5.1	12.7	51.4	> 300
8b	6.9	14.6	60.0	> 300
8c	5.4	13.4	43.5	> 300
DHPM's-B				
9a	3.3	11.7	45.4	> 300
9b	5.0	12.2	48.9	> 300
9c	3.4	11.8	17.8	> 300
DHPD's-B				
10a	3.6	9.2	78.2	> 300
10b	3.1	7.9	52.4	198-200
10c	2.9	8.2	52.1	178-181
11a	3.7	9.6	61.8	191-194
11b	4.8	10.9	67.9	180-183
11c	4.1	8.8	68.2	183-186
12a	5.3	10.6	78.3	> 300
12b	4.0	9.1	72.5	> 300
12c	6.4	11.3	84.9	> 300

En relación a la caracterización espectroscópica es importante mencionar que dentro de la RMN ^1H resalta la señal ubicada entre 6.48 y 4.10 ppm y, en RMN ^{13}C que se desplaza entre 36.9 y 30.8 ppm, señal que soporta al grupo arilo en ambos casos y está etiquetada como **H4** y **C4**, de manera correspondiente; se resalta también dentro de la RMN ^{11}B la aparición de señales de boro trivalente y de boro tetravalente, esta última debido a una

posible interacción del átomo de boro con el disolvente o con otra molécula ya sea mediante un enlace con el oxígeno del grupo borónico o con el nitrógeno del anillo heterocíclico. Con respecto a los datos de espectrofotometría de IR, se presentan bandas entre 1399 y 1339 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones del enlace B-O, así como bandas entre 1022 y 1016 cm^{-1} que se asignan a las vibraciones del enlace B-C. Para los datos de espectrometría de masas mediante su estudio por FAB⁺ es importante resaltar la aparición de diferentes aductos formados mediante una interacción de Lewis entre el átomo de boro y la matriz (tioglicerol) que dio paso a la identificación de las moléculas objetivo, se hace necesario mencionar que estos datos se validaron mediante el estudio correspondiente del fragmento $[\text{M}-1]^+$ considerando la contribución isotópica del ^{10}B y la pérdida de hidrógeno.

Se hace apropiado comentar que complementariamente se hizo una evaluación del acercamiento verde, en lo general: mediante una escala tipo Likert, recientemente publicada,¹⁴ que va de totalmente café (1) a totalmente verde (10), y que de manera ponderal indica cuál es el grado de acercamiento al protocolo de la química verde, Figura 1, resultando un valor de **7**, el cual se describe como un **buen acercamiento verde**.

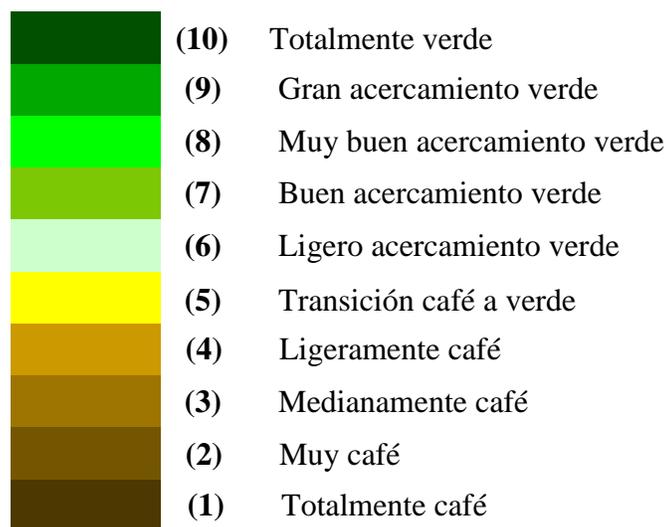
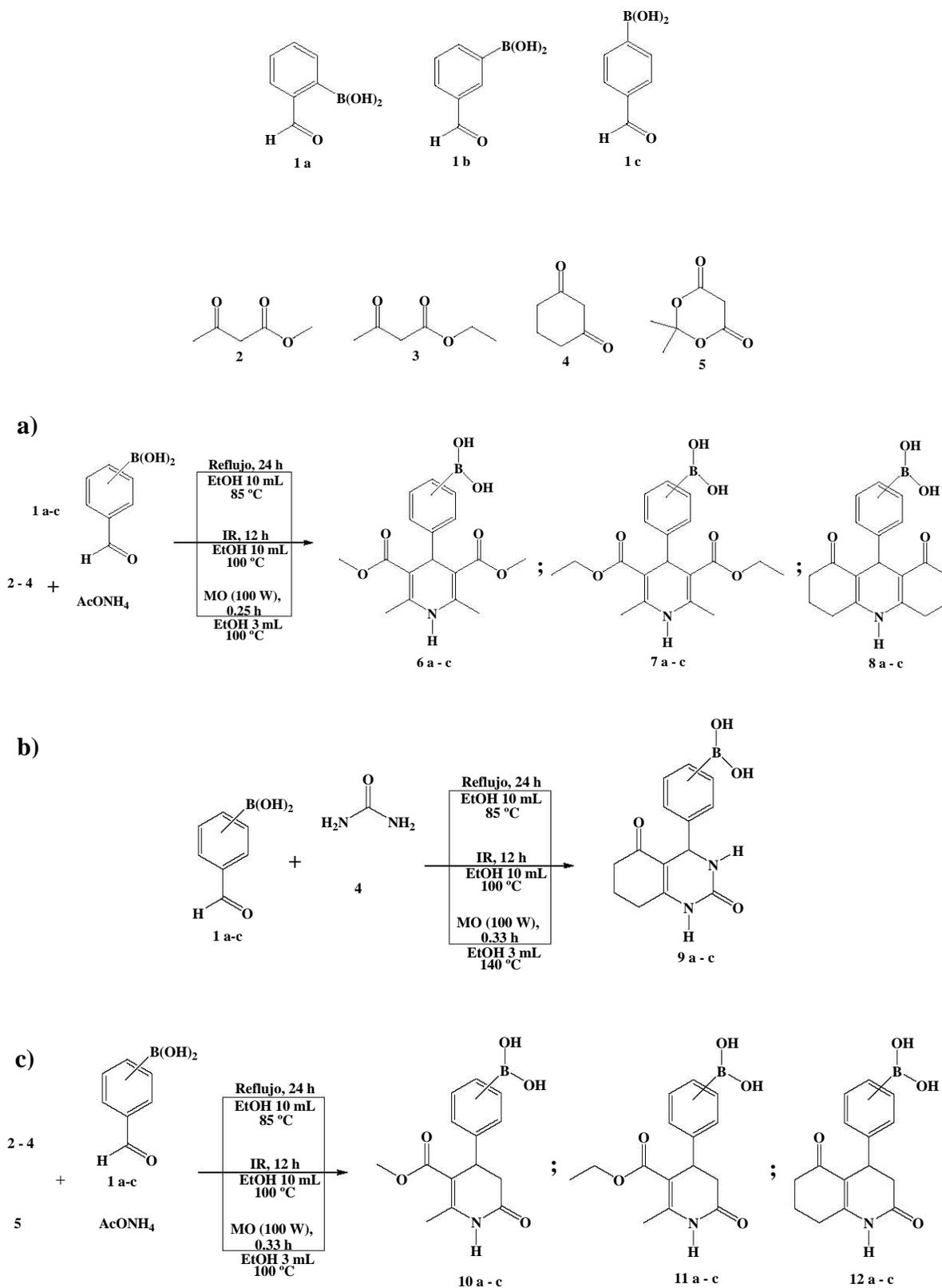


Figura 1. Escala tipo Likert

Finalmente, dentro del cernimiento farmacológico con relación a la actividad acaricida sobre las garrapatas del genero *Rhipicephalus microplus*, mediante la prueba de técnica de inmersión de adultas se determinó que los compuestos **12b** y **12c** muestran actividad importante con relación a la eclosión de larvas en una concentración de 1 mg/mL; respecto a la técnica de paquete de larvas, el sustrato ácido fenilborónico presenta actividad significativa con relación a la mortalidad de larvas, en concentraciones que van desde 0.05 al 1 %. Por otro lado, en los estudios sobre actividad relajante, el compuesto **6c** presenta el mayor efecto de actividad relajante en arterias sin endotelio y el compuesto etiquetado como **HMOAm** presenta el mayor efecto de relajación en arterias con endotelio.



Esquema 6. Obtención de: a) DHP's-B; b) DHPM's-B y c) DHPD's-B

ΑΝΤΕΚΕΔΕΝΤΕΣ

❖ Organoboranos

Los ácidos borónicos no se encuentran como tal en la naturaleza, éstos son generados sintéticamente a partir de una fuente primaria de boro como lo es el ácido bórico y el diborano. Los organoboranos son relativamente fáciles de preparar mediante la hidrobোরación de un alqueno o un alquino y regularmente son reactivos o intermediarios para la formación de enlaces carbono-carbono en la producción de muchas moléculas; asimismo, son compuestos orgánicos que contienen un átomo de boro trivalente con un orbital *p* vacío sobre el átomo de boro, el cual actúa como ácido de Lewis o electrófilo, un sustituyente alquilo o arilo y dos grupos hidroxilo, presentando una geometría trigonal plana, Figura 2.^{15,16}

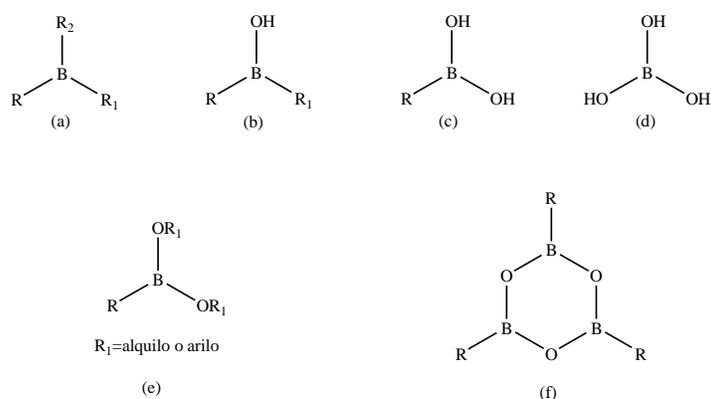


Figura 2. Compuestos de boro: (a) boranos, (b) ácidos borínicos, (c) ácidos borónicos, (d) ácido bórico, (e) ésteres borónicos y (f) oxaboranos

Cabe resaltar que los ácidos borónicos son una clase muy versátil de compuestos con un amplio intervalo de aplicaciones: la síntesis de sensores de carbohidratos,¹⁷⁻¹⁹ lectinas artificiales (borolectinas),²⁰⁻²² en la terapia de captura de neutrones por boro (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT),²³ así como en compuestos con propiedades antifúngicas.²⁴ Una remarcable propiedad del boro, y en particular de los ácidos borónicos, es su capacidad selectiva para transportar carbohidratos y otras moléculas a través de la membrana lipofílica, lo que le atribuye excelentes aplicaciones en el diseño de fármacos. Es conveniente mencionar que los ácidos borónicos no son considerados como altamente tóxicos, esto debido a su usual destino metabólico, el cual se piensa involucra una

desboronación oxidativa en el hígado, la que es promovida por enzimas del citocromo P450, el subproducto generado de este proceso es ácido bórico, el cual tiene muy baja toxicidad hacia los mamíferos.²⁵

En los últimos años se han llevado a cabo diversas síntesis y aplicaciones con la finalidad de conservar el residuo de ácido borónico o de sus ésteres. A continuación, de manera descriptiva, se presentan algunos casos tomados de la literatura primaria.

En el año 2003 se llevó a cabo la aprobación del Bortezomib o PS-341 o Velcade en su forma comercial por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos como el primer terapéutico inhibidor del proteasoma ensayado en humanos, en donde el grupo borónico se enlaza al sitio catalítico, con alta afinidad y especificidad, del proteasoma 26S, Figura 3.^{26,27}

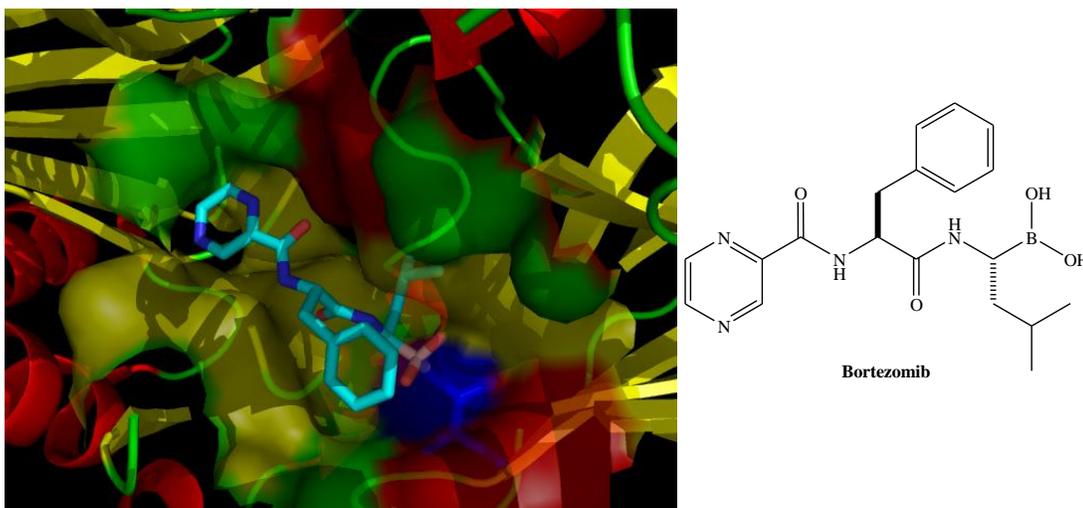
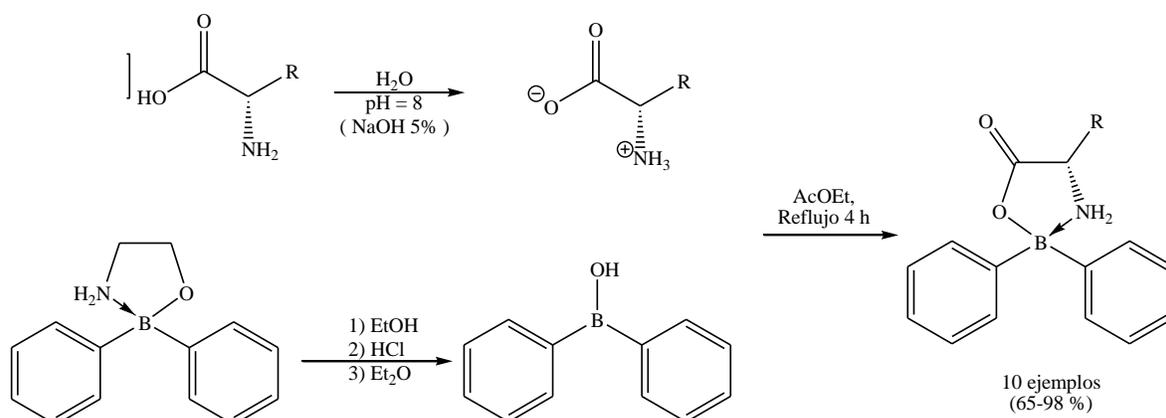


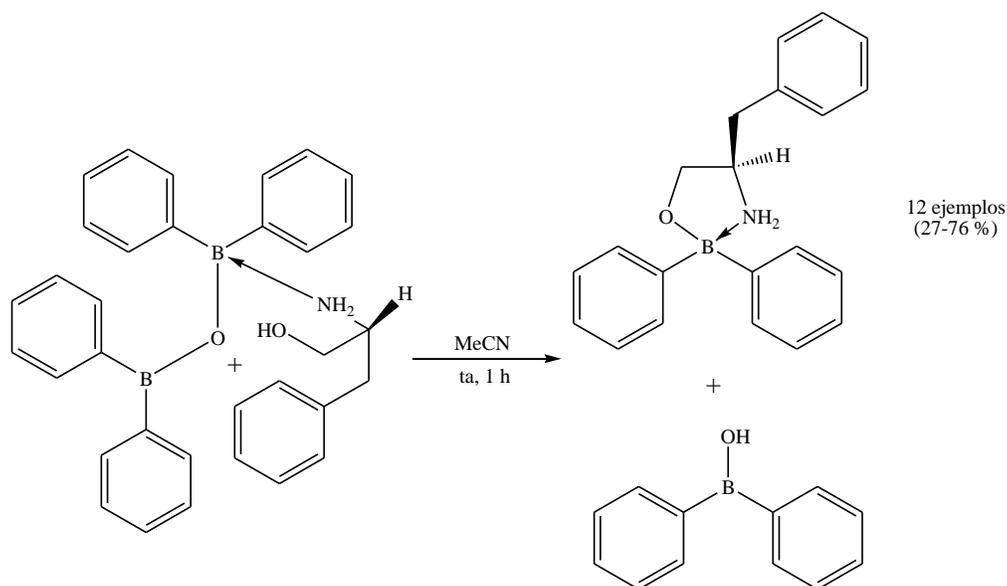
Figura 3. Interacción del grupo borónico con el sitio catalítico del proteasoma 26S

También, dentro de nuestro grupo de trabajo, se ha llevado a cabo la generación de moléculas del tipo de las oxazaborolidinonas, mediante la reacción del ácido difenilborónico con glicina y otros aminoácidos bajo reflujo de acetato de etilo con excelentes rendimientos, estos compuestos presentan actividad apoptótica, Esquema 7.²⁸



Esquema 7. Síntesis de oxazaborilidinonas

A su vez, Dobrydneva y colaboradores en el 2006 llevaron a cabo la síntesis de 2-aminoetoxidifenilborinatos, los cuales presentaron actividad relacionada al bloqueo de los canales de Ca^{2+} , mediante una reacción del anhídrido difenilborínico y el correspondiente aminoalcohol bajo reflujo de acetonitrilo por no más de una hora, obteniéndose con rendimientos moderados, Esquema 8.²⁹



Esquema 8. Obtención de 2-aminoetoxidifenilborinatos

Un ejemplo adecuado es el transporte de carbohidratos a través de la membrana lipofílica, aquí los ácidos fenilborónicos se condensan reversiblemente con los carbohidratos para

formar ésteres boronato, en donde se mejora la biodisponibilidad oral del fármaco; de esta manera, el ácido fenilborónico se condensa con el carbohidrato en la interfase de la fase de salida y la membrana formando el éster boronato, que se difunde a través de la membrana, cuando alcanza la interfase de la fase receptora el éster es hidrolizado y se recupera el ácido fenilborónico y el carbohidrato original es liberado dentro de la fase receptora acuosa; aquí, es apropiado comentar que si se tiene un pH menor con relación al pK_a del ácido fenilborónico en la fase de salida, se dará lugar a la formación de ésteres boronato trigonales, adoptándose el mecanismo trigonal; por el contrario, si el pH en la fase de salida es mayor que el pK_a del ácido fenilborónico se dará lugar a la presencia de ésteres boronato tetraédricos y prevalecerá el mecanismo tetraédrico, Figura 4.²⁵

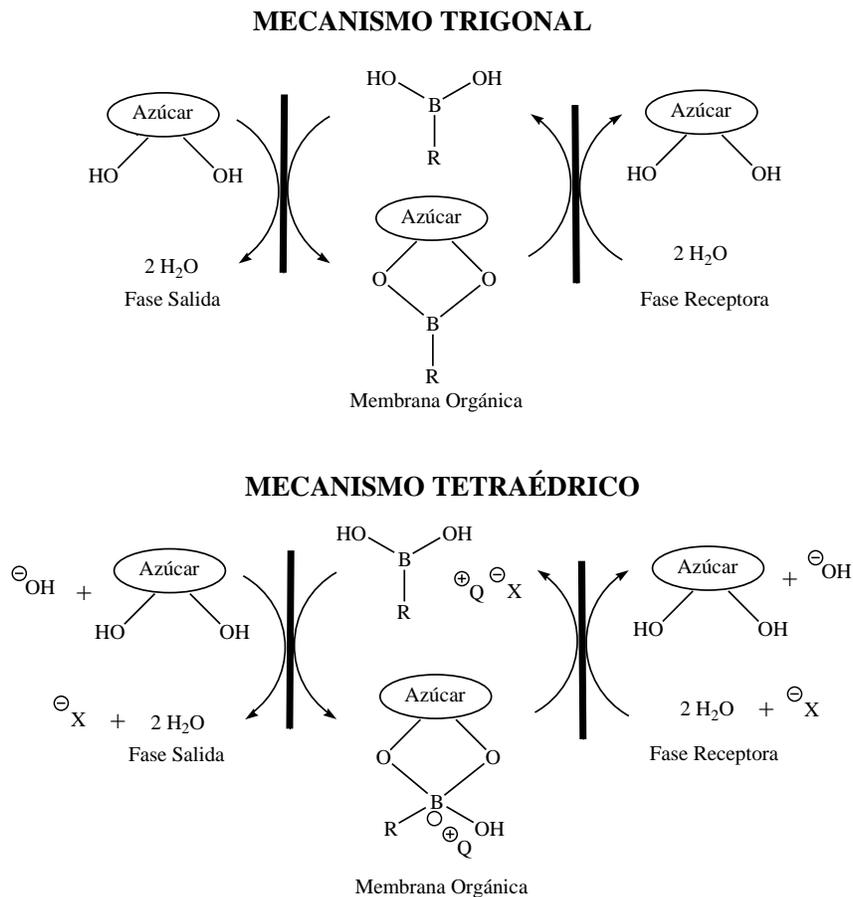
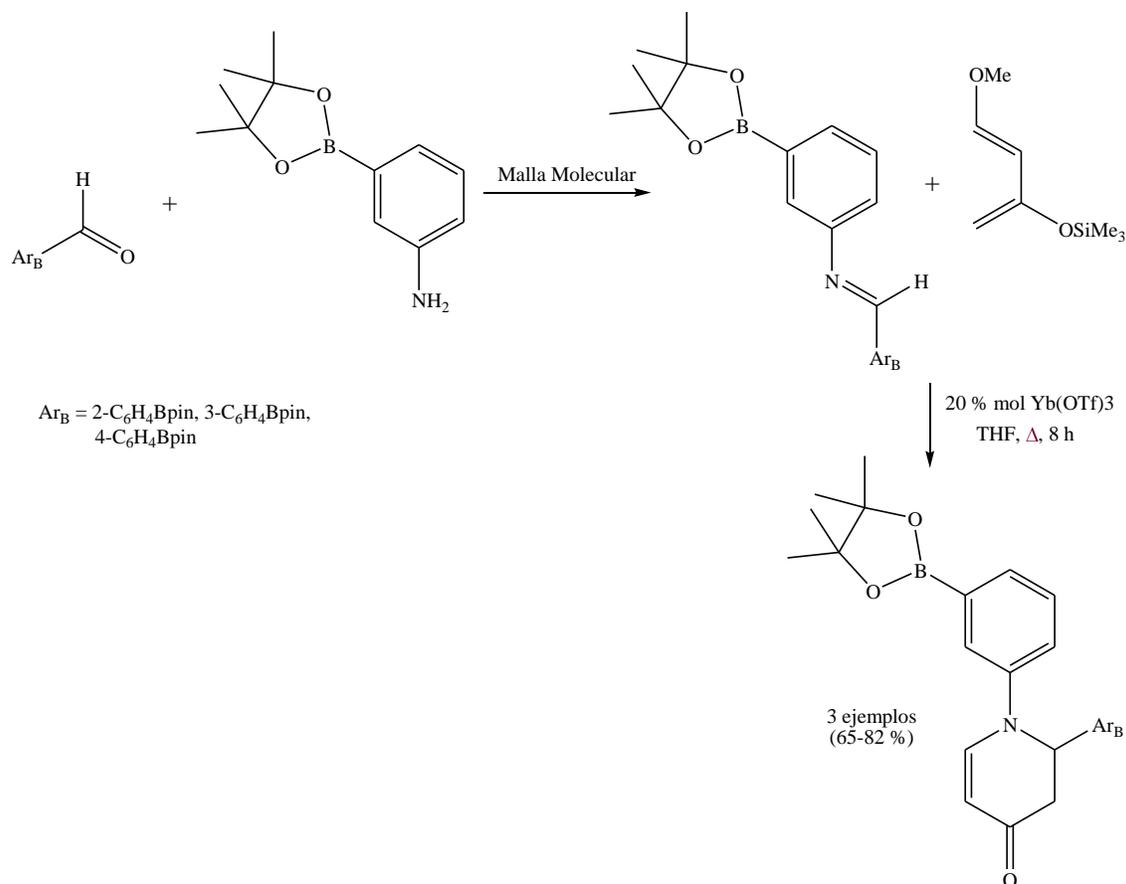


Figura 4. Mecanismos para el transporte de carbohidratos a través de la membrana celular

Finalmente, se ha llevado a cabo la obtención de DHPD's conteniendo un residuo de un éster borónico, mediante una reacción de Diels-Alder entre una imina conteniendo el boro y

el dieno de Danishefsky, empleando como catalizador triflato de iterbio, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, con buenos rendimientos, Esquema 9.³⁰



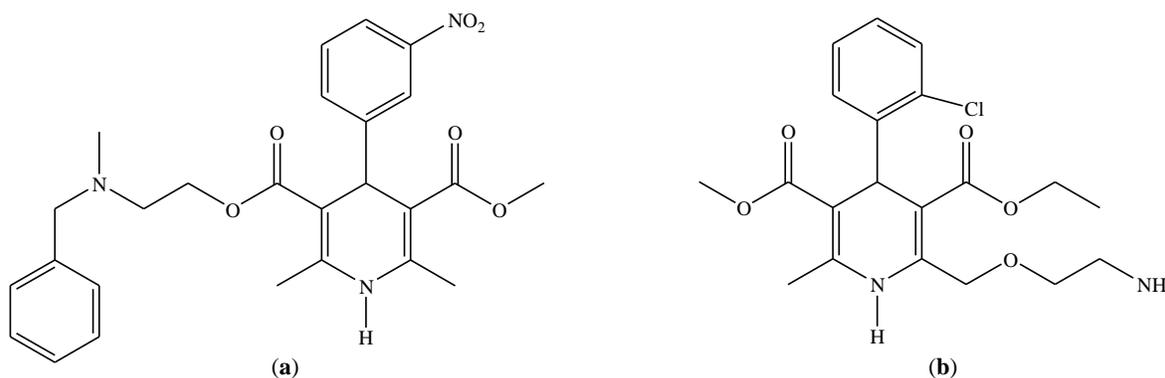
Esquema 9. Obtención de DHPD's vía Diels-Alder

❖ Ésteres de Hantzsch

Hoy en día las enfermedades cardiovasculares se han convertido en uno de los problemas más grandes de salud a nivel mundial, este tipo de problemas se presenta principalmente en países desarrollados y en vías de desarrollo debido al ritmo de vida que las personas llevan en éstos. En México el problema se ha agudizado en la última década, de tal manera que actualmente es la primer causa de muerte entre personas de 20 y 69 años de edad y la segunda en la población general después de la diabetes; sin embargo, solo el 14 % de la población con hipertensión arterial se encuentra bajo control y en seguimiento del

tratamiento farmacológico, por lo que el 86 % restante no cuenta con una atención médica adecuada para prevenir un infarto.³¹

El descubrimiento de sustancias de la clase de bloqueadores de canales Ca^{2+} , del tipo de las 4-aril-1,4-dihidropiridinas (DHP's), como la Nicardipina (**a**) o la Amlodipina (**b**), Esquema 10, representan un avance terapéutico en el tratamiento de estas enfermedades cardiovasculares.³²



Esquema 10. Estructura de la Nicardipina (**a**) y de la Amlodipina (**b**)

Al respecto, en 1969 Fleckenstein introdujo el término “antagonistas de calcio” para describir la acción de los fármacos que bloquean específicamente el acoplamiento de la excitación-contracción, dependiente de calcio en el músculo liso.³³ El término antagonistas de calcio se suele aplicar a fármacos que bloquean la entrada de Ca^{2+} al impedir la apertura de los canales de calcio tipo L y T regulados por voltaje, Figura 5,³⁴ de esta forma cuando entra calcio, se libera calcio del receptor de rionidina, se permite la salida de potasio y con ello se mantiene un tono arterial basal, Figura 5B; en cambio en el bloqueo de beta1, la entrada de calcio produce la salida normal de calcio del receptor de rionidina, pero sale menos potasio, la membrana está más despolarizada y el vaso está más contraído, Figura 5A, y, por el contrario, si sale más potasio que en controles normales, la membrana se hiperpolariza y causa vasodilatación, Figura 5C.

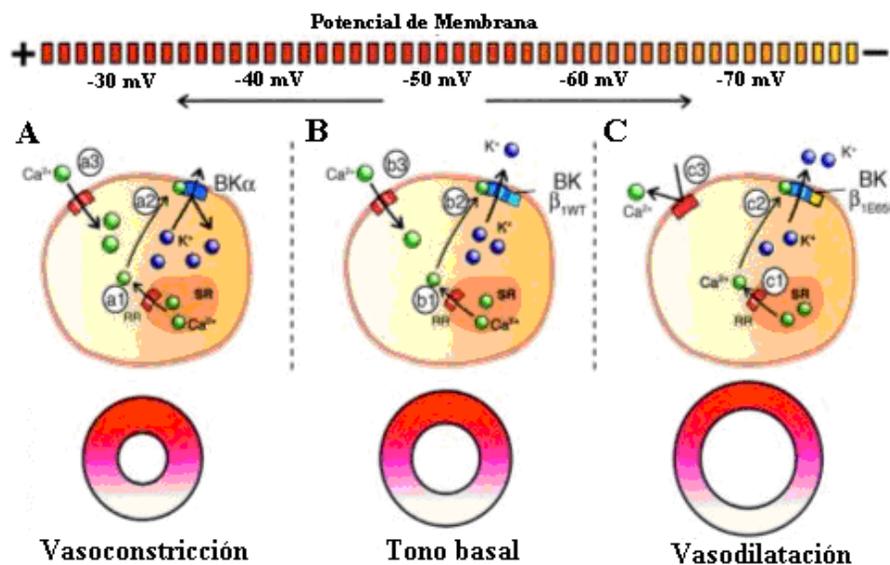


Figura 5. Bloqueo de los canales de Ca^{2+}

La actividad de los canales de calcio está dada por la subunidad α_1 , esta subunidad contiene sitios de enlace para cationes multivalentes, sitios de interacción para péptidos y, quizás lo más importante desde un punto de vista terapéutico, un número de sitios receptores para pequeñas moléculas orgánicas.³⁵ Las DHP's son la clase más grande y estudiada de bloqueadores orgánicos de calcio, éstas han sido utilizadas extensivamente como herramientas biológicas para el estudio de la estructura y función de los canales de calcio dependientes de voltaje,^{36,37} la actividad biológica de tales compuestos parece depender de un anillo aromático el cual puede estar en una posición "hacia arriba" (a) y conferir una propiedad antagonista o ubicarse en una posición "hacia abajo" (b) y determinar una propiedad agonista, Figura 6.^{36,38}

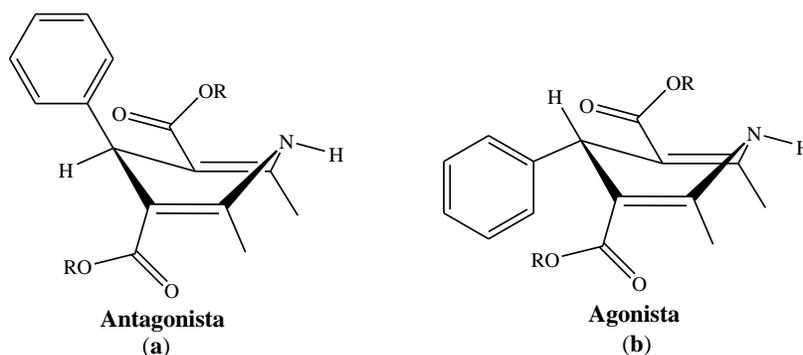
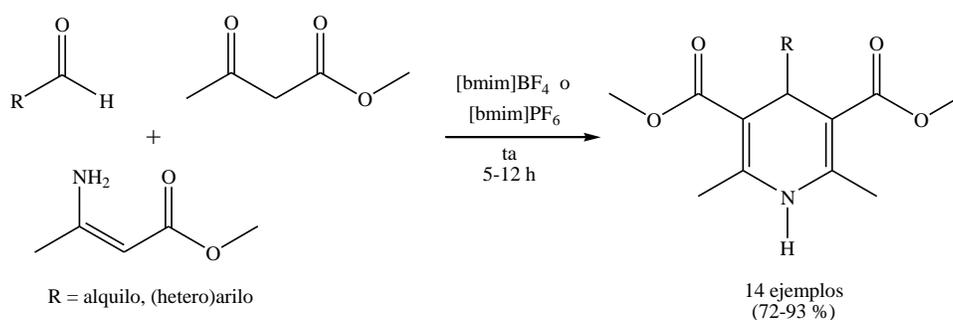


Figura 6. Posición del anillo aromático en las DHP's

Recientemente se ha creado controversia por los efectos colaterales que pueden presentar las dihidropiridinas, el primero de ellos fue un incremento en la incidencia hacia los infartos del miocardio entre pacientes bajo un régimen de nifedipina,³⁹ el segundo es un incremento de cáncer entre pacientes de la tercera edad que tomaban sustancias bloqueadoras de los canales de calcio.⁴⁰ Sin embargo, a mediados de los 90's el Comité Nacional para la Prevención, Evaluación y Tratamiento para la Presión Alta en la Sangre sugirieron que eran seguros y eficaces, además indicaron que los β -bloqueadores (por ejemplo: atenolol, nadolol, timolol) y diuréticos (por ejemplo: furosemida, bumetanida, espironolactona) se pueden emplear como agentes de primera línea y las DHP's como agentes de segunda línea para el tratamiento de la hipertensión.⁴¹

En los últimos años se han llevado a cabo diversas modificaciones, tanto en los sustituyentes del anillo de la DHP como en el anillo aromático o heterocíclico, así como en el proceso experimental, con la finalidad de aumentar su potencial antagonista. A continuación, de manera descriptiva, se presentan algunos casos tomados de la literatura primaria.

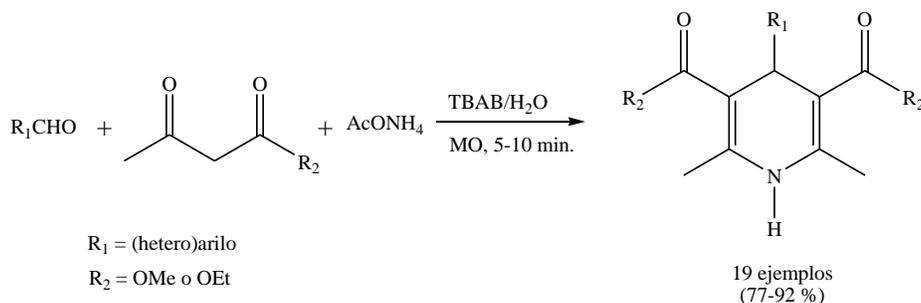
Un ejemplo adecuado es la reacción de tres componentes empleando líquidos iónicos a temperatura ambiente, descrita por Yadav y colaboradores en el año 2003, Esquema 11.⁴²



Esquema 11. Obtención de DHP's en líquidos iónicos

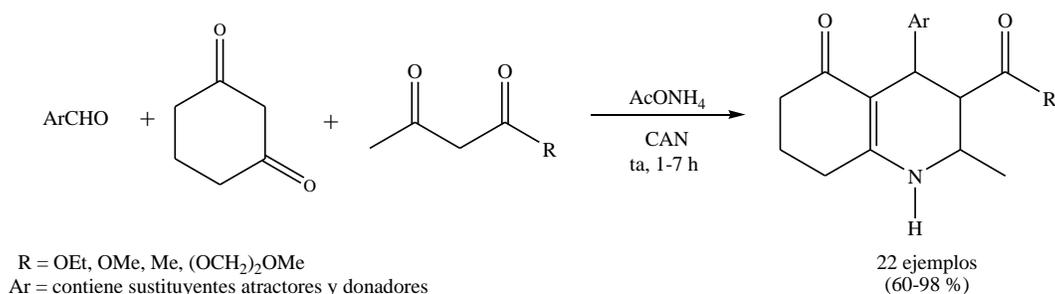
Se ha llevado a cabo la obtención de 1,4-dihidropiridinas mediante la reacción de aldehídos, acetoacetato de etilo/metilo y acetato de amonio en agua, usando TBAB

(bromuro de tetrabutilamonio), como agente de transferencia de fase, mediante irradiación de microondas, Esquema 12.⁴³



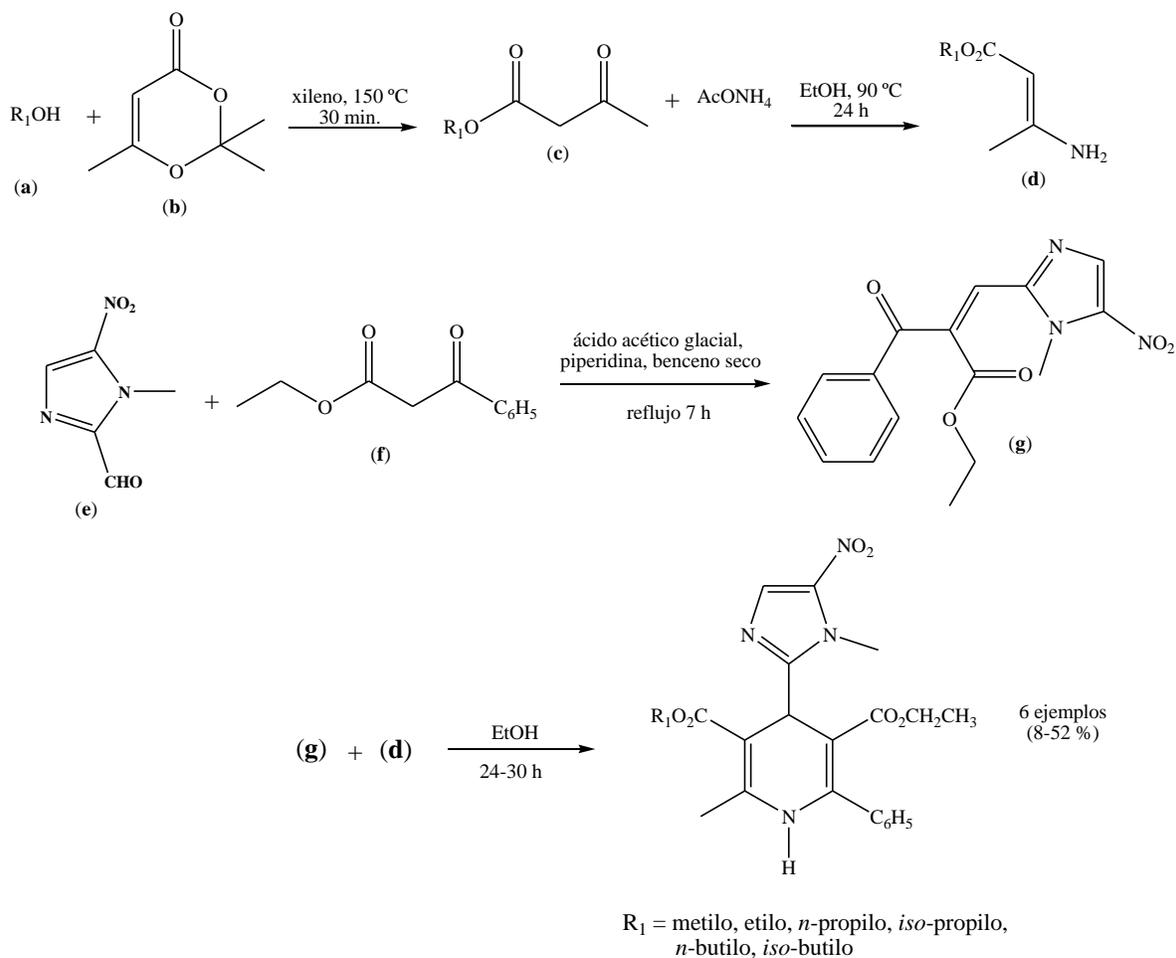
Esquema 12. Producción de DHP's en agua

Asimismo, Ko y Yao publicaron en el 2006 la obtención de polihidroquinolinas mediante la reacción de Hantzsch, empleando CAN (nitrato cérico de amonio) como catalizador a temperatura ambiente, Esquema 13.⁴⁴



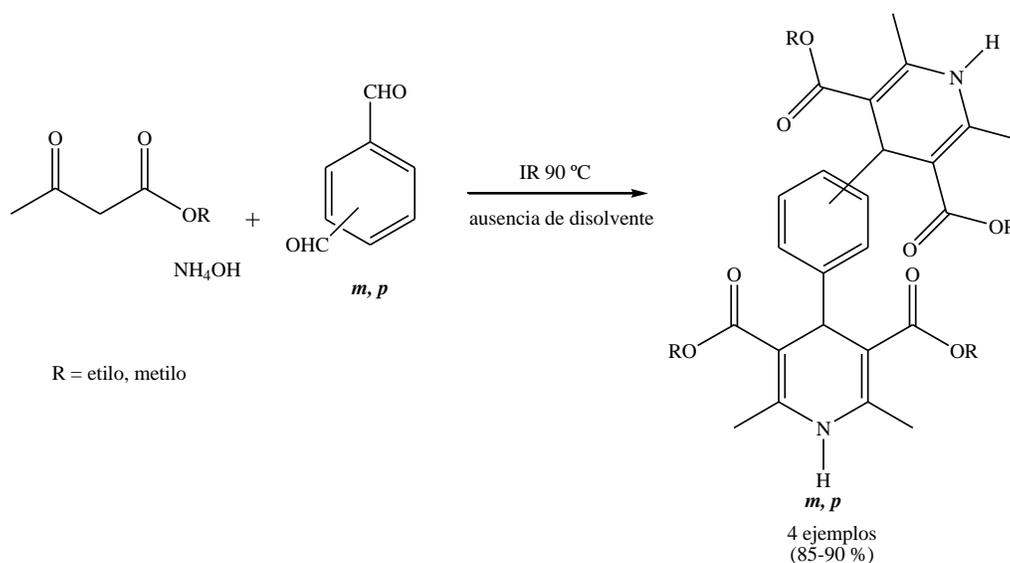
Esquema 13. Obtención de polihidroquinolinas

También se ha informado de la producción de DHP's mediante una reacción de alcoholes (*n*-butanol, propanol, *iso*-butanol, propanol, etanol, metanol) (**a**) con 1,3-dioxin-4-ona (**b**), para dar lugar al éster correspondiente (**c**), el cual reacciona con acetato de amonio para generar el aminocrotonato (**d**); por otro lado, se llevó a cabo la reacción entre el imidazol (**e**) y el α -benzalacetato de etilo (**f**) para dar lugar al intermediario **g**, el cual al reaccionar con **d** genera las dihidropiridinas correspondientes, Esquema 14.⁴⁵



Esquema 14. Generación de nitroimidazolil-1,4-dihidropiridinas

Por último, dentro de nuestro grupo de trabajo se ha llevado a cabo la obtención de *bis*-1,4-dihidropiridinas, moléculas que presentaron efecto vasodilatador, mediante la mezcla de isoftaldehído o tereftaldehído, acetoacetato de etilo o metilo e hidróxido de amonio como fuente de nitrógeno, empleando irradiaciones de infrarrojo como fuente de activación en ausencia de disolvente, Esquema 15.⁴⁶



Esquema 15. Obtención de *bis*-1,4-DHP's

❖ Ésteres de Biginelli

Las moléculas de tipo Biginelli, consideradas como los compuestos aza-análogos de las DHP's, son derivados heterocíclicos de gran importancia para la química medicinal, debido a sus propiedades farmacológicas y biológicas, tales como: antitumorales,^{47,48} anticarcinogénicas,⁴⁹ actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria,⁵⁰ antiinflamatoria y analgésica⁵¹ y en especial a la actividad cardiovascular;^{8,9} al respecto, la farmacología del derivado éster β -aminoetilo, Figura 7, fue descubierta por Khanina y colaboradores en 1978⁹ y, a partir del año 1986, creció rápidamente el número de publicaciones y patentes comerciales sobre DHPM's con actividad cardiovascular.

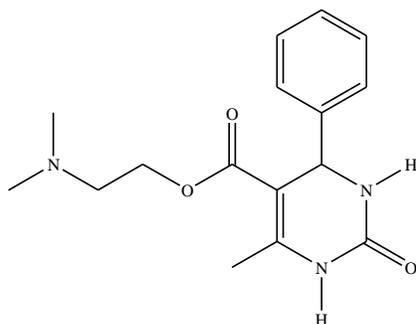


Figura 7. Dihidropirimidinona del éster β -aminoetilo

A lo largo de los años se han realizado una serie de estudios que han demostrado que las DHP's se pueden emplear para el tratamiento de la hipertensión,⁵² la arritmia cardíaca y la angina de pecho, debido al mecanismo por medio del cual actúan que es a nivel del canal de calcio,⁵³⁻⁵⁷ bloqueando la entrada de este ion en la subunidad α_1 del canal L en el musculo liso vascular y en el miocardio, Figura 8, causando vasodilatación además de disminuir la resistencia vascular periférica.

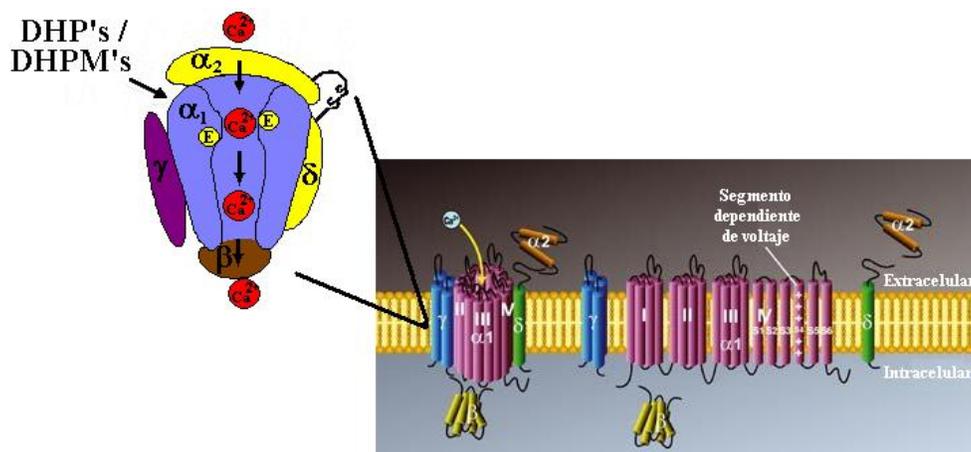
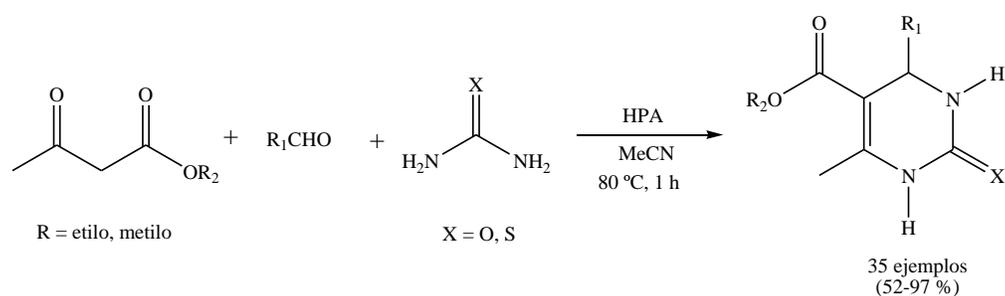


Figura 8. Subunidades α_1 del canal de calcio tipo L

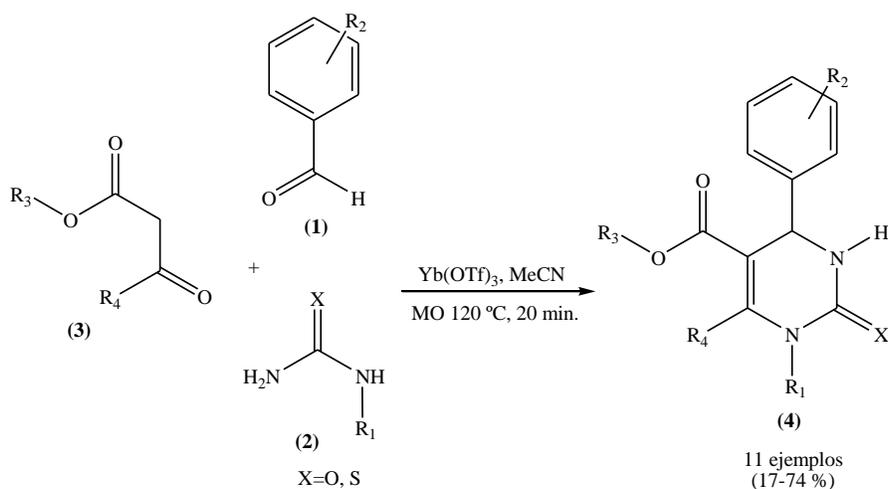
En los últimos años, desde el primer informe de la síntesis de Biginelli en 1893, donde se involucra la condensación de un aldehído, un β -cetoéster y urea en presencia de un catalizador ácido, generalmente ácido clorhídrico, se han llevado a cabo diversas modificaciones, tanto en el catalizador ácido, como en el anillo aromático o heterocíclico, en la fuente de nitrógeno y las condiciones de reacción, con la finalidad de aumentar su rendimiento y por supuesto incrementar su potencial como agente cardiovascular. A continuación, de manera descriptiva, se presentan algunos casos tomados de la literatura primaria.

Un ejemplo adecuado es la reacción de ciclocondensación mediante un acercamiento verde, reportada por Rafiee y Jafari, para la generación de dihidropirimidinonas, empleando heteropoliácidos (HPA) como catalizadores en tiempos cortos de reacción, Esquema 16.⁵⁸



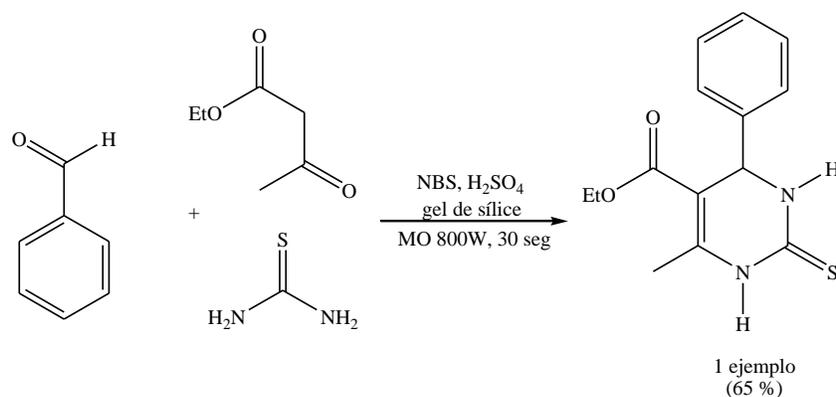
Esquema 16. Síntesis de DHPM's catalizada por HPA

También se ha informado de la producción de amidas de DHPM's mediante una reacción multicomponentes entre diferentes aldehídos aromáticos sustituidos **(1)**, urea o tiourea **(2)** y diversos compuestos β -dicarbónicos **(3)**, empleando como catalizador $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, acetonitrilo como disolvente y usando como fuente de activación irradiación de microondas, Esquema 17.⁵⁹



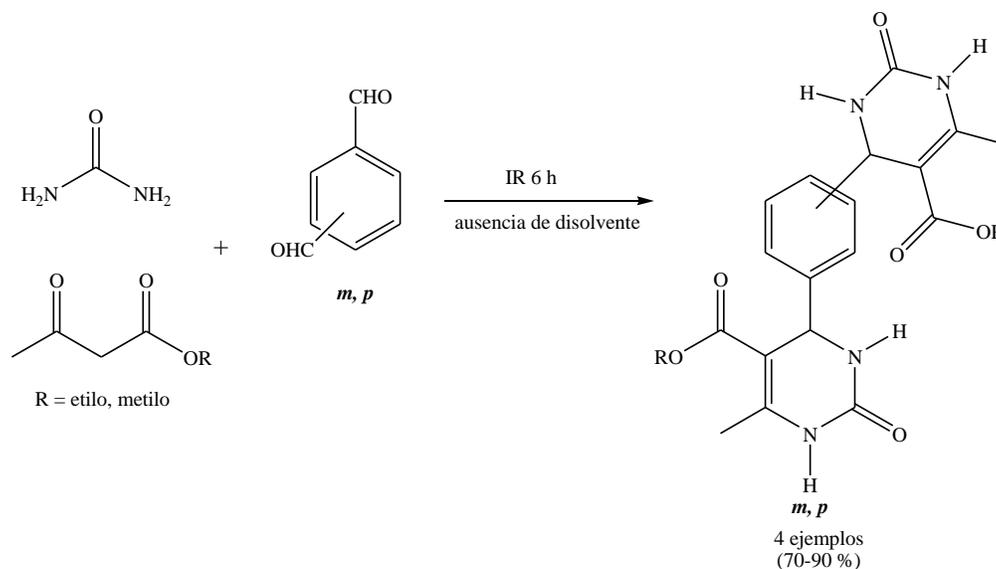
Esquema 17. Producción de dihydropirimidinonas asistida por microondas

Un ejemplo más es la obtención de 3,4-dihidropirimidintionas, publicado por Krustalev en el 2009, donde se emplea como fuente de activación la irradiación de microondas en ausencia de disolvente y como catalizador *N*-bromosuccinimida y ácido sulfúrico adsorbidos en gel de sílice, Esquema 18.⁶⁰



Esquema 18. Generación de 3,4-dihidropirimidintionas

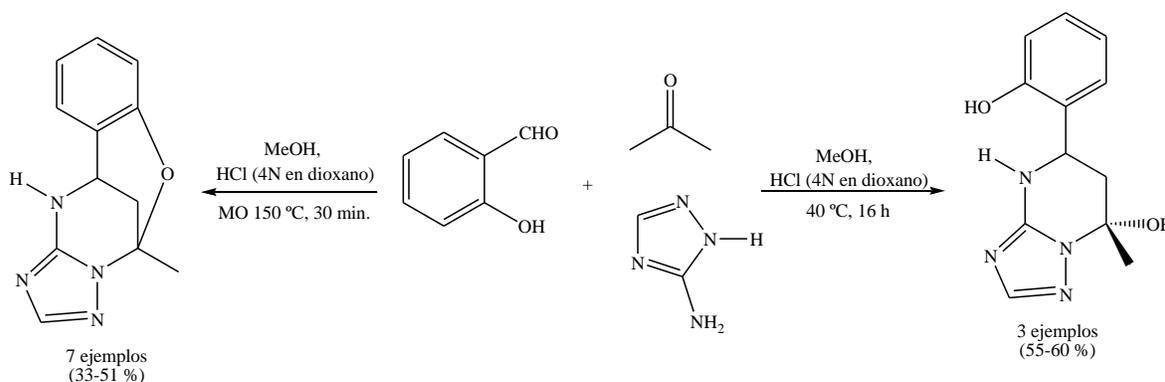
Dentro de nuestro grupo de trabajo se ha llevado a cabo la obtención de ésteres *bis*-Biginelli, moléculas que presentaron efecto vasodilatador, mediante la mezcla de isoftaldehído o tereftaldehído, acetoacetato de etilo o metilo y urea, empleando irradiaciones de infrarrojo como fuente de activación en ausencia de disolvente, Esquema 19.⁶¹



Esquema 19. Obtención de *bis*-3,4-DHPM's

Finalmente, Gorobets y colaboradores en el 2010 informaron de la obtención de DHPM's usando acetona, 3-amino-1,2,4-triazol en sustitución de la urea como fuente de nitrógeno, empleando aldehído salicílico, etanol como disolvente y el empleo de microondas o

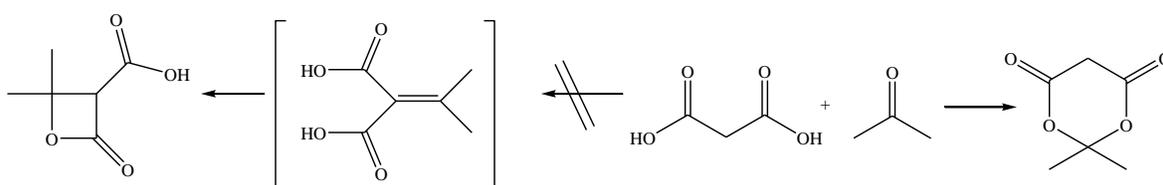
calentamiento térmico como fuentes de activación, obteniendo rendimientos moderados, Esquema 20.⁶²



Esquema 20. Síntesis de DHPM's empleando aminoazoles

❖ Derivados del ácido de Meldrum

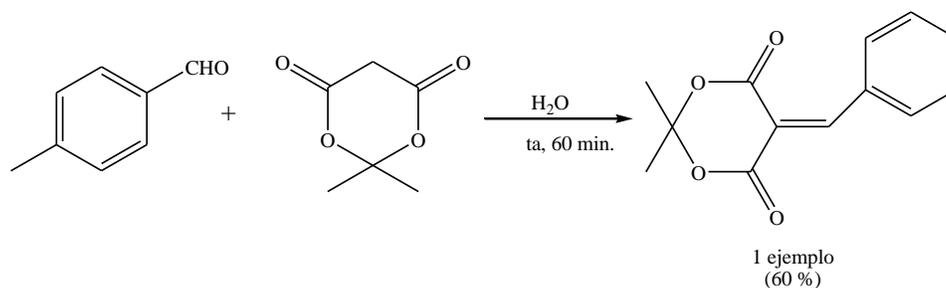
Hace ya más de cien años (1908) que el químico escocés Andrew Norman Meldrum estudió la reacción entre acetona y ácido malónico, empleando una mezcla de anhídrido acético y ácido sulfúrico como agentes de condensación, lo que en un principio él pensó se trataba de una β -lactona del ácido β -hidroxiisopropilmalónico,⁶³ fue elucidado de forma inequívoca, hasta el año 1948, como el 2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano,⁶⁴ Esquema 21, explicándose también su acidez.



Esquema 21. Elucidación estructural correcta del ácido de Meldrum

En relación a este ácido, se han publicado diversos trabajos sobre su química, desde la actividad de la parte del 1,3-dioxano hasta trabajos más especializados como reacciones multicomponentes, técnicas de pirólisis rápida al vacío (FVP) y más recientemente la síntesis de productos naturales.⁶⁵⁻⁷¹ Asimismo, se sabe que al someterlo a condiciones

clásicas de la condensación de Knoevenagel,⁷² con aldehídos aromáticos se obtiene satisfactoriamente el correspondiente derivado, Esquema 22. Algunos derivados, que involucran en su proceso de obtención el ácido de Meldrum como las dihidropiridinonas, pueden presentar actividad potencial farmacológica, sobre todo como antagonistas de calcio, debido a su similitud estructural con las DHP's.⁴⁵



Esquema 22. Condensación de Knoevenagel del ácido de Meldrum

Al respecto, las DHPD's presentan todos los requerimientos necesarios para poseer un comportamiento antagonista: tienen los sustituyentes esenciales (ésteres y grupos metilo) del lado izquierdo de la molécula, los sustituyentes del lado derecho son considerados como no esenciales, el hidrógeno de la amina, esencial como enlace receptor y el sustituyente arilo en posición pseudo axial con respecto a la conformación semibote del anillo de piridinona, Figura 9.^{10,73}

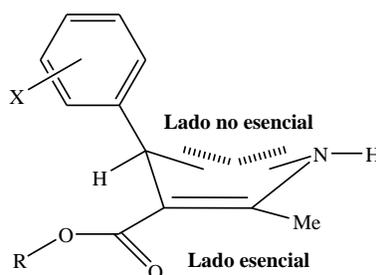
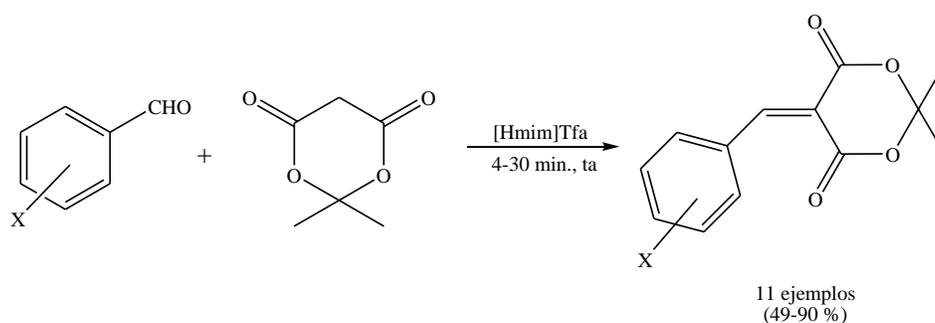


Figura 9. Requerimientos esenciales para las DHPD's

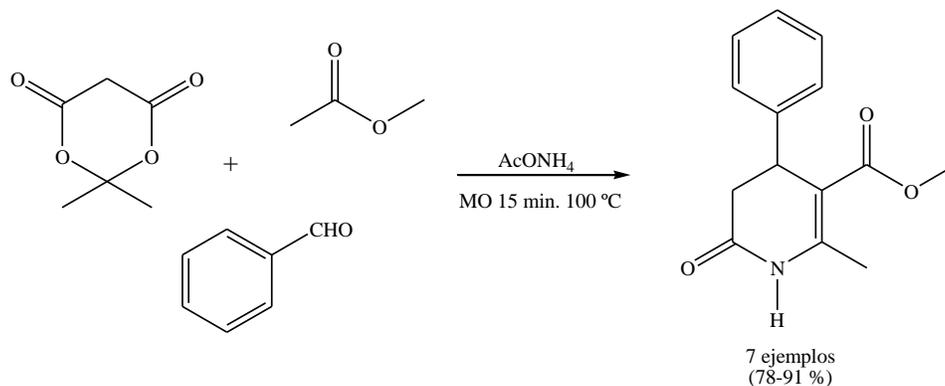
A continuación, de manera descriptiva, se presentan algunos casos tomados de la literatura primaria, para la síntesis de diversos heterociclos derivados del ácido de Meldrum.

Un ejemplo adecuado es la reacción de condensación entre aldehídos y el ácido de Meldrum, en líquidos iónicos a temperatura ambiente, en donde se han preparado diferentes derivados ilidenos, como lo reportó Darvatkar, Esquema 23.⁷⁴



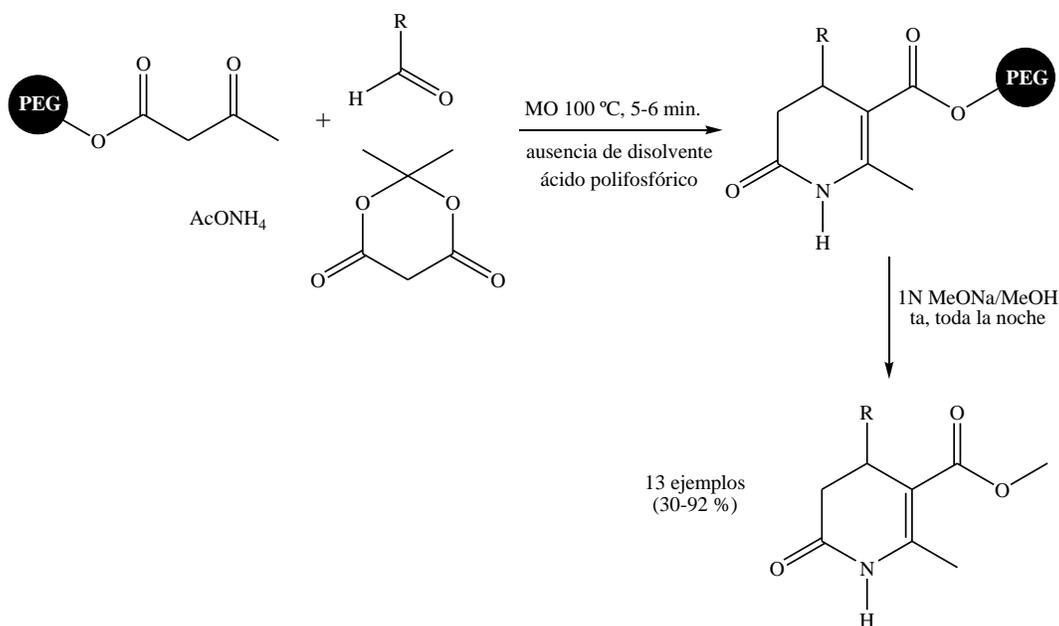
Esquema 23. Formación de ilidenos

Un ejemplo más, es la obtención de DHPD's, mediante irradiación de microondas en ausencia de disolvente, en tiempos cortos de reacción y presentando de buenos a excelentes rendimientos, Esquema 24.⁷⁵



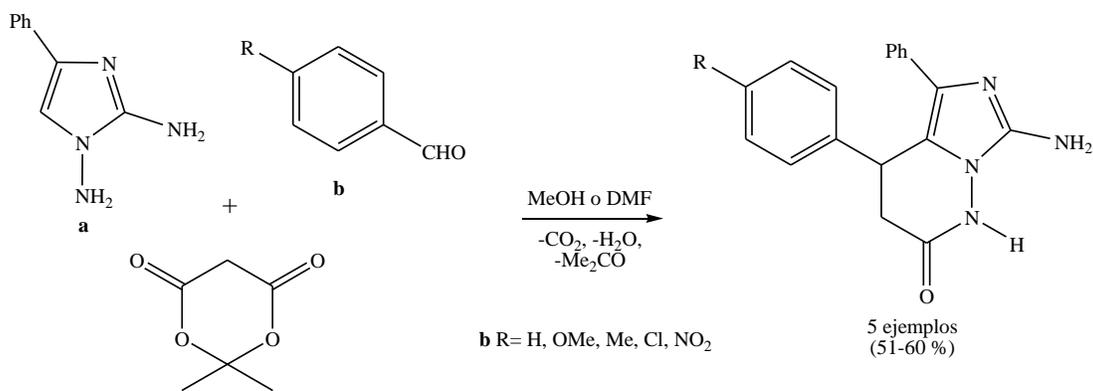
Esquema 24. Obtención de DHPD's

Un caso interesante es la producción de dihidropiridinonas, en un solo paso, empleando como soporte sólido polietilenglicol (PEG) y como catalizador ácido polifosfórico mediante irradiación con microondas, Esquema 25.⁷⁶



Esquema 25. Producción de DHPD's soportados en PEG

Finalmente, la producción de derivados de imidazopiridazinonas reportada por Lipson y colaboradores en el 2008, mediante una reacción multicomponentes entre una amina (**a**), diferentes aldehídos *para* sustituidos (**b**) y el ácido de Meldrum empleando como disolvente metanol o dimetilformamida con rendimientos moderados, Esquema 26.⁷⁷



Esquema 26. Formación de imidazopiridazinonas

❖ Química verde

A lo largo de la historia las estrategias destinadas a controlar la contaminación han pasado por distintas etapas, inicialmente se consideró suficiente diluir los contaminantes presentes en efluentes y/o residuos hasta llegar a las concentraciones exigidas por la legislación; pero el continuo crecimiento, tanto en cantidad como en variedad, de contaminantes liberados al medio ambiente, la necesidad creciente de controlar mejor esta liberación y la presión ejercida por los movimientos ambientalistas hicieron necesario tratar los efluentes y residuos, surgiendo así los tratamientos conocidos como “*end of pipe*” diseñados para disminuir la concentración de los contaminantes en residuos y/o efluentes sin modificar el proceso en el cual son generados.

En la década de los 90's comenzó a desarrollarse la idea de que la mejor forma de solucionar los problemas originados por los contaminantes es no generarlos, para lo cual es necesario evolucionar desde una planificación remediadora hacia una **preventiva**, cuyo objetivo es introducir en el proceso de producción las modificaciones necesarias para minimizar y, si es posible, eliminar tanto la generación de residuos y efluentes, así como la utilización de sustancias tóxicas. A principios de esta década surgieron en el mundo y casi simultáneamente distintas estrategias preventivas como las siguientes:⁷⁸⁻⁸¹

- *Producción más limpia*: desarrollado en 1989 por el PNUMA (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente).
- *Ecoeficiencia*: desarrollado en 1990 por el Consejo Mundial para el Desarrollo Sustentable.
- *Prevención de la Contaminación*: introducido en la legislación de los Estados Unidos en 1990 en el “Acta de prevención de la contaminación”.

Éstas se basan en la misma idea: integrar la reducción de la contaminación al proceso de producción e incluso al diseño de producto, recurriendo a la revisión y modificación de los procesos con la finalidad de eliminar todas las salidas que no sean productos terminados o materiales reciclables. Como consecuencia de la promulgación, en 1990, del Acta de

prevención de la contaminación en los Estados Unidos, la American Chemical Society (Sociedad Química Americana, ACS) desarrolló el concepto de Química Verde (cuyo origen del vocablo proviene literalmente del idioma inglés Green Chemistry) o Química Sostenible,[♦] que se rige por doce principios establecidos:⁸²

Principios de la química verde

1. **Prevención:** es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo generado.
2. **Economía atómica:** los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal manera que se incorporen al máximo, en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso.
3. **Síntesis químicas menos peligrosas:** los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten baja o nula toxicidad, tanto para el ser humano como para el ambiente.
4. **Diseño de químicos seguros:** los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.
5. **Uso de disolventes seguros o auxiliares:** evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de que se empleen deberán ser lo más inocuos posible.
6. **Diseño de la eficiencia energética:** los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente, por lo tanto se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.
7. **Uso de materia prima renovable:** la materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. **Reducir derivados:** evitar el uso de grupos de bloqueo, de protección-desprotección o la modificación temporal de los procesos físico-químicos, ya que su empleo requiere reactivos adicionales y genera residuos.

[♦] **Sostenible:** se refiere al aspecto *endoestructural* del sistema que se trate, lo que ha de permanecer firmemente establecido, asentado, fijo, inalterable, inamovible. **Sustentable:** será lo *supra-* o *superestructural* de ese mismo sistema, lo que requiere que se le esté alimentando, proporcionándole los medios de sobrevivencia y de persistencia, a fin de que pueda extender su acción, no solo en su ámbito (espacio) sino también en el tiempo.

9. **Catálisis:** considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivo posible, de preferencia de origen natural.
10. **Diseñar sustancias biodegradables:** los productos deberán ser diseñados de tal manera que al final de su vida útil no persistan en el ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que permitirá un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. **Químicos seguros para prevenir accidentes:** las sustancias y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deberá ser elegida para reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

La llamada Química Verde, Preventiva o Sostenible, es decir *el acercamiento que proporciona una metodología fundamental para cambiar la naturaleza intrínseca de un producto químico o proceso y que es inherentemente de menor riesgo para la salud humana y el ambiente, mediante la utilización de un número de principios que reducen o eliminan el uso o generación de sustancias peligrosas*, está basado en un fuerte desarrollo científico guiado por la necesidad económica de lograr un desarrollo sostenible; se trata de una herramienta imprescindible cuando se hace necesario introducir mejoras tecnológicas, ya que se ocupa de estudiar y modificar todos los aspectos de los procesos químicos que generen impactos negativos sobre la salud humana, así como en el ambiente. Se parte de la base de que el camino más eficiente de prevenir la contaminación consiste en:

- Diseñar productos nuevos que sean útiles y viables comercialmente, pero cuya toxicidad sea mínima y
- Diseñar, para productos ya existentes, pasos sintéticos alternativos que no requieran sustratos o disolventes tóxicos ni generen subproductos tóxicos.

A través del tiempo, los químicos se han ocupado de diseñar y rediseñar sus productos para lograr una mayor eficiencia en los procesos. A partir de la consideración de las propiedades físicas y químicas de las distintas moléculas en estudio, se buscaba obtener productos con

propiedades específicas. De esta forma han sido los principales arquitectos de los productos actualmente en uso y son sus diseños estructurales los que tienen efecto tanto en el ser humano como en el ambiente.

Así, la necesidad de reducir o eliminar el uso o generación de sustancias peligrosas en el diseño, manufactura y aplicación de los productos químicos de manera tal de **prevenir la contaminación**, pone al químico ante un cambio muy importante tanto en la forma de encarar la resolución de los problemas como en su formación personal.⁷⁸⁻⁸¹

Por último, el interés por el uso de fuentes alternas de activación, con respecto a la térmica se ha hecho más evidente,¹³ entre los aspectos ponderables para recurrir a nuevas fuentes de activación resaltan los siguientes:

- No se requiere disolvente.
- En la mayoría de los casos, los tiempos de reacción son más cortos.
- Suelen resultar mejores rendimientos.
- En muchos de los casos, las reacciones resultan ser más limpias.

❖ **Activación de reacciones con microondas**

Las microondas representan el mayor avance en la metodología de la química, debido a que ha generado un cambio dramático dentro de la síntesis química, lo cual ha sido percibido por la comunidad científica y, por tanto, se ha aceptado como una fuente de activación de energía no convencional segura para desarrollar síntesis orgánicas.

Una microonda es una forma de energía electromagnética que se encuentra a bajas frecuencias en el espectro electromagnético, su rango de frecuencia está definido entre los 300 y los 300, 000 MHz.

En esta región solo la rotación molecular es afectada y no así la estructura molecular; consiste de un campo eléctrico y un campo magnético, en donde solo el campo eléctrico

transfiere calor a una sustancia. Se mueven a la velocidad de la luz, la energía del fotón (0.037 kcal/mol) es muy baja con respecto a la energía típica necesaria para romper un enlace molecular (80-120 kcal/mol); de esta forma las microondas no pueden afectar la estructura de una molécula orgánica. En la excitación de las moléculas, el efecto de la absorción de las microondas es totalmente cinético.⁸³

Tradicionalmente, las reacciones químicas se llevan a cabo mediante la aplicación de calor a través de una fuente externa, aquí el calor llega a la sustancia pasando primeramente a través de las paredes del contenedor, para posteriormente interactuar con el disolvente y los reactantes, Figura 10b, lo que lo lleva a ser un método lento e ineficiente para transferir energía, de esta forma la temperatura del contenedor es mayor que la de la mezcla de reacción. Por otro lado, en el calentamiento por microondas las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción incrementan su temperatura rápidamente, ya que no depende de la conductividad térmica de los materiales de contención, Figura 10a, originando instantáneamente un sobrecalentamiento en la sustancia,⁸⁴ el cual puede llevarse a cabo mediante el mecanismo de rotación de dipolos o conducción iónica.

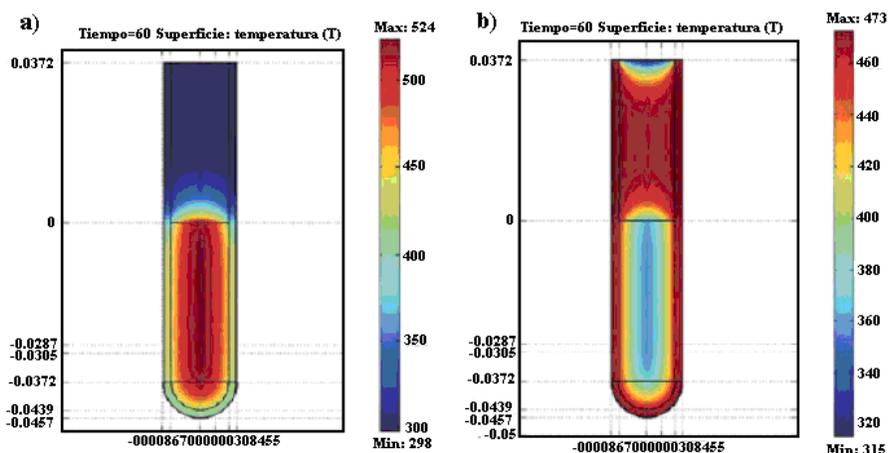


Figura 10. a) Calentamiento por MO, b) Calentamiento térmico

Aquí se describe de manera breve el *mecanismo mediante rotación de dipolos*: la parte rotacional de la molécula se orienta con el campo eléctrico resultando una transferencia de energía. La capacidad de acoplamiento de este mecanismo está relacionada a la polaridad

de las moléculas y su capacidad para alinearse con el campo, las moléculas tienen tiempo para alinearse, pero no para seguir la oscilación del campo, esta reorientación incesante produce fricción y, así, el calor.

En cuanto al *mecanismo mediante conducción iónica*: éste se presenta cuando hay especies iónicas libres o iones libres presentes en la disolución. Los iones positivos son atraídos por la carga negativa del campo y los iones negativos al contrario. Durante su movimiento, estos iones se colisionan con moléculas vecinas, les transmiten energía cinética, aumentan su movimiento y generan calor.⁸³

Finalmente, al hacer uso de las microondas se pueden obtener algunos beneficios, los cuales no pueden ser obtenidos o duplicados por un calentamiento térmico convencional.⁸⁵

El proceso de microondas frecuentemente lleva a una dramática reducción de los tiempos, altos rendimientos y reacciones limpias. En muchos casos el valor del incremento puede ser por simple consecuencia de los altos valores de temperatura que pueden ser rápidamente obtenidos por usar métodos de calentamiento no clásicos.

La elección del disolvente para una reacción no está gobernada por el punto de ebullición (como en un reflujo convencional), sino por las propiedades dieléctricas del medio de reacción que puede ser fácilmente adaptado, por ejemplo, por adición de materiales altamente polares o líquidos iónicos.

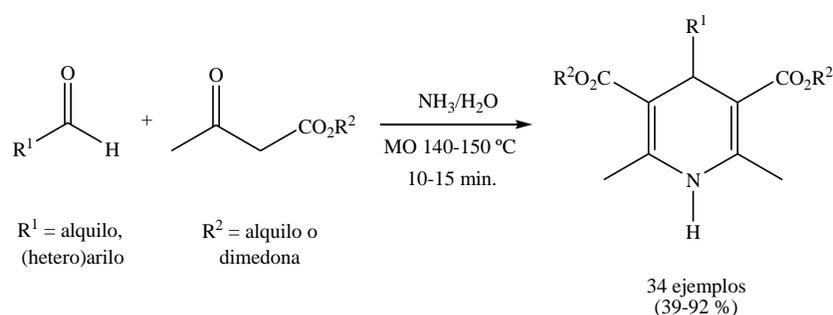
Este proceso directo es energéticamente más eficiente que el calentamiento clásico mediante baño de aceite, ya que ocurre un calentamiento directo al núcleo del medio.

Los mecanismos de monitoreo para la temperatura y presión en reactores de microondas modernos permite tener un excelente control de los parámetros de la reacción, que generalmente lleva a condiciones de reacción más reproducibles.

Por último, esta técnica permite un rápido ensayo de nuevas ideas y una rápida optimización de las condiciones de reacción. El factor “*si o no*” para una transformación química puede ser obtenido en un tiempo de 5 a 10 min. (opuesto a las varias horas de un protocolo convencional), que contribuye significativamente a la aceptación de la química para la industria y la academia.

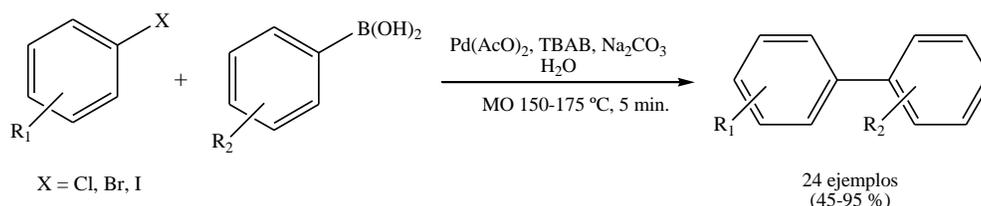
A continuación, de manera descriptiva, se presentan algunos casos de diferentes síntesis empleando microondas, tomados de la literatura primaria.

Un ejemplo adecuado es la formación de anillos heterocíclicos mediante ciclocondensación asistida por microondas, dando lugar a dihidropiridinas, Esquema 27.⁸⁶



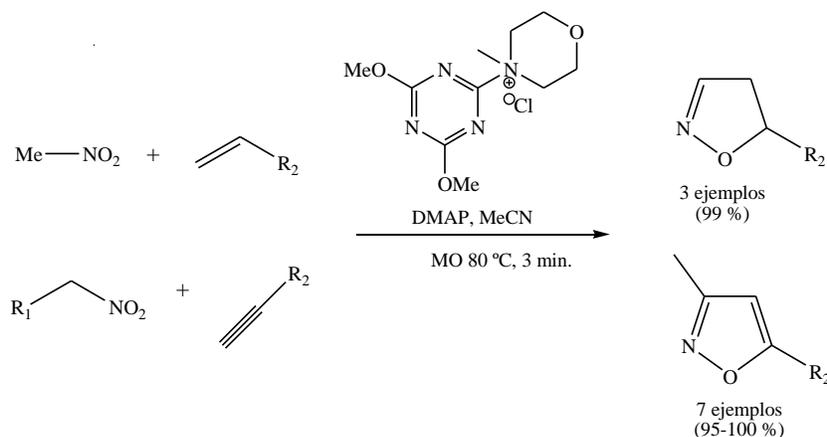
Esquema 27. Reacción de formación de DHP's

Un caso interesante es la reacción de Suzuki (acoplamiento de haluros de arilo con ácidos borónicos), utilizando TBAB como catalizador de transferencia de fase, reportada por Leadbeater y colaboradores en el 2002, Esquema 28.⁸⁷



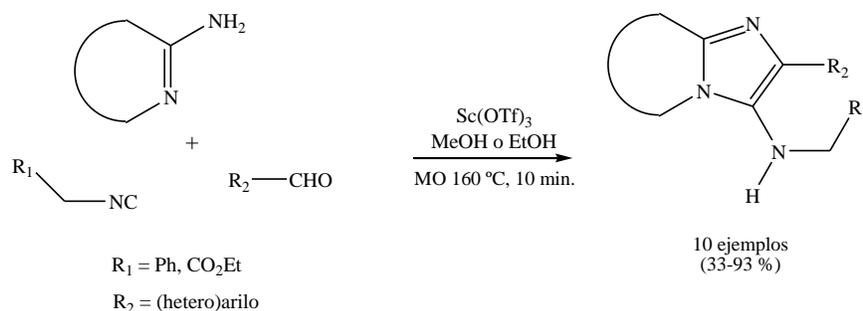
Esquema 28. Reacción de Suzuki con TBAB como aditivo

Asimismo, se encuentra publicada la reacción de nitroalquenos que son convertidos *in situ* a óxidos de nitrilo por el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolino y la *N,N*-dimetil-4-aminopiridina, mediante una cicloadición de un doble o triple enlace de un alqueno o acetileno dipolarófilo, generando 4,5-dihidroisoxazoles o isoxazoles, Esquema 29.⁸⁸



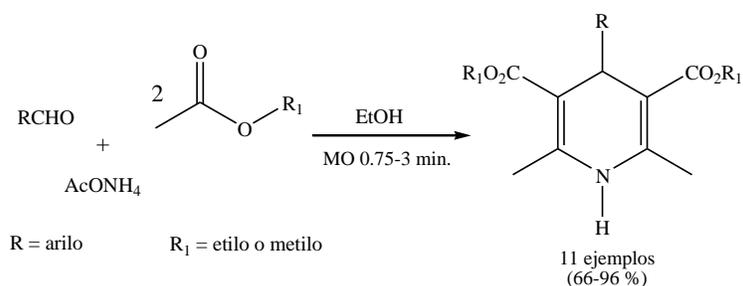
Esquema 29. Reacción de cicloadición del óxido de nitrilo

Otro ejemplo claro es la síntesis de aminoimidazoles vía la reacción de condensación tipo Ugi, reportada por Ireland y colaboradores en el 2003, Esquema 30.⁸⁹



Esquema 30. Condensación tricomponente tipo Ugi

Finalmente, se ha reportado la formación de DHP's mediante una reacción multicomponentes entre un aldehído aromático, un β -cetoéster y AcONH_4 empleando como disolvente EtOH bajo irradiación de microondas en un horno doméstico, Esquema 31.⁹⁰



Esquema 31. Formación de DHP's empleando EtOH como disolvente

Un aspecto importante, es el hecho de que a partir de la primera publicación sobre el tema del uso de microondas en síntesis orgánica por Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **27**, 279, 1986 a la fecha se ha recopilado una gran cantidad de información alrededor del mundo. En la Tabla 2 se muestran algunos libros especializados sobre el tema.

Tabla 2. Libros de consulta sobre el empleo de microondas

Mingos, D. M.; Whittaker, A. G. <i>Microwave dielectric heating effects in chemical synthesis. In Chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions</i> , von Eldik, R.; Hubbard, C. D. (editors), Wiley, New York, 1997.
Majetich, G.; Wheless, K. <i>Microwave Heating in Organic Chemistry: An Update. In Microwave-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications</i> , Kingston, H. M.; Haswell, S. J. (editors), American Chemical Society, Washington, DC, 1997.
Varma, R. S. <i>Advances in Green Chemistry: Chemical Synthesis Using Microwave Irradiation</i> , Kavitha Printers, Bangalore, 2002.
Hayes, B. L. <i>Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light</i> , CEM Publishing, Matthews, NC, 2002.
Kappe, C. O. (editor) <i>Microwaves in Combinatorial and High-Throughput Synthesis</i> (a special issue of <i>Mol. Diversity</i>), Kluwer Academic Publishers, 2003.
Kappe, C. O.; Stadler, A. <i>Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry</i> , Wiley-VCh, Weinheim, 2005.
Lidström, P.; Tierney, J. (editors) <i>Microwave-Assisted Organic Synthesis</i> , Blackwell Scientific Ltd, Oxford, 2005.
Loupy, A. (editor) <i>Microwaves in Organic Synthesis</i> , 2nd edition, Wiley-VCh, Weinheim, 2006.
Van der Eycken, E.; Kappe, C. O. (editors) <i>Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles</i> , (Topics in Heterocyclic Chemistry Series), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2006.
Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. <i>Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists—Strategies, Instruments, and Protocols</i> , 1st edition, Wiley-VCh, Weinheim, 2009.
Juaristi, E. (compilador) <i>Aplicaciones de microondas en química y biología</i> , 1ra edición, El Colegio Nacional, México D. F., 2009.

Además, es apropiado resaltar que existen actualmente un número considerable de revisiones (“Reviews”) acerca de la aplicación en transformaciones químicas asistidas por microondas, Tabla 3.

Tabla 3. “Reviews” que resaltan el empleo de la tecnología de las microondas

Giguere, R. “Nonconventional Reaction Conditions: Ultrasound, High Pressure, and Microwave Heating in Organic Synthesis” <i>J. Org. Synth.: Theory Appl.</i> 1 , 103, 1989.
Mingos, D.; Michael, P.; Baghurst, D. R. “Applications of Microwave Dielectric Heating Effects to Synthetic Problems in Chemistry” <i>Chem. Soc. Rev.</i> 20 , 1, 1991.
Abramovitch, R. A. “Applications of Microwave Energy in Organic Synthesis. A Review” <i>Org. Prep. Proced. Int.</i> 23 , 683, 1991.
Gedye, R. N.; Smith, F. E.; Westaway, K. C. J. “Microwaves in organic and organometallic synthesis” <i>Microwave Power Electromagn. Energy</i> 26 , 3, 1991.
Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Banik, B. K.; Robb, E. W. “Microwave-induced Organic Reaction Enhancement (MORE) Chemistry: Techniques for Rapid, Safe and Inexpensive Synthesis” <i>Res. Chem. Intermed.</i> 20 , 1, 1994.
Majetich, G.; Hicks, R. “Applications of Microwave Accelerated Organic Chemistry” <i>Res. Chem. Intermed.</i> 20 , 61, 1994.
Mingos, M. D. P. “The Application of Microwaves in Chemistry” <i>Res. Chem. Intermed.</i> 20 , 85, 1994.
Caddick, S. “Microwave Assisted Organic Reactions” <i>Tetrahedron</i> 51 , 10403, 1995.
Strauss, C. R.; Trainor, R. W. “Developments in microwave-assisted organic chemistry” <i>Aust. J. Chem.</i> 48 , 1665, 1995.
Majetich, G.; Hicks, R. “Applications of microwave-accelerated organic synthesis” <i>Rad. Phys. Chem.</i> 45 , 567, 1995.
Galema, S. A. “Microwave Chemistry” <i>Chem. Soc. Rev.</i> 26 , 233, 1997.
Lange, F. “Microwave irradiation: more than just a method for accelerating reactions” <i>Contemp. Org. Synth.</i> 373, 1997.
Almena, I.; Carrillo, J. R.; de la Cruz, P.; Diaz-Ortiz, A.; Gomez-Escalonilla, M. J.; de la Hoz, A.; Langa, F.; Prieto, P.; Sanchez-Migallon, A. “Application of microwave irradiation to heterocyclic chemistry” <i>Targets in Het. Chem.</i> 2 , 281, 1998.
Rao, K. J.; Vaidyanathan, B.; Ganguli, M.; Ramakrishnan, P. A. “Synthesis of inorganic solids using microwaves” <i>Chem. Mater.</i> 11 , 882, 1999.
Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Luche, J. L.; Petit, A. “Microwave-activation in phase transfer catalysis” <i>Tetrahedron</i> 55 , 10851, 1999.
Varma, R. S. “Solvent-free organic synthesis using supported reagents and microwave irradiation” <i>Green Chem.</i> 1 , 43, 1999.
Strauss, C. R. “A combinatorial approach to the development of environmentally benign organic chemical transformations” <i>Aust. J. Chem.</i> 52 , 83, 1999.
Bogdal, D. “Microwaves - Application to Organic Synthesis” <i>Wiad. Chem.</i> 53 , 66, 1999, en polaco.
Loupy, A. “Solvent-Free Reactions” <i>Topics Curr. Chem.</i> 206 , 153, 1999.
Varma, R. S.; Naicker, K. P.; Kumar, D.; Dahiya, R.; Liesen, P. J. J. “Solvent-free organic transformations using supported reagents and microwave irradiation” <i>Microwave Power Electromagn. Energy</i> 34 , 113, 1999.
Varma, R. S. “Solvent-free organic synthesis on mineral supports using microwave irradiation” <i>Clean Prod. Proc.</i> 1 , 132, 1999.
Larhed, M.; Hallberg, A. “Microwave-assisted high-speed chemistry: a new technique in drug discovery” <i>Drug Discovery Today</i> 6 , 406, 2001.
Kappe, C. O. “Speeding Up Solid-Phase Chemistry by Microwave Irradiation. A New Tool for High-Throughput Synthesis” <i>American Laboratory</i> 33 , 13, 2001.
Kappe, C. O. “High-Speed Combinatorial Synthetics Utilizing Microwave Irradiation” <i>Curr. Opin. Chem. Biol.</i> 6 , 314, 2002.
Kappe, C. O. “Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis” <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 43 , 6250, 2004.
Hayes, B. “Recent Advances in Microwave-Assisted Synthesis” <i>Aldrichimica Acta</i> 37 , 66, 2004.
de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. “Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects” <i>Chem. Soc. Rev.</i> 34 , 164, 2005.
Kremsner, J.; Kappe, C. O. “Microwave-Assisted Organic Synthesis in Near-Critical Water at 300 °C A Proof-of-Concept Study” <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 17 , 3672, 2005.

Tabla 3. *Cont.*, “Reviews” que resaltan el empleo de la tecnología de las microondas

Kappe, C. O.; Dallinger, D. “The Impact of Microwave Synthesis on Drug Discovery” <i>Nature Rev. Drug Discov.</i> 5 , 51, 2006.
Kappe, C. O. “The Use of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. From Laboratory Curiosity to Standard Practice in Twenty Years” <i>Chimia</i> 60 , 308, 2006.
Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. “Microwave-Assisted Synthesis under Continuous Flow Conditions” <i>Macromol. Rapid Commun.</i> 28 , 395, 2007.
Matloobi, M.; Kappe, C. O. “Microwave Synthesis in High-Throughput Environments. Moving from Automated Sequential to Microtiter Plate Formats” <i>Chim. Oggi.</i> 25 , 26, 2007.
Dallinger, D.; Kappe, C. O. “Microwave-Assisted Synthesis in Water as Solvent” <i>Chem. Rev.</i> 107 , 2563, 2007.
Kappe, C. O. “Microwave Dielectric Heating in Synthetic Organic Chemistry” <i>Chem. Soc. Rev.</i> 37 , 1127, 2008.
Kappe, C. O.; Dallinger, D. “Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. Highlights from the 2004-2008 Literature” <i>Mol. Diversity.</i> 13 , 71, 2009.

Finalmente, pero no menos importante, es la organización de Conferencias y Simposios así como el diseño de páginas web, en donde se puede obtener la información más relevante y actual sobre el empleo de esta fuente de activación no convencional, Tabla 4.

Tabla 4. Congresos, simposios y páginas web acerca del empleo de las microondas**Conferencias y Simposios**

Microwave-Assisted Organic Synthesis (MAOS) Congress, 2003-2005. Graz, Austria.
Applications of Microwave in Organic Synthesis Symposium, 16th International Conference on Organic Synthesis, 2006, Mérida, Yucatán, México.
3rd International Conference on Microwave Chemistry, 2006, Brno-Czech Republic.
Microwave-Assisted Organic Synthesis (MAOS) Congress, 2006. Budapest, India.
5th International Microwaves in Chemistry Conference, 2007, London, UK.
Discovery Chemistry Congress and Microwave-Assisted Organic Synthesis (MAOS) Congress, 2007, San Francisco, CA.
Microwave-Assisted Organic Synthesis (MAOS) Congress, 2009. Beijing, China.
European Microwave Week, 2011, Manchester, UK.
Microwave and Flow Chemistry, 2012, Antigua y Barbuda.
International Microwave Symposium, 2013, Seattle, USA.
International Microwave Symposium, 2014, Tampa Bay, USA.

Páginas web

http://www.microwavesynthesis.net
http://www.organic-chemistry-org/Highlights/microwave.htm
http://www.uni-graz.at/~kappeco/index.htm
http://www.tan-delta.com/

❖ Activación de reacciones con infrarrojo

La irradiación infrarroja, irradiación térmica o irradiación IR es una emisión que se localiza en el espectro electromagnético entre la radiación visible y la energía de microondas. Tradicionalmente el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas: cercano, medio y lejano. En otras palabras, el término infrarrojo cercano se refiere a la parte del espectro infrarrojo que se encuentra más próxima a la luz visible y, el infrarrojo lejano implica a la región cercana a las microondas.

- Infrarrojo lejano $\lambda=3 \times 10^{-3}$ a 3×10^{-5} m
- Infrarrojo medio $\lambda=3 \times 10^{-5}$ a 3×10^{-6} m
- Infrarrojo cercano $\lambda=3 \times 10^{-6}$ a 7.8×10^{-7} m

De esta forma las moléculas que se encuentran a temperatura ambiente y en posición de equilibrio, al irradiarles energía (2.65×10^{-19} a 7.96×10^{-20} Joules), el campo eléctrico de la onda electromagnética interactúa con la molécula y los átomos o grupos de átomos que participan en los enlaces químicos se desplazan uno en relación del otro en una frecuencia que es definida por la fuerza del enlace y la masa de los átomos individuales enlazados o grupos de éstos, la amplitud de estas vibraciones se incrementa cuando la energía es transferida a la molécula, este desplazamiento de átomos produce un cambio en el momento dipolar de la molécula o en el grupo de átomos vibrantes, afectando la estructura molecular.

En consecuencia, la vibración molecular puede ser entendida al describir, para una molécula diatómica, los modelos de oscilador armónico y anarmónico; con relación al primer sistema molecular, en éste no se asume un perfil de energía continuo, como se consideraría en un sistema clásico “bola-resorte”, de esta manera solo se presenta una absorción discreta de energía entre niveles adyacentes, siendo la misma energía potencial en todos los estados, Figura 11, así cuando el fotón es absorbido, la energía potencial y la amplitud interatómica entre los átomos no es tan grande para producir la disociación de enlaces, Figura 12. Por el contrario y en relación al segundo sistema molecular, en éste se consideran las repulsiones entre las nubes electrónicas del núcleo atómico y de los átomos

vecinos, el comportamiento variable de las fuerzas de enlace cuando los átomos se distancian uno de otro propicia un incremento, de manera notable, en la energía potencial en comparación con el modelo armónico, Figura 11, debido a que se consideran las combinaciones vibracionales entre bandas; así, en el sistema de “dos bolas-resorte”, cuando el fotón es absorbido, la energía potencial y la amplitud interatómica entre los átomos es mayor y puede causar la disociación de los enlaces, Figura 12.⁹¹

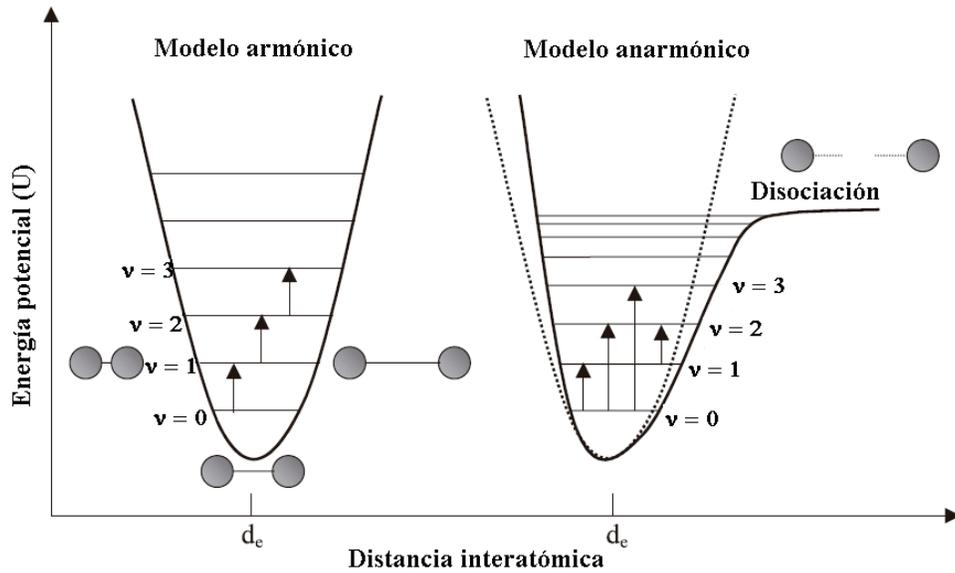


Figura 11. Representación del modelo de oscilador armónico y anarmónico

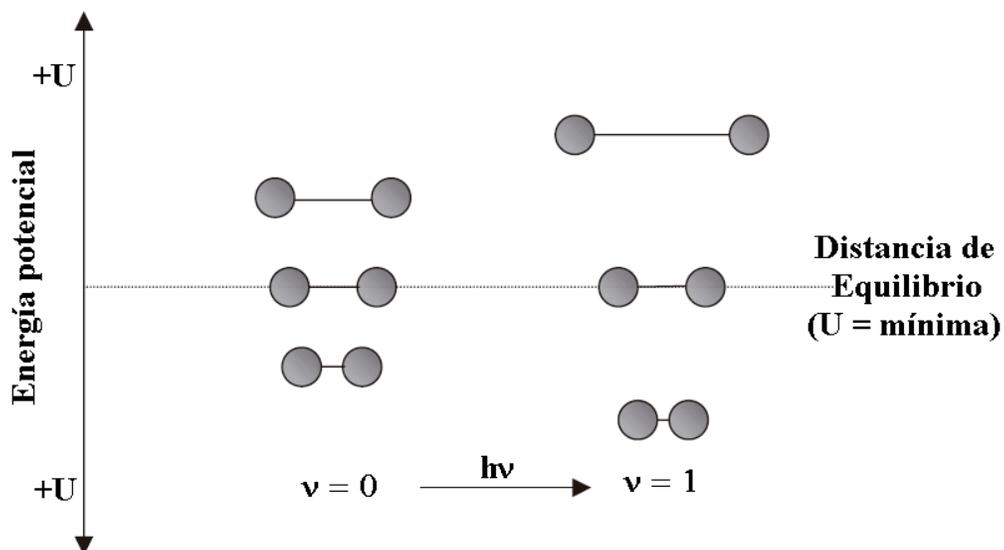


Figura 12. Efecto de la absorción del fotón

Actualmente, el activar reacciones mediante irradiaciones de infrarrojo cercano ha empezado a ser percibido por la comunidad científica como una excelente alternativa para llevar a cabo transformaciones orgánicas y, por tanto, se ha aceptado como una fuente de energía no convencional segura para desarrollar éstas. En la Tabla 5 se muestran algunas publicaciones sobre el tema. Al respecto, es apropiado comentar que el primer "Review" acerca del empleo de las irradiaciones de infrarrojo para activar reacciones se dio a conocer en la revista Educación Química: Miranda, R., Noguez, O., Velasco, B., Arroyo, G., Penieres, G., Martínez, J., Delgado, F. "Irradiación infrarroja: una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la Química Verde" *Educ. Quim.* **20**, 421, 2009.

Tabla 5. Publicaciones que resaltan el empleo de la tecnología del infrarrojo

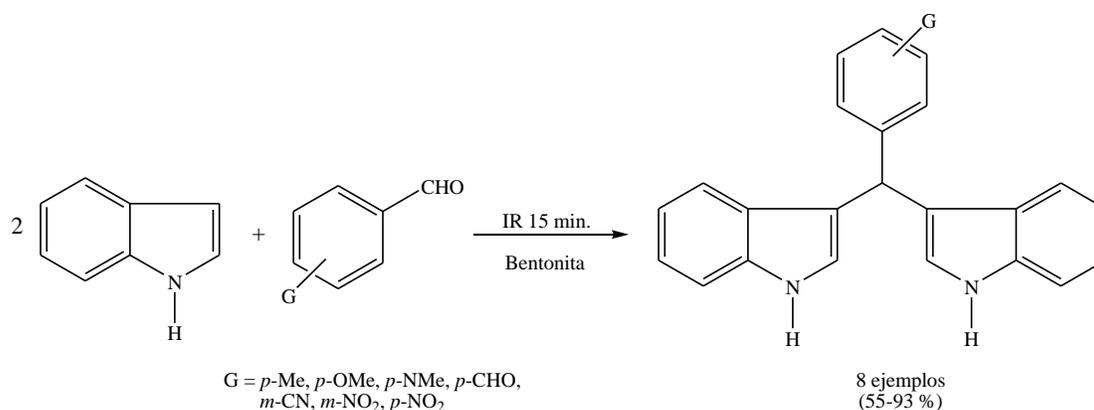
Delgado, F.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Landa, M.; Miranda, R.; García, J. "Knoevenagel condensation catalyzed by a Mexican bentonite using infrared irradiation" <i>Synth. Commun.</i> 25 , 753, 1995.
Penieres, G.; Aceves, J. M.; Flores, A.; Mendoza, G.; García, O.; Álvarez, C. "Comparative study of epsilon-caprolactam synthesis using different energy sources and natural clay as catalyst" <i>Heterocycl. Commun.</i> 3 , 507, 1997.
Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. "Knoevenagel condensation in heterogeneous phase catalyzed by IR radiation and tonsil actisil FF" <i>Synth. Commun.</i> 28 , 4649, 1998.
Alcerraca, G.; Sanabria, R.; Arroyo, G.; Delgado, F. "Preparation of benzylidene barbituric acids promoted by infrared irradiation, in the absence of solvent" <i>Synth. Commun.</i> 30 , 1295, 2000.
Osnaya, R.; Arroyo, G.; Parada, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmón, M.; Miranda, R. "Biginelli vs. Hantzsch esters study under infrared radiation and solventless conditions" <i>Arkivoc</i> , xi , 112, 2003.
Penieres, G.; García, J. G.; Gutiérrez, J. L.; Álvarez, C. "Infrared assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes" <i>Green Chem.</i> 5 , 337, 2003.
Vázquez, M. A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. "Infrared irradiation: effective promoter of N-benzylideneanilines under solventless conditions" <i>Synth. Commun.</i> 34 , 2705, 2004.
Shu-Xiang, W.; Shao-Bo, G.; Ming-Zhu G.; Ji-Tai, L.; Yun-Fei, D. "Infrared irradiation synthesis of substituted 5-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoline derivatives under solvent-free conditions" <i>J. Chem.</i> 3 , 159, 2006.
Seung, L.; So, Y.; Seok, J.; Ji, P. "Effect of far-infrared irradiation on catechins and nitrite scavenging activity of green tea" <i>J. Agric. Food Chem.</i> 54 , 399, 2006.
Young, K.; Seok, J.; Seong, J.; Seung, L.; "Application of far-infrared irradiation in the manufacturing process of green tea" <i>J. Agric. Food Chem.</i> 54 , 9943, 2006.
Gómez, R.; Osnaya, R.; Zamora, I.; Velasco-Bejarano B.; Arroyo G.; Ramírez San-Juan, E.; Trujillo, J.; Delgado F.; Miranda, R. "The Hantzsch ester production in a water-based biphasic medium, using infrared irradiation as the activating source" <i>J. Mex. Chem. Soc.</i> 51 , 181, 2007.
Martínez, J.; Velasco-Bejarano, B.; Delgado, F.; Pozas, R.; Torres-Domínguez, H.; Trujillo J.; Arroyo G.A.; Miranda, R. "Eco-contribution to the chemistry of perezone, a comparative study, using different modes of activation and solventless conditions" <i>Nat. Prod. Commun.</i> 3 , 1465, 2008.
Velasco, B.; Sánchez, L.; García, J. G.; Miranda, R.; Álvarez, C.; Penieres, G. "Diindolylmethanes derivatives as apoptosis inducers in L5178Y cells" <i>J. Mex. Chem. Soc.</i> 52 , 224, 2008.
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 studies" <i>Trends Org. Chem.</i> 13 , 75, 2009.

Tabla 5. Cont. Publicaciones que resaltan el empleo de la tecnología del infrarrojo

- Wang, C.; Chen, S.; Hwang, J. "Ordering of pentacene in organic thin film transistors induced by irradiation of infrared light" *Appl. Phys. Lett.* **95**, 1003302-1, 2009.
- Termoss, H.; Toury, B.; Brioude, A.; Bernard, S.; Cornu, D.; Valette, S.; Benayoun, S.; Miele, P. "Preparation of boron nitride-based coatings on metallic substrates via Infrared irradiation of dip-coated polyborazylene" *J. Mat. Chem.* **19**, 2671, 2009.
- Yuejiao, F.; Luyan, Z.; Gang, C. "Determination of carbohydrates in Folium Lysium Chinensis using capillary electrophoresis combined with far-infrared light irradiation-assisted extraction" *J. Sep. Sci.* **34**, 3272, 2011.
- Noguez, O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J.; Arroyo, G.; Pérez, F. J.; Suárez, M.; Miranda, R. "Infrared assisted production of 3,4-dihydro-2(1H)-pyridones in solvent-free conditions" *Int. J. Mol. Sci.* **12**, 2641, 2011.
- Noguez, O.; Flores, C.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Pérez, F. J.; Carranza, V.; Miranda, R. "Comparative study using different infrared zones of the solventless activation of organic reactions" *Int. J. Mol. Sci.* **12**, 8575, 2011.
- Flores, M.; Reyes L.; Herrera, R.; Rios, H.; Vazquez, M.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. "Highly regio- and stereoselective Diels-Alder cycloadditions via two-step and multicomponent reaction promoted by infrared irradiation under solvent-free conditions" *Int. J. Mol. Sci.* **13**, 2590, 2012.
- Yung, C.; Liang, L.; Yuan, T.; Shang, W.; Chau, C.; Bin, L. "Far infrared ray irradiation attenuates apoptosis and cell death of cultured keratinocytes stressed by dehydration" *J. Photochem. Photobiol. B: Biology* **106**, 61, 2012.
- Sánchez, A.; Hernández, F.; Cruz P.; Alcaraz, Y.; Tamariz, J.; Delgado, F.; Vázquez, M. "Infrared irradiation-assisted multicomponent synthesis of 2-amino-3-cyano-4H-pyran derivatives" *J. Mex. Chem. Soc.* **56**, 121, 2012.
- Váldez, E.; Ríos, H.; Ramírez, A.; García, G.; Álvarez, C.; López, J.; Toscano, R.; Penieres, J. "A study of the Willgerodt-Kindler reaction to obtain thioamides and α -ketothioamides under solvent-less conditions" *Canadian J. Chem.* **90**, 567, 2012.
- Chang, C.; Truong, Q.; Chen, J. "Graphene as excellent support for rapid and efficient near infrared-assisted tryptic proteolysis" *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **104**, 221, 2013.
- Dandia, A.; Parewa, V.; Gupta, S.; Rathore, K. "Cobalt doped ZnS nanoparticles as a recyclable catalyst for solvent-free synthesis of heterocyclic privileged medicinal scaffolds under infrared irradiation" *J. Mol. Cat. A: Chemical* **373**, 61, 2013.

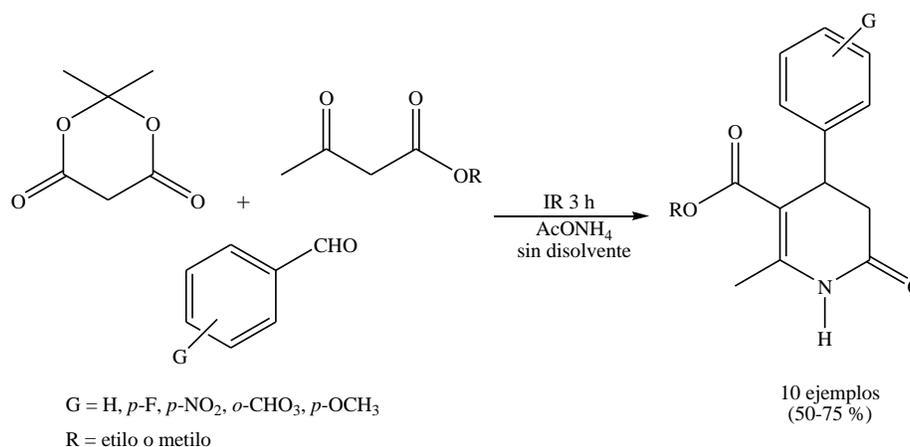
A continuación, de manera descriptiva, se presentan algunos casos de diferentes síntesis empleando infrarrojo, tomados de la literatura primaria.

Un ejemplo adecuado es el reportado por Penieres y colaboradores en el 2003, donde describen la producción de diferentes diindolilmetanos con buenos rendimientos en ausencia de disolvente, Esquema 32.⁹²



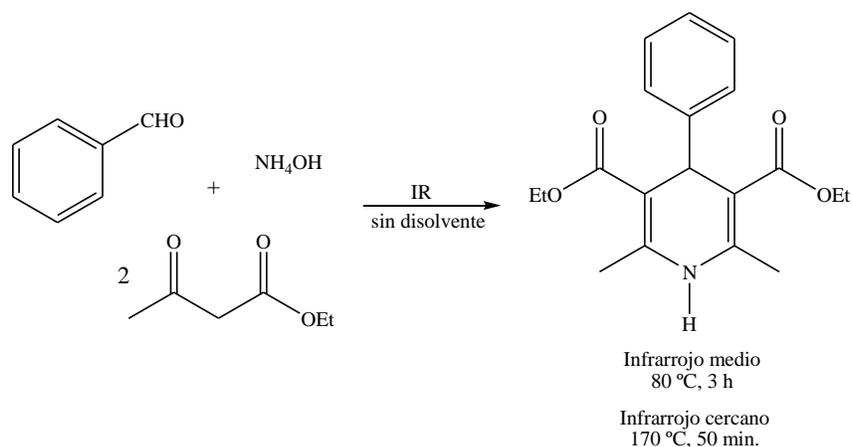
Esquema 32. Producción de diindolilmetanos

Dentro de nuestro grupo de trabajo, en el año 2011 se llevó a cabo la síntesis de piridinonas empleando el ácido de Meldrum como segundo compuesto dicarbonílico, en ausencia de disolvente, Esquema 33.⁹³



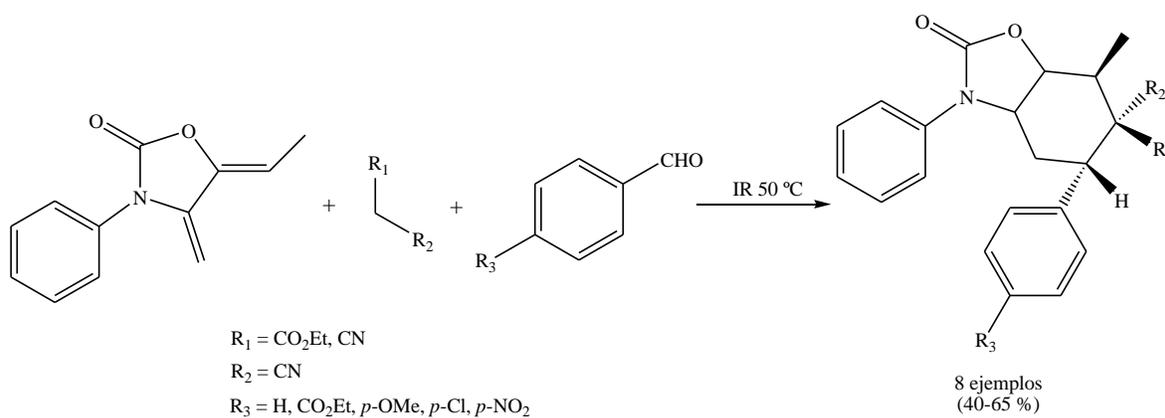
Esquema 33. Obtención de piridinonas

Un caso interesante es el estudio comparativo entre las radiaciones del infrarrojo cercano y del infrarrojo medio, para llevar a cabo reacciones químicas, reportado por Noguez y colaboradores en el 2011, donde se muestra que con el infrarrojo cercano se disminuyen los tiempos de reacción hasta en un 50 %, Esquema 34.⁹⁴



Esquema 34. Síntesis de Hantzsch empleando infrarrojo cercano y medio

Finalmente, la generación de tetrahydrobenzoxazoles en condiciones libre de disolvente, mediante una reacción multicomponentes, obteniendo rendimientos moderados, Esquema 35.⁹⁵



Esquema 35. Producción de tetrahydrobenzoxazoles

JUSJFJCAJÓN

Entre los principales antecedentes, relacionados con la hipertensión, se conoce que las dihidropiridinas son los principales compuestos empleados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como bloqueadores de los canales de calcio, de los cuales más de doce están disponibles comercialmente (por ejemplo: Nifedipina, Amlodipina, Nimodipina, Felodipina, Isradipina, entre otras); además, la búsqueda de moléculas orgánicas, las cuales muestren marcada actividad farmacológica, bajo costo y un menor número de reacciones adversas, ha conducido a los químicos a diseñar un sinnúmero de estructuras novedosas; al respecto, en el anillo de las dihidropiridinas se han llevado a cabo diferentes modificaciones generando nuevos compuestos estructuralmente análogos tales como las dihidropirimidinonas y las dihidropiridinonas, las cuales puedan poseer un perfil farmacológico similar. Además en los últimos cincuenta años, ha habido un interés creciente por las aplicaciones biológicas del boro, particularmente por la utilidad que ha tenido en la terapia de captura de neutrones mediante este átomo; asimismo, moléculas con este tipo de residuos, de ácido fenilborónico o sus ésteres, propician el transporte a través de la membrana lipofílica y también se sabe que estas moléculas poseen una toxicidad muy baja ya que se pueden degradar fácilmente, por lo que se consideran como compuestos “verdes”.

Por otro lado, en la actualidad es indispensable actuar en beneficio del medio ambiente, mediante el diseño de nuevos procesos; para ello es necesario desarrollar e implementar estrategias sintéticas que sean más amigables con éste; por esto nuestro grupo de investigación se ha venido involucrando últimamente, como su principal línea de investigación, en la filosofía de la química verde, mediante el empleo de condiciones no convencionales de reacción, particularmente el uso de irradiaciones de microondas e infrarrojo como fuentes alternas de energía para activar reacciones con respecto a la energía térmica, con la finalidad de encontrar una química sostenible.

De acuerdo a lo descrito anteriormente, resulta entonces interesante, el llevar a cabo la producción de series de moléculas que puedan presentar actividad farmacológica interesante como: 1,4-dihidropiridinas, 3,4-dihidropirimidinonas y de 3,4-dihidropiridinonas, las cuales presenten un residuo de ácido fenilborónico, esto mediante un

estudio comparativo entre un calentamiento térmico convencional y condiciones no convencionales, como el empleo de irradiaciones de microondas y de infrarrojo.

ΗΠΡΟΤΕΣΙΣ

Los ácidos 2, 3 y 4-formilfenilborónicos poseen un grupo carbonilo de aldehído, el cual puede ser utilizado para generar moléculas del tipo de las dihidropiridinas, de las dihidropirimidinonas y de las dihidropiridinonas; moléculas en las cuales se contempla mantener el residuo de ácido fenilborónico, que pueda contribuir al transporte a través de la membrana lipofílica. Por otro lado, se tiene conocimiento en la actualidad de la química verde y del uso de diferentes fuentes de activación con respecto a la térmica. En consecuencia, si se lleva a cabo una reacción multicomponentes entre los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (*orto*, *meta* y *para*), moléculas verdes, diversos compuestos β -dicarbonílicos y como fuente de nitrógeno acetato de amonio o urea mediante un estudio comparativo entre irradiaciones de microondas, de infrarrojo y el calentamiento térmico tradicional, se generarán nuevos ésteres de Hantzsch, de Biginelli y de Meldrum organoborados, con posible e interesante actividad farmacológica.

OBJETIVOS

❖ General

Sintetizar una serie de: 1,4-dihidropiridinas, otra de 3,4-dihidropirimidinonas y una más de 3,4-dihidropiridinonas, todas ellas derivadas de los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (*orto*, *meta* y *para*), recurriendo al protocolo de la química verde y, de esta manera, dar origen a heterociclos derivados del boro. Asimismo, evaluar la actividad relajante y acaricida de algunas de las moléculas obtenidas y, de esta forma, contribuir al acervo de la química verde y de la química del átomo de boro.

❖ Particulares

Mediante el protocolo de la química verde, sintetizar una serie de 1,4-dihidropiridinas-boradas (DHP's-B), otra de 3,4-dihidropirimidinonas-boradas (DHPM's-B) y una de 3,4-dihidropiridinonas-boradas (DHPD's-B), todas ellas derivadas de los ácidos *o*-, *m*- y *p*-formilfenilborónicos.

Determinar qué fuente de activación de energía (irradiación infrarroja, de microondas o calentamiento térmico convencional) es la más adecuada para llevar a cabo la generación de los compuestos de interés.

Determinar las condiciones óptimas para la obtención de los compuestos (temperatura, tiempo y/o potencia).

Caracterizar, estructuralmente, las moléculas generadas por métodos espectroscópicos comunes (**RMN**: ^1H , ^{13}C , ^{11}B ; **EM**: IE, FAB⁺, AR; **IR**).

Realizar una evaluación farmacológica para algunos de los compuestos obtenidos: actividad relajante y acaricida.

Evaluar, de acuerdo a lo reportado en la literatura, cuál es el acercamiento verde que presenta el trabajo, con base en los doce principios de la química verde.

ΜΑΤΕΡΙΑΛΕΣ Ύ ΜΕΤΟΔΟΣ

❖ Reactivos

Los reactivos: ácido 2-formilfenilborónico (**1a**), ácido 3-formilfenilborónico (**1b**), ácido 4-formilfenilborónico (**1c**), acetoacetato de metilo (**2**), acetoacetato de etilo (**3**) y 1,3-ciclohexanodiona (**4**) fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich, el acetato de amonio fue adquirido de la compañía J. T. Baker, la urea fue obtenida de la compañía Merck y todos éstos fueron empleados sin tratamiento previo. El ácido de Meldrum (**5**) fue preparado de acuerdo a lo publicado,⁶³ el $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ fue preparado por interacción de éter etílico anhidro con el gas trifluoruro de boro. Los disolventes, *n*-hexano, AcOEt, EtOH, fueron grado analítico siendo utilizados sin tratamiento alguno. Las cromatografías en capa fina se efectuaron utilizando aluminofolios con gel de sílice 60 F₂₅₄, utilizando como fase móvil los sistemas *n*-hexano/AcOEt (80/20), *n*-hexano/AcOEt (40/60) o *n*-hexano/AcOEt/EtOH (60/30/10); el revelado de éstas se llevó a cabo por diferentes métodos: luz ultravioleta, con una lámpara UVP (modelo UVLS-24) y con vapores de yodo. La purificación de los productos se realizó mediante lavados con agua fría y posteriormente con etanol caliente o con el empleo de cromatografía en placa preparativa (*cpp*) usando gel de sílice, Merck 60 con tamaño de poro de 0.063 mm (malla 230 ASTM) como fase estacionaria y como eluyente los sistemas empleados en la *ccf*.

❖ Equipos

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 300 y 200 (modelo Mercury-300 y Mercury-200), a 300 y 200 MHz para ¹H y a 75 y 50 MHz para ¹³C, en disolución de DMSO-*d*₆ usando TMS como referencia interna. Los espectros de RMN ¹¹B fueron registrados en un espectrómetro Bruker 300 (modelo Oxford-300), a 96 MHz y en un espectrómetro Varian Unity 300 (modelo Mercury-300), a 96 MHz en disolución de DMSO-*d*₆ usando $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ como referencia interna. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas MStation MJS-700 JEOL, con potencial de ionización de 70 eV en el caso de IE y 6 KeV para FAB⁺ y los datos de alta resolución. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1420 (mediante la técnica de pastilla de KBr). Los puntos de fusión, se determinaron en un

aparato Fisher-Johns y están sin corregir. Para las transformaciones asistidas por irradiación de microondas se empleó un reactor de microondas focalizado de la marca CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System (modelo Discover); con respecto a las transformaciones realizadas mediante infrarrojo, se empleó un reactor que fue diseñado por el grupo de investigación perteneciente a la Sección de Química Orgánica de la FESC-UNAM, el cual tiene como base un equipo de microondas, en donde se sustituyó la fuente de microondas por una lámpara de irradiación infrarroja (marca OSRAM 250 W), se le adaptó un agitador magnético para una mayor eficiencia en la agitación y un voltímetro para tener control en la corriente eléctrica.⁹⁶

❖ Metodología

Es apropiado comentar que tanto las DHP's, como DHPM's y las DHPD's se obtuvieron empleando tres metodologías diferentes.

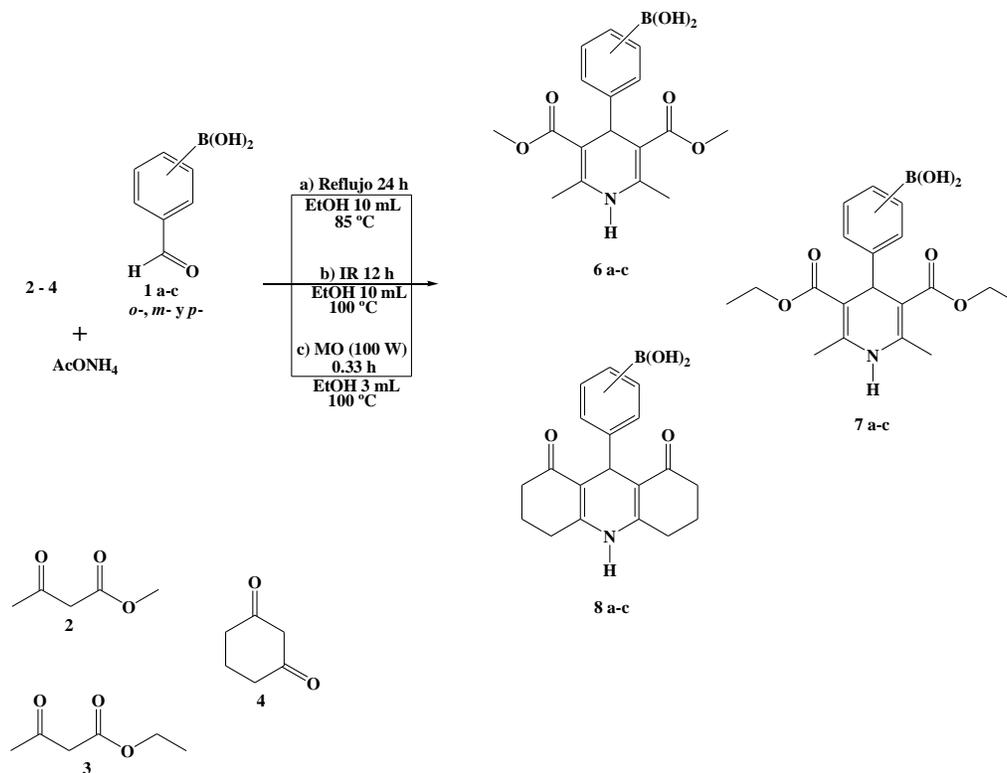
Obtención de las DHP's-B:

a) Se colocó en un matraz de fondo redondo 1.000 mmol (150 mg) de **1a** (*orto*), **1b** (*meta*) o **1c** (*para*), 1.980 mmol de acetoacetato de metilo (230 mg, **2**), 1.999 mmol de acetoacetato de etilo (260 mg, **3**) o 1.962 mmol de 1,3-ciclohexanodiona (220 mg, **4**) y como fuente de nitrógeno 9.989 mmol de AcONH₄ (770 mg) en presencia de 10 mL de EtOH, esta mezcla se dejó bajo reflujo por 24 h, Esquema 36.

b) Se emplearon las mismas cantidades de reactivo y disolvente, descritos en el inciso anterior, esta mezcla se sometió a irradiación de infrarrojo por un tiempo de 12 h a 100 °C, en envase sellado, Esquema 36.

c) Finalmente, se utilizaron las mismas cantidades de reactivos que en el inciso a) en presencia de 3 mL de EtOH, la mezcla se irradió con microondas por un tiempo de 0.25 h a una potencia de 100 W y una temperatura de 100 °C, Esquema 36. El avance de la reacción, en las tres metodologías, se siguió por medio de *ccf*; la fase móvil fue *n*-hexano/AcOEt (80/20) para los compuestos **6-7 a-b** y *n*-hexano/AcOEt (40/60) para los compuestos **8 a-c**.

Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se lavó con agua fría y posteriormente con 3 mL de EtOH caliente y se obtuvieron los productos puros.



Esquema 36. Producción de las DHP's-B

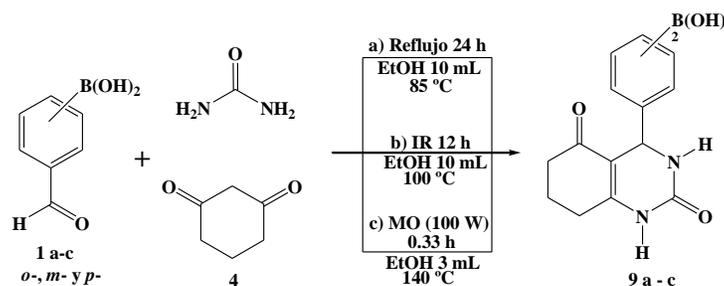
Obtención de la DHPM's-B:

a) Se colocó en un matraz de fondo redondo 1.000 mmol (150 mg) de **1a** (*orto*), **1b** (*meta*) o **1c** (*para*), 0.981 mmol de 1,3-ciclohexanodiona (110 mg, **4**) y 9.990 mmol de urea (600 mg), como fuente de nitrógeno, en presencia de 10 mL de EtOH, esta mezcla se sometió a reflujo por 24 h, Esquema 37.

b) Se emplearon las mismas cantidades de reactivo y disolvente, descritos en el inciso a), esta mezcla se irradió con infrarrojo por un tiempo de 12 h a 100 °C, en envase sellado, Esquema 37.

c) Por último, se usaron las mismas cantidades de reactivo empleadas en los incisos anteriores en presencia de 3 mL de EtOH, la mezcla se sometió a irradiación de microondas

por un tiempo de 0.33 h a una potencia de 100 W y una temperatura de 140 °C, Esquema 37. El avance de la reacción, en las tres metodologías, se siguió por medio de *ccf*, la fase móvil fue *n*-hexano/AcOEt/EtOH (60/30/10). Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se lavó con agua fría y posteriormente se aplicó en una placa preparativa para su purificación usando las mismas fases móviles empleadas para la *ccf*, para así obtener los productos puros.



Esquema 37. Obtención de las DHPM's-B

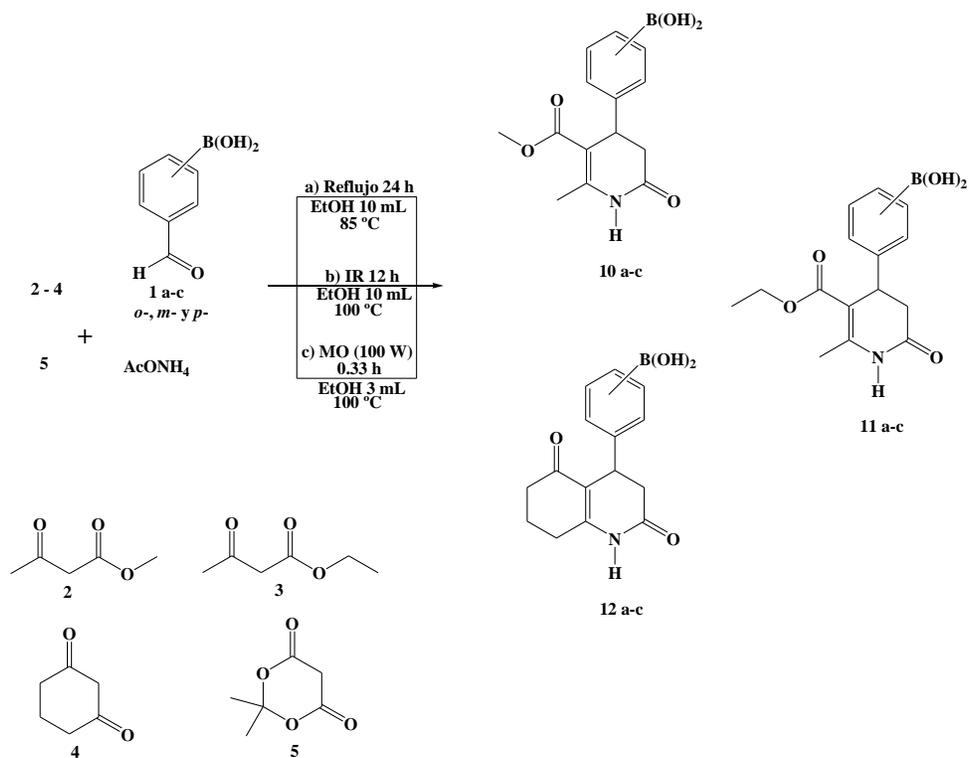
Obtención de la DHPD's-B:

a) Se colocó en un matraz de fondo redondo 1.000 mmol (150 mg) de **1a** (*orto*), **1b** (*meta*) o **1c** (*para*), 1.033 mmol de acetoacetato de metilo (**2**), 0.999 mmol de acetoacetato de etilo (**3**) o 0.981 mmol de 1,3-ciclohexanodiona (**4**), 1.040 mmol del ácido de Meldrum (**5**) y como fuente de nitrógeno 9.989 mmol de AcONH₄ (770 mg) en presencia de 10 mL de EtOH, esta mezcla se sometió a reflujo por 24 h, Esquema 38.

b) Fueron empleadas las mismas cantidades de reactivo y disolvente, descritos en el inciso anterior, esta mezcla se sometió a irradiación de infrarrojo por un tiempo de 12 h a 100 °C, en envase sellado, Esquema 38.

c) Finalmente, se utilizaron las mismas cantidades de reactivos que en el inciso a) en presencia de 3 mL de EtOH, la mezcla fue irradiada con microondas por un tiempo de 0.33 h a una potencia de 100 W y una temperatura de 100 °C, Esquema 38. El avance de la reacción, en las tres metodologías, se siguió por medio de *ccf*, la fase móvil fue *n*-hexano/AcOEt (80/20) para los compuestos **10-11 a-b** y *n*-hexano/AcOEt (40/60) para los

compuestos **12 a-c**. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó parcialmente el disolvente y posteriormente se aplicó en una placa preparativa para su purificación usando las mismas fases móviles empleadas para la *ccf*, para obtener los productos puros.



Esquema 38. Producción de las DHPD's-B

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el contexto Químico

- *Dihidropiridinas boradas*

Con este trabajo se busca contribuir a la química del boro y, asimismo, a la filosofía de la química verde, mediante él se encontró que con las condiciones estudiadas es posible generar las diferentes dihidropiridinas-boradas (DHP's-B). Así en este caso, la formación de las DHP's-B se lleva a cabo mediante una reacción multicomponentes ("one-pot"), comúnmente conocida como reacción de Hantzsch, entre un aldehído aromático, el cual tiene como característica principal ser un ácido de Lewis, diferentes compuestos β -dicarbonílicos y acetato de amonio, este último, de acuerdo con la literatura, proporciona mejores rendimientos que otras fuentes de nitrógeno como lo son el NH_4OH o el NH_4Cl .⁷⁵

De esta forma los rendimientos de los productos **6 a-c** se presentan en la Tabla 6, los cuales se presentan como sólidos amorfos de color amarillo.

Tabla 6. Rendimientos de las DHP's-boradas **6 a-c**

Compuesto	Rendimiento (%)		
	Térmico	Infrarrojo	Microondas
6a	3.3	11.8	56.3
6b	3.2	11.7	72.5
6c	5.9	17.2	80.2

Los rendimientos de los compuestos **7 a-c** se confinan en la Tabla 7 y estos también se obtuvieron como sólidos amorfos amarillos.

Tabla 7. Rendimientos de las DHP's-boradas **7 a-c**

Compuesto	Rendimiento (%)		
	Térmico	Infrarrojo	Microondas
7a	4.3	13.4	31.5
7b	6.3	16.8	72.1
7c	4.9	11.9	68.9

Finalmente, los compuestos **8 a-c** se muestran los rendimientos obtenidos en la Tabla 8 los cuales se obtuvieron como sólidos cafés.

Tabla 8. Rendimientos de las DHP's-boradas **8 a-c**

Compuesto	Rendimiento (%)		
	Térmico	Infrarrojo	Microondas
8a	5.1	12.7	51.4
8b	6.9	14.6	60.0
8c	5.4	13.4	43.5

Observando los valores presentados en las tres Tablas anteriores se determinó que el mejor proceso para generar las moléculas objetivo es empleando la fuente de activación no convencional de microondas, esto al ofrecer los mejores rendimientos en menores tiempos de reacción. Aquí es apropiado resaltar, con respecto a los rendimientos moderados, en acuerdo a lo reportado por Debache y colaboradores,⁹⁷ que esto puede suceder debido a la reactividad dual que presenta el ácido formilfenilborónico como sustrato-catalizador; en el caso de catalizador éste puede participar en una interacción para la formación del ion iminio, el cual es generado a partir del ácido formilfenilborónico y la fuente de nitrógeno, aquí el ácido formilfenilborónico puede actuar, tanto como ácido de Lewis como de Brønsted-Lowry, así como en la generación del enolato derivado del compuesto dicarbonílico para posteriormente llevar a cabo la anillación y la deshidratación correspondiente generando los compuestos de interés (ver apéndice). Además, es preciso indicar que éste se presenta como un ejemplo generalizado, para la producción de los compuestos de interés: ésteres de Hantzsch, de Biginelli y de Meldrum.

En la Tabla 9 se presentan las estructuras de las correspondientes 1,4-dihidropiridinas-boradas obtenidas, así como su correspondiente nomenclatura.⁹⁸

Tabla 9. Estructuras y nomenclatura de las DHP's-B obtenidas

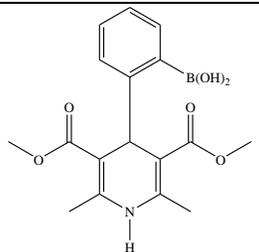
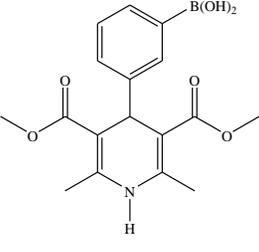
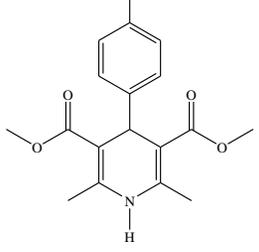
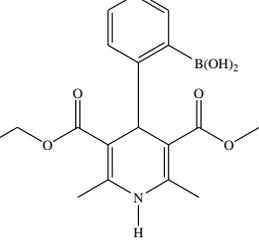
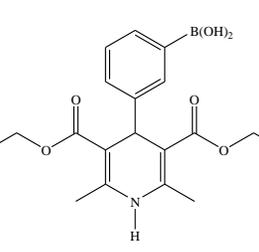
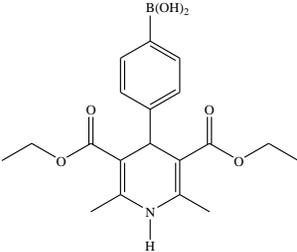
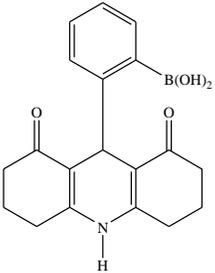
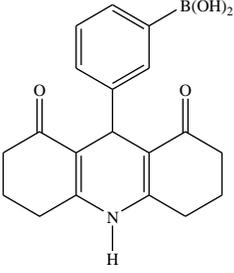
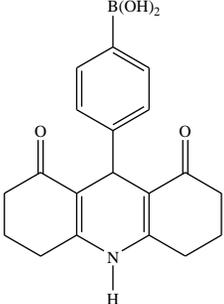
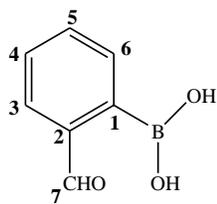
DHP's-B	Estructura	Nomenclatura
6a		Ácido 2-[3,5-bis-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il]fenilborónico
6b		Ácido 3-[3,5-bis-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il]fenilborónico
6c		Ácido 4-[3,5-bis-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il]fenilborónico
7a		Ácido 2-[3,5-bis-(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il]fenilborónico
7b		Ácido 3-[3,5-bis-(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il]fenilborónico

Tabla 9. Cont., Estructuras y nomenclatura de las DHP's-B

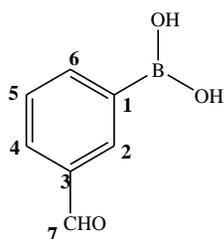
DHP's-B	Estructura	Nomenclatura
7c		Ácido 4-[3,5-bis-(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il]fenilborónico
8a		Ácido 2-(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-1,8-dioxo-9-il)fenilborónico * Ácido 2-(2,2'-dien-1,1'-dioxociclohexil[3,2-b;2',3'-e]-1,4-dihidropiridin)fenilborónico
8b		Ácido 3-(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-1,8-dioxo-9-il)-fenilborónico * Ácido 3(2,2'-dien-1,1'-dioxociclohexil[3,2-b;2',3'-e]-1,4-dihidropiridin)fenilborónico
8c		Ácido 4-(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidroacridin-1,8-dioxo-9-il)-fenilborónico * Ácido 4-(2,2'-dien-1,1'-dioxociclohexil[3,2-b;2',3'-e]-1,4-dihidropiridin)fenilborónico

*Nomenclatura empleada para sistemas heterocíclicos fusionados

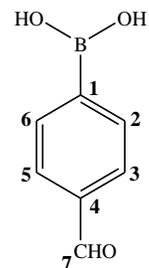
Como complemento de la información vertida en la Tabla 9, a continuación se presentan tanto las estructuras como la numeración asignada a las posiciones de los ácidos formilfenilborónicos (**1 a-c**), así como de las correspondientes DHP's-B obtenidas (**6-8 a-c**), es apropiado comentar que la numeración es personalizada y empieza por los heterociclos base.



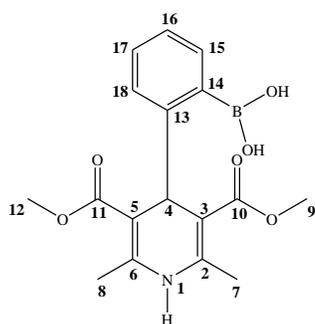
1a



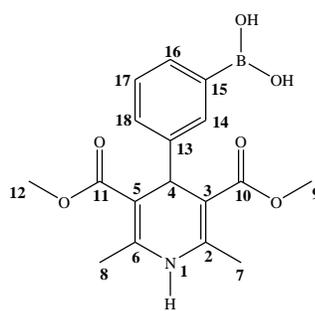
1b



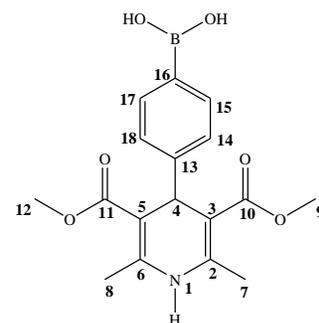
1c



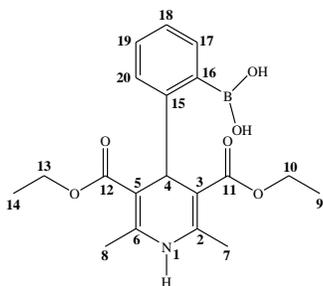
6a



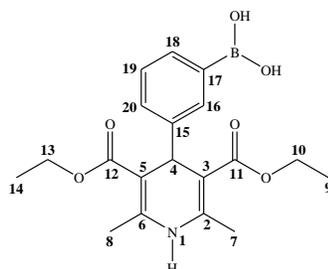
6b



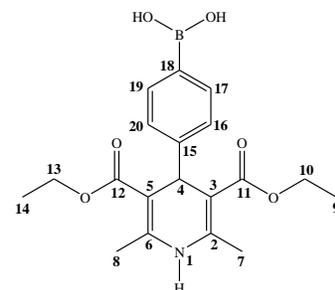
6c



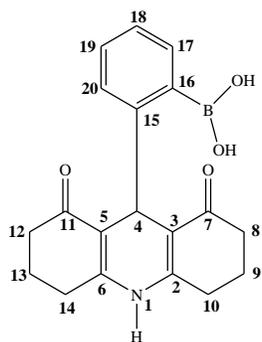
7a



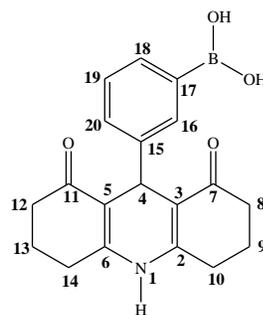
7b



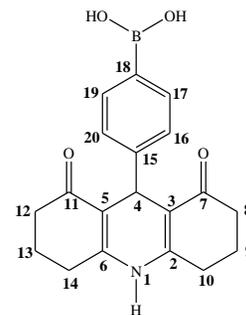
7c



8a



8b



8c

Caracterización espectroscópica de los productos

RMN ^1H : los datos espectroscópicos de los ácidos formilfenilborónicos, **1 a-c**, se muestran en las Tabla 10 y los correspondientes a las DHP's-B (**6-8 a-c**) se compilan en las Tablas 11, 12 y 13, de manera respectiva.

Tabla 10. Datos de RMN ^1H de **1 a-c** en DMSO- d_6

H	1a	1b	1c
	δ (ppm)		
1	----	----	----
2	----	8.37 (s, 1H)	7.98 (d, 1H, $J = 8.0$)
3	7.92 (d, 1H, $J = 11.8$)	----	7.86 (d, 1H, $J = 8.2$)
4	7.55 (m, 1H)	7.97 (d, 1H, $J = 7.6$)	----
5	7.55 (m, 1H)	7.60 (t, 1H, $J = 7.5$)	7.86 (d, 1H, $J = 8.2$)
6	7.92 (d, 1H, $J = 11.8$)	8.13 (d, 1H, $J = 7.4$)	7.98 (d, 1H, $J = 8.0$)
7	10.18 (s, 1H)	10.05 (s, 1H)	10.02 (s, 1H)
OH	6.20 (s, 2H)	8.37 (s, 2H)	8.42 (s, 2H)

J = constante de acoplamiento en Hertz

Tabla 11. Datos de RMN ^1H para las DHP's-B **6 a-c** en DMSO- d_6

H	6a	6b	6c
	δ (ppm)		
1	9.03 (s, 1H)	8.88 (s, 1H)	8.96 (s, 1H)
2	----	----	----
3	----	----	----
4	5.01 (s, 1H)	4.88 (s, 1H)	4.88 (s, 1H)
5	----	----	----
6	----	----	----
7	2.26 (s, 3H)	2.25 (s, 3H)	2.26 (s, 3H)
8	2.26 (s, 3H)	2.25 (s, 3H)	2.26 (s, 3H)
9	3.53 (s, 3H)	3.53 (s, 3H)	3.54 (s, 3H)
10	----	----	----
11	----	----	----
12	3.53 (s, 3H)	3.53 (s, 3H)	3.54 (s, 3H)
13	----	----	----
14	----	7.57-6.83 (m, 1H)	7.09 (d, 1H, $J = 8.0$)
15	7.34-6.99 (m, 1H)	----	7.61 (d, 1H, $J = 7.8$)
16	7.34-6.99 (m, 1H)	7.57-6.83 (m, 1H)	----
17	7.34-6.99 (m, 1H)	7.57-6.83 (m, 1H)	7.61 (d, 1H, $J = 7.8$)
18	7.34-6.99 (m, 1H)	7.57-6.83 (m, 1H)	7.09 (d, 1H, $J = 8.0$)
OH	8.20 (s, 2H)	7.95 (s, 2H)	7.93 (s, 2H)

J = constante de acoplamiento en Hertz

Tabla 12. Datos de RMN ^1H para las DHP's-B **7 a-c** en DMSO- d_6

H	7a	7b	7c
	δ (ppm)		
1	8.97 (s, 1H)	8.83 (s, 1H)	8.82 (s, 1H)
2	----	----	----
3	----	----	----
4	5.02 (s, 1H)	4.84 (s, 1H)	4.86 (s, 1H)
5	----	----	----
6	----	----	----
7	2.26 (s, 3H)	2.24 (s, 3H)	2.26 (s, 3H)
8	2.26 (s, 3H)	2.24 (s, 3H)	2.26 (s, 3H)
9	1.15 (t, 3H)	1.21 (t, 3H)	1.00 (t, 3H)
10	4.01 (q, 2H)	3.96 (q, 2H)	3.98 (q, 2H)
11	----	----	----
12	----	----	----
13	4.01 (q, 2H)	3.96 (q, 2H)	3.98 (q, 2H)
14	1.15 (t, 3H)	1.21 (t, 3H)	1.00 (t, 3H)
15	----	----	----
16	----	7.63-7.12 (m, 1H)	7.61 (d, 1H, $J = 8.0$)
17	7.33-7.05 (m, 1H)	----	7.99 (d, 1H, $J = 8.0$)
18	7.33-7.05 (m, 1H)	7.63-7.12 (m, 1H)	----
19	7.33-7.05 (m, 1H)	7.63-7.12 (m, 1H)	7.99 (d, 1H, $J = 8.0$)
20	7.33-7.05 (m, 1H)	7.63-7.12 (m, 1H)	7.61 (d, 1H, $J = 8.0$)
OH	8.27 (s, 2H)	7.60 (s, 2H)	8.19 (s, 2H)

 J = constante de acoplamiento en Hertz**Tabla 13.** Datos de RMN ^1H para las DHP's-B **8 a-c** en DMSO- d_6

H	8a	8b	8c
	δ (ppm)		
1	5.69 (s, 1H)	9.53 (s, 1H)	9.57 (s, 1H)
2	----	----	----
3	----	----	----
4	4.83 (s, 1H)	4.89 (s, 1H)	4.90 (s, 1H)
5	----	----	----
6	----	----	----
7	----	----	----
8	2.25-1.63 (m, 2H)	2.16-1.76 (m, 2H)	2.19-1.76 (m, 2H)
9	2.25-1.63 (m, 2H)	2.16-1.76 (m, 2H)	2.19-1.76 (m, 2H)
10	2.25-1.63 (m, 2H)	2.16-1.76 (m, 2H)	2.19-1.76 (m, 2H)
11	----	----	----
12	2.25-1.63 (m, 2H)	2.16-1.76 (m, 2H)	2.19-1.76 (m, 2H)
13	2.25-1.63 (m, 2H)	2.16-1.76 (m, 2H)	2.19-1.76 (m, 2H)
14	2.25-1.63 (m, 2H)	2.16-1.76 (m, 2H)	2.19-1.76 (m, 2H)
15	----	----	----
16	----	7.54-7.10 (m, 1H)	7.58-7.03 (m, 1H)
17	7.37-6.74 (m, 1H)	----	7.58-7.03 (m, 1H)
18	7.37-6.74 (m, 1H)	7.54-7.10 (m, 1H)	----
19	7.37-6.74 (m, 1H)	7.54-7.10 (m, 1H)	7.58-7.03 (m, 1H)
20	7.37-6.74 (m, 1H)	7.54-7.10 (m, 1H)	7.58-7.03 (m, 1H)
OH	n.o (s, 2H)	8.38 (s, 2H)	7.92 (s, 2H)

n.o = no observado

En los Espectros 1, 7 y 13, Tabla 10, correspondientes a los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1 a-c**) se puede observar la señal sencilla del hidrógeno del aldehído, (1H, **H7**) ubicadas a campo bajo en 10.18, 10.05 y 10.02 ppm, respectivamente, señal que desaparecen en los espectros de los productos (**6-8 a-c**); a su vez, las señales de los hidrógenos del anillo aromático para **1a** se presentan como una señal doble a 7.92 ppm (2H, **H3** y **H6**), una señal múltiple centrada en 7.55 ppm (2H, **H4** y **H5**) y una señal sencilla asignada para los hidrógenos de los **OH** a 6.20 ppm. Con relación a **1b**, en la región aromática se ubican, una señal sencilla en 8.37 ppm asignado a **H2** (1H), en donde, además se encuentra enmascarada la señal de los hidrógenos de los **OH**, también se detecta un par de señales dobles centradas a 8.13 ppm (1H, **H6**) y 7.97 (1H, **H4**) y una triple a 7.60 ppm (1H, **H5**). Con respecto a **1c**, se observa una señal sencilla en 8.42 ppm asignada para los hidrógenos de los **OH**; además hay un par de señales dobles centradas a 7.98 (2H, **H2** y **H6**) y a 7.86 ppm (2H, **H3** y **H5**).

En los Espectros de los compuestos **6 a-c**, Espectros 19, 25 y 31, Tabla 11, se tiene una señal sencilla en 9.03, 8.88 y otra en 8.96 ppm, de forma respectiva, cuya asignación es para el hidrógeno soportado en el nitrógeno (1H, **H1**), a 8.20, 7.95 y 7.93 ppm se presenta una señal sencilla asignada a los hidrógenos de los **OH**, así como una señal múltiple en la región aromática que va de 7.34 a 6.99 (4H, **H15-H18**) y 7.57 a 6.83 ppm (4H, **H14** y **H16-H18**) para **6a** y **6b**; para **6c** se presentan un par de señales dobles centradas a 7.61 (2H, **H15** y **H17**) y 7.09 ppm (2H, **H14** y **H18**), estas señales aromáticas presentan cambios con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico generado por la nueva estructura molecular, desplazándolos hacia campo más alto,⁹⁹ también se tiene una señal sencilla en 5.01, 4.88 y 4.88 ppm (1H, **H4**), dado que paso de ser un hidrógeno de aldehído a un hidrógeno de alcano teniendo un menor desplazamiento químico, además se presenta otra señal sencilla, asignada para los hidrógenos del metoxilo a 3.53, 3.53 y 3.54 ppm (6H, **H9** y **H12**) y, finalmente, a 2.26, 2.25 y 2.26 ppm (6H, **H7-H8**), se observa otra señal simple asignada para los hidrógenos de los metilos del anillo de dihidropiridina.

Con relación a los Espectros de los compuestos **7 a-c**, Espectros 37, 43 y 49, Tabla 12, se aprecia una señal sencilla con un desplazamiento de 8.97, 8.83 y 8.92 ppm, de manera respectiva, la que es asignada al hidrógeno soportado en el nitrógeno (1H, **H1**), a campo bajo en 8.27, 7.60 y 8.19 ppm, se presenta una señal sencilla asignada a los hidrógenos de los **OH**, así como una señal múltiple en la región aromática que va de 7.33 a 7.05 (4H, **H17-H20**) y 7.63 a 7.12 (4H, **H16** y **H18-H20**) para **7a** y **7b**; para **7c** se presentan un par de señales dobles centradas en 7.99 (2H, **H17** y **H19**) y 7.61 ppm (2H, **H16** y **H20**), estas señales aromáticas presentan cambios en su desplazamiento con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico por la nueva molécula generada,⁹⁹ además se puede apreciar a 5.02, 4.84 y 4.86 ppm una señal sencilla (1H, **H4**), respectivamente, que es donde se ubica el anillo aromático y paso de ser un hidrógeno de aldehído a un hidrógeno de alcano teniendo un menor desplazamiento químico, también, se presenta una señal cuádruple centrada en 4.01, 3.96, 3.98 ppm (4H, **H10** y **H13**) asignado para los hidrógenos del metileno del grupo etoxilo, asimismo, se observa una señal simple asignada para los hidrógenos de los metilos del anillo de dihidropiridina a 2.26, 2.24 y 2.26 ppm (6H, **H7-H8**) y, finalmente a campo alto, se tiene una señal triple con un desplazamiento centrado en 1.15, 1.21 y 1.00 ppm (6H, **H9** y **H14**), asignado a los hidrógenos del metilo del etoxilo.

En cuanto a los Espectros de las moléculas **8 a-c**, Espectros 55, 60 y 66, Tabla 13, se observa una señal sencilla a 5.69, 9.53 y 9.57 ppm, la que es asignada al hidrógeno soportado en el nitrógeno (1H, **H1**), aquí es preciso indicar que no se observa la señal de los **OH** para el compuesto **8a**, posiblemente por enmascaramiento con la señal de los hidrógenos aromáticos, con respecto a esta señal y en relación a los compuestos **8b** y **8c**, ésta se encuentra en 8.38 y 7.92 ppm, de manera respectiva; asimismo, hay una señal múltiple en la región aromática que va de 7.37 a 6.74 (4H, **H17-H20**), de 7.54 a 7.10 (4H, **H16** y **H18-H20**) y 7.58 a 7.03 (4H, **H16-17** y **H19-H20**), señales aromáticas que presentan cambios con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico de la nueva estructura molecular generada, desplazándolos hacia campo más alto,⁹⁹ también se presenta una señal sencilla en 4.83, 4.89 y 4.90 ppm (1H, **H4**), que es donde se ubica el anillo aromático por cambio de un hidrógeno de aldehído en un hidrógeno de alcano, por

ende un menor desplazamiento químico y, finalmente, se presenta un conjunto de señales múltiples con un desplazamiento de 2.25 a 1.63, de 2.16 a 1.76 y de 2.19 a 1.76 ppm (12H, **H8-H10** y **H12-H14**), todas ellas asignadas a los hidrógenos de los metilenos de los anillos que se encuentran fusionados al anillo de dihidropiridina. Es apropiado comentar que las señales pertenecientes al anillo de dihidropiridina y sus sustituyentes se correlacionaron con los reportados en la literatura.^{44,100}

RMN ¹³C: En la Tabla 14, se confinan los datos correspondientes para los ácidos **1 a-c** y en las Tablas 15, 16 y 17 los datos de las DHP's-B (**6-8 a-c**), de manera respectiva.

Tabla 14. Datos de RMN ¹³C de **1 a-c** en DMSO-*d*₆

C	1a	1b	1c
	δ (ppm)		
1	130.9*	n.o*	141.5*
2	139.2	140.2	134.7
3	129.6	140.2	128.4
4	128.9	131.1	137.2
5	133.1	128.3	128.4
6	133.2	135.5	134.7
7	194.4	193.6	193.7

n.o = no observado; *carbono *ipso* al boro

Tabla 15. Datos de RMN ¹³C para las DHP's-B **6 a-c** en DMSO-*d*₆

C	6a	6b	6c
	δ (ppm)		
1	-----	-----	-----
2	145.9	145.6	145.8
3	103.1	101.7	101.4
4	38.9	n.o	38.2
5	103.1	101.7	101.4
6	145.9	145.6	145.8
7	18.8	18.3	18.4
8	18.8	18.3	18.4
9	51.2	50.7	50.7
10	168.7	167.5	167.4
11	168.7	167.5	167.4
12	51.2	50.7	50.7
13	152.5	146.8	149.6
14	n.o*	133.1	126.1
15	132.3	n.o*	134.1
16	128.3	133.1	n.o*
17	126.0	129.0	134.1
18	129.9	129.0	126.1

n.o = no observado; *carbono *ipso* al boro

Tabla 16. Datos de RMN ^{13}C para las DHP's-B **7 a-c** en DMSO- d_6

C	7a	7b	7c
	δ (ppm)		
1	-----	-----	-----
2	145.7	145.2	142.2
3	103.3	102.1	101.8
4	n.o	n.o	n.o
5	103.3	102.1	101.8
6	145.7	145.2	142.2
7	18.9	18.4	18.4
8	18.9	18.4	18.4
9	14.3	14.2	14.3
10	59.8	59.0	59.1
11	168.3	167.1	167.0
12	168.3	167.1	167.0
13	59.8	59.0	59.1
14	14.3	14.2	14.3
15	152.8	147.1	145.4
16	n.o*	133.8	126.9
17	129.8	n.o*	134.0
18	126.3	132.0	n.o*
19	125.2	127.7	134.0
20	128.2	129.6	126.9

n.o = no observado; *carbono *ipso* al boro**Tabla 17.** Datos de RMN ^{13}C para las DHP's-B **8 a-c** en DMSO- d_6

C	8a	8b	8c
	δ (ppm)		
1	-----	-----	-----
2	148.9	146.3	147.4
3	117.5	112.7	112.4
4	36.7	36.9	36.8
5	117.5	112.7	112.4
6	148.9	146.3	147.4
7	195.0	194.8	194.9
8	33.1	32.8	32.0
9	20.6	20.9	20.8
10	32.2	26.4	26.3
11	195.0	194.8	194.9
12	33.1	32.8	32.0
13	20.6	20.9	20.8
14	32.2	26.4	26.3
15	175.7	151.3	151.4
16	n.o*	133.5	127.8
17	130.9	n.o*	133.9
18	n.o	131.5	n.o*
19	124.3	126.8	133.9
20	125.6	129.7	127.8

n.o = no observado; *carbono *ipso* al boro

En los Espectros 2, 8 y 14, Tabla 14, correspondientes a los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1 a-c**) se observan las señales del **C7**, asignadas para el grupo aldehído, ubicadas en 194.4, 193.6 y 193.7 ppm, de forma respectiva; asimismo, se puede observar al carbono *ipso* al átomo de boro ubicado en 130.9 ppm asignado como **C1** para **1a**. Con relación a **1b** cabe resaltar que esta señal no se muestra y está etiquetado como **C1**, debido al efecto cuadrupolar ejercido por el átomo de boro, esto es, al presentarse una rápida relajación de la señal, ésta se muestra como una señal amplia y pequeña la cual se puede perder con la línea base del ruido;⁹⁹ y, para **1c** se encuentra etiquetado como **C1** y se ubica en 141.5 ppm, las señales base al aldehído se encuentran a 139.2 (**C2**), 140.2 (**C3**), 134.7 (**C4**) ppm, respectivamente para **1 a-c**, y las señales correspondientes a los carbonos aromáticos de **1a** se desplazan a 133.2 (**C6**), 133.1 (**C5**), 129.6 (**C3**) y 128.9 ppm (**C4**); para **1b** se ubican en 140.2 (**C2**), 135.5 (**C6**), 131.1 (**C4**) y 128.3 ppm (**C5**), finalmente, para **1c** se observan a 134.7 (**C2 y C6**) y 128.4 ppm (**C3 y C5**).

Con respecto a los Espectros de los compuestos **6 a-c**, Espectros 20, 26 y 32, Tabla 15, se tiene la desaparición de la señal del aldehído y aparece la señal del grupo carbonilo del residuo carbometoxilo a 168.7, 167.5 y 167.4 ppm (**C10-C11**), de manera correspondiente, en la región de los aromáticos se observa al carbono **C13** en 152.5, 146.8 y 149.6 ppm, de forma respectiva; asimismo, se encuentran asignados los carbonos **C15** a 132.3 ppm, **C18** a 129.9 ppm, **C16** a 128.3 y **C17** a 126.0 ppm para **6a**. En referencia a **6b**, se tienen las señales pertenecientes a **C14 y C16 y C17 y C18** a 133.1 y 129.0 ppm y para **6c** con un desplazamiento de 134.1 (**C15 y C17**) y 126.1 ppm (**C14 y C18**), las señales en la región aromática sufrió cambios en su desplazamiento químico con respecto a los sustratos debido posiblemente al nuevo ambiente químico de la molécula generada.⁹⁹ Es adecuado mencionar que la señal *ipso* al boro **C14, C15 y C16** no se observa en ninguno de los tres casos, debido al efecto cuadrupolar que ejerce el átomo de boro, es decir, al presentarse una rápida relajación, la señal se muestra amplia y pequeña la cual se puede perder con la línea base del ruido;⁹⁹ en 145.9, 145.6 y 145.8 ppm se aprecia la señal asignada para **C2 y C6** así como otra señal en 103.1, 101.7 y 101.4 ppm para **C3 y C5** del anillo de la dihidropiridina; a campo alto a 38.9 y 38.2 ppm se encuentra la señal de **C4** para **6a y 6c**, siendo apropiado comentar que esta señal no se observa para la molécula **6b**, posiblemente porque está

enmascarada con la señal del disolvente (DMSO- d_6), en 51.2, 50.7 y 50.7 ppm se tienen las señales de los carbonos del metoxilo (**C9** y **C12**) y finalmente a 18.8, 18.3 y 18.4 ppm se presentan las señales de los metilos (**C7-C8**) del anillo de dihidropiridina, de forma respectiva.

En cuanto a los Espectros de las moléculas **7 a-c**, Espectros 38, 44 y 50, Tabla 16, se observa, también, la desaparición de la señal del aldehído y aparece la señal del grupo carbonilo del residuo carbetoxilo a 168.3, 167.1 y 167.0 ppm (**C11-C12**), en la región de los aromáticos se observa al carbono **C15** con un desplazamiento de 152.8, 147.1 y 145.4 ppm; asimismo, se encuentran asignados los carbonos **C17**, **C20**, **C18** y **C19** a 129.8, 128.2, 126.3 y 125.2 ppm, de forma respectiva para el derivado **7a**. Con relación al compuesto **7b**, se tienen las señales ubicadas en 133.8, 132.0, 129.6 y 127.7 para **C16**, **C18**, **C20** y **C19** y, para la molécula **7c** se presentan los desplazamientos químicos en 134.0 (**C17** y **C19**) y 126.9 ppm (**C16** y **C20**), las señales en la región aromática tiene cambios con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico generado por la nueva estructura molecular,⁹⁹ aquí es necesario comentar que la señal del carbono *ipso* al boro **C16**, **C17** y **C18** no se observa debido al efecto cuadrupolar ejercido por el átomo de boro, esto es, se presenta una rápida relajación de la señal y se muestra como una señal amplia y pequeña la cual se puede perder con la línea base del ruido;⁹⁹ en 145.7, 145.2 y 142.2 ppm se aprecia la señal de **C2** y **C6**, así como las señales en 103.3, 102.1 y 101.8 ppm para **C3** y **C5** localizadas en el anillo de la dihidropiridina, además es apropiado mencionar que la señal etiquetada como **C4** no se observa en ninguno de los tres casos, posiblemente se deba a que está enmascarada con la señal del disolvente (DMSO- d_6), en 59.8, 59.0 y 59.1 ppm se tienen las señales de los carbonos del etoxilo **C10** y **C13**; asimismo, se aprecian las señales de carbono terminal del etoxilo **C9** y **C14** a 14.3, 14.2 y 14.3 ppm, de forma respectiva y, finalmente a 18.9, 18.4 y 18.4 ppm se presentan las señales de los metilos del anillo de dihidropiridina (**C7-C8**), respectivamente.

En relación a los Espectros de los compuestos **8 a-c**, Espectros 56, 61 y 67, Tabla 17, se tiene la desaparición de la señal del aldehído y aparece la señal del grupo carbonilo de los anillos fusionados a la dihidropiridina a 195.0, 194.8 y 194.9 ppm (**C11**), de manera

respectiva, en la región de los aromáticos a 175.7, 151.3, 151.4 ppm se ubica a **C15**, además en esta misma zona se localizan las señales de **C17** a 130.9, **C20** a 125.6 y **C19** a 124.3 ppm para **8a**, con un desplazamiento de 133.5, 131.5, 129.7 y 126.8 ppm se tienen para **8b** a **C16**, **C18**, **C20** y **C19**; con respecto al derivado **8c**, **C17** y **C19** se ubican a 133.9 ppm y **C16** y **C20** se encuentran en 127.8 ppm, señales que presentan cambios con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico generado por la nueva estructura molecular;⁹⁹ asimismo, es necesario comentar que la señal del carbono *ipso* al boro **C16**, **C17** y **C18** no se observa debido al efecto cuadrupolar que ejerce el átomo de boro, es decir, al presentarse una rápida relajación de la señal, ésta se muestra como una señal amplia y pequeña la cual se puede perder con la línea base del ruido;⁹⁹ en 148.9, 146.3 y 147.4 ppm se aprecia la señal asignada a **C2** y **C6** así como otra señal en 117.5, 112.7 y 112.4 ppm para **C3** y **C5** del anillo de dihidropiridina, además es apropiado mencionar que la señal asignada a **C4** se observa con un desplazamiento químico de 36.7, 36.9 y 36.8 ppm, respectivamente, finalmente en 33.1, 32.2 y 20.6 ppm se aprecian a **C8** y **C12** a **C10** y **C14** y a **C9** y **C13** para la molécula **8a**; para el compuesto **8b** se tiene en 32.8 ppm a **C8** y **C12**, en 26.4 ppm a **C10** y **C14** y en 20.9 ppm a **C9** y **C13**; en relación a **8c** se presentan los desplazamientos para **C8** y **C12** a 32.0 ppm, **C10** y **C14** en 26.3 ppm y **C9** y **C13** a 20.8 ppm. Asimismo, es conveniente comentar que las señales pertenecientes al anillo de dihidropiridina y sus sustituyentes fueron correlacionados con los datos de la literatura.^{44,100}

RMN ¹¹B: los datos espectroscópicos de los ácidos formilfenilborónicos, **1 a-c**, así como los datos de las DHP's-B (**6-8 a-c**) se compilan en la Tabla 18.

Tabla 18. Datos de RMN ¹¹B de **1 a-c** y las respectivas DHP's-B **6-8 a-c** en DMSO-*d*₆

Compuesto	δ (ppm)	Compuesto	δ (ppm)	Compuesto	δ (ppm)	Compuesto	δ (ppm)
1a	29.78	6a	-6.93*	7a	37.31 8.56*	8a	37.54 3.91*
1b	28.85	6b	33.88	7b	34.04 1.03*	8b	34.74
1c	28.61	6c	35.39	7c	35.56	8c	37.60

*átomo de boro tetravalente

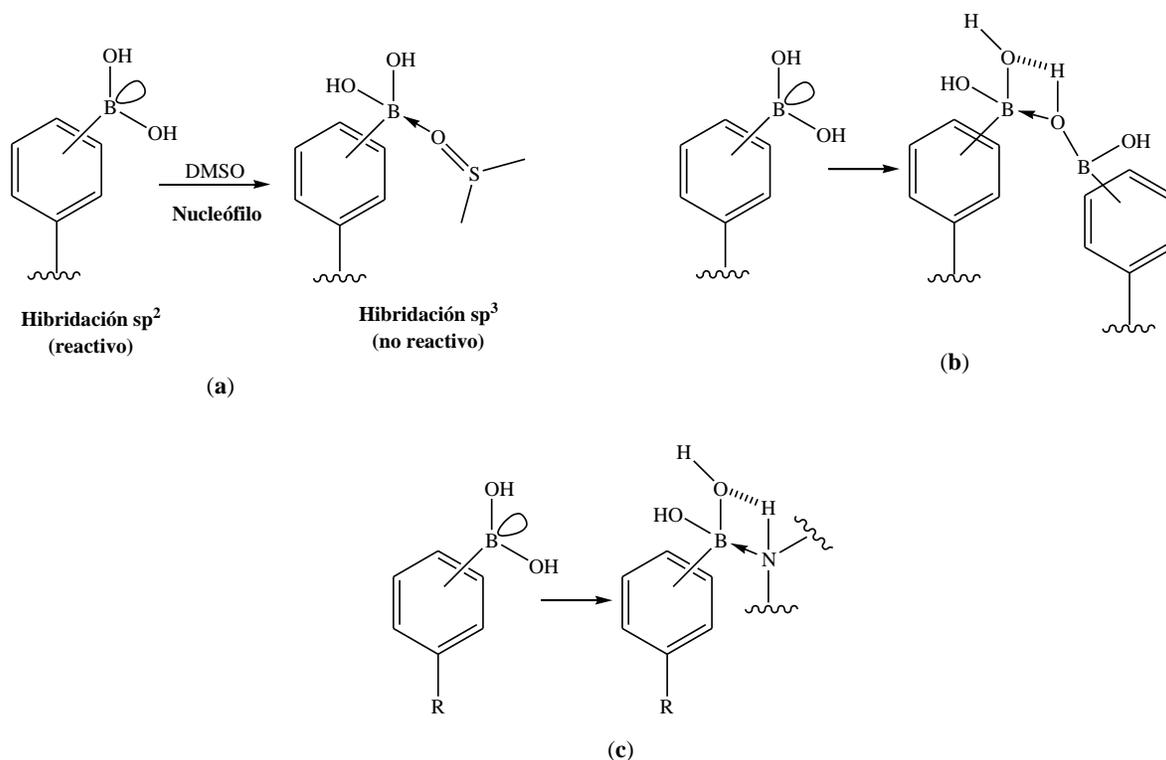
En los Espectros 3, 9 y 15, correspondientes a los regioisómeros del ácido formilfenilborónico (**1 a-c**), Tabla 18, se presentan las señales para el átomo de boro trivalente en 29.78, 28.85 y 28.61 ppm, respectivamente, las cuales de acuerdo a la literatura¹⁰¹ se encuentran alrededor de 30 ppm.

Con relación a las DHP's-B, se presenta la señal para el átomo de boro tetravalente para **6a**, Espectro 21 y Tabla 18, a -6.93, para los compuestos **6 b-c**, Espectros 27 y 33, Tabla 18, se presenta la señal de boro trivalente ubicadas en 32.89 y 38.92 ppm.

Con relación a los derivados **7 a-b**, Espectros 39 y 45, Tabla 18, éstos muestran dos tipos de señales, una de boro trivalente a 37.31 y 34.04 ppm y la otra de boro tetravalente a 8.56 y 1.03 ppm; para el compuesto **7c**, Espectro 51 y Tabla 18, se tiene la señal de boro trivalente con un desplazamiento de 35.56 ppm.

En cuanto al producto **8a**, Espectro 57 y Tabla 18, muestra una señal de boro trivalente a 37.54 ppm y una de boro tetravalente en 3.91 ppm, además las señales de **8 b-c**, Espectros 62 y 68, Tabla 18, se observan a 34.74 y 37.60 ppm, de forma respectiva.

Es importante resaltar que las señales de boro tetravalente se pueden presentar debido a una interacción ácido-base, dado que el átomo de boro tiene en su estructura un orbital p vacío de baja energía ortogonal a los tres sustituyentes, con una hibridación sp^2 convirtiéndolo en un poderoso aceptor π , por lo que la conjugación entre el par solitario del oxígeno (DMSO- d_6 , nucleófilo) y el orbital p del boro produce relativamente un fuerte enlace boro-heteroátomo (**a**),^{15,16} el cual al poseer sustituyentes suficientemente electronegativos pueden estabilizar el complejo formado al conferir un carácter parcial de doble enlace; o bien mediante una interacción intermolecular entre un oxígeno del grupo borónico y el orbital vacío del átomo de boro de otra molécula (**b**) o mediante la interacción entre el nitrógeno del anillo de dihidropiridina y el orbital vacío del átomo de boro (**c**),¹⁰² Esquema 39. En relación a lo antes comentado, no es posible afirmar cual interacción intermolecular puede ser la más dominante.



Esquema 39. Propuesta de interacción para la generación del boro tetravalente

IR: los datos de espectrofotometría de infrarrojo obtenidos para los ácidos formilfenilborónicos (**1 a-c**), así como los datos de los productos obtenidos (**6-8 a-c**) se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Datos de IR de **1 a-c** y las respectivas DHP's-B **6-8 a-c**

Compuesto	Banda asignada (ν , cm^{-1})	Compuesto	Bandas asignada (ν , cm^{-1})
1a	3349(f, OH), 1662(f, C=O), 1561(f, C=C), 1373(f, B-O), 1029(m, B-C)	7a	3326(f, OH), 1663(f, C=O), 1608(f, C=C), 1368(f, B-O), 1022(f, B-C)
1b	3360(f, OH), 1672(f, C=O), 1602(m, C=C), 1361(f, B-O), 1049(m, B-C)	7b	3323(m, OH), 1680(f, C=O), 1603(f, C=C), 1373(f, B-O), 1021(f, B-C)
1c	3406(f, OH), 1664(f, C=O), 1562(m, C=C), 1340(f, B-O), 1038(m, B-C)	7c	3322(f, OH), 1681(f, C=O), 1608(f, C=C), 1372(f, B-O), 1020(f, B-C)
6a	3390(f, OH), 1666(f, C=O), 1609(f, C=C), 1366(f, B-O), 1022(f, B-C)	8a	3404(m, OH), 1558(f, C=C), 1399(f, B-O), 1025(f, B-C)
6b	3327(m, OH), 1680(f, C=O), 1598(m, C=C), 1336(f, B-O), 1022(f, B-C)	8b	3384(m, OH), 1614(f, C=O), 1366(f, B-O), 1045(m, B-C)
6c	3301(f, OH), 1664(f, C=O), 1605(f, C=C), 1340(f, B-O), 1019(f, B-C)	8c	3273(f, OH), 1614(f, C=O), 1365(f, B-O), 1018(f, B-C)

f = fuerte; m = media; db = débil

En los Espectros 4, 10 y 16, Tabla 19, correspondientes los diferentes ácidos formilfenilborónicos (**1 a-c**), se pueden observar las vibraciones para el enlace **OH** con bandas de absorción intensas localizadas en 3349, 3360 y 3406 cm^{-1} , respectivamente, los cuales están unidos al átomo de boro; asimismo, se muestran las absorciones para los enlaces **C=O** de los aldehídos correspondientes, las cuales se producen en 1662, 1672 y 1664 cm^{-1} , bandas que tiene una intensidad muy fuerte y que son representativas para este tipo de grupos, estas frecuencias son más altas debido a que es más fuerte y más rígido que el enlace **C=C**, característica, en este caso del anillo aromático, éstas se encuentran en la región de 1516 cm^{-1} para **1a**, la cual tiene una intensidad fuerte, 1602 cm^{-1} para **1b** de intensidad media y 1562 cm^{-1} para **1c** con una intensidad débil, siendo estas bandas agudas. El enlace **B-O** se ubica en los valores de 1373, 1361 y 1340 cm^{-1} , todas con una absorción intensa, finalmente, el enlace **B-C** se presenta en 1029, 1049 y 1038 cm^{-1} , como bandas de intensidad media.

En los Espectros de los compuestos **6 a-c**, Espectros 22, 28 y 34, Tabla 19, se presentan las bandas del enlace **OH** a 3390, 3327 y 3301 cm^{-1} , de manera correspondiente, bandas de intensidad fuerte para **6a** y **6c** y de intensidad media para **6b**, el cual está unido al átomo de boro; el enlace **C=O** del radical carbometoxilo se tiene a 1666, 1680 y 1664 cm^{-1} , con intensidad fuerte, la banda asignada a **C=C** se ubica a 1609 y 1605 cm^{-1} para **6a** y **6c** con una intensidad fuerte y en 1598 cm^{-1} para **6b** con intensidad media; con respecto a la asignación de los enlaces **B-O**, éstas se localizan a 1366, 1336, 1340 cm^{-1} y para **B-C** éstas se encuentran ubicadas a 1022, 1022 y 1019 cm^{-1} , todas las bandas de fuerte intensidad.

Con relación a los Espectros de **7 a-c**, Espectros 40, 46 y 52, Tabla 19, se observan las bandas del enlace **OH** a 3390, 3327 y 3301 cm^{-1} , de manera respectiva, bandas de intensidad fuerte para **7a** y **7c** y de intensidad media para **7b**, grupo unido directamente al átomo de boro; las vibraciones del enlace **C=O** se aprecian a 1663, 1680 y 1681 cm^{-1} ; asimismo, en 1608, 1603 y 1608 cm^{-1} se tienen las del enlace **C=C**; respecto al enlace **B-O** éstas se ubican a 1368, 1373 y 1372 cm^{-1} y, finalmente, se observan en 1022, 1021 y 1020 cm^{-1} las bandas del enlace **B-C**, todas de intensidad fuerte.

En cuanto a los datos de las moléculas **8 a-c**, Espectros 58, 63, 69 y Tabla 19, las vibraciones del enlace **OH** presentan una intensidad media para **8 a-b** y se ubican en 3404 y 3384 cm^{-1} ; con relación al derivado **8c** se presenta como una banda de intensidad fuerte a 3273 cm^{-1} , con respecto al enlace **C=O** es apropiado mencionar que en la molécula **8a** no se aprecia posiblemente porque se encuentra enmascarada por la banda del enlace **C=C** en 1558 cm^{-1} ; para los compuestos **8 b-c** se ubican las bandas de **C=O** con intensidad fuerte a 1614 cm^{-1} en ambos casos; asimismo, las bandas **C=C** para **8 b-c** no se observan por un posible enmascaramiento por la banda del carbonilo de los anillos fusionados a la dihidropiridina, lo relacionado a la vibración del enlace **B-O** estas se ubican a 1399, 1366 y 1365 cm^{-1} , de manera correspondiente, con una intensidad fuerte y finalmente la bandas del enlace **B-C** se observan en 1025 cm^{-1} para **8a** con intensidad fuerte, a 1045 cm^{-1} para **8b** con intensidad media y por último en 1018 cm^{-1} para **8c** con una intensidad fuerte.

EMIE: En la Tabla 20, se confinan los datos para **1 a-c** y para las DHP's-B (**6-8 a-c**).

Tabla 20. Datos de EMIE de **1 a-c** y las respectivas DHP's-B **6-8 a-c**

	M⁺ <i>m/z</i> (ar %)	Pico base <i>m/z</i> (ar %) [*]	Otros fragmentos <i>m/z</i> (ar %) [*]
1a	150 (42)	149 [M-1] ⁺	121 (18) [M-29] ⁺ , 104 (52) [M-46] ^{+•} , 77 (41) [C ₆ H ₅] ⁺ , 45 (12) [M-105] ⁺ , 18 (39) [H ₂ O] ^{+•}
1b	150 (62)	149 [M-1] ⁺	121 (41) [M-29] ⁺ , 105 (8) [M-45] ⁺ , 77 (35) [C ₆ H ₅] ⁺ , 45 (9) [M-105] ⁺ , 18 (17) [H ₂ O] ^{+•}
1c	150 (64)	149 [M-1] ⁺	121 (38) [M-29] ⁺ , 105 (5) [M-45] ⁺ , 77 (31) [C ₆ H ₅] ⁺ , 45 (7) [M-105] ⁺ , 18 (5) [H ₂ O] ^{+•}
6a	345 n.o	63 [M-282] ^{+•}	312 (12) [M-33] ⁺ , 284 (46) [M-61] ⁺ , 224 (58) [M-121] ⁺ , 78(33) [M-C ₆ H ₆] ^{+•}
6b	345 n.o	224 [M-121] ⁺	301 (60) [M-44] ^{+•} , 284 (85) [M-61] ⁺ , 270 (86) [M-75] ⁺
6c	345 n.o	224 [M-121] ⁺	300 (4) [M-45] ⁺ , 284 (6) [M-61] ⁺ , 270 (4) [M-75] ⁺
7a	373 n.o	63 [M-310] ^{+•}	327 (13) [M-46] ^{+•} , 298 (85) [M-75] ⁺ , 179 (49) [M-194] ^{+•}
7b	373 n.o	78 [C ₆ H ₆] ^{+•}	329 (2) [M-44] ^{+•} , 314 (3) [M-59] ⁺ , 298 (3) [M-75] ⁺ , 252 (39) [M-121] ⁺ , 63 (29) [M-310] ^{+•}
7c	373 n.o	69 [M-304] ^{+•}	314 (2) [M-59] ⁺ , 256 (24) [M-117] ⁺
8a	337 n.o	69 [M-268] ^{+•}	236 (10) [M-101] ⁺ , 224 (18) [M-113] ⁺ , 183 (15) [M-154] ^{+•} , 78 (90) [C ₆ H ₆] ^{+•}
8b	337 n.o	216 [M-121] ⁺	293 (20) [M-44] ^{+•} , 236 (5) [M-101] ⁺ , 224 (3) [M-113] ⁺ , 183 (15) [M-154] ^{+•} , 78 (8) [C ₆ H ₆] ^{+•} , 63 (6) [M-274] ^{+•}
8c	337 n.o	216 [M-138] ^{+•}	293 (12) [M-44] ^{+•} , 236 (6) [M-101] ⁺ , 224 (20) [M-113] ⁺ , 183 (23) [M-154] ^{+•} , 78 (17) [C ₆ H ₆] ^{+•} , 63 (16) [M-274] ^{+•}

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

La caracterización mediante esta técnica para los ácidos formilfenilborónicos (**1 a-c**), se propone sea la fragmentación siguiente: para **1a**, Espectro 5, Tabla 20, se tiene la relación *m/z* 150(42)**M⁺** (ion molecular), el fragmento *m/z* 149(100)[M-1]⁺ propuesto para la pérdida de un hidrógeno, el ion *m/z* 121(18)[M-29]⁺ que se propone sea por la pérdida del grupo aldehído, el fragmento *m/z* 104(52)[M-46]^{+•} correspondiente a la pérdida de un grupo OH y del grupo aldehído, el pico *m/z* 77(41)[C₆H₅]⁺, el ion *m/z* 45(12)[M-105]⁺ y el fragmento *m/z* 18(39)[H₂O]^{+•}. Respecto a **1b**, Espectro 11, Tabla 20, se observa el ion *m/z*

150(62) $\mathbf{M}^{+\bullet}$, el pico m/z 149(100)[M-1] $^+$ propuesto por la pérdida de un hidrógeno, el ion m/z 121(41)[M-29] $^{+\bullet}$ por la pérdida del grupo aldehído, el fragmento m/z 105(11)[M-45] $^+$ para la pérdida del grupo B(OH)₂, el ion m/z 77(35)[C₆H₅] $^+$, el pico m/z 45(12)[M-105] $^+$ y por último la pérdida de agua m/z 18(17)[H₂O] $^{+\bullet}$. Con relación a **1c**, Espectro 17, Tabla 20, se tiene la relación m/z 150(64) $\mathbf{M}^{+\bullet}$, el pico m/z 149(100)[M-1] $^+$ propuesto para la pérdida de un hidrógeno, el fragmento m/z 121(38)[M-29] $^+$ asignado a la pérdida del grupo aldehído, el ion m/z 105(5)[M-45] $^+$ sugerido para la pérdida del grupo B(OH)₂, el fragmento m/z 77(31) [C₆H₅] $^+$, el pico m/z 45(7)[M-105] $^+$ y la pérdida de agua m/z 18(4)[H₂O] $^{+\bullet}$.

Con respecto a las DHP's-B **6 a-c**, no se observa el fragmento m/z 345 correspondiente al $\mathbf{M}^{+\bullet}$; sin embargo, considerando que un espectro de masas es una representación de la abundancia de un ión frente a la relación m/z que este ión posee; el espectro de masas contiene las señales másicas correspondientes no solo al ion molecular sino también las relativas a los iones procedentes de la fragmentación del ion molecular o padre, lo cual es indicativo de que la molécula en cuestión está presente. En relación a lo mencionado anteriormente, para **6a**, Espectro 23, Tabla 20, se propone la siguiente fragmentación donde se presenta el ion m/z 312(12)[M-33] $^+$ para el cual se plantea la formación de la cetena mediante un proceso que involucra un intermediario de seis miembros con la eliminación de una molécula pequeña, metanol,¹⁰³ aquí es apropiado resaltar que en el espectro se puede ver la contribución del isótopo ¹⁰B (24.8439 %),¹⁰⁴ el fragmento m/z 284(46)[M-61] $^+$ en donde se presenta un efecto *orto*, se pierde el metilo del grupo carbometoxilo y el grupo B(OH)₂, el pico m/z 224(58)[M-121] $^+$ que es la pérdida del arilo y su sustituyente, además se observa el ion m/z 78(33)[C₆H₆] $^{+\bullet}$ y se tiene el pico m/z 63(100)[M-282] $^{+\bullet}$ que se sugiere sea un anillo de pirrol proveniente de la dihidropiridina. Con relación a **6b**, Espectro 29, Tabla 20, se describen los siguientes fragmentos, primeramente se aprecia la relación m/z 301(60)[M-44] $^{+\bullet}$ en donde se plantea la pérdida del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno al anillo aromático, también se sugiere sea la formación de una lactona, m/z 284(85)[M-61] $^+$, mediante pérdida del grupo borónico y un hidrógeno del metilo del anillo de dihidropiridina, el ion m/z 270(86)[M-75] $^+$ obtenido mediante la pérdida del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno además de la pérdida de metanol del radical

carbometoxilo y por último el pico m/z 224(100)[M-121]⁺ asignado a la pérdida del arilo y su sustituyente; con relación a la fragmentación para **6c**, Espectro 35, Tabla 20, se aprecia, por eliminación completa del sustituyente borónico al ion m/z 300(4)[M-45]⁺, el pico m/z 284(6)[M-61]⁺ que se plantea sea la formación de una lactona con pérdida del grupo borónico, el fragmento m/z 270(4)[M-75]⁺ generado por la pérdida del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno hacia el anillo aromático, así como la eliminación de metanol del sustituyente carbometoxilo y finalmente el ion m/z 224(100)[M-121]⁺ que pertenece a la pérdida del arilo y su sustituyente.

Lo correspondiente a las DHP's-B **7 a-c**, es adecuado comentar que no se observa el fragmento m/z 373 correspondiente al **M**⁺; sin embargo para **7a**, Espectro 41, Tabla 20, se tiene el pico m/z 327(13)[M-46]⁺ sugerido por la pérdida del grupo B(OH)₂ y del hidrógeno ubicado en la posición 4, también se presenta un efecto *orto* m/z 298(85)[M-75]⁺ para el cual se pierde el etilo del grupo carbetoxilo y el grupo B(OH)₂, el ion m/z 179(49)[M-194]⁺ generado mediante la pérdida del grupo arilo con su sustituyente y de un grupo carbetoxilo y finalmente el pico m/z 63(100)[M-310]⁺ que se sugiere sea un anillo de pirrol proveniente de la dihidropiridina; en cuanto a **7b**, Espectro 47, Tabla 20, se aprecia mediante la pérdida del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno, el fragmento m/z 329(2)[M-44]⁺, el ion m/z 314(3)[M-59]⁺ obtenido por la eliminación del grupo borónico con transposición de un hidrógeno y la pérdida de un metilo del radical carbetoxilo, el pico m/z 298(3)[M-75]⁺ sugerido para la formación de una lactona mediante pérdida del grupo borónico, del radical CH₂CH₃ del grupo etoxilo y un hidrógeno del metilo del anillo de dihidropiridina, además se tiene el fragmento m/z 252(39)[M-121]⁺ generado mediante la pérdida del arilo y su sustituyente, el pico m/z 78(100)[C₆H₆]⁺ y por último la relación m/z 63(29)[M-310]⁺ la cual se plantea sea un anillo de pirrol proveniente de la dihidropiridina; lo correspondiente a **7c**, Espectro 53, Tabla 20, se proponen los picos m/z 314(2)[M-59]⁺ obtenido por la pérdida del grupo borónico con transposición de un hidrógeno y la pérdida de un metilo del radical carbetoxilo, también, se observa el ion m/z 256(24)[M-117]⁺ generado a partir de la eliminación de un sustituyente carbetoxilo y eliminación del grupo borónico con transposición de un hidrógeno y finalmente la relación

m/z 69(100)[M-304]⁺ que se sugiere sea la formación de un 2,5-dihidropirrol generado del anillo de dihidropiridina.

En relación a las DHP's **8 a-c**, es apropiado mencionar que éstas no muestran el fragmento m/z 337 correspondiente al M^+ , pero si se observa, para **8a**, Espectro 59, Tabla 20, el pico m/z 236(10)[M-101]⁺ generado a partir de la pérdida del grupo borónico y de uno de los anillos fusionados a la dihidropiridina el radical $CH_2CH_2C=O$, también se propone la pérdida del grupo borónico y la pérdida de un anillo fusionado a la dihidropiridina, con la subsecuente transposición de dos hidrógenos para la relación m/z 224(18)[M-113]⁺, se aprecia el pico m/z 183(15)[M-154]⁺ obtenido mediante la pérdida del grupo $B(OH)_2$ y el radical $CHCHC=O$ de los dos anillos fusionados a la dihidropiridina con la transposición de tres hidrógenos, el ion correspondiente al benceno $78(90)[C_6H_6]^+$ y el fragmento m/z 69(100)[M-368]⁺ que se plantea para un 2,5-dihidropirrol originado del anillo de dihidropiridina; en lo que respecta a **8b**, Espectro 64, Tabla 20, se propone el patrón de fragmentación siguiente, primeramente se aprecia el pico m/z 293(20)[M-44]⁺ obtenido por la eliminación del grupo $B(OH)_2$ con transposición de un hidrógeno al anillo aromático, la relación m/z 236(5)[M-101]⁺ producido a partir de la pérdida del grupo borónico y de uno de los anillos fusionados a la dihidropiridina el radical $CH_2CH_2C=O$, también se observa el pico m/z 224(3)[M-113]⁺ donde se propone la pérdida del grupo borónico y la pérdida de un anillo fusionado a la dihidropiridina, con la subsecuente transposición de dos hidrógenos, además se encuentra el ion m/z 216(100)[M-121]⁺ que es la pérdida del arilo y su sustituyente, el fragmento m/z 183(5)[M-154]⁺ generado por pérdida del grupo $B(OH)_2$ y el radical $CHCHC=O$ de los dos anillos fusionados a la dihidropiridina y la transposición de tres hidrógenos, el benceno sin un hidrógeno m/z 77(8)[C₆H₅]⁺ y por último la generación de pirrol m/z 63(6)[M-274]⁺ originado del anillo de dihidropiridina; Finalmente para **8c**, Espectro 70, Tabla 20, se puede proponer mediante la pérdida del grupo $B(OH)_2$ con transposición de un hidrógeno hacia el anillo aromático el pico m/z 293(12)[M-44]⁺, así como el ion m/z 236(6)[M-101]⁺ obtenido a partir de la pérdida del grupo borónico y del radical $CH_2CH_2C=O$ de uno de los anillos fusionados a la dihidropiridina; asimismo, mediante la pérdida del grupo borónico y la pérdida de un anillo fusionado a la dihidropiridina y la subsecuente transposición de dos hidrógenos, se genera el pico m/z

224(20)[M-113]⁺, por eliminación del arilo y su sustituyente se obtiene el ion *m/z* 216(100)[M-121]⁺, también se observa el fragmento *m/z* 183(23)[M-154]⁺ generado por pérdida del grupo B(OH)₂ y el radical CHCHC=O de los dos anillos fusionados a la dihidropiridina con la transposición de tres hidrógenos, se observa al benceno 78(17)[C₆H₆]⁺ y finalmente la generación de pirrol *m/z* 63(6)[M-274]⁺ originado a partir del anillo de dihidropiridina.

FAB⁺: los datos obtenidos para los ácidos formilfenilborónicos (**1 a-c**), así como los datos de los productos obtenidos (**6-8 a-c**) se confinan en la Tabla 21.

Tabla 21. Datos de FAB⁺ de **1 a-c** y las respectivas DHP's-B **6-8 a-c**

	M⁺ <i>m/z</i> (ar %)	Pico base <i>m/z</i> (ar %) [*]	Otros fragmentos <i>m/z</i> (ar %) [*]
1a	150 n.o	133 [M-17] ⁺	205(21)[M+89-34] ⁺
1b	150 n.o	73 [C ₃ H ₅ S] ⁺	223(93)[M+90-17] ⁺
1c	150 n.o	90 [C ₃ H ₆ OS] ⁺	223(9)[M+90-17] ⁺
6a	345 n.o	224 [M-121] ⁺	416(17)[M+71] ⁺ , 284(9)[M-61] ⁺
6b	345 n.o	224 [M-121] ⁺	416(10)[M+71] ⁺
6c	345 n.o	224 [M-121] ⁺	416(7)[M+71] ⁺
7a	373 n.o	252 [M-121] ⁺	444(8)[M+71] ⁺ , 284(10)[M-89] ⁺
7b	373 n.o	252 [M-121] ⁺	444(12)[M+71] ⁺
7c	373 n.o	252 [M-121] ⁺	444(13)[M+71] ⁺
8a	337 n.o	-----	-----
8b	337 n.o	216 [M-121] ⁺	410(13)[M+90-17] ⁺
8c	337 n.o	216 [M-121] ⁺	410(7)[M+90-17] ⁺

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

Al caracterizar a los diferentes ácidos formilfenilborónicos (**1 a-c**), se hace apropiado comentar que no se observa el fragmento *m/z* 150 correspondiente al ion molecular (**M⁺**); sin embargo, dado que el espectro de masas contiene las señales másicas correspondientes no solo al ion molecular sino también las relativas a los iones procedentes de la fragmentación del ion molecular, lo cual es indicativo de que la molécula en cuestión está presente. Por otro lado, al hacer uso de matrices hidrofílicas como el tioglicerol y, el analito

al poseer en su estructura grupos carbonilo, resulta en la formación preferencial del ion $[M+H]^+$ u otros aductos interesantes y se impide la formación del $M^{+\bullet}$.¹⁰⁵

De esta forma se tiene para **1a**, Espectro 6 y Tabla 21, la relación m/z 205(21)[M+89-34]⁺ correspondiente al artefacto (antes llamado *cuasi-ion* molecular) generando la parte oxatioborinánica respectiva, originado por la adición de la matriz con pérdida de dos grupos OH, una molécula de agua y se encuentra protonado el átomo de azufre, el cual se confirmó mediante sus datos de alta resolución, Tabla 22: calculado 205.0489 Da, experimental 205.0495 Da para C₁₀H₁₀O₂SB, así como el pico m/z 133(100)[M-17]⁺ que corresponde, a partir del ion molecular, a la pérdida de un grupo hidroxilo el cual fue corroborado con sus datos de alta resolución para C₇H₆O₂B con un valor observado de 133.0455 Da y un experimental de 133.0461 Da y un error de -5.9 ppm. Respecto a **1b**, Espectro 12, Tabla 21, se presenta el artefacto m/z 223(93)[M+108-35]⁺ generando la parte del hidroxialilborotioato correspondiente, obtenido mediante la adición de la matriz y eliminación de una molécula de agua, un grupo OH y se encuentra protonado el átomo de azufre, el cual se confirmó mediante sus datos de alta resolución, Tabla 22: calculado 223.0595 Da, experimental 223.0600 Da para C₁₀H₁₂O₃SB, además del pico m/z 73(100)[C₃H₅S]^{+•} que corresponde a un fragmento de la matriz de tioglicerol con una masa exacta calculada de 73.0106 Da y una experimental de 73.0112 Da, Tabla 23; por último para **1c**, Espectro 18, Tabla 21, se muestra el artefacto m/z 223(9)[M+108-35]⁺ que corresponde a la parte del hidroxialilborotioato, generado por la adición de la matriz y la pérdida de una molécula de agua, un grupo OH y se encuentra protonado el átomo de azufre, el cual se confirmó mediante sus datos de alta resolución, Tabla 22: calculado 223.0595 Da, experimental 223.0600 Da para C₁₀H₁₂O₃SB y finalmente el ion m/z 90(100) [C₃H₆OS]^{+•} proveniente del pico m/z 91 de la matriz de tioglicerol, Tabla 23.

Es importante indicar que para complementar la validación de la estructura del artefacto se llevó a cabo la determinación de la relación $[M-1]^+$ considerando la contribución isotópica (¹¹B vs ¹⁰B) así como la pérdida de un hidrógeno (-H⁺), Tabla 24, para **1a** se presenta un valor observado para C₁₀H₁₀O₂S¹⁰B de 204.0527 Da y un experimental de 204.0531 Da, con relación a la pérdida del hidrógeno se tiene un valor observado para C₁₀H₉O₂SB de

204.0411 Da y un experimental de 204.0416 Da. Respecto a **1b**, se observa para $C_{10}H_{12}O_3S^{10}B$ un valor de 222.0635 Da y un experimental de 222.0637 Da, con relación a la pérdida del hidrógeno se tiene un valor observado para $C_{10}H_{11}O_3SB$ de 222.0516 Da y uno experimental de 222.0522 Da. En lo correspondiente a **1c**, se obtuvo para la fórmula condensada $C_{10}H_{12}O_3S^{10}B$ un valor de 222.0623 Da y un experimental de 222.0637 Da, con relación a la pérdida del hidrógeno se tiene un valor observado para $C_{10}H_{11}O_3SB$ de 222.0516 Da y uno experimental de 222.0524 Da.

Tabla 22. Datos de alta resolución de los artefactos de **1 a-c**

Composición elemental del artefacto	Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]	
1a	$C_{10}H_{10}O_2SB$	205.0489	205.0495	-2.5
1b	$C_{10}H_{12}O_3SB$	223.0595	223.0600	+5.2
1c	$C_{10}H_{12}O_3SB$	223.0595	223.0600	+5.1

Tabla 23. Datos de alta resolución de la matriz de tioglicerol

Fragmento m/z	Composición elemental	Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]
73	C_3H_5S	73.0106	73.0112	-8.8
91	C_3H_7OS	91.0212	91.0218	-1.8
109	$C_3H_9O_2S$	109.0318	109.0323	+2.2
149	$C_6H_{13}O_2S$	149.0631	149.0636	+0.8
181	$C_6H_{13}O_2S_2$	181.0351	181.0357	-2.5
217	$C_6H_{17}O_4S_2$	217.0563	217.0568	-2.2
257	$C_9H_{21}O_4S_2$	257.0876	257.0881	-3.8
289	$C_9H_{21}O_4S_3$	289.0596	289.0602	-6.3
325	$C_9H_{25}O_6S_3$	325.0808	325.0813	-8.2

Tabla 24. Datos de alta resolución de ^{10}B y $-H$ del artefacto de **1 a-c**

Artefacto $[M-1]^+$					
Composición elemental del artefacto	Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]		
1a	^{10}B	$C_{10}H_{10}O_2S^{10}B$	204.0527	204.0531	-1.8
	$-H$	$C_{10}H_9O_2SB$	204.0411	204.0416	-5.3
1b	^{10}B	$C_{10}H_{12}O_3S^{10}B$	222.0635	222.0637	-0.6
	$-H$	$C_{10}H_{11}O_3SB$	222.0516	222.0522	-2.3
1c	^{10}B	$C_{10}H_{12}O_3S^{10}B$	222.0623	222.0637	-6.2
	$-H$	$C_{10}H_{11}O_3SB$	222.0516	222.0524	+9.9

Con relación a las DHP's-B **6 a-c**, Espectros 24, 30 y 36, Tabla 21, no se observa el fragmento m/z 345 correspondiente al $M^{+\bullet}$; al respecto, aquí es importante comentar que la

energía inducida en la cámara puede generar especies altamente reactivas: electrones, iones radicales, especies en estado excitado, entre otras, que pueden sufrir reacciones químicas con la matriz y que en este caso ésta (tioglicerol) en fase gas puede actuar como agente quelante y llevar a cabo asociaciones covalentes con el analito mediante sus asociaciones en fase gas y de esta manera jugar un doble papel: como matriz y agente quelante;¹⁰⁶ así se tienen los aductos de relación m/z 416(17)[M+71]⁺, 416(10)[M+71]⁺, 416(7)[M+71]⁺, pertenecientes a los artefactos de 2-propinilborotioato, es decir, la molécula de dihidropiridina asociada con un fragmento derivado de la matriz; además, es apropiado resaltar el hecho de que se puede ver la contribución isotópica del ¹⁰B (24.8439 %),¹⁰⁴ moléculas que se confirmaron por sus datos de alta resolución, Tabla 25: calculado 416.1334 Da, experimental 416.1339 Da para C₂₀H₂₃O₆NSB. Es importante indicar que para complementar la validación de la estructura del artefacto se llevo a cabo la determinación de la relación [M-1]⁺ considerando la contribución isotópica (¹¹B vs ¹⁰B), así como la pérdida de un hidrógeno (-H⁺), Tabla 26, para el primero se presenta un valor observado para C₂₀H₂₃O₆NS¹⁰B de 415.1349 Da y un experimental de 415.1375 Da, con relación a la pérdida del hidrógeno se tiene un valor observado para C₂₀H₂₂O₆NSB de 415.1255 Da y un experimental de 415.1261 Da.

Asimismo, se presenta el ion m/z 224(100)[M-121]⁺, en los tres casos, a partir del ion molecular, generado mediante la pérdida del grupo arilo con su sustituyente, pico que se presenta en el espectro de EMIE, el cual fue corroborado por su alta resolución, Tabla 27: calculado 224.0917 Da, experimental 224.0917 Da para C₁₁H₁₄O₄N. Además, para **6a** se presenta un efecto *orto* m/z 284(9)[M-75]⁺ para el cual se pierde el metilo del grupo carbometoxilo y el grupo B(OH)₂, fragmento que fue confirmado por alta resolución, Tabla 28: calculado 284.0917 Da, experimental 284.0923 Da para C₁₆H₁₄O₄N y que también se aprecia en el espectro de EMIE.

En lo que respecta a las moléculas **7 a-c**, Espectros 42, 48 y 54, Tabla 21, no se aprecia el ion molecular de relación m/z 373, pero si es posible observar el fragmento m/z 444(8)[M+71]⁺, 444(12)[M+71]⁺ y 444(13)[M+71]⁺, que da lugar a los artefactos de 2-propinilborotioato, es decir, la molécula de dihidropiridina asociada con un fragmento

proveniente de la matriz; aquí es adecuado mencionar que en los espectros se puede ver las contribuciones isotópicas del ^{10}B (24.8439 %),¹⁰⁴ las cuales fueron confirmadas por alta resolución, Tabla 25: calculado 444.1647 Da, experimental 444.1652 Da para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NSB}$. Es apropiado comentar que para complementar la validación de la estructura del artefacto se llevo a cabo la determinación de la relación $[\text{M}-1]^+$ considerando la contribución isotópica (^{11}B vs ^{10}B) así como la pérdida de un hidrógeno ($-\text{H}^+$), Tabla 26, las cuales, para ^{10}B , presentan un valor observado y calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NS}^{10}\text{B}$ de 443.1685 Da y de 443.1688 Da, con relación a la pérdida del hidrógeno se tiene un valor observado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{NSB}$ de 443.1568 Da y un experimental de 443.1574 Da.

También se aprecia el pico, en los tres casos a partir del ion molecular, m/z 252(100)[$\text{M}-121]^+$ obtenido por eliminación del grupo arilo con su sustituyente, que también se muestra en el espectro de EMIE, éste fue confirmado por alta resolución, Tabla 27: calculado 252.1230 Da, experimental 252.1236 Da para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}$; por último, en **7a**, se muestra el fragmento m/z 284(10)[$\text{M}-89]^+$, que también se aprecia en el espectro de EMIE, que se atribuye a un efecto *orto* por pérdida del etilo del grupo carboxilo, un metilo del otro grupo carboxilo y el grupo $\text{B}(\text{OH})_2$, éste fue confirmado por datos de alta resolución, Tabla 28: calculado 284.0917 Da, experimental 284.0923 Da para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}$.

En cuanto a **8 b-c**, Espectros 65 y 71, Tabla 21, de nueva cuenta no es posible observar los iones moleculares m/z 337, pero se presentan los artefactos m/z 410(13)[$\text{M}+90-17$ y m/z 410(7)[$\text{M}+90-17]^+$, que generan la parte correspondiente al hidroxialilborotioato, que es la asociación de la molécula de dihidropiridina con un fragmento derivado de la matriz, estos fueron confirmados por su alta resolución, Tabla 25: calculado 410.1592 Da, experimental 410.1597 Da para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NSB}$. Es importante comentar que para complementar la validación de la estructura del artefacto se llevó a cabo la determinación de la relación $[\text{M}-1]^+$ considerando la contribución isotópica (^{11}B vs ^{10}B), así como la pérdida de un hidrógeno ($-\text{H}^+$), Tabla 26, para ^{10}B se presenta un valor observado y calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NS}^{10}\text{B}$ de 409.1626 Da y de 409.1634 Da, con relación a la pérdida del hidrógeno se tiene un valor observado y calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NSB}$ de 409.1514 Da y de 409.1519 Da. Al respecto, se hace necesario comentar que mediante esta técnica no fue posible

obtener tanto el $M^{+\bullet}$ como el artefacto de **8a** y, finalmente el pico m/z 216(100)[M-121]⁺ formado a partir del ion molecular por la eliminación del grupo arilo con su sustituyente, pico que también se muestra en el espectro de EMIE, éste fue confirmado por alta resolución, Tabla 27: calculado 216.1019 Da, experimental 216.1025 Da para C₁₃H₁₄O₂N.

Tabla 25. Datos de alta resolución de los artefacto para las DHP's-B **6-8 a-c**

Composición elemental del artefacto	Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]	
6 a-c	C ₂₀ H ₂₃ O ₆ NSB	416.1334	416.1339	-0.5
7 a-c	C ₂₂ H ₂₇ O ₆ NSB	444.1647	444.1652	+0.5
8 b-c	C ₂₂ H ₂₅ O ₄ NSB	410.1592	410.1597	+4.6

Tabla 26. Datos de alta resolución de ¹⁰B y -H del artefacto de **6-8 a-c**

Composición elemental del artefacto		Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]	
6 a-c	¹⁰ B	C ₂₀ H ₂₃ O ₆ NS ¹⁰ B	415.1349	415.1375	-6.4
	-H	C ₂₀ H ₂₂ O ₆ NSB	415.1255	415.1261	-6.4
7 a-c	¹⁰ B	C ₂₂ H ₂₇ O ₆ NS ¹⁰ B	443.1685	443.1688	-0.9
	-H	C ₂₂ H ₂₆ O ₆ NSB	443.1568	443.1574	-2.3
8 b-c	¹⁰ B	C ₂₂ H ₂₅ O ₄ NS ¹⁰ B	409.1626	409.1634	-2.0
	-H	C ₂₂ H ₂₄ O ₄ NSB	409.1514	409.1519	-1.3

Tabla 27. Datos de alta resolución de las DHP's-B **6-8 a-c** para el pico base

Compuesto	Composición elemental	Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]
6 a-c	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ N	224.0917	224.0917	-2.6
7 a-c	C ₁₃ H ₁₈ O ₄ N	252.1230	252.1236	+0.5
8 a-c	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ N	216.1019	216.1025	+1.6

Tabla 28. Datos de alta resolución de las DHP's-B **6-7 a** para el fragmento con efecto *orto*

Compuesto	Composición elemental	Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]
6 a	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ N	284.0917	284.0923	-5.4
7 a	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ N	284.0917	284.0923	+1.5

- **Dihidropirimidinonas boradas**

Mediante las condiciones estudiadas es posible generar las diferentes dihidropirimidinonas-boradas DHPM's-B. Así en este caso, la formación de las DHPM's-B se lleva a cabo mediante una reacción multicomponentes entre un aldehído aromático, el cual tiene como

característica principal ser un ácido de Lewis, un compuesto β -dicarbonílico y urea. De esta forma los rendimientos de los productos **9 a-c** se muestran en la Tabla 29, y se obtuvieron como sólidos amorfos de color café claro.

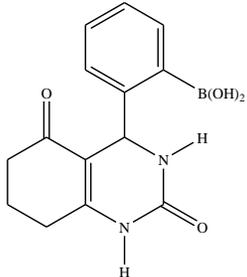
Tabla 29. Rendimientos de las DHPM's-boradas **9 a-c**

Compuesto	Rendimiento (%)		
	Térmico	Infrarrojo	Microondas
9a	3.3	11.7	45.4
9b	5.0	12.2	48.9
9c	3.4	11.8	17.8

Tomando en cuenta los datos mostrados en la Tabla anterior se determinó que la mejor forma para generar este tipo de moléculas es mediante la irradiación con microondas ya que ofrece la ventaja de generar los mayores rendimientos en los menores tiempos de reacción. Como se comentó anteriormente, es apropiado resaltar, con respecto a los rendimientos moderados, en acuerdo a lo reportado por Debache y colaboradores,⁹⁷ que esto puede suceder debido a la reactividad dual que presenta el ácido formilfenilborónico, sustrato-catalizador (ver apéndice para el ejemplo generalizado).

En la Tabla 30 se presentan las estructuras de las correspondientes 3,4-dihidropirimidinonas-boradas obtenidas, así como su correspondiente nomenclatura.⁹⁸

Tabla 30. Estructuras y nomenclatura de las DHPM's-B

DHPM's-B	Estructura	Nomenclatura
9a		<p>Ácido 2-(2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinazolin-4-il)fenilborónico</p> <p>*Ácido 2-(2-en-1-oxociclohexil[2,3-e]-2(1H)-oxo-3,4-dihidropirimidin)fenilborónico</p>

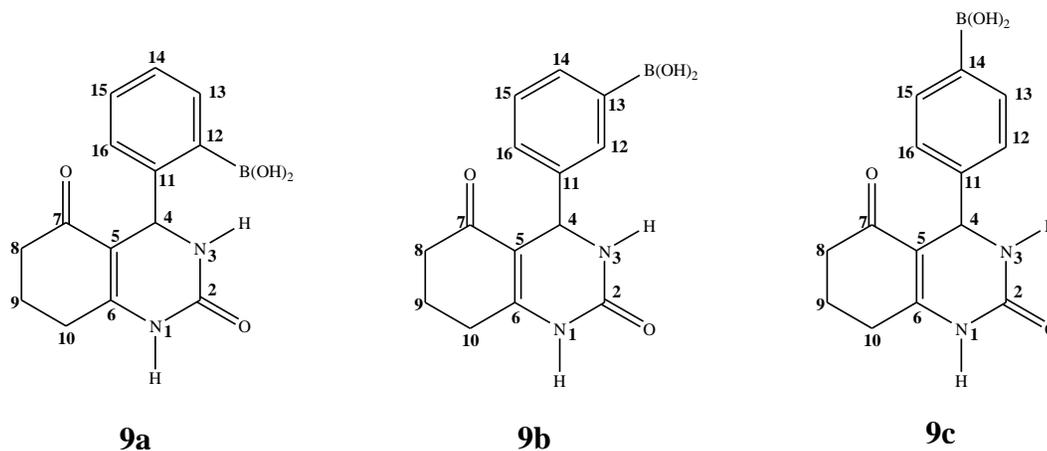
*Nomenclatura empleada para sistemas heterocíclicos fusionados

Tabla 30. Cont., Estructuras y nomenclatura de las DHPM's-B

DHPM's-B	Estructura	Nomenclatura
9b		Ácido 3-(2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinazolin-4-il)fenilborónico *Ácido 3-(2-en-1-oxociclohexil[2,3-e]-2(1H)-oxo-3,4-dihidropirimidin)fenilborónico
9c		Ácido 4-(2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinazolin-4-il)fenilborónico *Ácido 4-(2-en-1-oxociclohexil[2,3-e]-2(1H)-oxo-3,4-dihidropirimidin)fenilborónico

*Nomenclatura empleada para sistemas heterocíclicos fusionados

En complemento de la Tabla 30 y, para mayor objetividad en la discusión de resultados a continuación se presentan las estructuras y numeración de las DHPM's-B **9 a-c**, es apropiado comentar que esta última es personalizada y empieza por los heterociclos base.



Caracterización espectroscópica de los productos

RMN ¹H: los datos espectroscópicos de las DHPM's-B **9 a-c** se compilan en la Tabla 31.

Tabla 31. Datos de RMN ^1H para las DHPM's-B **9 a-c** en DMSO- d_6

H	9a	9b	9c
	δ (ppm)		
1	8.64 (s, 1H)	8.79 (s, 1H)	8.27 (s, 1H)
2	----	----	----
3	6.93 (d, 1H, $J = 9.6$)	8.31 (s, 1H)	7.57 (s, 1H)
4	6.48 (d, 1H, $J = 9.6$)	5.43 (s, 1H)	5.87 (s, 1H)
5	----	----	----
6	----	----	----
7	----	----	----
8	2.27-1.22 (m, 6H)	2.24-1.74 (m, 6H)	2.12-1.71 (m, 6H)
9	2.27-1.22 (m, 6H)	2.24-1.74 (m, 6H)	2.12-1.71 (m, 6H)
10	2.27-1.22 (m, 6H)	2.24-1.74 (m, 6H)	2.12-1.71 (m, 6H)
11	----	----	----
12	----	8.57 (s, 1H)	7.28 (d, 1H, $J = 7.8$)
13	7.69 (d, 1H, $J = 7.2$)	----	7.74 (d, 1H, $J = 7.8$)
14	7.39 (m, 1H)	8.08 (d, 1H, $J = 7.5$)	----
15	7.39 (m, 1H)	7.56 (t, 1H, $J = 7.5$)	7.74 (d, 1H, $J = 7.8$)
16	7.52 (d, 1H, $J = 7.5$)	7.92 (d, 1H, $J = 7.8$)	7.28 (d, 1H, $J = 7.8$)
OH	7.48 (s, 2H)	8.57 (s, 2H)	7.21 (s, 2H)

J = Constante de acoplamiento en Hertz

Como se puede observar para los compuestos **9 a-c**, en los Espectros 72, 78 y 84, Tabla 31, de manera respectiva, ya no se aprecia la señal del grupo aldehído (1H, **H7**) de **1 a-c**, en 10.18, 10.05 y 10.02 ppm; de esta manera, tenemos la presencia de señales sencillas a 8.64, 8.79 y 8.27 ppm, asignadas al hidrógeno unido al nitrógeno (1H, **H1**) del anillo de dihidropirimidinona; a 6.93 ppm se presentan una señal doble para **9a** (1H, **H3**), además tanto para **9b** como **9c** (1H, **H3**) se tiene una señal sencilla a 8.31 y 7.57 ppm, señales asignadas para el hidrógeno soportado en el nitrógeno de la posición 3 del anillo de dihidropirimidinona, el desplazamiento que tienen los hidrógenos del grupo OH del residuo del ácido borónico se encuentra a 7.48, 8.57 y 7.21 ppm; en lo que respecta a la región de los aromáticos, para el compuesto **9a** se observan un par de señales dobles centradas en 7.69 (1H, **H13**) y 7.52 ppm (1H, **H16**) y una señal múltiple centrada en 7.39 ppm asignada para los hidrógenos **H14** (1H) y **H15** (1H); con relación a **9b** se tiene una señal sencilla a 8.57 ppm (1H, **H12**) la cual enmascara a la de los hidrógenos del OH, también hay dos señales dobles centradas en 8.08 (1H, **H14**) y 7.92 ppm (1H, **H16**) y una señal triple con un desplazamiento de 7.56 ppm asignada para **H15** (1H), para el derivado **9c** se aprecian dos pares de señales dobles centradas, la primera ubicada a 7.74 ppm (2H, **H13** y **H15**) y la otra

en 7.28 ppm (2H, **H12** y **H16**), estas señales presentan cambios en sus desplazamientos químicos con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico por la nueva molécula generada,⁹⁹ además se tiene etiquetado como **H4** (1H) la señal de tipo metino desplazada a 6.48 ppm para **9a**, a 5.43 (1H) y 5.87 (1H) ppm se presentan señales sencillas y corresponden a **9b** y **9c**, donde el hidrógeno de aldehído se convirtió en un hidrógeno de alcano originando un menor desplazamiento químico; finalmente, a campo alto es posible observar un señal múltiple que va de 2.27 a 1.22 ppm (6H) para el derivado **9a**, con un desplazamiento de 2.24 a 1.74 ppm (6H) se tiene a **9b** y de 2.12 a 1.71 ppm (6H) para la molécula **9c**, señales que se asigna a los hidrógenos de tipo metileno **H8** a **H10** todas ellas ubicadas en el anillo fusionado a la dihidropirimidinona. Es apropiado comentar que las señales pertenecientes al anillo de dihidropirimidinona y el sustituyente arilo se correlacionaron con los reportados en la literatura⁶¹ y las señales relacionadas al anillo fusionado a éste núcleo se correlacionaron con los de los compuestos **8 a-c**.

RMN ¹³C: en la Tabla 32, se muestran los datos obtenidos para las DHPM's-B **9 a-c**.

Tabla 32. Datos de RMN ¹³C para las DHPM's-B **9 a-c** en DMSO-*d*₆

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

n.o = no observado; *carbono *ipso* al boro

Como se puede observar en los Espectros de los compuestos **9 a-c**, Espectros 73, 79, 85 y Tabla 32, respectivamente, se observa la desaparición de la señal del carbono del grupo carbonilo del aldehído de **1 a-c** ubicadas a 194.4, 193.6 y 193.7 ppm, en su lugar, para el derivado **9a**, aparecen las señales de dos grupos carbonilo, una asignada como **C2** ubicada en el anillo de dihidropirimidinona y otra etiquetada como **C7** ubicada en el ciclo fusionado al anillo principal a 160.0 ppm que presentan un menor desplazamiento químico por el cambio de grupo funcional, además se presenta un grupo de señales pertenecientes a los carbonos **C11**, **C13**, **C16**, **C14** y **C15** que forman el anillo aromático a 155.6, 131.0, 130.2, 128.4 y 122.4 ppm, respectivamente, las señales aromáticas muestran cambios con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico generado por la nueva molécula;⁹⁹ sin embargo, es adecuado resaltar que la señal *ipso* al boro, **C12**, no se observa, por el efecto cuadrupolar que tiene el átomo de boro, esto es, se presenta una rápida relajación de la señal y ésta se muestra amplia y pequeña, la cual se puede confundir con la línea base del ruido,⁹⁹ también se tienen las señales sencillas asignadas a **C6** y **C5** en 158.1 y 153.7 ppm, pertenecientes al anillo heterocíclico; finalmente, se tienen tres señales que corresponden a los carbonos **C10**, **C9** y **C8** con desplazamientos químicos en 21.0, 29.0 y 37.5 ppm, que pertenecen al anillo fusionado a la dihidropirimidinona, aquí es apropiado mencionar que la señal asignada para **C4** no se aprecia ya que se encuentra enmascarada con las señales del disolvente (DMSO-*d*₆).

Con respecto al compuesto **9b**, aparecen las señales de dos grupos carbonilo, una etiquetada como **C2** ubicada en el anillo de dihidropirimidinona y otra como **C7** en el ciclo fusionado al anillo principal a 193.5 ppm, también se presenta un grupo de señales asignadas a los carbonos **C12**, **C11**, **C14**, **C16** y **C15** pertenecientes al anillo aromático a 155.4, 135.5, 130.7, 128.2 y 115.8 ppm, estas señales presentan cambios con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico producido por la nueva estructura molecular generada;⁹⁹ sin embargo, es necesario mencionar que la señal *ipso* al boro, **C13**, no se observa debido al efecto cuadrupolar ejercido por el átomo de boro, es decir, al presentarse una rápida relajación, la señal se muestra como una señal amplia y pequeña la cual se puede perder con la línea base del ruido;⁹⁹ asimismo, en 36.4 ppm se presenta la señal asignada a **C4** que es el carbono que une al anillo aromático con el anillo

heterocíclico, hidrógeno que dejó de ser de aldehído y pasa a ser de alcano, también se pueden observar las señales de **C6** y **C5** en 155.4 y 140.1 ppm, pertenecientes al anillo de la dihidropirimidinona; finalmente, se observa un grupo de señales que corresponden a los carbonos **C8**, **C9** y **C10** con desplazamientos químicos en 33.5, 20.8 y 28.9 ppm, señales que pertenecen al anillo fusionado a la dihidropirimidinona.

De forma análoga, para el compuesto **9c**, se tienen las señales de dos grupos carbonilo, una asignada como **C2** ubicada en el anillo de dihidropirimidinona y otra etiquetada como **C7**, ubicada en el anillo del heterociclo, en 176.4 ppm, señal que se ubica a campo alto por tratarse de un grupo carbonilo de cetona; asimismo, se aprecia un grupo de señales pertenecientes a los carbonos **C11** a 147.4 ppm, **C13** a 133.33 ppm, **C15** a 134.3 ppm, **C12** a 125.3 y **C16** a 126.0 ppm, todas pertenecientes al anillo aromático, señales que muestran cambios con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico generado por la nueva estructura molecular;⁹⁹ aquí, es adecuado indicar que la señal *ipso* al boro, **C14**, no se observa por el efecto cuadrupolar que tiene sobre él el átomo de boro, dado que se presenta una rápida relajación, la señal se muestra como amplia y pequeña la cual se puede confundir con la línea base del ruido,⁹⁹ además en 36.4 ppm se presenta una señal asignada a **C4** que es el carbono que soporta al anillo aromático, aquí el hidrógeno es de alcano, además **C6** y **C5** tienen un desplazamiento químico de 154.6 y 127.3 ppm, pertenecientes al anillo de la dihidropirimidinona y, por último, se tiene un grupo de señales que corresponden a los carbonos **C8**, **C9** y **C10** con desplazamientos químicos en 33.6, 21.0 y 24.6 ppm, de manera respectiva, pertenecientes al anillo que está fusionado con el heterociclo. Es apropiado comentar que las señales pertenecientes al anillo de dihidropirimidinona y el sustituyente arilo se correlacionaron con los reportados en la literatura⁶¹ y las señales relacionadas al anillo fusionado a éste núcleo se correlacionaron con los de los compuestos **8 a-c**.

RMN ¹¹B: en la Tabla 33 se confinan los resultados obtenidos para las DHPM's-boradas **9 a-c**.

Tabla 33. Datos de RMN ^{11}B de las respectivas DHPM's-B **9 a-c** en $\text{DMSO-}d_6$

Compuesto	δ (ppm)	Compuesto	δ (ppm)	Compuesto	δ (ppm)
9a	29.26 1.18*	9b	32.89	9c	38.92

*átomo de boro tetravalente

En relación a las correspondientes DHPM's-boradas **9 a-c**, en los Espectros 74, 80 y 86, Tabla 33, se pueden observar que se presentan señales de boro trivalente en 29.26, 32.89 y 38.92 ppm, de forma respectiva, aquí es importante resaltar que en relación al compuesto **9a** también se presenta una señal de boro tetravalente a 1.18 ppm, de manera análoga a lo mostrado en el Esquema 39 en la página 72 para las DHP's-B, se puede presentar una interacción ácido-base, entre el par solitario del oxígeno ($\text{DMSO-}d_6$, nucleófilo) y el orbital p del boro generando, relativamente, un fuerte enlace boro-heteroátomo^{14,15} o una interacción intermolecular entre un oxígeno del grupo borónico y el orbital vacío del átomo de boro de otra molécula o mediante la interacción entre el nitrógeno del anillo de dihidropirimidinona y el orbital vacío del átomo de boro.¹⁰²

IR: en la Tabla 34, se presentan los datos de espectrofotometría de infrarrojo de los productos **9 a-c**.

Tabla 34. Datos de IR de las respectivas DHPM's-B **9 a-c**

Compuesto	Banda asignada (ν , cm^{-1})
9a	3446(f, OH), 1680(f, C=O), 1624(f, C=C), 1390(f, B-O), 1050(db, B-C)
9b	3447(f, OH), 1681(f, C=O), 1626(f, C=C), 1372(f, B-O), 1062(m, B-C)
9c	3414(f, OH), 1668(f, C=O), 1613(f, C=C), 1368(f, B-O), 1021(m, B-C)

f = fuerte; m = media; db = débil

En los Espectros obtenidos para las diferentes DHPM's-B **9 a-c**, Espectros 75, 81, y 87, Tabla 34, se observa para **9a**, la bandas para los enlaces **OH**, **C=O** y **C=C**, de fuerte intensidad ubicadas en 3446, 1680 y 1624 cm^{-1} , respectivamente; respecto a la asignación de la vibración de los enlaces **B-O** y **B-C**, éstas se ubican en 1390 y 1050 cm^{-1} , la primera como bandas de intensidad fuerte y la segunda con una intensidad débil.

Para el compuesto **9b**, se aprecian las bandas de los enlaces **OH**, **C=O** y **C=C**, todas ellas con una intensidad fuerte, ubicadas a 3447, 1681 y 1626 cm^{-1} ; además, el enlace **B-O** se ubica en 1372 cm^{-1} como una banda de intensidad fuerte y el enlace **B-C** se presenta a 1062 cm^{-1} como una banda de intensidad media.

Finalmente, para el compuesto **9c** se puede observar la banda del enlace **OH** de fuerte intensidad ubicada en 3414 cm^{-1} , grupo que se encuentra unido al átomo de boro; también se presenta la vibración de los enlaces **C=O** y **C=C** ubicadas en 1668 y 1613 cm^{-1} , como bandas de fuerte intensidad, mientras que para el enlace **B-O** se encuentra ubicada a 1368 cm^{-1} , como una banda de intensidad fuerte y en relación al enlace **B-C** se presenta como una banda de mediana intensidad y se presenta en 1021 cm^{-1} .

EMIE: los datos generados para las DHPM's-B (**9 a-c**) se confinan en la Tabla 35.

Tabla 35. Datos de EMIE de las respectivas DHPM's-B **9 a-c**

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

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

Al caracterizar las diferentes DHPM's-B **9 a-c**, Espectros 76, 82, 88 y Tabla 35, es apropiado indicar que no se observa el fragmento *m/z* 286 correspondiente al **M⁺**; sin embargo, se considera que el espectro de masas no solamente está constituido del pico perteneciente al ion molecular y por lo tanto se deben de considerar los fragmentos restantes.

De esta manera es posible apreciar, para **9a**, el ion m/z 242(7)[M-44]⁺ en el cual se propone la pérdida del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno al anillo aromático, se tiene el pico de relación m/z 165(12)[M-121]⁺ para el cual se plantea la pérdida del grupo arilo y su sustituyente, el fragmento m/z 83(23)[M-203]⁺ el cual se sugiere corresponda a un anillo de imidazolinona, el cual puede provenir del anillo de la dihidropirimidinona, además se aprecia el pico m/z 44(100)[M-242]⁺ y, por último, el fragmento m/z 18(93)[H₂O]⁺ el cual corresponde a la molécula de agua.

Con relación a **9b**, se observan los siguientes iones: m/z 242(26)[M-44]⁺ para el cual se propone la pérdida del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno, se tiene el pico m/z 165(39)[M-121]⁺ donde se propone la pérdida del grupo arilo y su sustituyente, se presenta el fragmento m/z 83(54)[M-203]⁺ el cual se sugiere corresponda al anillo de imidazolinona, el cual puede generarse del anillo de dihidropirimidinona, el ion m/z 43(79)[BO₂]⁺ que puede provenir del grupo B(OH)₂ y por último se aprecia el pico m/z 18(100)[H₂O]⁺.

Respecto a **9c**, se tienen los siguientes fragmentos: m/z 242(9)[M-44]⁺ en el cual se plantea la pérdida del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno hacia el anillo aromático, se observa el ion m/z 165(16)[M-121]⁺ para el cual se sugiere la pérdida del arilo y del sustituyente; asimismo, se propone la formación de un anillo de dihidropirimidinona de relación m/z 94(34)[M-192]⁺, además se aprecia al fragmento m/z 44(100)[M-242]⁺ y finalmente se tiene el ion m/z 17(73)[M-269]⁺, el cual corresponde posiblemente a un grupo hidroxilo proveniente del grupo borónico.

FAB⁺: en la Tabla 36, se presentan los datos de los productos **9 a-c**.

Tabla 36. Datos de FAB⁺ de las respectivas DHPM³-B **9 a-c**

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

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

En relación a los compuestos **9 a-c**, Espectros 77, 83 y 89, Tabla 32, es adecuado resaltar que no se observan los respectivos iones moleculares; por lo que es apropiado mencionar, de manera análoga a lo sucedido con las DHP³-B, que la energía inducida en la cámara puede generar especies altamente reactivas: electrones, iones radicales, especies en estado excitado, entre otras, que pueden sufrir reacciones químicas con la matriz y que en este caso ésta (tioglicerol) en fase gas puede actuar como agente quelante y llevar a cabo asociaciones covalentes con el analito mediante sus asociaciones en fase gas y de esta manera jugar un doble papel: como matriz y agente quelante¹⁰⁵ y, el analito al poseer en su estructura grupos carbonilo resulta en la formación preferencial del ion [M+H]⁺ e impide la formación del M⁺.¹⁰⁵

Así es posible observar los aductos (la parte correspondiente al dihidroxipropilborotioato) de relación *m/z* 395(1)[M+H+Matriz]⁺, 395(11)[M+H+Matriz]⁺ y 395(6)[M+H+Matriz]⁺, de manera respectiva, los cuales corresponden a los artefactos, es decir, la molécula de Biginelli asociada con la matriz y un hidrógeno más, el cual puede provenir de la misma matriz ya que los grupo -OH y -SH actúan como donadores de H⁺ y el grupo carbonilo posee la afinidad necesaria, en fase gas, para llevar a cabo la interacción,¹⁰⁶ además, es apropiado resaltar el hecho de que se puede ver la contribución isotópica del ¹⁰B (24.8439 %) ¹⁰⁴ en los aductos **9 b-c**, moléculas que se confirmaron por sus datos de alta resolución, Tabla 37: calculado 395.1443 Da, experimental 395.1448 Da para C₁₇H₂₄O₆N₂SB. Es importante indicar que para complementar la validación de la estructura del artefacto se llevo a cabo la determinación de la relación [M-1]⁺ considerando la contribución isotópica (¹¹B vs ¹⁰B), así como la pérdida de un hidrógeno (-H⁺), Tabla 38, para el primero se

presenta un valor observado para $C_{17}H_{24}O_6N_2S^{10}B$ de 394.1487 Da y un experimental de 394.1484 Da, con relación a la pérdida del hidrógeno se tiene un valor observado para $C_{17}H_{23}O_6N_2SB$ de 394.1364 Da y un experimental de 394.1370 Da.

Además se tienen los fragmentos de relación m/z 217(2)[M-69]⁺, 217(14)[M-69]⁺ y 217(9)[M-69]⁺, para los cuales a partir del ion molecular, se propone sea la pérdida del grupo B(OH)₂, la pérdida de dos átomos de carbono del anillo aromático y la transposición de un hidrógeno, el cual fue corroborado por su alta resolución, Tabla 39: calculado 217.0971 Da, experimental 217.0977 Da para $C_{12}H_{13}N_2O_2$; asimismo, es adecuado mencionar que se detectan los picos de relación m/z 165(3)[M-121]⁺, 165(8)[M-121]⁺ y 165(9)[M-121]⁺, que se generan mediante la pérdida del anillo aromático y del grupo B(OH)₂ y que también se aprecian en el espectro de EMIE, los cuales fueron confirmados por alta resolución, Tabla 39: calculado 165.0658 Da, experimental 165.0664 Da para $C_8H_9N_2O_2$.

También, es de suma importancia resaltar que en los tres casos se presenta como pico base el fragmento m/z 90 que corresponde al fragmento $[C_3H_6OS]^+$ que proviene del ion $[C_3H_7OS]^+$ perteneciente a la matriz, el cual mediante sus datos de alta resolución presenta una masa exacta calculada de 91.0212 Da y una masa exacta experimental de 91.0218 Da para la fórmula molecular condensada C_3H_7OS , Tabla 23.

Tabla 37. Datos de alta resolución de los artefactos para las DHPM's-B **9 a-c**

Composición elemental del artefacto		Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]
9 a-c	$C_{17}H_{24}O_6N_2SB$	395.1443	395.1448	-4.3

Tabla 38. Datos de alta resolución de ^{10}B y -H del artefacto de **9 a-c**

Artefacto [M-1] ⁺					
Composición elemental del aducto		Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]	
9 a-c	^{10}B	$C_{17}H_{24}O_6N_2S^{10}B$	394.1487	394.1484	+0.8
	-H	$C_{17}H_{23}O_6N_2SB$	394.1364	394.1370	+7.0

Tabla 39. Datos de alta resolución de las DHPM's (**9 a-c**) para otros picos

Compuesto	Composición elemental	Masa exacta calculada (Da)	Masa exacta experimental (Da)	Error [ppm]
9 a-c	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₂	217.0971	217.0977	+3.3
9 a-c	C ₈ H ₉ O ₂ N ₂	165.0658	165.0664	+3.1

- *Dihidropiridinonas boradas*

Mediante las condiciones estudiadas es posible generar las diferentes dihidropiridinonas DHPD's-B. En este caso, la formación de las DHPD's-B se lleva a cabo mediante una reacción multicomponentes ("one-pot"), entre un aldehído aromático, el cual tiene como característica principal ser un ácido de Lewis, diferentes compuestos β-dicarbonílicos, acetato de amonio y ácido de Meldrum, este último, de acuerdo con la literatura⁷⁵ y en base a su acidez (pK_a = 9.17) comparado con el de un β-cetoéster (pK_a = 11.0) que es mayor, impide que se lleve a cabo la competencia en la formación de dihidropiridinas.

De esta manera en la Tabla 40 se presentan los rendimientos de los productos **10 a-c**, los cuales se obtuvieron como sólidos amorfos de color amarillo claro.

Tabla 40. Rendimientos de las DHPD's-boradas **10 a-c**

Compuesto	Rendimiento (%)		
	Térmico	Infrarrojo	Microondas
10a	3.6	9.2	78.2
10b	3.1	7.9	52.4
10c	2.9	8.2	52.1

Los rendimientos de los compuestos **11 a-c** se confinan en la Tabla 41, éstos se generaron como sólidos amorfos amarillo claro.

Tabla 41. Rendimientos de las DHPM's-boradas **11 a-c**

Compuesto	Rendimiento (%)		
	Térmico	Infrarrojo	Microondas
11a	3.7	9.6	61.8
11b	4.8	10.9	67.9
11c	4.1	8.8	68.2

Por último, los rendimientos para las moléculas **12 a-c** se muestran en la Tabla 42 y estos se obtuvieron como sólidos cafés

Tabla 42. Rendimientos de las DHPM's-boradas **12 a-c**

Compuesto	Rendimiento (%)		
	Térmico	Infrarrojo	Microondas
12a	5.3	10.6	78.3
12b	4.0	9.1	72.5
12c	6.4	11.3	84.9

De esta manera, al observar que el método en donde se emplea la irradiación de microondas genera los mejores rendimientos en menor tiempo de reacción, se considera como el proceso más eficiente. Como se comentó en los casos anteriores, es adecuado resaltar, con respecto a los rendimientos moderados, en acuerdo a lo reportado por Debache y colaboradores,⁹⁷ que esto puede suceder debido a la reactividad dual que presenta el ácido formilfenilborónico, sustrato-catalizador (ver apéndice para el ejemplo generalizado).

En la Tabla 43 se presentan las estructuras de las 3,4-dihidropiridonas-boradas obtenidas, así como su respectiva nomenclatura.⁹⁷

Tabla 43. Estructuras y nomenclatura de las DHPD's-B

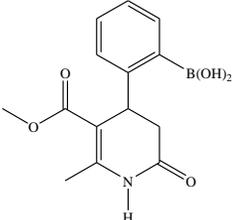
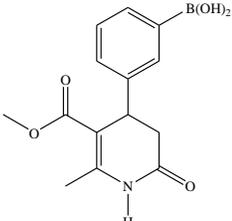
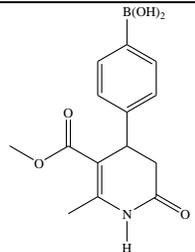
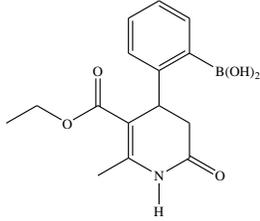
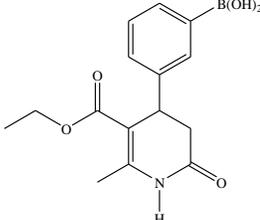
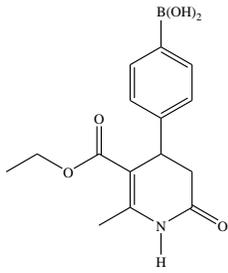
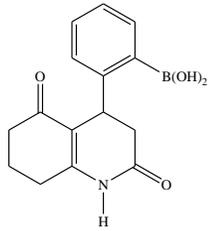
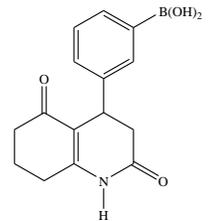
DHPD's-B	Estructura	Nomenclatura
10a		Ácido 2-[6-metil-5-metoxicarbonil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-il]fenilborónico
10b		Ácido 3-[6-metil-5-metoxicarbonil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-il]fenilborónico

Tabla 43. Cont., Estructuras y nomenclatura de las DHPD's-B

DHPD's-B	Estructura	Nomenclatura
10c		Ácido 4-[6-metil-5-metoxicarbonil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-il]fenilborónico
11a		Ácido 2-[5-etoxicarbonil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-il]fenilborónico
11b		Ácido 3-[5-etoxicarbonil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-il]fenilborónico
11c		Ácido 4-[5-etoxicarbonil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-il]fenilborónico
12a		Ácido 2-(2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinolin-4-il)fenilborónico *Ácido 2-(2-en-1-oxociclohexil[2,3-e]-3,4-dihidropiridin)fenilborónico
12b		Ácido 3-(2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinolin-4-il)fenilborónico *Ácido 3-(2-en-1-oxociclohexil[2,3-e]-3,4-dihidropiridin)fenilborónico

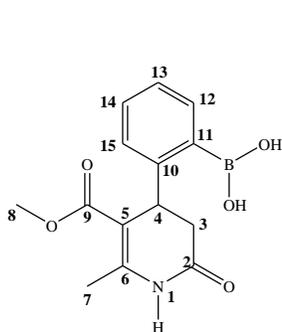
*Nomenclatura empleada para sistemas heterocíclicos fusionados

Tabla 43. *Cont.*, Estructuras y nomenclatura de las DHPD's-B

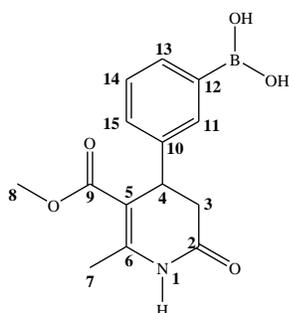
DHPD's-B	Estructura	Nomenclatura
12c		<p>Ácido 4-(2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinolin-4-il)-fenilborónico</p> <p>*Ácido 4-(2-en-1-oxociclohexil[2,3-e]-3,4-dihidropiridin)fenilborónico</p>

*Nomenclatura empleada para sistemas heterocíclicos fusionados

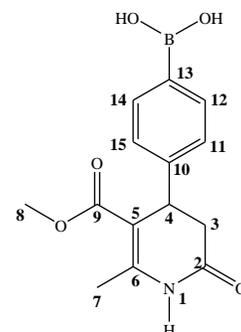
A continuación, como complemento de la Tabla 43, se presentan tanto las estructuras como la numeración de las correspondientes DHPD's-B **10-12 a-c**, a efecto de realizar la discusión de los resultados con mayor objetividad. Es apropiado comentar que la numeración es personalizada y empieza por los heterociclos base.



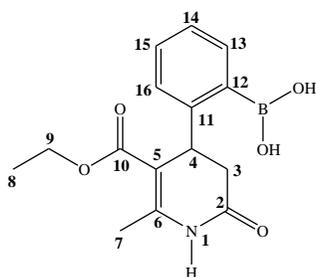
10a



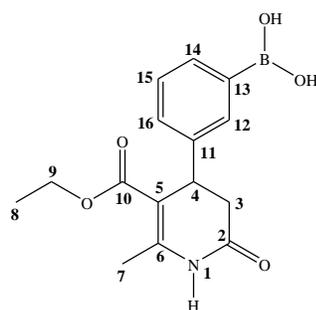
10b



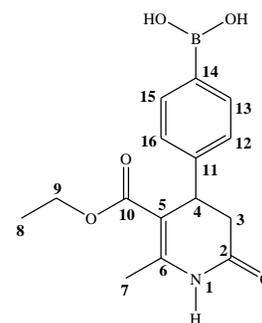
10c



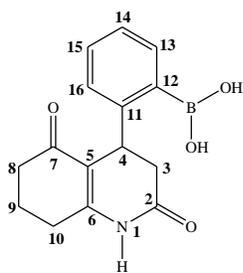
11a



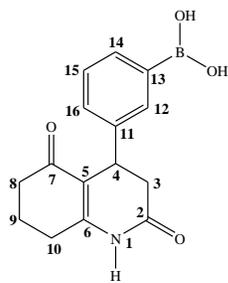
11b



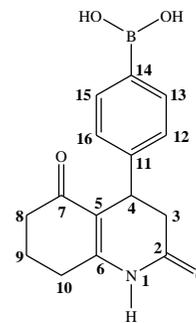
11c



12a



12b



12c

Caracterización espectroscópica de los productos

RMN ^1H : los respectivos datos espectroscópicos de las DHPM's-B (10-12 a-c) se compilan en las Tablas 44, 45 y 46.

Tabla 44. Datos de RMN ^1H para las DHPD's-B **10 a-c** en DMSO- d_6

H	10a	10b	10c
	δ (ppm)		
1	9.00 (s, 1H)	9.91 (s, 1H)	9.90 (s, 1H)
2	----	----	----
3	2.98 (d, 2H, $J = 1.4$, $J = 13.2$)	2.95 (d, 2H, $J = 1.4$, $J = 7.6$)	2.93 (d, 2H, $J = 1.8$, $J = 8.1$)
4	3.93 (dd, 1H, $J = 1.4$)	4.14 (dd, 1H, $J = 1.4$)	4.12 (dd, 1H, $J = 1.8$)
5	----	----	----
6	----	----	----
7	2.25 (s, 3H)	2.35 (s, 3H)	2.08 (s, 3H)
8	3.53 (s, 3H)	3.54 (s, 3H)	3.53 (s, 3H)
9	----	----	----
10	----	----	----
11	----	7.58 (s, 1H)	7.09 (d, 1H, $J = 8.1$)
12	7.86-6.97 (m, 1H)	----	7.67 (d, 1H, $J = 8.1$)
13	7.86-6.97 (m, 1H)	7.31-7.25 (m, 1H)	----
14	7.86-6.97 (m, 1H)	7.16 (t, 1H, $J = 9.3$)	7.67 (d, 1H, $J = 8.1$)
15	7.86-6.97 (m, 1H)	7.31-7.25 (m, 1H)	7.09 (d, 1H, $J = 8.1$)
OH	8.19 (s, 2H)	n.o (s, 2H)	8.12 (s, 2H)

n.o = no observado, J = Constante de acoplamiento en Hertz**Tabla 45.** Datos de RMN ^1H para las DHPD's-B **11 a-c** en DMSO- d_6

H	11a	11b	11c
	δ (ppm)		
1	9.83 (s, 1H)	9.88 (s, 1H)	9.89 (s, 1H)
2	----	----	----
3	2.86 (d, 2H, $J = 1.2$, $J = 3.2$)	2.99 (d, 2H, $J = 1.4$, $J = 5.6$)	2.98 (d, 2H, $J = 1.6$, $J = 4.4$)
4	4.79 (dd, 1H, $J = 1.2$)	4.10 (dd, 1H, $J = 1.4$)	4.10 (dd, 1H, $J = 1.6$)
5	----	----	----
6	----	----	----
7	2.09 (s, 3H)	2.32 (s, 3H)	2.09 (s, 3H)
8	1.15 (t, 3H)	1.08 (t, 3H)	1.08 (t, 3H)
9	4.42 (q, 2H)	4.00 (q, 2H)	4.00 (q, 2H)
10	----	----	----
11	----	----	----
12	----	7.59 (s, 1H)	7.10 (d, 1H, $J = 7.8$)
13	7.57-6.93 (m, 1H)	----	7.68 (d, 1H, $J = 7.8$)
14	7.57-6.93 (m, 1H)	7.27-7.20 (m, 1H)	----
15	7.57-6.93 (m, 1H)	7.27-7.20 (m, 1H)	7.68 (d, 1H, $J = 7.8$)
16	7.57-6.93 (m, 1H)	7.27-7.20 (m, 1H)	7.10 (d, 1H, $J = 7.8$)
OH	8.27 (s, 2H)	8.11 (s, 2H)	8.13 (s, 2H)

 J = Constante de acoplamiento en Hertz

Tabla 46. Datos de RMN ^1H para las DHPD's-B **12 a-c** en $\text{DMSO-}d_6$

H	12a	12b	12c
	δ (ppm)		
1	8.38 (s, 1H)	10.16 (s, 1H)	10.14 (s, 1H)
2	-----	-----	-----
3	2.90 (d, 2H, $J = 1.6, J = 5.4$)	2.92 (d, 2H, $J = 1.2, J = 5.4$)	2.91 (d, 2H, $J = 1.5, J = 8.1$)
4	4.14 (dd, 1H, $J = 1.6$)	4.15 (dd, 1H, $J = 1.2$)	4.15 (dd, 1H, $J = 1.5$)
5	-----	-----	-----
6	-----	-----	-----
7	-----	-----	-----
8	2.28-1.67 (m, 6H)	2.32-1.91 (m, 6H)	2.31-1.69 (m, 6H)
9	2.28-1.67 (m, 6H)	2.32-1.91 (m, 6H)	2.31-1.69 (m, 6H)
10	2.28-1.67 (m, 6H)	2.32-1.91 (m, 6H)	2.31-1.69 (m, 6H)
11	-----	-----	-----
12	-----	7.24 (s, 2H)	7.26-7.13 (m, 4H)
13	7.49-6.99 (m, 4H)	-----	7.26-7.13 (m, 4H)
14	7.49-6.99 (m, 4H)	7.19 (d, 1H, $J = 7.2$)	-----
15	7.49-6.99 (m, 4H)	7.04 (t, 1H, $J = 7.4$)	7.26-7.13 (m, 4H)
16	7.49-6.99 (m, 4H)	7.13 (d, 1H, $J = 7.2$)	7.26-7.13 (m, 4H)
OH	n.o (s, 2H)	7.27 (s, 2H)	8.00 (s, 2H)

n.o = no observado, J = Constante de acoplamiento en Hertz

De forma análoga a lo realizado para los compuestos anteriores se puede observar que en los Espectros de los compuestos **10 a-c**, Espectros 90, 95 y 100, Tabla 44, de manera respectiva, no se aprecia la señal del grupo aldehído (1H, **H7**) de **1 a-c**, las que se ubicaron en 10.18, 10.05 y 10.02 ppm; de esta manera, tenemos la presencia de una señal sencilla a 9.00, 9.91 y 9.90 ppm, de forma respectiva, que es asignada al hidrógeno soportado en el nitrógeno (1H, **H1**), a 8.19 y 8.12 ppm se presenta una señal sencilla asignada a los hidrógenos de los OH de las moléculas **10a** y **10c**, cabe resaltar que la señal para **10b** no se aprecia posiblemente porque se encuentra enmascarada con la señal de los hidrógenos aromáticos. Con respecto a **10a** se presenta una señal múltiple que va de 7.86 a 6.97 ppm (4H, **H12-H15**); en el caso de **10b** se presenta una señal sencilla con un desplazamiento de 7.58 ppm asignada para **H11** (1H), una señal múltiple de 7.31 a 7.25 ppm (2H, **H13** y **H15**) y una señal triple a 7.16 ppm (1H, **H14**); en relación a **10c** se observa un par de señales dobles centradas, la primera de ellas a 7.67 ppm asignada para **H12** y **H14** (2H) y la segunda en 7.09 ppm asignada a **H11** y **H15** (2H), estas señales presentan cambios con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico generado por la nueva molécula,⁹⁹ desplazándolos hacia campo más alto; además, se observa una señal

doble de dobles asignada para **H4** (1H) en 3.93, 4.14 y 4.12 ppm, paso de ser un hidrógeno de aldehído a un hidrógeno de alcano teniendo un menor desplazamiento químico el que tiene acoplamiento con los hidrógenos de la posición 3, también se presenta a 3.53, 3.54 y 3.53 ppm otra señal sencilla asignada para los hidrógenos del metoxilo (3H, **H8**), se aprecia una señal doble centrada a 2.98, 2.95 y 2.93 ppm (2H, **H3**) que tiene acoplamiento con los hidrógenos de la posición 4 y finalmente, se encuentra otra señal sencilla asignada para los hidrógenos del metilo del anillo de dihidropiridinona en 2.25, 2.35 y 2.08 ppm, de manera respectiva (3H, **H7**).

Con relación a los Espectros 105, 110, 115 y Tabla 45, de los compuestos **11 a-c**, se aprecia una señal sencilla con un desplazamiento de 9.83, 9.88 y 9.89 ppm, que son asignadas al hidrógeno ubicado en el nitrógeno (1H, **H1**); en 8.27, 8.11 y 8.13; se presenta una señal sencilla asignada a los hidrógenos de los OH, así como una señal múltiple en la región aromática que va de 7.57 a 6.93 (4H, **H13-H16**) para **11a**, a 7.27 a 7.20 ppm (3H, **H14-H16**) para **11b** y a 7.59 ppm se tiene una señal sencilla (1H, **H12**) para **11b**; para **11c** se presentan un par de señales dobles centradas con desplazamientos de 7.68 (2H, **H13** y **H15**) y 7.10 ppm (2H, **H12** y **H16**), señales aromáticas que presentan cambios en su desplazamiento con respecto a los sustratos debido posiblemente por el nuevo ambiente químico de la nueva estructura molecular,⁹⁹ además se observa una señal doble de dobles con un desplazamiento de 4.79, 4.10 y 4.10 ppm (1H, **H4**), dejó de ser un hidrógeno de aldehído y paso a ser un hidrógeno de alcano teniendo un menor desplazamiento químico el cual tiene acoplamiento con los hidrógenos de la posición 3, así como una señal cuádruple (2H, **H9**) en 4.42, 4.00 y 4.00 ppm asignado para los hidrógenos del metileno del grupo etoxilo; también se aprecia una señal doble centrada a 2.86, 2.99 y 2.98 ppm (2H, **H3**) señal que se acopla con los hidrógenos en posición 4, además de una señal simple asignada para los hidrógenos del metilo del anillo de dihidropiridinona a 2.09, 2.32 y 2.09 ppm (3H, **H7**) y, finalmente, se tiene una señal triple centrada con un desplazamiento de 1.15, 1.08 y 1.08 ppm (3H, **H8**), asignado a los hidrógenos del metilo del etoxilo.

En cuanto a los Espectros de las moléculas **12 a-c**, 120, 125 y 130, Tabla 46, se observa una señal sencilla a 8.38, 10.16 y 10.14 ppm, respectivamente, la que es asignada al hidrógeno

soportado en el nitrógeno (1H, **H1**), aquí es preciso comentar que no se observa la señal de los OH para el derivado **12a**, posiblemente se deba a que se encuentra enmascarada por la señal de los hidrógenos aromáticos y puede tener una interacción espacial posiblemente con el grupo carbonilo impidiendo que se desplace, con respecto a esta señal y en relación a los compuestos **12b** y **12c**, ésta se desplaza a 7.27 y 8.00 ppm la cuales podrían no tener la misma interacción que en el compuesto anterior; asimismo, hay una señal múltiple en la región aromática que va de 7.49 a 6.99 (4H, **H13-H16**) y de 7.26 a 7.13 ppm (4H, **H12-H13** y **H15-H16**) para **12a** y **12c**, para **12b** se aprecia una señal sencilla a 7.24 ppm (1H, **H12**), dos señales dobles en 7.19 (1H, **H14**) y 7.13 ppm (1H, **H16**) y una señal triple a 7.04 ppm (1H, **H15**), dejó de ser un hidrógeno de aldehído a un hidrógeno de alcano teniendo un menor desplazamiento químico el cual tiene acoplamiento con los hidrógenos de la posición 3, también se observa una señal doble de dobles con un desplazamiento químico de 4.14, 4.15 y 4.15 ppm (1H, **H4**), que es donde se ubica el anillo aromático y tienen acoplamiento con **H3**, así como una señal doble (2H, **H3**) desplazándose a 2.90, 2.92 y 2.91 ppm que tiene acoplamiento con **H4**, finalmente se presenta un conjunto de señales múltiples de 2.28 a 1.67, de 2.32 a 1.91 y de 2.31 a 1.69 ppm (6H, **H8-H10**), de manera respectiva, todas ellas asignadas a los hidrógenos de tipo metileno del anillo que se encuentra fusionado al anillo de dihidropiridinona. Aquí es importante comentar que las señales pertenecientes al anillo de dihidropiridinona y sus sustituyentes se correlacionaron con los reportados en la literatura.^{75,76}

RMN ¹³C: en las Tablas 47, 48 y 49 se muestran los datos de las DHPD's-B **10-12 a-c**.

Tabla 47. Datos de RMN ^{13}C para las DHPD's-B **10 a-c** en DMSO- d_6

C	10a	10b	10c
	δ (ppm)		
1	----	----	----
2	168.7	169.8	169.8
3	40.7	38.7	37.4
4	38.3	37.5	30.8
5	103.1	104.6	104.5
6	149.6	148.7	148.7
7	18.9	18.4	18.4
8	51.1	51.1	51.2
9	168.7	167.1	167.1
10	145.8	141.3	144.4
11	n.o*	134.9	125.7
12	128.2	n.o*	128.7
13	128.2	132.5	n.o*
14	125.3	127.7	134.5
15	125.3	128.2	126.7

n.o = no observado; *carbono *ipso* al boro**Tabla 48.** Datos de RMN ^{13}C para las DHPD's-B **11 a-c** en DMSO- d_6

C	11a	11b	11c
	δ (ppm)		
1	----	----	----
2	170.0	169.7	169.7
3	36.5	37.6	30.9
4	30.8	31.2	30.6
5	103.3	104.9	115.2
6	147.9	144.1	148.2
7	18.8	18.4	18.4
8	14.2	14.1	14.2
9	59.8	59.4	59.4
10	166.7	166.5	169.7
11	147.0	142.0	145.7
12	n.o*	132.6	125.8
13	129.1	n.o*	132.7
14	125.2	132.6	n.o*
15	124.6	127.6	134.5
16	128.1	127.6	127.6

n.o = no observado; *carbono *ipso* al boro

Tabla 49. Datos de RMN ^{13}C para las DHPD's-B **12 a-c** en DMSO- d_6

C	12a	12b	12c
	δ (ppm)		
1	-----	-----	-----
2	175.2	170.1	172.2
3	43.1	36.5	36.5
4	36.4	33.5	33.4
5	114.3	113.3	113.3
6	146.7	154.9	154.9
7	173.1	170.1	170.2
8	36.4	29.0	30.8
9	20.7	21.0	21.0
10	33.1	26.5	26.5
11	131.0	142.7	142.7
12	n.o*	128.7	125.6
13	127.7	n.o*	127.5
14	125.5	128.7	n.o*
15	125.5	126.7	128.6
16	126.4	126.7	126.6

n.o = no observado; *carbono *ipso* al boro

Como se puede observar en los Espectros de los compuestos **10 a-c**, Espectros 91, 96 y 101, Tabla 47, respectivamente, se puede apreciar la desaparición de la señal del carbono del grupo carbonilo del aldehído de **1 a-c** ubicadas a 194.4, 193.6 y 193.7 ppm, de forma respectiva, es su lugar, para el derivado **10a**, aparecen las señales de dos grupos carbonilo a 168.7 (**C2** y **C9**) y en 169.8 (**C2**) y 167.1 (**C9**) para **10 b-c**, en la región de los aromáticos se observa al carbono **C10** desplazándose a 145.8, 141.3 y 144.4 ppm; asimismo, se encuentran asignados los carbonos **C12-C13** a 128.2 ppm y **C14-C15** a 125.3 ppm para **10a**; con respecto a **10b**, se aprecian las señales en 134.9, 132.5, 128.2 y 127.7 ppm para **C11**, **C13**, **C15** y **C14** y, para **10c** se observan en 134.5 (**C14**), a 128.7 (**C12**), en 126.7 (**C15**) y 125.7 ppm (**C11**), señales que presentan cambios en su desplazamiento químico con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico de la nueva estructura molecular generada,⁹⁹ aquí es adecuado comentar que la señal *ipso* al boro **C11**, **C12** y **C13**, no se observa en ninguno de los tres casos, debido al efecto cuadrupolar que ejerce el átomo de boro, es decir, al presentarse una rápida relajación, la señal se muestra como amplia y pequeña la cual se puede perder con la línea base del ruido;⁹⁹ en 149.6, 148.7 y 148.7 ppm se tiene la señal etiquetada como **C6** así como otras señales en 103.1, 104.6 y 104.5 ppm (**C5**) localizadas en el anillo de la dihidropiridinona, a campo alto

se tienen las señales de los carbonos del metoxilo (**C8**) en 51.1, 51.1 y 51.2 ppm, así como las señales en 40.7, 38.7 y 37.4 ppm asignadas para **C3**, además **C4** se desplaza a 38.3, 37.5 y 30.8 ppm, que es donde se ubica el anillo aromático y a campo más alto en 18.9, 18.4 y 18.4 ppm se presenta la señal del metilo **C7**, señales, todas, ubicadas en el anillo de la dihidropiridinona.

Con relación a los Espectros de las moléculas **11 a-c**, Espectros 106, 111, 116 y Tabla 48, se observa también, la desaparición de la señal del aldehído y se muestran las de los grupos carbonilo, primeramente el que se ubica en el anillo heterocíclico, en 170.0, 169.7 y 169.7 ppm (**C2**) y el del residuo carboxilo a 166.7, 166.5 y 169.7 ppm (**C10**), correspondientemente, en la región de los aromáticos se observa al carbono etiquetado como **C11** a 147.0, 142.0 y 145.7 ppm; además, se encuentran asignados los carbonos **C13**, **C16**, **C14** y **C15** con un desplazamiento de 129.1, 128.1, 125.2 y 124.6 ppm, para el derivado **11a**; en relación a la molécula **11b**, se presentan las señales en 132.6 (**C12** y **C14**) y 127.6 ppm (**C15** y **C16**) y para **11c** se ubican a 134.5, 132.7, 127.6 y 125.8 ppm para **C15**, **C13**, **C16** y **C12**, señales que presentan cambios en su desplazamiento químico con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico, por la nueva molécula generada.⁹⁹ es apropiado mencionar que la señal del carbono *ipso* al boro **C12**, **C13** y **C14**, no se observa debido al efecto cuadrupolar ejercido por el átomo de boro, es decir, al presentarse una rápida relajación en la señal, ésta se muestra como una señal amplia y pequeña la cual se puede perder con la línea base del ruido;⁹⁹ en 147.9, 144.1 y 148.2 ppm se aprecia la señal del carbono etiquetado como **C6** así como otras señales a 103.3, 104.9 y 115.2 ppm (**C5**) pertenecientes al anillo de dihidropiridinona, también se ubica a **C9** con un desplazamiento químico de 59.8, 59.4 y 59.4 ppm, que es el carbono del etoxilo; además, se encuentra en 36.5, 37.6 y 30.9 ppm a **C3**; se observa la señal etiquetada como **C4** en 30.8, 31.2 y 30.6 ppm, que es donde se ubica el anillo aromático, a campo alto es posible observar la señal de los metilos, primeramente el del anillo heterocíclico (**C7**) en 18.8, 18.4 y 18.4 ppm y posteriormente el del radical etoxilo (**C8**) a 14.2, 14.1 y 14.2 ppm.

En cuanto a los Espectros 121, 126 y 131 de los compuestos **12 a-c**, Tabla 49, nuevamente se presenta la ausencia de la señal del aldehído y se observa la señal de los carbonilos, en

primer lugar se ubica la del anillo heterocíclico **C2** en 175.2, 170.1 y 172.2 ppm y posteriormente la del anillo fusionado a la dihidropiridinona **C7** a 173.1, 170.1 y 170.2 ppm, de forma respectiva, los carbonos de la región aromática se desplazan, para **12a**, a 131.0, 127.7, 126.4 y 125.5 para **C11**, **C13**, **C16** y **C14-C15**; para **12b** se tiene a **C11** en 142.7 ppm, en 128.7 ppm a **C12** y **C14** y a **C15-C16** en 126.7 ppm, para el derivado **12c**, se observa a **C11**, **C15**, **C13**, **C16** y **C12** desplazados a 142.7, 128.6, 127.5, 126.6 y 125.6 ppm, señales que presentan cambios en el desplazamiento químico con respecto a los sustratos debido posiblemente al cambio de ambiente químico de la nueva molécula.⁹⁹ Es adecuado mencionar que la señal *ipso* al boro **C12**, **C13** y **C14** no se observa en ninguno de los tres casos, debido al efecto cuadrupolar que ejerce el átomo de boro, es decir, se da una rápida relajación en la señal y ésta se muestra como una señal amplia y pequeña la cual se puede perder con la línea base del ruido;⁹⁹ también cerca de esa región se puede ubicar a **C6** con un desplazamiento de 146.7, 154.9 y 154.9 ppm y en 114.3, 113.3 y 113.3 ppm a **C5**, a campo alto se puede observar al carbono **C3** a 43.1, 36.5 y 36.5 ppm, al carbono **C4**, que es donde se ubica el anillo aromático, en 36.4, 33.5 y 33.4 ppm y finalmente, los carbonos que pertenecen al anillo fusionado a la dihidropiridinona, se ubican a 36.4 (**C8**), 33.1 (**C10**) y 20.7 ppm (**C9**) para el derivado **12a**; en 29.0, 26.5 y 21.0 ppm para **C8**, **C10** y **C9**, para la molécula **12b**; por último para **12c** se tiene a **C8**, **C10** y **C9** a 30.8, 26.5 y 21.0 ppm, de forma correspondiente. Asimismo, es importante comentar que las señales pertenecientes al anillo de dihidropiridinona y sus sustituyentes se corroboraron con los datos de la literatura.^{75,76}

RMN ¹¹B: los datos espectroscópicos de las moléculas **6-8 a-c** se compilan en la Tabla 50.

Tabla 50. Datos de RMN ¹¹B de las respectivas DHPD's-B **10-12 a-c**

Compuesto	δ (ppm)	Compuesto	δ (ppm)	Compuesto	δ (ppm)
10a	5.66*	11a	-6.56*	12a	5.54*
10b	35.06 -5.54*	11b	29.26 -6.24*	12b	30.22 -10.01*
10c	31.90	11c	31.67 -9.16*	12c	-5.56*

*átomo de boro tetravalente

Con relación a las correspondientes DHPD's-B, se presentan para **10 b-c**, Espectros 97 y 102, Tabla 50, las señales de boro trivalente a 35.06 y 31.90 ppm; para **10 a-b**, Espectros 92 y 97, Tabla 50, se muestran señales de boro tetravalente con un desplazamiento de 5.66 y a -5.54 ppm.

Para las moléculas **11 b-c**, Espectros 112 y 117, Tabla 50, se tienen señales para boro trivalentes a 29.26 y 31.67 ppm, y además se observan señales de boro tetravalente a -6.56 (**11a**), Espectro 107, -6.24 (**11b**) y -9.16 (**11c**) ppm.

Finalmente para **12 a-c**, Espectros 122, 127 y 132, Tabla 50, se ubican las señales con un desplazamiento de 5.54, -10.01 y -5.56 ppm, todas de boro tetravalente y solo **12b** muestra una señal de boro trivalente a 30.22 ppm; al respecto y de manera análoga a lo mostrado en el Esquema 39 en la página 72 para las DHP's-B, se presenta a una interacción ácido-base, generando, relativamente, un fuerte enlace boro-heteroátomo^{14,15} o una interacción intermolecular entre un oxígeno del grupo borónico y el orbital vacío del átomo de boro de otra molécula o mediante la interacción entre el nitrógeno del anillo de dihidropiridinona y el orbital vacío del átomo de boro.¹⁰²

IR: en la Tabla 51, se presentan los datos de espectrofotometría de infrarrojo de los productos **10-12 a-c**.

Tabla 51. Datos de IR de las respectivas DHPD's-B **10-12 a-c**

Compuesto	Banda asignada (ν , cm^{-1})
10a	3424(m, OH), 1663(m, C=O), 1555(f, C=C), 1409(f, B-O), 1024 (m, B-C)
10b	3383(f, OH), 1701(f, C=O), 1565(f, C=C), 1374(f, B-O), 1023(f, B-C)
10c	3382(f, OH), 1698(f, C=O), 1612(f, C=C), 1371(f, B-O), 1017 (f, B-C)
11a	3380(f, OH), 1704(f, C=O), 1571(f, C=C), 1396(f, B-O), 1022(f, B-C)
11b	3350(f, OH), 1699(f, C=O), 1629(f, C=C), 1371(f, B-O), 1022(f, B-C)
11c	3357(f, OH), 1694(f, C=O), 1613(f, C=C), 1370(f, B-O), 1018(f, B-C)
12a	3405(m, OH), 1665(m, C=O), 1568(f, C=C), 1395(f, B-O), 1026(f, B-C)
12b	3366(m, OH), 1705(m, C=O), 1604(f, C=C), 1376(f, B-O), 1019(f, B-C)
12c	3353(f, OH), 1702(m, C=O), 1609(f, C=C), 1376(f, B-O), 1016(f, B-C)

f = fuerte; m = media; db = débil

En los Espectros de los compuestos **10 a-c**, Espectros 93, 98 y 103, Tabla 51, se presentan las vibraciones del enlace **OH** a 3424, 3383 y 3382 cm^{-1} , el cual está unido al átomo de boro, siendo éstas de mediana intensidad para **10a** y fuerte para **10 b-c**, las del enlace **C=O** del radical carbometoxilo se observan en 1663, 1701 y 1698 cm^{-1} , con mediana intensidad para **10a** y fuerte para **10 b-c**, las bandas asignadas al enlace **C=C** se ubican a 1555, 1565 y 1612 cm^{-1} con una intensidad fuerte en los tres casos; en relación a la asignación de los enlaces **B-O**, éstas se localizan a 1409, 1374 y 1371 cm^{-1} todas bandas de fuerte intensidad y para el enlace **B-C**, éstas se encuentran ubicadas a 1024, 1023 y 1017 cm^{-1} , siendo de intensidad media para **10a** y bandas de fuerte intensidad para **10 b-c**.

Para **11 a-c**, Espectros 108, 113, 118 y Tabla 51, las bandas del enlace **OH** presentan una fuerte intensidad y se ubican a 3380, 3350 y 3357 cm^{-1} ; asimismo, con una intensidad fuerte se tienen las del enlace **C=O** en 1704, 1699 y 1694 cm^{-1} , de manera análoga se observan las bandas de las vibraciones **C=C** a 1571, 1629 y 1613 cm^{-1} , en cuanto al enlace **B-O** éstas se ubican a 1396, 1371 y 1370 cm^{-1} y, finalmente, se observa en 1022, 1022 y 1018 cm^{-1} las bandas del enlace **B-C**, todas de intensidad fuerte.

Finalmente para **12 a-c**, Espectros 123, 128 y 133, Tabla 51, se presentan con una intensidad media a 3405 y 3366 cm^{-1} , las vibraciones del enlace **OH** para **12 a-b** y para **12c** se tiene con una fuerte intensidad en 3353 cm^{-1} ; a 1665, 1705 y 1702 cm^{-1} se observan las del enlace **C=O**, bandas de intensidad media, las bandas del enlace **C=C** se aprecian en 1568, 1604 y 1609 cm^{-1} , bandas de fuerte intensidad, las vibraciones de las bandas del enlace **B-O** se ubican a 1395, 1376 y 1376 cm^{-1} y por último se observan en 1026, 1019 y 1016 cm^{-1} las bandas del enlace **B-C**, todas de intensidad fuerte.

EMIE: a continuación se confinan los datos colectados para las DHPD's-B (**10-12 a-c**) en la Tabla 52.

Tabla 52. Datos de EMIE de las respectivas DHPD's-B **10-12 a-c**

	M⁺ <i>m/z</i> (ar %)	Pico base <i>m/z</i> (ar %) [*]	Otros fragmentos <i>m/z</i> (ar %) [*]
10a	289 n.o	104 [M-185] ⁺	275 (5) [M-14] ⁺ , 245 (28) [M-44] ⁺ , 213 (42) [M-76] ⁺ , 186 (53) [M-103] ⁺ , 131 (49) [M-158] ⁺
10b	289 n.o	186 [M-103] ⁺	245 (58) [M-44] ⁺ , 213 (79) [M-76] ⁺ , 131 (47) [M-158] ⁺
10c	289 n.o	186 [M-103] ⁺	245 (76) [M-44] ⁺ , 213 (74) [M-76] ⁺ , 131 (64) [M-158] ⁺ , 104 (46) [M-185] ⁺
11a	303 n.o	186 [M-117] ⁺	259 (60) [M-44] ⁺ , 213 (87) [M-90] ⁺ , 131 (47) [M-172] ⁺
11b	303 n.o	69 [M-234] ⁺	228 (4) [M-75] ⁺ , 213 (9) [M-90] ⁺ , 185 (11) [M-118] ⁺
11c	303 n.o	69 [M-234] ⁺	213 (9) [M-90] ⁺ , 185 (10) [M-118] ⁺
12a	285 n.o	69 [M-216] ⁺	256 (10) [M-29] ⁺ , 213 (8) [M-72] ⁺ , 185 (9) [M-100] ⁺ , 149 (26) [M-136] ⁺
12b	285 n.o	83 [M-202] ⁺	256 (6) [M-29] ⁺ , 213 (5) [M-72] ⁺ , 185 (6) [M-100] ⁺ , 149 (22) [M-136] ⁺
12c	285 n.o	18 [H ₂ O] ⁺	284 (4) [M-1] ⁺ , 256 (10) [M-29] ⁺ , 213 (7) [M-72] ⁺ , 185 (5) [M-100] ⁺

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

Al caracterizar las diferentes DHPD's-B (**10 a-c**) es apropiado indicar que no se observa el fragmento *m/z* 286 correspondiente al **M⁺**; sin embargo, como se considera que el espectro de masas no solamente está constituido del pico perteneciente al ion molecular, por lo tanto se deben de considerar los fragmentos restantes.

Entonces es posible apreciar para **10a**, Espectro 94, Tabla 52, el ion *m/z* 275(5)[M-14]⁺ para el cual se sugiere la pérdida de 14 Da del radical metoxilo vía un rearrreglo de McLafferty generando el ácido correspondiente,¹⁰³ el pico *m/z* 245(28)[M-44]⁺ generado a partir de la eliminación del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno al anillo aromático, el fragmento *m/z* 213(42)[M-76]⁺ donde se propone la formación de la cetena mediante un proceso que involucra un intermediario de seis miembros con la eliminación

de metanol,¹⁰³ también es posible observar la relación m/z 186(53)[M-103]⁺ que corresponde a la pérdida del grupo borónico con transposición de un hidrógeno y la eliminación del grupo éster, así como también el ion m/z 131(49)[M-158]^{+•} que corresponde a la formación de una arilcetena mediante el rompimiento del enlace CO-NH con retención de la carga sobre el grupo carbonilo y con una transposición de hidrógeno con un cambio del sitio del radical y rompimiento del enlace **C4-C5**,¹⁰⁷ la relación m/z 104(100)[M-185]⁺ que corresponde a un arilvinilo. Con respecto a **10b**, Espectro 99, Tabla 52, se observa el pico m/z 245(58)[M-44]^{+•} en donde se plantea la eliminación del grupo borónico con una transposición de hidrógeno, también se tiene el fragmento m/z 213(42)[M-76]^{+•} que mediante un intermediario de seis miembros con la eliminación de metanol, se propone la formación de la cetena,¹⁰³ además se aprecia el ion m/z 186(100)[M-103]⁺ generado a partir de la pérdida del radical carbometoxilo y del grupo borónico con transposición de un hidrógeno y el pico m/z 131(47)[M-158]^{+•} que corresponde a la formación de una arilcetena mediante el rompimiento del enlace CO-NH con retención de la carga sobre el grupo carbonilo y con una transposición de hidrógeno con un cambio del sitio del radical y rompimiento del enlace **C4-C5**;¹⁰⁷ en relación al compuesto **10c**, Espectro 104, Tabla 52, es posible proponer los siguientes fragmentos: mediante la eliminación del grupo B(OH)₂ con la subsecuente transposición de un hidrógeno se genera la relación m/z 245(76)[M-44]^{+•}, con la pérdida del grupo borónico y transposición de un hidrógeno hacia el anillo aromático y eliminación de metanol¹⁰³ se obtiene la cetena m/z 213(74)[M-76]^{+•}, mediante la pérdida del radical carbometoxilo y del grupo B(OH)₂ con transposición de un hidrógeno al anillo aromático se aprecia la relación m/z 186(100)[M-103]⁺ y por último, se observa que mediante el rompimiento del enlace CO-NH se obtiene la arilcetena¹⁰⁷ m/z 131(47)[M-172]^{+•}.

Con respecto a **11 a-c**, es adecuado comentar que no se observa el ion m/z 303 correspondiente al **M^{+•}**; sin embargo, para el compuesto **11a**, Espectro 109, Tabla 52, se tiene el pico m/z 259(60)[M-44]^{+•} sugerido por la pérdida del grupo B(OH)₂ con la transposición de un hidrógeno hacia el anillo aromático; también se observa el fragmento m/z 213(87)[M-90]^{+•} que corresponde a la formación de la cetena,¹⁰³ el ion m/z 186(100)[M-117]⁺ generado por eliminación del grupo borónico con transposición de un

hidrógeno y la pérdida del radical carboxilo y finalmente el pico m/z 131(47)[M-117]⁺ que corresponde a la arilcetena;¹⁰⁷ en cuanto al derivado **11b**, Espectro 114, Tabla 52, se aprecia mediante la formación del ácido por pérdida de etileno (28 Da) del radical etoxilo y la formación de otra insaturación en el anillo de dihidropiridinona al fragmento m/z 228(4)[M-75]⁺, el ion m/z 213(9)[M-90]⁺ que corresponde a la cetena,¹⁰³ el pico m/z 185(11)[M-118]⁺ que se origina por la pérdida del grupo borónico y del grupo éster; por último, el fragmento m/z 69(100)[M-234]⁺ el cual se propone genere una lactama proveniente del anillo de dihidropiridinona; lo que corresponde a la molécula **11c**, Espectro 119, Tabla 52, se proponen los fragmentos m/z 213(9)[M-90]⁺ que da lugar a la cetena por medio de un intermediario de seis miembros con eliminación de etanol,¹⁰³ la relación m/z 185(10)[M-118]⁺ propuesto para la pérdida del grupo B(OH)₂ y del grupo éster y finalmente el ion m/z 69(100)[M-234]⁺ el cual se propone genere una lactama proveniente del anillo de dihidropiridinona.

En relación a los derivados **12 a-c** es importante comentar que no es posible apreciar el pico correspondiente al **M**⁺ de relación m/z 285; por lo que es apropiado resaltar que para **12a**, Espectro 124, Tabla 52, se propone la formación de una cetena m/z 256(10)[M-29]⁺, en acuerdo con la literatura,¹⁰³ mediante la eliminación de etileno por un intermediario de seis miembros y del hidrógeno ubicado en la posición 4 que es donde se encuentra el arilo, también se observa al fragmento m/z 213(8)[M-72]⁺ que es generado a partir de la eliminación del grupo borónico con transposición de un hidrógeno y la formación de la cetena; también, mediante la pérdida del grupo B(OH)₂ y el radical CH₂CH₂C=O del anillo fusionado a la dihidropiridinona con transposición de un hidrógeno se propone el ion m/z 185(9)[M-100]⁺, el pico m/z 149(26)[M-26]⁺ se plantea para la pérdida de un CH₂ del anillo fusionado al heterociclo, así como el arilo con el sustituyente y el hidrógeno de la posición 4 del heterociclo para dar lugar a una tetrahidropiridina y, por último, la formación de una lactama proveniente del anillo de dihidropiridinona con relación m/z 69(100)[M-216]⁺; para el derivado **12b**, Espectro 129, Tabla 52, primeramente se puede proponer la formación de la cetena¹⁰³ m/z 256(6)[M-29]⁺, asimismo, mediante esta formación y la eliminación del grupo borónico con transposición de un hidrógeno se puede generar al

fragmento m/z 213(5)[M-72]⁺, además se puede plantear la formación del ion m/z 185(6)[M-100]⁺ por pérdida del grupo B(OH)₂ y el radical CH₂CH₂C=O del anillo fusionado a la dihidropiridinona con transposición de un hidrógeno, el pico m/z 149(22)[M-26]⁺ formado la pérdida de un CH₂ del anillo fusionado al heterociclo, así como el arilo con el sustituyente y el hidrógeno de la posición 4 del heterociclo para dar lugar a una tetrahidropiridina y la relación m/z 83(100)[M-202]⁺ propuesto para la formación de un pirrol generado a partir del anillo heterocíclico; finalmente para el compuesto **12c**, Espectro 134, Tabla 52, se presenta el fragmento 284(4)[M-1]⁺, también se plantea la relación m/z 256(10)[M-29]⁺ para formación de la cetena,¹⁰³ así como el ion m/z 213(7)[M-72]⁺ propuesto a partir de la generación de la cetena y la eliminación del grupo borónico con transposición de un hidrógeno, también se aprecia al pico m/z 185(5)[M-100]⁺ por pérdida del grupo B(OH)₂ y el radical CH₂CH₂C=O del anillo fusionado a la dihidropiridinona con transposición de un hidrógeno y, por último, se observa el pico m/z 18(100)[H₂O]⁺.

Es importante comentar que no fue posible obtener mediante la técnica blanda FAB⁺ el ion molecular así como un probable artefacto, esto al emplear las matrices disponibles de glicerol, tioglicerol, *o*-nitrofenilcetiléter (onpoe) y alcohol *m*-nitrobencílico (NBA), todas ellas con un sitio o átomo con carácter básico que pudiera unirse al átomo de boro. Sin embargo, con los datos espectroscópicos restantes se consideró tener evidencia suficiente para la elucidación de las moléculas objetivo.

❖ En el contexto de la química verde

Con este trabajo se busca contribuir al acervo de la química verde, la cual ha sido ampliamente reconocida y aceptada como un nuevo medio para un desarrollo sostenible, es importante señalar que, con la aplicación en mayor o menor grado de los doce principios de la química verde, se contribuye a la reducción de los productos contaminantes generados durante las reacciones químicas, así como para reemplazar reactivos que dañan al medio ambiente. Asimismo, debe tenerse en cuenta, que el objetivo real no es la aplicación total de los principios (**situación ideal**), sino la del mayor número de éstos (**mayor acercamiento verde**), de esta forma se encontró que se abarcaron los siguientes principios:

2.- Economía atómica: la evaluación clásica de la efectividad y eficiencia de una síntesis es el rendimiento, el cual ignora totalmente el uso o generación de algún producto no deseado que es una parte intrínseca de la síntesis. Por otro lado, la economía atómica es una evaluación en donde uno mira que todos los reactantes se incorporen dentro del producto final; el cálculo de este porcentaje se hizo con base en la siguiente relación:¹¹

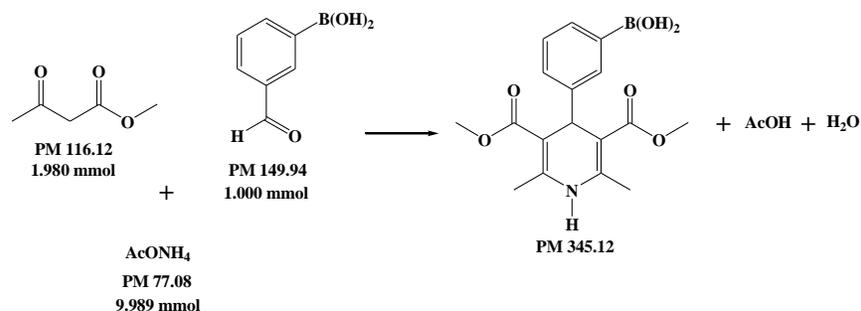
$$\% \text{ Economía atómica} = 100 \times \frac{\text{Masa molecular del producto deseado}}{\text{Masa molecular de todos los reactantes}}$$

De acuerdo a la ecuación anterior, en la Tabla 53, se muestra la economía atómica de las DHP's-B, de las DHPM's y de las DHPD's generadas.

Tabla 53. Economía atómica de las DHP's-B, de las DHPD's y de las DHPM's

Compuestos		Economía atómica (%)
DHP's-B	6 a-c	30.01
	7 a-c	31.61
	8 a-c	29.56
DHPM's-B	9 a-c	33.25
DHPD's	10 a-c	24.28
	11 a-c	25.25
	12 a-c	24.15

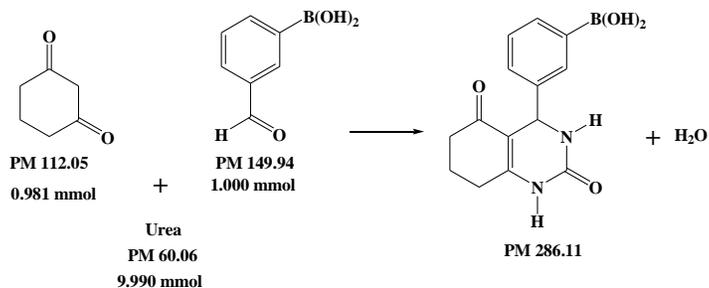
Se puede observar que la economía atómica que presentan las DHP's-B obtenidas es baja, ya que se lleva a cabo un proceso de condensación y, en acuerdo con Anastas y Warner,⁸² este tipo de reacciones siempre producen subproductos. En el Esquema 40 se puede apreciar la relación estequiométrica empleada para generar los compuestos objetivos; aquí, se muestra la obtención de uno solo de los compuestos a manera de ejemplo.



Esquema 40. Estequiometría empleada para generar las DHP's-B

Es adecuado resaltar que la economía atómica aumentaría de forma significativa, alrededor del 75 %, si se emplearán cantidades equimolares; no obstante, el rendimiento disminuiría drásticamente, alrededor del 10 % en todos los casos. Es apropiado comentar que el subproducto ácido acético puede ser parcialmente diluido por la formación de agua que se genera en la reacción.

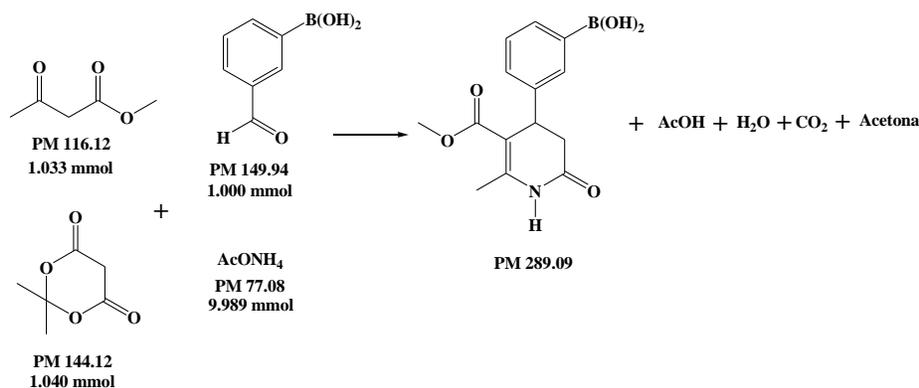
En el Esquema 41 se puede observar la relación estequiométrica empleada para generar las DHPM's-B; aquí se muestra la obtención de uno solo de los compuestos a manera de ejemplo.



Esquema 41. Estequiometría empleada para generar las DHPM's-B

Aquí la economía atómica puede aumentar de forma significativa, alrededor del 89 %, si se emplearán cantidades equimolares; sin embargo, el rendimiento disminuiría drásticamente, alrededor del 11 %. Además, aquí es importante resaltar que el principal subproducto generado en la reacción es agua, el cual es considerado como un disolvente verde por excelencia.

Finalmente dentro de este principio, en el Esquema 42 se puede observar la relación estequiométrica empleada para generar las DHPD's-B; aquí se muestra la obtención de uno solo de los compuestos a manera de ejemplo.



Esquema 42. Estequiometria empleada para generar las DHPD's-B

En relación a la economía atómica de las DHPD's-B ésta aumentaría hasta un 60 %, si se emplearán cantidades equimolares; sin embargo, el rendimiento disminuiría notablemente, alrededor del 25 %. Además, aquí es importante resaltar que los principales subproductos generados en la reacción son agua, acetona, ácido acético y dióxido de carbono, que no son considerados por la TRI-EPA (Toxics Release Inventory) del 2012 como materiales tóxicos emitidos al medio ambiente,¹⁰⁸ con respecto al CO₂ es apropiado comentar que es un gas que forma parte de ciclo biogeoquímico del carbono, y como tal, la naturaleza siempre lo ha reabsorbido a través de los sistemas océano-pedósfera-atmósfera en que habitamos los seres vivos, manteniendo un equilibrio natural; el problema es que su liberación a la atmósfera por acciones antropocéntricas ha excedido dicha capacidad, razón por la cual se requiere el control de dichas emisiones. En el contexto verde, las concentraciones de CO₂ liberadas son en microescala.¹⁴

3.- Síntesis químicas menos peligrosas: el desarrollo de la industria química ha traído como consecuencia la acumulación de residuos y productos de desecho que afectan al ser humano y deterioran el ambiente, es por ello que el diseño de productos y procesos químicos involucra analizar una estructura química para identificar qué parte de la molécula nos da la propiedad que se desea en el fármaco para su posterior uso y qué parte de la

molécula es responsable de la toxicidad y otros peligros; al respecto, un peligro está definido como una situación que puede llevar a un daño, mientras que el riesgo es la probabilidad de que el daño ocurra, así, el peligro puede ser causado por la exposición a un químico, Fórmula 1.¹⁰⁹

$$\text{Riesgo} = f[\text{peligro, exposición}]$$

Fórmula 1. Determinación del factor riesgo.

En este apartado se tiene, en primera instancia, el empleo de una reacción multicomponentes, un procedimiento simple el cual requiere un menor tiempo de exposición (en una sola ocasión) ante los diferentes químicos usados, se busca la máxima incorporación de éstos al producto final, diferencia que es notable si se compara con una reacción lineal convencional o llevada en etapas, en donde la exposición frente a los químicos se hace en varias ocasiones.

Al llevar a cabo este proceso, se emplea como disolvente etanol, el cual de acuerdo a la lista TRI de la EPA, del año 2012, no es considerado como un contaminante emitido al ambiente, además de que se emplea en la menor cantidad posible; asimismo, es apropiado comentar que en esta lista, el ácido acético generado como subproducto, tampoco es considerado como un contaminante y el daño, local o global que pueda suscitarse, por la cantidad generada es nulo ya que la cantidad es muy pequeña.^{108,110} Además, se sabe que los ácidos borónicos y sus derivados presentan un bajo perfil de toxicidad hacia los humanos, ya que este tipo de compuestos se pueden degradar fácilmente a ácido bórico, motivo por el cual son catalogados como benignos para el medio ambiente y el ser humano.¹⁶ Al hacer uso de urea como fuente de nitrógeno, en la formación de las DHPM's-B, y evitar llegar a su temperatura de descomposición, se evitó formar gases tóxicos y, asimismo, se evitó la competencia en la formación de productos de tipo Hantzsch. En la formación de las DHPD's-B el empleo del ácido de Meldrum genera acetona y CO₂ los cuales no se consideran tóxicos y el daño, local o global que pueda suscitarse, por la cantidad generada es nulo ya que la cantidad es en microescala.^{108,110}

Finalmente, la obtención de nuestros productos se llevó a cabo en un reactor de microondas o uno de infrarrojo, los cuales ofrecen la seguridad de tener el matraz de reacción aislado en la cavidad interna del reactor, lo que protege al usuario(s) que lo opera(n) o se encuentra(n) cerca en caso de una explosión o proyección de la reacción.

5.- Uso de disolventes seguros o auxiliares: una sustancia auxiliar está definida como aquella que ayuda en la manipulación de un químico o químicos, pero no es parte integral de la molécula misma, el uso de estas sustancias está diseñado para cubrir obstáculos específicos en la síntesis o producción de una molécula o producto químico.

Al respecto, el disolvente que se empleó fue EtOH (3 ó 10 mL) sumamente soluble en agua por lo que es más amigable con el ambiente, en comparación con otros disolventes empleados para llevar a cabo este tipo de síntesis (THF, tolueno o MeOH); además, y de acuerdo a la literatura, el etanol posee la mayor constante de pérdida dieléctrica (tangente δ), Fórmula 2, donde ϵ' es la constante dieléctrica y ϵ'' es la pérdida dieléctrica.⁸³

Ecuación de pérdida
de la tangente

$$\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$$

Fórmula 2. Cálculo de la constante de pérdida dieléctrica.

Esta propiedad es la responsable de transformar la energía eléctrica en calor y, por lo tanto, el etanol es el mejor disolvente, Tabla 54, para llevar a cabo reacciones empleando las microondas como fuente de activación.

Tabla 54. Constante dieléctrica (ϵ'), $\tan \delta$ y pérdida dieléctrica (ϵ'') para treinta disolventes comunes (determinados a temperatura ambiente y 2450 MHz).

Disolvente (peb °C)	Constante dieléctrica (ϵ')	Disolvente	Tan δ	Disolvente	Pérdida dieléctrica (ϵ'')
Agua (100)	80.4	Etilenglicol	1.350	Etilenglicol	49.950
Ácido fórmico (100)	58.5	Etanol	0.941	Ácido fórmico	42.237
DMSO (189)	45.0	DMSO	0.825	DMSO	37.125
DMF (153)	37.7	2-Propanol	0.799	Etanol	22.866
Acetonitrilo (82)	37.5	1-Propanol	0.757	Metanol	21.483
Etilenglicol (197)	37.0	Ácido fórmico	0.722	Nitrobenceno	20.497
Nitrometano (101)	36.0	Metanol	0.659	1-Propanol	15.216
Nitrobenceno (202)	34.8	Nitrobenceno	0.589	2-Propanol	14.622
Metanol (65)	32.6	1-Butanol	0.571	Agua	9.889
NMP (215)	32.2	Isobutanol	0.522	1-Butanol	9.764
Etanol (78)	24.3	2-Butanol	0.447	NMP	8.855
Acetona (56)	20.7	2-Metoxietanol	0.410	Isobutanol	8.248
1-Propanol (97)	20.1	<i>o</i> -Diclorobenceno	0.280	2-Butanol	7.063
MEK (80)	18.5	NMP	0.275	2-Metoxietanol	6.929
2-Propanol (82)	18.3	Ácido acético	0.174	DMF	6.070
1-Butanol (100)	17.1	DMF	0.161	<i>o</i> -Diclorobenceno	2.772
2-Metoxietanol (124)	16.9	1,2-Dicloroetano	0.127	Acetonitrilo	2.325
2-Butanol (100)	15.8	Agua	0.123	Nitrometano	2.304
Isobutanol (108)	15.8	Clorobenceno	0.101	MEK	1.462
1,2-Dicloroetano (83)	10.4	Cloroformo	0.091	1,2-Dicloroetano	1.321
<i>o</i> -Diclorobenceno (180)	9.9	MEK	0.079	Acetona	1.118
Diclorometano (40)	9.1	Nitrometano	0.064	Ácido acético	1.079
THF (66)	7.4	Acetonitrilo	0.062	Cloroformo	0.437
Ácido acético (113)	6.2	Acetato de etilo	0.059	Diclorometano	0.382
Acetato de etilo (77)	6.0	Acetona	0.054	Acetato de etilo	0.354
Cloroformo (61)	4.8	THF	0.047	THF	0.348
Clorobenceno (132)	2.6	Diclorometano	0.042	Clorobenceno	0.263
<i>o</i> -Xileno (144)	2.6	Tolueno	0.040	Tolueno	0.096
Tolueno (111)	2.4	Hexano	0.020	<i>o</i> -Xileno	0.047
Hexano (69)	1.9	<i>o</i> -Xileno	0.018	Hexano	0.038

6.- Diseño de la eficiencia energética: es sabido que la generación y consumo de energía producen el mayor efecto ambiental, de esta forma la química desarrolla un papel importante al emplear la energía en las transformaciones químicas de las sustancias; además, se ha buscado obtener energía de las diferentes fuentes naturales en una forma que sea usable para la sociedad y con ello tener un menor impacto ambiental.

Como se mencionó anteriormente se llevó a cabo la formación de estas moléculas empleando tres formas de activación (térmica, irradiaciones infrarrojas y de microondas), el consumo energético, Tabla 48, se determinó con base en la siguiente relación:

$$\text{Consumo energético} = \frac{\# W \times 1 \text{ kW} \times 1 \text{ h} \times 15 \text{ min.}}{1000 W \times 60 \text{ min.}} = \# \text{ kWh}$$

Donde #W se refiere a la cantidad de watts y #kWh en la cantidad de kilowatts empleados en la reacción. Además, para conocer el consumo energético, Tabla 55, se tomó en cuenta que la Comisión Federal de Electricidad reporta el consumo de energía eléctrica en kWh, así el gasto económico se obtuvo mediante la siguiente relación, donde \$# expresa el gasto económico en pesos:

$$\# \text{ kWh} = \frac{\$ 0.723}{1 \text{ kWh}} = \$ \#$$

Tabla 55. Consumo energético y gasto monetario para la producción de DHP's-B, DHPM's-B y DHPD's-B

Fuente de activación (W)	DHP's-B (6-8 a-c)		
	Tiempo (h)	Consumo energético (kWh)	Gasto (\$)
Térmico (171)	24	4.104	2.967
Infrarrojo (250)	12	3.000	2.169
Microondas (100)	0.25	0.025	0.018
DHPM's-B (9 a-c) y DHPD's-B (10-12 a-c)			
Térmico (171)	24	4.104	2.967
Infrarrojo (250)	12	3.000	2.169
Microondas (100)	0.33	0.033	0.024

Este es uno de los principios en los que se tiene un impacto directo al utilizar la irradiación de microondas, ya que establece que los procesos químicos deben ser diseñados para que sus requerimientos energéticos signifiquen un mínimo impacto ambiental y económico, de esta manera, al llevar a cabo el calentamiento mediante irradiación con microondas se minimiza la pérdida de energía en comparación con el calentamiento tradicional o con infrarrojo, como se puede observar en la Tabla 55, la reacción propuesta presenta el menor consumo energético, lo que equivale a un gasto de 0.018 ó 0.024 pesos; que al compararlo

con los otros dos procesos, en ellos se requiere de un mayor consumo energético lo que implica una mayor inversión económica; así, el uso de las microondas ha mostrado que es la forma de activación más eficiente ya que no requiere de tiempos prolongados de calentamiento.

Es conveniente resaltar que al emplear una potencia de 100 W se presenta la mayor transformación; dado que al emplear un menor tiempo de irradiación genera menores rendimientos del producto final y si se emplea una mayor potencia (300 W) el ácido formilfenilborónico al parecer comienza a pirolizarse.

11.- Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación: el desarrollo de procesos analíticos químicos para la química verde está basado en la premisa “*tú no puedes controlar lo que tú no puedes medir*”, por lo que las técnicas son desarrolladas en tiempo real durante todo el proceso y de esta forma poder efectuar los cambios en el mismo; al respecto, el avance de la reacción se evaluó mediante *ccf*, que para los químicos representa la forma más útil de determinar cuándo se ha completado la reacción y, asimismo, ver la cantidad de posibles subproductos que se estén formando bajo las condiciones de reacción propuestas.

12.- Químicos seguros para prevenir accidentes: la importancia de la prevención de un accidente en química y en la industria química no debe ser ignorado, de esta forma un peligro no debe ser enfocado solamente a la contaminación o la eco-toxicidad, dado que se puede potenciar un accidente inadvertidamente mientras se minimiza la generación de desperdicios en pro del ambiente, por lo que es necesario realizar un balance entre la prevención de la contaminación y la prevención de un accidente.

Al respecto, en este principio se adecua notablemente el uso del acetato de amonio, dado que si se emplea hidróxido de amonio este generaría agua como subproducto, un disolvente verde, sin embargo, genera un bajo rendimiento; por otro lado, si se emplea cloruro de amonio, este genera ácido clorhídrico como subproducto, el cual es mucho más agresivo y corrosivo que el ácido acético generado por el acetato de amonio, además que es más difícil de diluir con el agua generada en el seno de la reacción; asimismo, al emplear la urea, ésta

no se considera como un material contaminante emitido al ambiente y dado que no alcanza su temperatura de descomposición (150-160 °C) dentro de la reacción no produce gases inflamables y tóxicos como amoníaco, dióxido de carbono, cianato de amonio y biurea. En relación al ácido de Meldrum, como se mencionó anteriormente produce varios subproductos los cuales tampoco se consideran como tóxicos por las cantidades generadas, que son en microescala.^{108,110}

También y de acuerdo a la lista TRI de la EPA el etanol, a pesar de ser un disolvente flamable, es considerado verde en función de su baja toxicidad y buena degradabilidad, el acetato de etilo empleado en la *ccf* y el ácido acético, como subproducto, no son considerados como materiales tóxicos al ser emitidos al medio ambiente, ya que las cantidades están en el rango de la microescala.^{108,110} Con respecto, a los ácidos borónicos no son considerados como tóxicos, ya que estos se degradan a ácido bórico, por lo que se consideran como reactivos verdes.¹⁶

❖ **Evaluación del acercamiento del proceso a la química verde**

En muchos trabajos de investigación publicados se manifiesta presentan un buen o muy buen acercamiento verde; sin embargo, hasta ahora pocos son en los que se cuestiona qué tanta es su incidencia en los planteamientos de la química verde o en los cuales se proponga cómo evaluar ésta. Por ello, con la finalidad de contribuir a un cambio educativo que acerque a la química a la búsqueda cotidiana de la sostenibilidad, se ha implementado una propuesta para analizar de forma crítica y subjetivamente, apegados a los doce principios de la química verde, desarrollos experimentales, tanto de publicaciones en revistas indizadas, como de prácticas, ejercicios o proyectos educativos, con objeto de establecer criterios para determinar qué tan verde es un experimento o proceso.

La herramienta metodológica que se propone es mixta: cualitativa, mediante un código de color y semicuantitativa, a través del uso de la escala tipo Likert[♦] evaluaciones que son

[♦] Es una escala ordinal que permite ordenar datos en categorías, con objeto de medir una respuesta referente a niveles diferentes de conocimientos, habilidades y/o experiencias.

indicadas entre paréntesis. Así para realizar la evaluación del acercamiento del proceso a la química verde, se requiere de la elaboración del diagrama de flujo del método experimental propuesto, en el cual se incluyen los pictogramas de los reactivos y disolventes, Figura 13, también, se indica qué principio de la química verde se está evaluando mediante un análisis justificado en los doce principios, por lo que se requiere conocer con profundidad estos principios y sus implicaciones.¹⁴



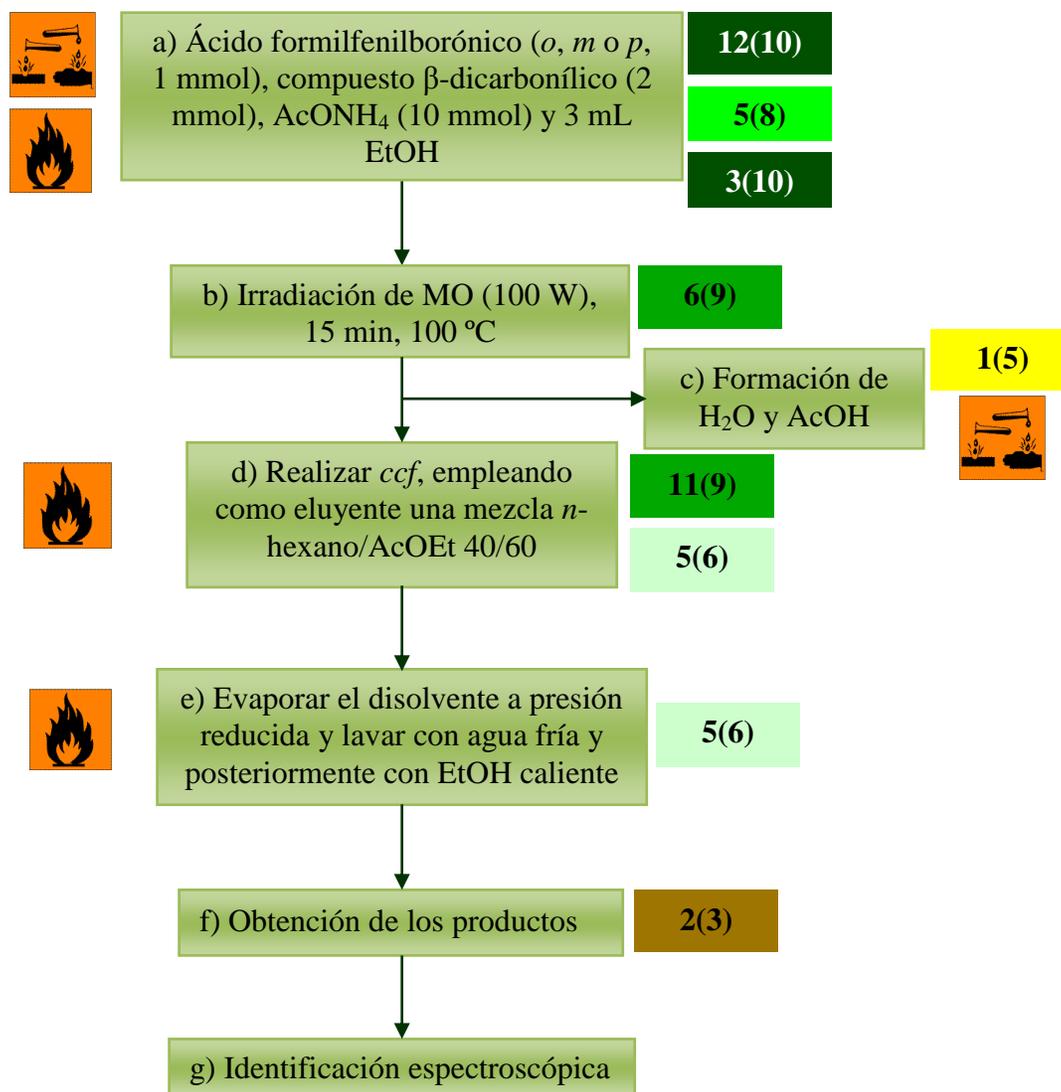
Figura 13. Pictogramas

Una vez realizado el diagrama de flujo se coloca un cuadro que contenga el principio que se abarca y mediante la escala Likert planteada determinar el grado de acercamiento verde (color-tono) de éstos, finalmente se realiza una sumatoria de las evaluaciones realizadas la cual se divide entre el total de eventos realizados obteniendo de esta forma la evaluación correspondiente para el proceso. Asimismo, se enfatiza, que en relación al protocolo de la química verde, no está estipulado un número mínimo de principios que deberían cubrirse para que un proceso, un producto químico o una reacción sean considerados como verdes.

Aquí, es apropiado comentar que la evaluación, para la presente experimentación, se determinó para los procesos en donde se involucra el uso de la irradiación de microondas como mejor ejemplo, dado que estos procesos son los que ofrecen mejores rendimientos, así como menores tiempos de reacción y, por ende, un mejor acercamiento a la filosofía de la química verde.¹⁴

- *Dihidropiridinas boradas*

Diagrama de flujo

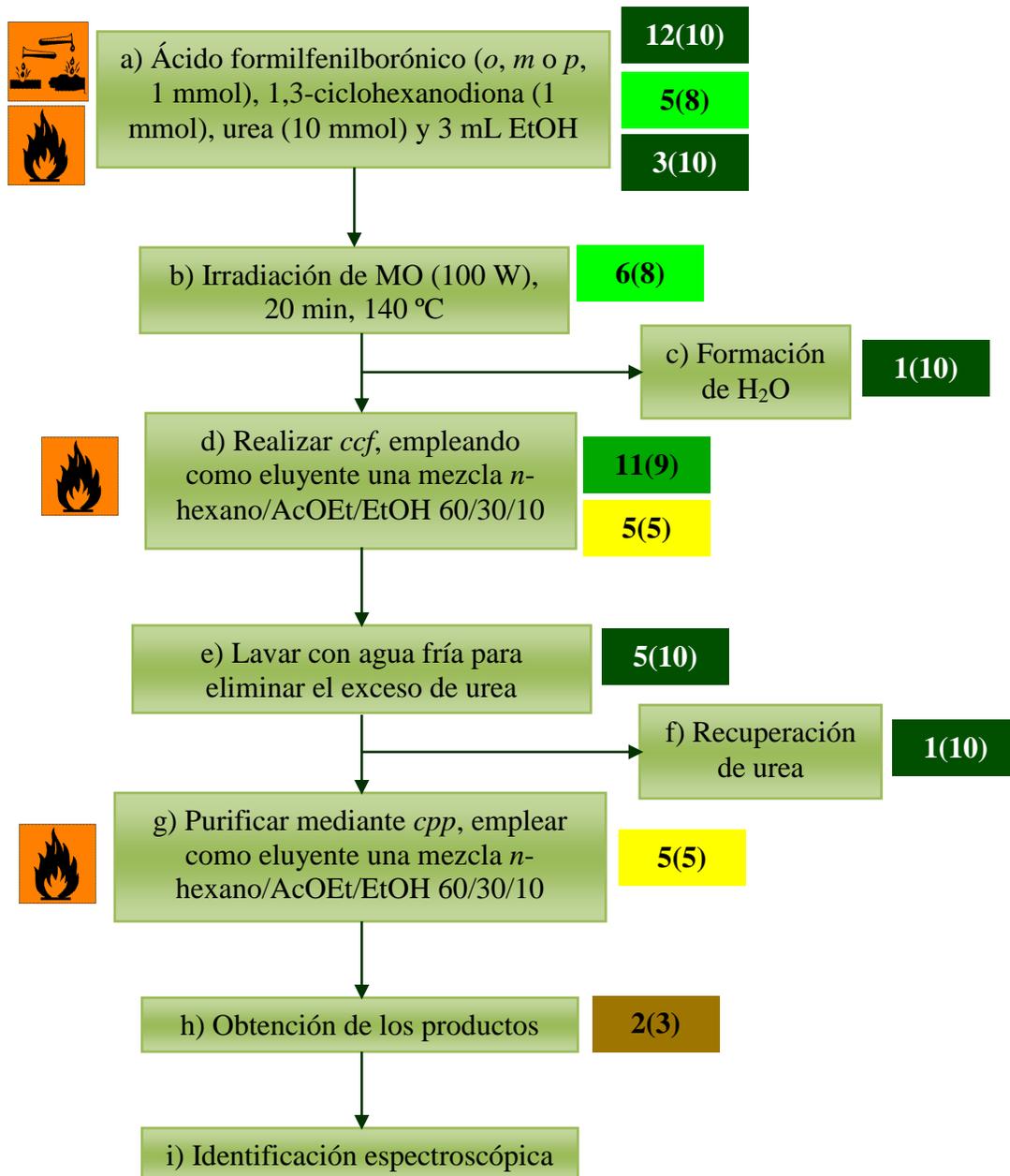


Buen acercamiento verde

Evaluación de esta etapa del proyecto

- *Dihidropirimidinonas boradas*

Diagrama de flujo

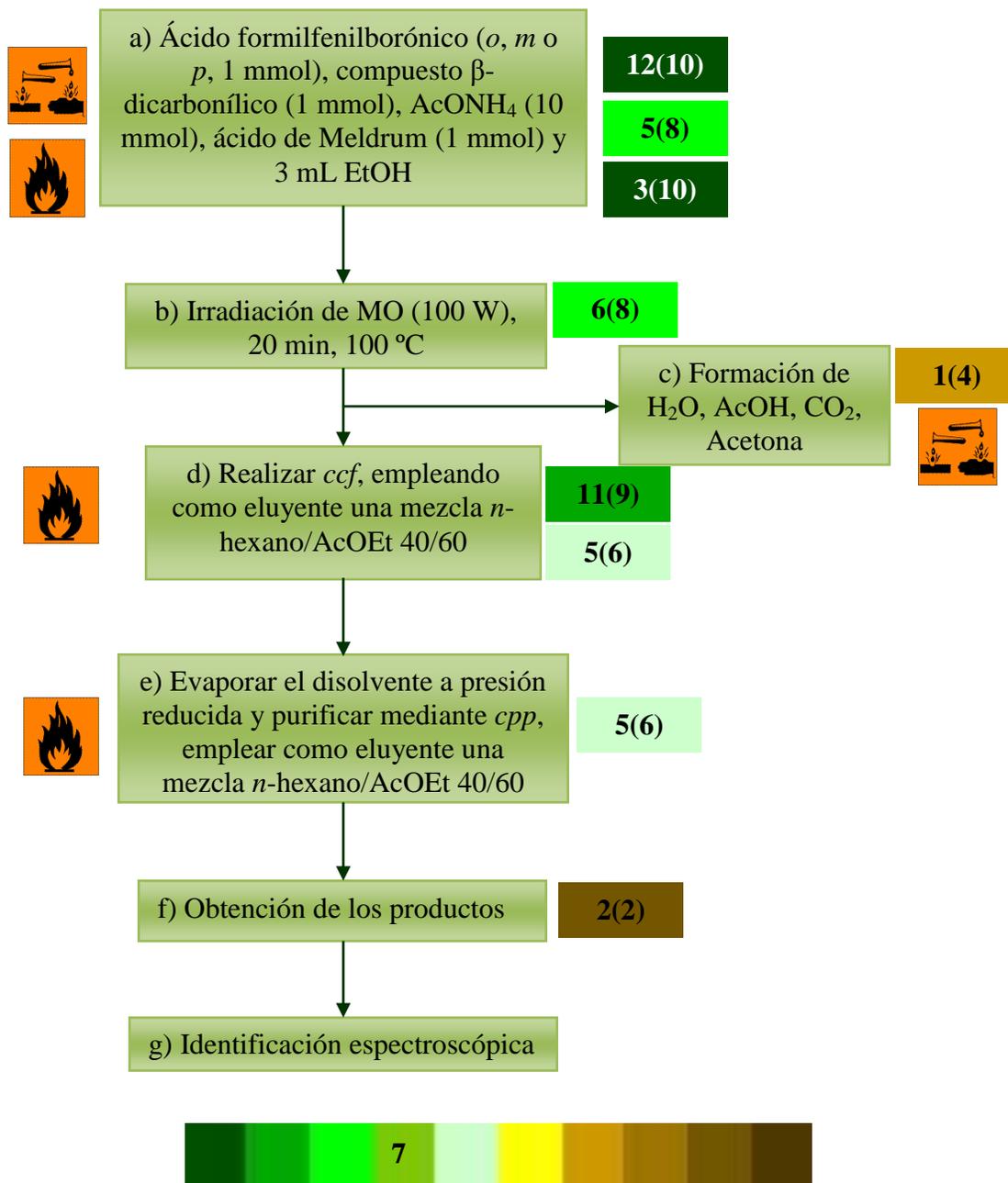


Muy buen acercamiento verde

Evaluación de esta etapa del proyecto

- *Dihidropiridinonas boradas*

Diagrama de flujo



Evaluación de esta etapa del proyecto

De esta forma la evaluación **total del proyecto** corresponde, mediante la sumatoria de las evaluaciones individuales, a un valor de **7**, el cual se describe como un **buen acercamiento verde**.

ΕΥΑΛΥΙΑΣΙΝ
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

❖ **Actividad Acaricida**

En el presente trabajo se llevó a cabo un cernimiento farmacológico de actividad acaricida sobre garrapatas del género *Rhipicephalus microplus*, esto es debido a que la infestación por estos parásitos causa pérdidas económicas severas a la producción bovina e incrementando, a la par, el costo de producción por el empleo de productos químicos y mano de obra para controlar estos ectoparásitos, Así, para disminuir la morbilidad y el desconfort que se asocia con estas infestaciones, se han llevado a cabo grandes esfuerzos para identificar nuevos agentes cidales seguros y efectivos.¹¹¹

En relación a lo mencionado anteriormente, por décadas el crecimiento de la industria en la salud de los animales ha incrementado el descubrimiento, desarrollo y ventas de fármacos antiparasitarios. Sin embargo, debido a la actual derrama económica, el desarrollo de fármacos para animales ha sido dirigido a la investigación en salud para los humanos. Ahora, es común encontrar que medicinas que no generaron el perfil biológico adecuado en humanos, sean, por simple reformulación o re-etiquetado, aplicadas en el campo de la salud animal, resultando en terapias óptimas para los animales.

De esta manera, hoy en día, existe una gran preocupación por el cuidado de los animales de granja, principalmente cuando se habla acerca de ectoparásitos que succionan sangre, como las garrapatas y, por las pérdidas económicas que con esto se genera, principalmente se ve afectada la producción de más de 1000 millones de cabezas alrededor del mundo; los efectos son diversos en donde se incluye la disminución en la producción de leche, parálisis, pérdida de sangre, abscesos por la mordedura y transmisión de patógenos (de varios tipos) que lleva la garrapata, pérdida de la punta de la cola, debilidad y descomposición de las patas, caída de los pezones, babesiosis, la enfermedad de Lyme (fatiga crónica), la fiebre de las montañas rocosas, tanto en los animales como en los humanos y ataques secundarios de otros parásitos.¹¹²⁻¹¹⁵

Por otro lado, los dos principales requerimientos para que una población de garrapatas sea viable son: un ambiente disponible para la sobrevivencia en las diferentes etapas de su ciclo de vida, de larva a adulto, Figura 14, y la presencia de un huésped en cantidad suficiente.¹¹⁶

La temperatura determina la velocidad del desarrollo de los invertebrados, la reproducción y la mortalidad (puede presentarse una disminución en la muerte de los huevos por desecación); así, un decremento en la temperatura puede propiciar que la población de garrapatas incremente, especialmente en áreas donde éstas están limitadas por las altas temperaturas.¹¹⁷ Cabe resaltar que las garrapatas pueden exhibir un estilo de vida dual, en el que pueden constantemente alternar entre cubrirse en espacios protegidos o escalar la vegetación donde se encuentran en su búsqueda por conseguir un huésped disponible.¹¹⁸

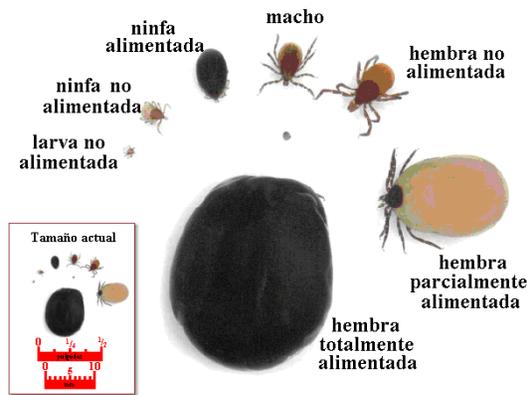


Figura 14. Ciclo de vida de las garrapatas en un hospedero

Las garrapatas se pueden dividir en dos familias, Figura 15: las *Ixodidae* o garrapatas duras y las *Argasidae* o garrapatas suaves. Las Argasidae tienen una cutícula suave y parecida a la piel, escasez de rabo y su parte bucal es subterminal y está localizada en el costado lateral inferior. Estas garrapatas se alimentan rápidamente (en cuestión de horas) y dejan el huésped cuando se han alimentado. En relación a las Ixodidae, éstas se distinguen por tener una placa dura en su superficie dorsal y su parte bucal es terminal, para alimentarse, ellas secretan un cemento que endurece y la garrapata queda unida al hospedero, la alimentación total puede tomar unos seis días antes de que la garrapata deje al huésped.¹¹⁹



(a)

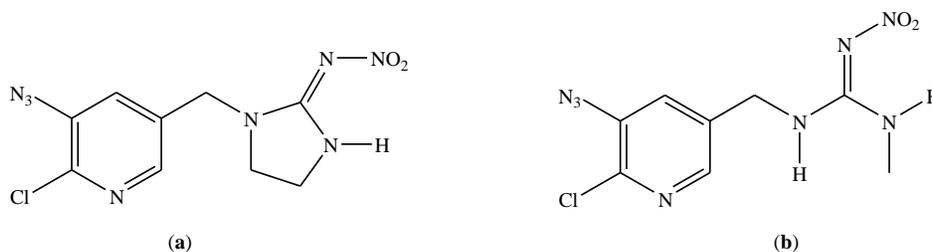


(b)

Figura 15. Garrapatas Ixodidae (a) y Argasidae (b)

A continuación, de manera descriptiva, se presentan algunos casos tomados de la literatura primaria, en donde se muestran algunos compuestos con actividad acaricida.

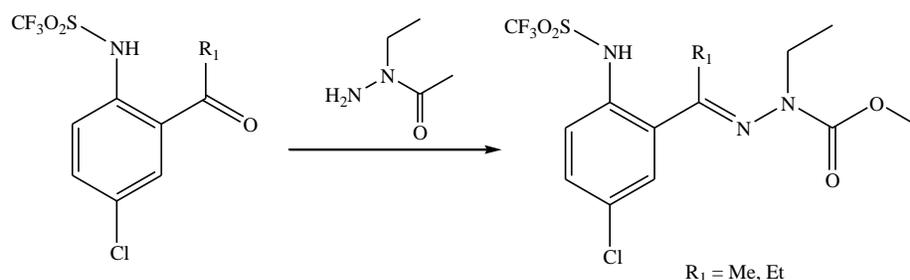
Un ejemplo adecuado es la obtención del 1-(5-azido-6-cloropiridin-3-ilmetil)-2-nitroimidazolidina (**a**) y su análogo acíclico *N*-(5-azido-6-cloropiridin-3-ilmetil)-*N'*-metil-*N''*-nitroguanidina (**b**) para actuar como candidatos de fotoafinidad en los receptores nicotínicos acetilcolina en los insectos, Esquema 43.¹²⁰



Esquema 43. Posibles receptores nicotínicos de la acetilcolina

Un caso interesante es el que reportó Iori, donde describe que el aceite de *Melaleuca alternifolia* (aceite del árbol de té) presenta efecto acaricida en las ninfas de *Ixodes ricinus*, algunos de los componentes de este aceite son: mirceno, α -pineno, α -tuyeno, *p*-cimeno, limoneno, γ -terpineno, entre otros.¹²¹

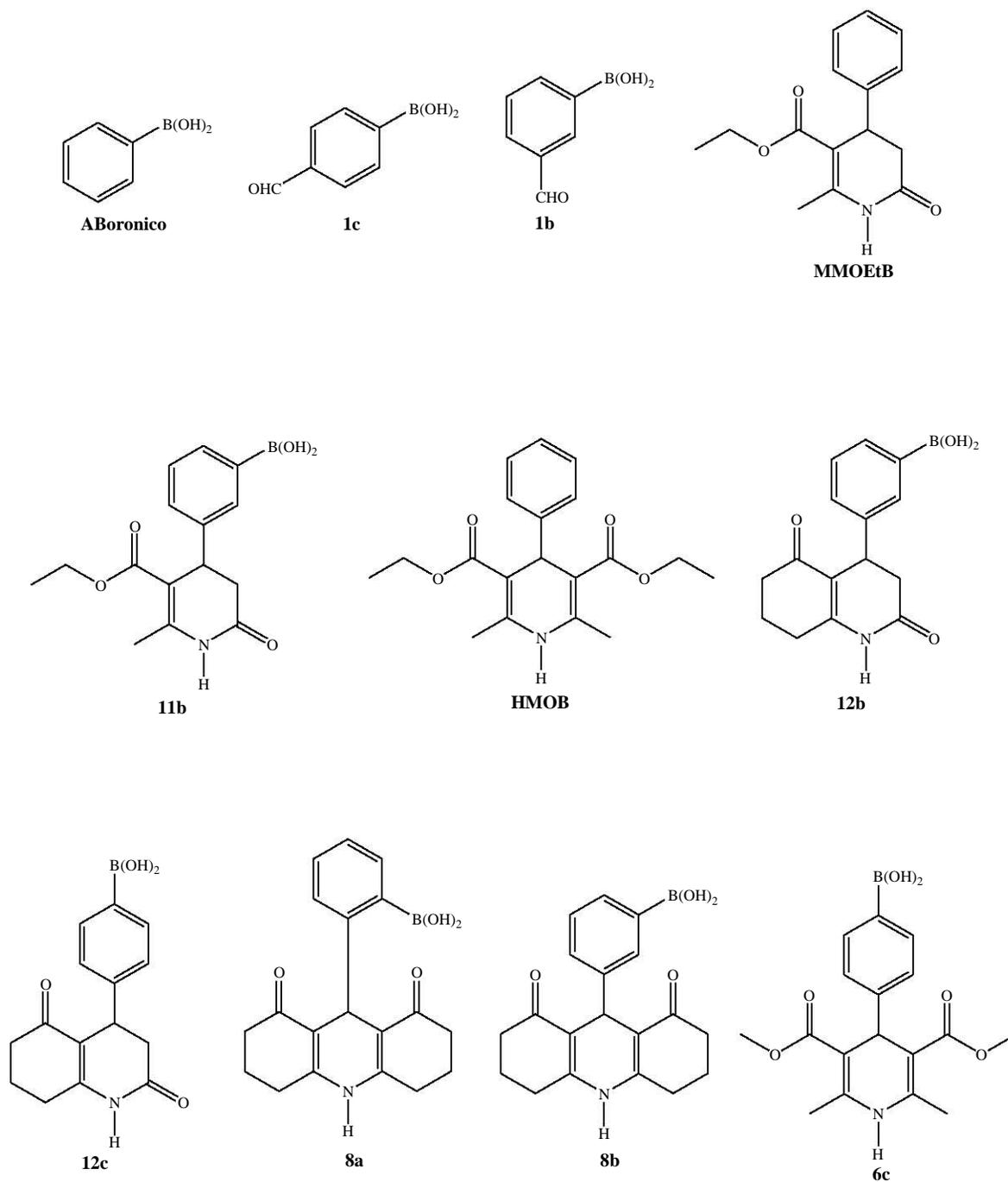
También, Ali, en el 2010, informa acerca de la producción de diversas hidrazonotrifluorometansulfoanilidas (hidrazoTFMS), 42 ejemplos, moléculas que muestran una interesante actividad insecticida y acaricida *in vitro*, siendo los dos más eficaces los mostrados en el Esquema 44.¹²²



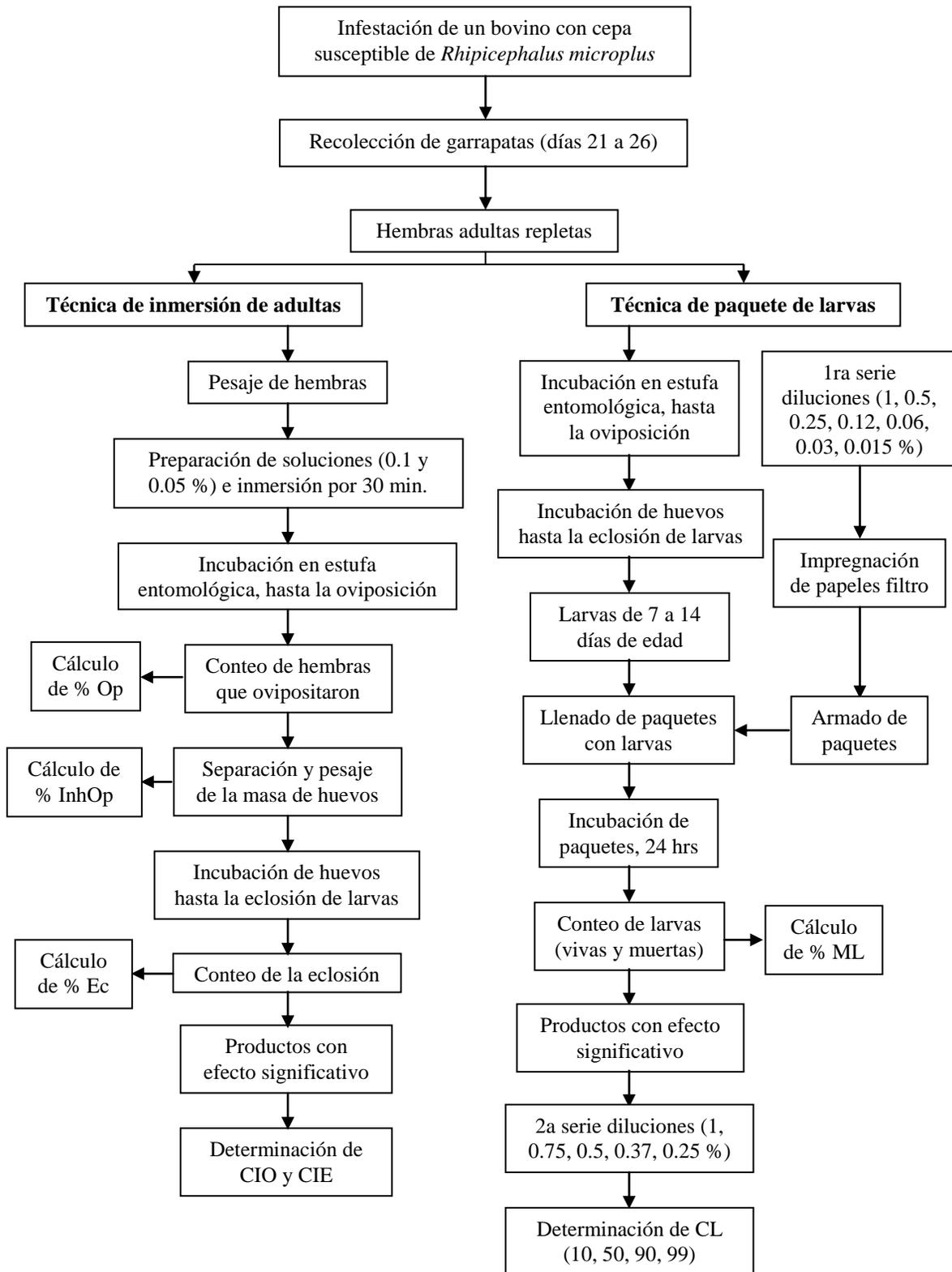
Esquema 44. Síntesis de hidrazoTFMS

Por lo anterior, se consideró importante llevar a cabo la evaluación de algunos compuestos, seleccionados aleatoriamente, algunos con un residuo de ácido fenilborónico ya que se ha reportado que el ácido bórico y sus derivados han mostrado tener una acción eficaz para el control de algunos artrópodos como cucarachas, hormigas, mosquitos, entre otros.¹²³

Para llevar a cabo la evaluación de efecto acaricida, en este trabajo se empleó una cepa susceptible a amidinas, piretroides y organofosforados (*Rhipicephalus microplus*), la cual fue donada por el Centro Nacional de Parasitología (CENAPA) del SENASICA; se emplearon becerros de la raza Holstein con un peso aproximado de 250 kg, mismos que se colocaron en un infestadero cuyo diseño limita parcialmente el movimiento, evita el lamido y otras conductas del animal para eliminar las garrapatas de su cuerpo. Se evaluaron once compuestos, Esquema 45, *in vitro* mediante las técnicas de inmersión de adultas y paquete de larvas de acuerdo a lo descrito en el Esquema 46. Los datos de porcentaje de oviposición, porcentaje de inhibición de la oviposición, el porcentaje de eclosión y el porcentaje de mortalidad se analizaron por ANOVA una vía con un nivel de confianza del 95 % con el software Grand Pad Prism 5.4; asimismo, mediante la metodología Probit usando el software Polo-Plus¹²⁴ se determinaron las concentraciones letales (CL₁₀, CL₅₀, CL₉₀ y CL₉₉) del producto más eficaz.

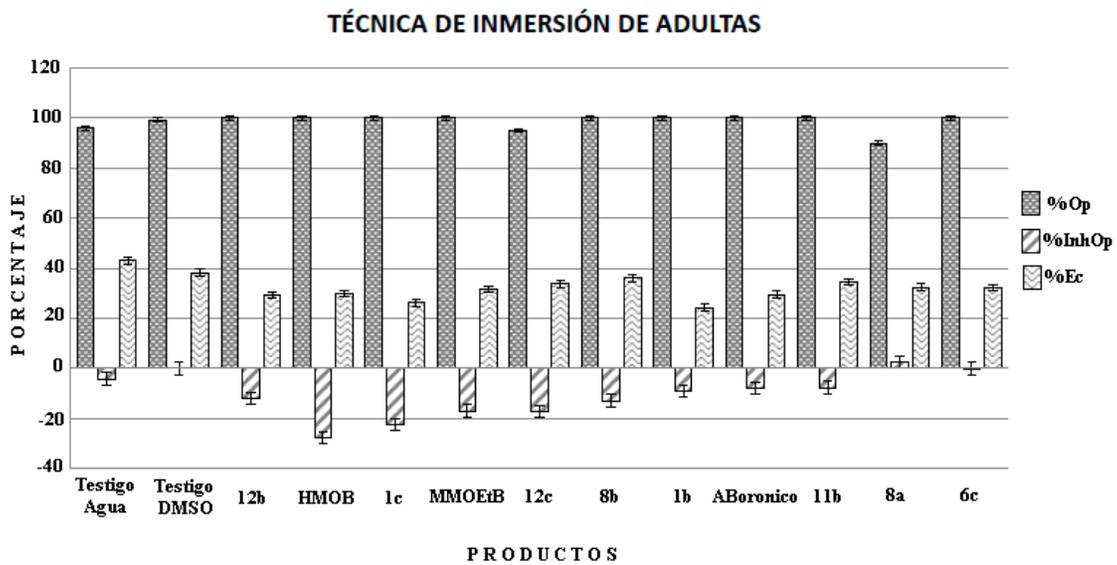


Esquema 45. Compuestos evaluados con posible efecto acaricida

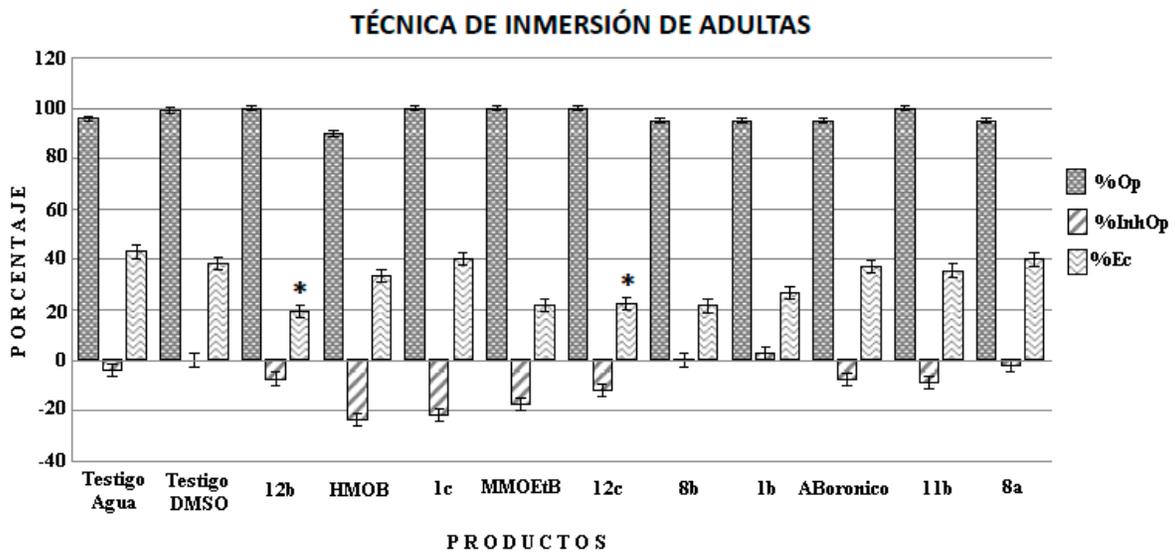


Esquema 46. Diseño experimental para determinar efecto acaricida

Con relación a los resultados obtenidos para la *Técnica de inmersión de adultas* en la Gráfica 1 se presentan los datos observados para la concentración de 0.5 mg/mL y en la Gráfica 2 se pueden apreciar los datos generados a una concentración de 1 mg/mL, tanto para el porcentaje de oviposición (% Op), el porcentaje de inhibición de la oviposición (% InhOp), así como para el porcentaje de eclosión (% Ec), es apropiado comentar que el testigo empleado fue un grupo sumergido en agua destilada y DMSO, empleando grupos de 10 hembras.



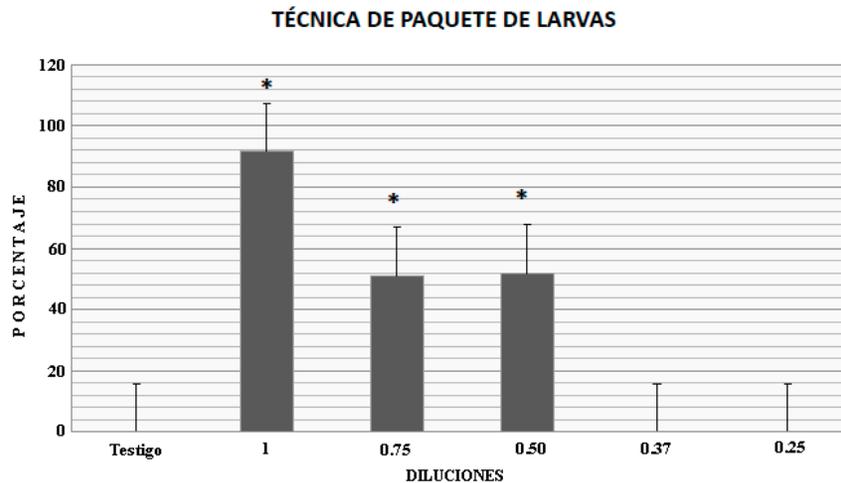
Gráfica 1. Porcentaje de Op, Inh Op y de Ec a una concentración de 0.5 mg/mL



Gráfica 2. Porcentaje de Op, Inh Op y de Ec a una concentración de 1 mg/mL

Como se puede observar en los Gráficos 1 y 2, a una concentración de 0.5 mg/mL ninguno de los once compuestos presenta una diferencia significativa ($p > 0.05$) con relación al grupo testigo en ninguno de los parámetros evaluados; sin embargo, a una concentración de 1 mg/mL solo dos compuestos, los etiquetados como **12b** y **12c**, presentan una disminución moderada del porcentaje de eclosión comparado contra el grupo testigo (38.14 ± 2.51), presentando porcentajes de eclosión de 19.37 ± 2.70 y 22.44 ± 3.14 , de manera respectiva. Al respecto, se ha reportado que dosis más altas de ácido bórico resultan ser más eficaces, proporcionando mortalidades que van del 50 hasta el 100 % en otro tipo de insectos.¹²⁵

Por otro lado y en relación a los resultados obtenidos para la *Técnica de paquete de larvas*, éstos se pueden apreciar en la Tabla 56. Como se puede observar en esta Tabla, el único compuesto que presenta un aumento significativo ($p < 0.05$) contra la mortalidad de las larvas es el compuesto etiquetado como ABoronico, esto en las concentraciones de 1 % (98.57 ± 1.43) y 0.05 % (43.32 ± 17.93) con respecto al grupo testigo (3.058 ± 1.60). Con relación a este compuesto se llevó a cabo una segunda dilución (1, 0.75, 0.5, 0.37 y 0.25 %), aquí es apropiado comentar que solo se presenta un efecto de mortalidad mayor al 40 % en las concentraciones de 1, 0.75 y 0.5 % siendo éstas del 91.79 ± 8.22 , 51.08 ± 13.97 y 51.90 ± 9.21 de forma respectiva ($p < 0.001$) con relación al grupo testigo, como se observa en la Gráfica 3.



Gráfica 3. Porcentaje de mortalidad de larvas

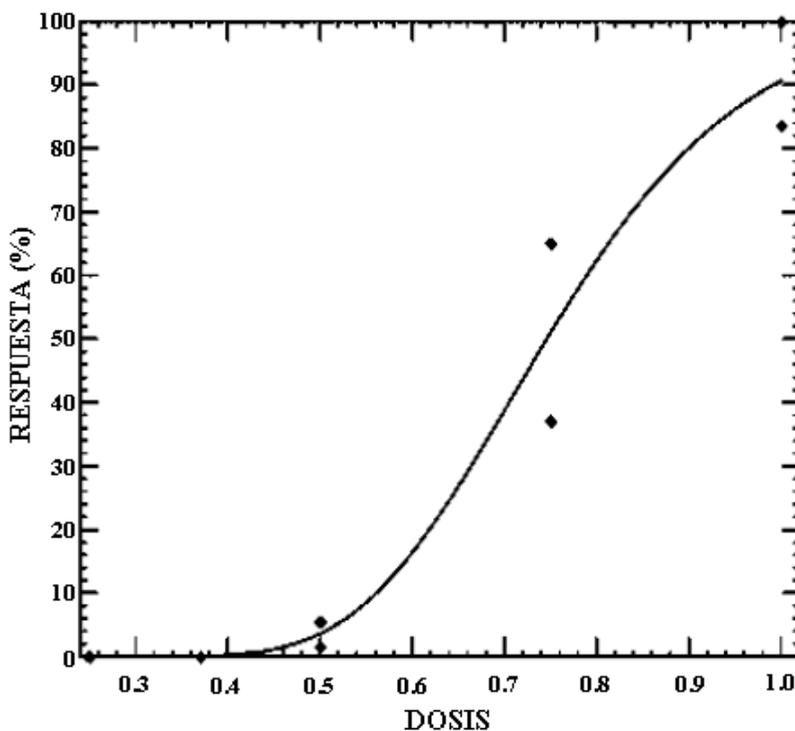
Tabla 56. Porcentaje de mortalidad de larvas de *R. microplus*

Compuesto	Concentración %							Testigo
	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	0.03125	0.015625	
8b	0.60±0.60	0.46±0.46	0.00±0.00	0.90±0.09	0.385±0.38	0.00±0.00	0.00±0.00	0.385±0.25
6c	1.02±1.02	2.21±1.24	0.00±0.00	0.50±0.50	0.00±0.00	0.48±0.48	0.47±0.47	0.385±0.25
12c	0.77±0.04	0.00±0.00	0.69±0.69	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.385±0.25
1b	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.385±0.25
12b	1.58±0.86	3.70±3.70	9.10±5.94	2.70±2.45	1.90±1.90	0.00±0.00	0.80±0.40	3.058±1.60
8a	11.87±5.94	5.98±3.62	11.36±7.31	4.63±2.66	4.99±2.30	4.95±2.63	7.11±4.831	3.058±1.60
1c	6.72±4.08	12.13±6.47	1.97±1.45	5.34±4.26	5.54±2.53	1.39±0.94	0.00±0.00	3.058±1.60
ABoronico	98.57±1.43*	43.32±17.93*	1.88±1.20	1.38±0.93	1.21±0.74	0.62±0.62	0.41±0.41	3.058±1.60
HMOB	1.49±0.54	0.85±0.05	0.48±0.48	0.38±0.38	0.00±0.00	1.41±0.28	0.85±0.03	0.248±0.25
MMOEtB	1.03±0.08	0.66±0.66	0.00±0.00	0.46±0.46	0.89±0.01	0.00±0.00	1.03±0.03	0.248±0.25
11b	1.52±1.52	0.00±0.00	1.09±0.39	0.32±0.32	0.95±0.95	0.95±0.95	0.57±0.57	0.248±0.25

Finalmente, una vez obtenidos los datos con una mortalidad mayor al 40 %, se determinaron las concentraciones letales 10, 50, 90 y 99 mediante análisis Probit (Le-Ora Software), datos que se presentan en la Tabla 57; asimismo, en la Gráfica 4 se puede apreciar el efecto dosis dependiente de este compuesto. Al respecto, se ha reportado que a concentraciones más altas de ácido bórico se dan mortalidades de alrededor del 50 %, en otro tipo de insectos,¹²⁶ lo que vislumbra el probar concentraciones más altas de este tipo de compuestos y generar una mayor mortalidad.

Tabla 57. Concentraciones letales del compuesto ABoronico

Dosis letal	Concentración (mg/mL)
10	0.560
50	0.745
90	0.991
99	1.251

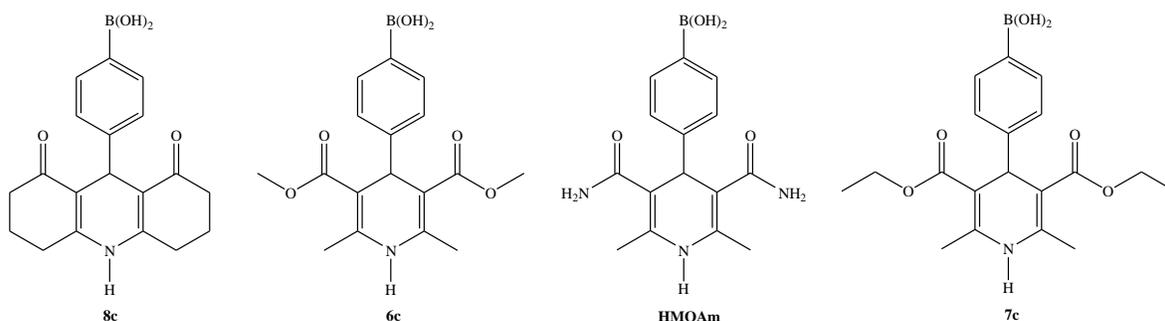


Gráfica 4. Efecto dosis-dependiente del compuesto ABoronico

❖ Actividad Relajante

Como anteriormente se mencionó en los antecedentes, el descubrimiento de sustancias de la clase de las dihidropiridinas (antagonistas) ha ido en incremento sobre todo en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Así, en esta parte del trabajo se llevó a cabo la evaluación de efecto relajante sobre arterias endoteliales vasculares, para lo cual se evaluaron cuatro compuestos, seleccionados aleatoriamente, Esquema 47, empleando arterias con endotelio y sin endotelio –que es el órgano comprometido con una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos, entre ellos, detecta los cambios en las fuerzas hemodinámicas que actúan sobre la pared vascular; así como experimentos empleando estas arterias pre-contraídas con fenilefrina (agonista α -1 adrenérgico), todos ello *in vitro*. Aquí es adecuado comentar que para los ensayos sin endotelio se empleó acetilcolina para saber si el endotelio estaba funcional.¹²⁷



Esquema 47. Compuestos evaluados con posible efecto relajante

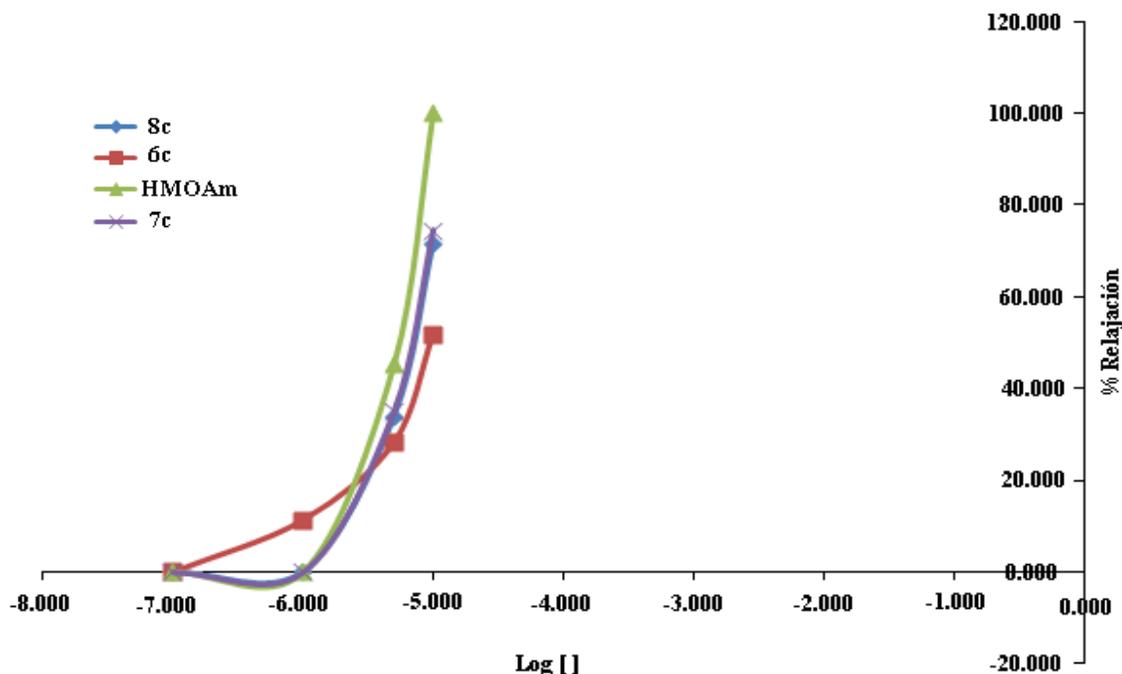
Con relación a los resultados obtenidos para la *relajación en arterias con endotelio* en la Tabla 58, se muestran las concentraciones empleadas de los cuatro compuestos evaluados, así como sus porcentajes de relajación y en la Gráfica 5 se observa que el compuesto etiquetado como **HMOAm** presenta mayor efecto relajante (100 %), posiblemente es debido a que el grupo amida proporciona una mayor liposolubilidad, es decir se presenta una mayor interacción, posiblemente mediante puentes de hidrógeno, con los residuos carbonílicos que se pueden tener en la región de selectividad extracelular del endotelio permitiendo una mejor difusión a través del mismo y que junto con la producción de óxido nítrico derivado del endotelio relajan la célula muscular por disminución del calcio,^{128,129}

situación que se da en menor medida con los dos oxígenos del residuo del grupo éster tanto para **7c** como para **6c** y en relación a **8c**, éste presenta una relajación del 71 %, esto se debe a una posible interacciones entre los hidrógenos del anillo de ciclohexanodiona y los oxígenos de carbonilo que se encuentren en la región extracelular del endotelio.¹²⁹

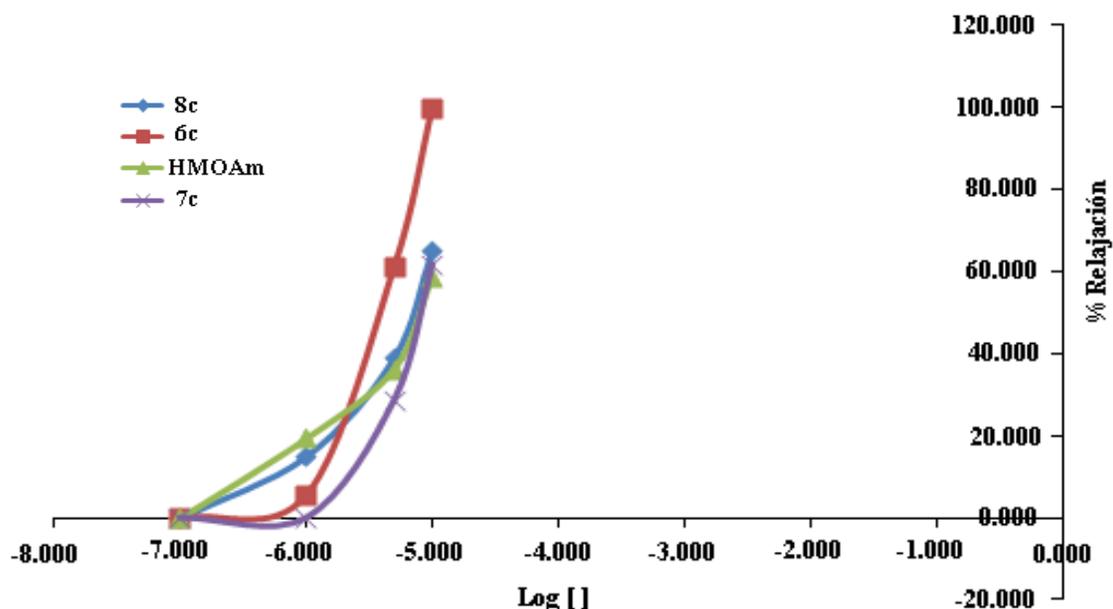
Es importante resaltar que al anular el endotelio se da una menor producción de óxido nítrico y por consiguiente una disminución en la relajación,¹³⁰ de acuerdo a la Gráfica 6 se observa que el compuesto **6c** presenta una mayor relajación de la arteria, debido a las posibles interacciones hidrofóbicas entre hidrógenos y grupos pequeños, ésteres de metilo o etilo,¹²⁹ por lo que se puede presentar una acción directa sobre los receptores de la célula produciendo una mayor relajación en relación a los otros compuestos.

Tabla 58. Efecto de relajación en arterias con endotelio

Log concentración	% de relajación			
	8c	6c	HMOAm	7c
-7.000	0.000	0.000	0.000	0.000
-6.000	0.000	11.321	0.000	0.000
-5.301	33.962	28.302	45.283	35.142
-5.000	71.698	51.887	100.000	74.528



Gráfica 5. Relajación de arteria con endotelio



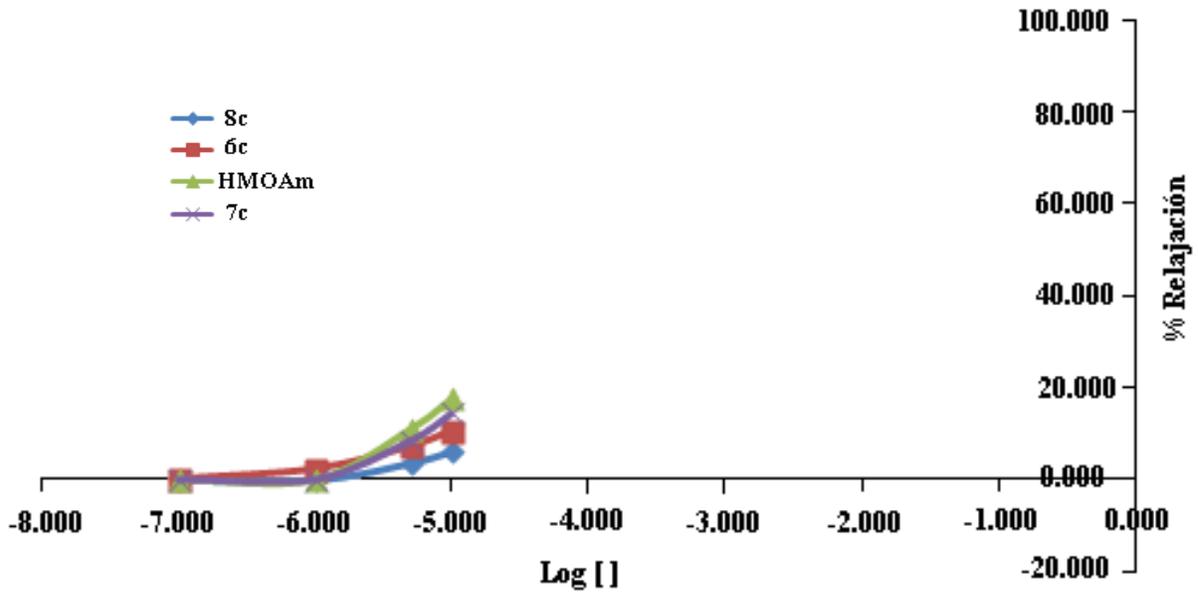
Gráfica 6. Relajación de arteria sin endotelio

En relación a los resultados obtenidos para la *relajación en arterias con endotelio pre contraídas con fenilefrina* en la Tabla 59, se muestran las concentraciones empleadas de los cuatro compuestos evaluados, así como sus porcentajes de relajación.

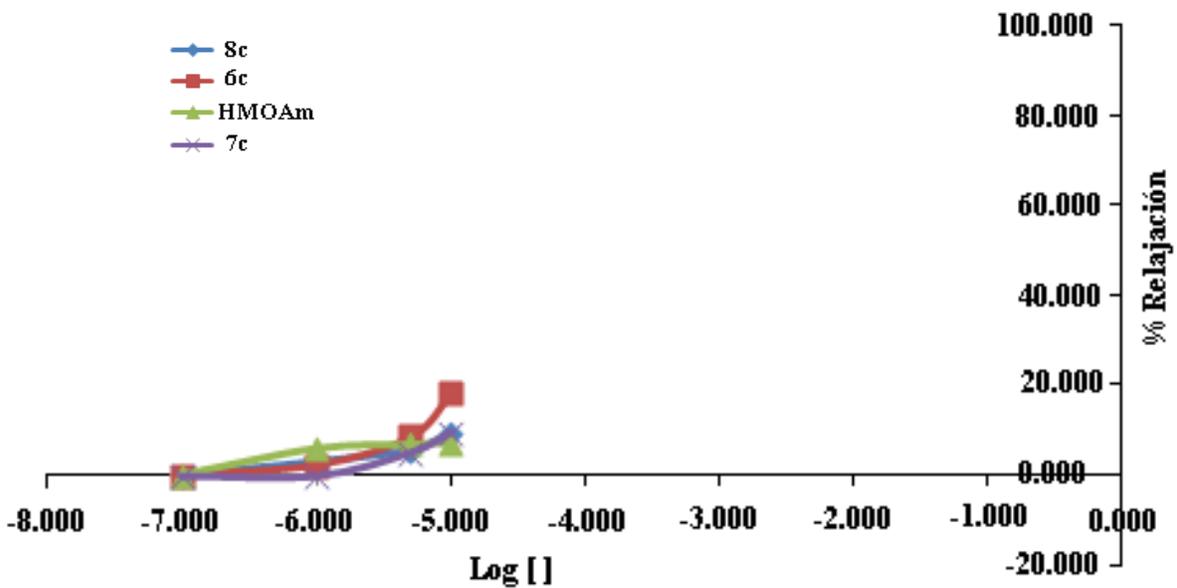
Tabla 59. Efecto de relajación en arterias con endotelio pre contraídas con fenilefrina

Log concentración	% de relajación			
	8c	6c	HMOAm	7c
-7.000	0.000	0.000	0.000	0.000
-6.000	0.000	0.048	0.000	0.000
-5.301	0.144	0.120	0.0192	0.149
-5.000	0.304	0.220	0.424	0.316

Así, en la Gráfica 7 y 8 se observa que ninguno de los compuestos tiene un porcentaje significativo de relajación, sin embargo, es posible observar en la Gráfica 7 que el compuesto **HMOAm** presenta la mayor relajación con respecto a los demás compuestos, que como ya se mencionó ofrece una mayor liposolubilidad para atravesar el endotelio y en la Gráfica 8 la molécula **6c** es la que muestra el mayor efecto de relajación.



Gráfica 7. Relajación de arteria con endotelio pre-contráida



Gráfica 8. Relajación de arteria sin endotelio pre-contráida

Se propone tengan relación con el acoplamiento de la excitación-contracción, dependiente de calcio,³³ se puede deber a que la pre-contracción con fenilefrina causa que siga entrando Ca^{2+} , se libere Ca^{2+} del receptor de rionidina y causa que salga menos potasio (A), de esta forma los compuestos evaluados necesitan de la apertura del canal para poder entrar y poder enlazarse (B), sin embargo, al no presentar gran afinidad por los canales de rionidina (C), no es posible que bloqueen la entrada de Ca^{2+} , por lo que no pueden evitar la contracción de la arteria (D) y así permitir su relajación, Figura 16.¹³⁰

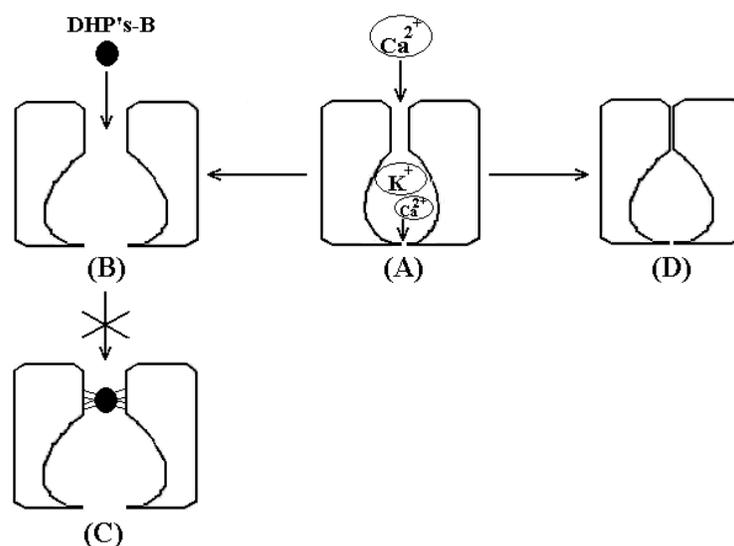


Figura 16. Pre-contracción con fenilefrina

CONCLUSIONES

❖ En el contexto químico

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

Se generaron 9 compuestos (**6-8 a-c**) del tipo de las **DHP's-B**, las cuales fueron caracterizadas con los datos correspondientes de **RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B , EM: IE, FAB⁺ y AR; IR**. Solo la molécula **8a** no fue posible caracterizarla por EMFAB⁺.

Se generaron 3 compuestos (**9 a-c**) del tipo de las **DHPM's-B**, las cuales fueron caracterizadas con los datos correspondientes de **RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B , EM: IE, FAB⁺ y AR; IR**.

Se generaron 9 compuestos (**10-12 a-c**) del tipo de las **DHPD's-B**, las cuales fueron caracterizadas con los datos correspondientes de **RMN: ^1H , ^{13}C , ^{11}B , EM: IE; IR**. Dado que no fue posible caracterizarlas por EMFAB⁺ se consideró, con base a los datos obtenidos por las diferentes técnicas espectroscópicas, que se posee suficiente evidencia para su elucidación estructural.

De los tres métodos de activación evaluados-comparativamente, para las tres series de moléculas, en lo general, se determinó que la mejor fuente de activación para obtener las moléculas objetivo es la irradiación de microondas; esto, al ofrecer mejores rendimientos, tiempos cortos de reacción y una menor inversión económica.

❖ En el contexto de la química verde

Dado que el desarrollo experimental se llevó a cabo dentro del contexto de la química verde, en este sentido se hace adecuado resaltar los principios en los que se tuvo incidencia:

Principio 2. Economía atómica

Principio 3. Síntesis químicas menos peligrosas

Principio 5. Uso de disolventes seguros o auxiliares

Principio 6. Diseño de la eficiencia energética

Principio 11. Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación

Principio 12. Químicos seguros para prevenir accidentes

Se logró obtener todos los compuestos borados a partir del proceso multicomponentes (“one-pot”) planteado, generando con ello un método alternativo de producción para este tipo de compuestos y con ello incidir en un menor impacto al medio.

La aplicación de estos principios nos permitió conocer cuál es el acercamiento verde, que presenta nuestra metodología, ubicándonos con un **buen acercamiento verde (7)**, lo que hace de este proceso una excelente alternativa para la producción de los compuestos objetivo.

❖ Evaluación farmacológica

- Actividad acaricida

En relación a la *técnica de inmersión de adultas*, los compuestos etiquetados como **12b** y **12c**, a una concentración de 1 mg/mL presentan una disminución moderada del porcentaje de eclosión de huevos, siendo del 19.37 ± 2.70 % y del 22.44 ± 3.14 % de manera respectiva.

Dado el efecto moderado de las moléculas **12b** y **12c** sobre inmersión de adultas repletas, se sugiere, para un estudio inmediato, un aumento en las concentraciones para mostrar una mayor eficacia; ya que hay reportes en donde se emplea ácido bórico en concentraciones de 5 y 10 mg/mL sobre hormigas, generando mortalidades del 50 al 88 %; concentraciones de 10 mg/mL sobre mosquitos, con mortalidades hasta del 100 % o soluciones entre el 2 y 5 % sobre cucarachas con mortalidades del 100 %.

En relación a la *técnica de paquetes de larvas*, solo el compuesto etiquetado como **ABoronico** produce un aumento significativo de la mortalidad de larvas a concentraciones de 1, 0.75 y 0.50 %, presentándose un efecto dosis-dependiente, como se observó en la Grafica 4.

Los resultados obtenidos en el estudio de paquete de larvas, permite sugerir que el mecanismo de acción es sobre el sistema nervioso central, ya que se presenta una inmovilidad total de las mismas; al respecto y en relación al ácido bórico, empleando concentraciones del 8 al 49 %, existen reportes en donde se muestra una reducción de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa, sobre cucarachas del genero *Blatella germanica*.

La evaluación *in vitro* de los efectos de estos compuestos sobre la oviposición y la viabilidad de las larvas de *R. microplus* sugiere que tienen potencial como ixodicidas, motivo por el cual deben de evaluarse más ampliamente.

- Actividad relajante

En relación al compuesto etiquetado como **HMOAm**, en la parte de *actividad relajante*, éste presenta un mayor efecto de relajación con respecto a los análogos estructurales generados en el presente trabajo, empleando una arteria con endotelio; asimismo, el compuesto **6c** presenta la mayor actividad relajante en ausencia de endotelio, lo que sugiere que tienen potencial como antagonistas de calcio, motivo por el cual deben de evaluarse más ampliamente y emplear nifedipina como blanco, esto para tener un mejor punto de vista comparativo.

Dado que los compuestos evaluados no presentan algún efecto de relajación significativo en los ensayos de arteria pre-contraídos con fenilefrina, se propone aumentar las concentraciones para ver si existe algún efecto; asimismo, se propone llevar a cabo la evaluación con los otros compuestos obtenidos en este trabajo, empleando nifedipina como blanco.

REFERENCIAS

1. Frankland, E. *Proc. Roy. Soc. (London)* **10**, 568, 1859.
2. Stock, A.; Kuss, E. *Chem. Ber.* **56**, 959, 1956.
3. Brown, H. C.; Subba, R. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2582, 5694, 1956.
4. a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 866, 1979. b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **95**, 2457, 1995. c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **576**, 147, 1999.
5. Di Stilo, A.; Visentin, S.; Clara, C.; Gasco, A. M.; Ermondi, G.; Gasco, A. *J. Med. Chem.* **41**, 5393, 1998.
6. Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **215**, 1, 1882.
7. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **23**, 260, 1893.
8. Godfraind, T.; Miller, R.; Wibo, M. *Pharmacol. Rev.* **38**, 321, 1986.
9. Khanina, E. L.; Siliniece, G.; Ozols, J.; Duburs, G.; Kimenis, A. *Khim.-Farm. Zh.* **12**, 72, 1978.
10. Ochoa, E.; Suarez, M.; Verdecia, Y.; Pita, B.; Martín, N.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J. L.; Duque, J.; Pomés, R. *Tetrahedron* **54**, 12409, 1998.
11. Lancaster, M. *Green Chemistry: an Introductory text*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2002.
12. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **100**, 1025, 2000.
13. a) Varma, R. S. *Green Chem.* **1**, 43, 1999. b) Radoiu, M. T.; Hájek, M. *J. Mol. Cat.* **186**, 121, 2002. c) Mason, P. T. *Chem. Rev. Soc.* **26**, 443, 1997.
14. Morales, M. L.; Martínez, J.; Reyes-Sánchez, L.; Martín, O.; Arroyo, G.; Obaya, A.; Miranda, R. *Educ. Quim.* **22**, 240, 2011.
15. a) Suzuki, A. *Organoboranes in Organic Synthesis*, Hokkaido University, Japan, 2005. b) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **60**, 3028, 1995. c) Reyes, H.; Muñoz, B.; Farfán, N.; Santillan, R.; Rojas-Lima, S.; Lacroix, P.; Nakatani, K. *J. Mater. Chem.* **12**, 2898, 2002. d) Gillis, E.; Burke, M. *Aldrichimica Acta* **42**, 17, 2009.
16. Hall, D. G., editor *Boronic Acids*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2005.
17. Wang, W.; Gao, X.; Wang, B. *Curr. Org. Chem.* **6**, 1285, 2002.
18. Cao, H. S.; Heagy, M. D. *J. Fluorescence* **14**, 569, 2004.

19. Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 113, 2005.
20. Yang, W.; Gao, S.; Gao, X.; Karnati, V. R.; Ni, W.; Wang, B.; Hooks, W. B.; Carson, J.; Weston, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 2175, 2002.
21. Burnett, T. J.; Peebles, H. C.; Hageman, J. H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **96**, 157, 1980.
22. Kramp, K. L.; DeWitt, K.; Flora, J. W.; Muddiman, D. C.; Slunt, K. M.; Houston, T. A. *Tetrahedron Lett.* **46**, 695, 2005.
23. Valliant, J. F.; Guenther, K. J.; King, A. S.; Morel, P.; Schaffer, P.; Sogbein, O. O.; Stephenson, K. A. *Coord. Chem. Rev.* **232**, 173, 2002.
24. Baker, S. J.; Zhang, Y. -K.; Akama, T.; Lau, A.; Zhou, H.; Hernandez, V.; Mao, W.; Alley, M. R. K.; Sanders, V.; Plattner, J. J. *J. Med. Chem.* **49**, 4447, 2006.
25. a) Altamore, T. M.; Duggan, P. J.; Krippner, G. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 1126, 2006. b) Smith, B. D. *Supramol. Chem.* **7**, 55, 1996.
26. Adams, J. *Cancer Treat. Rev.* **29**, 3, 2003.
27. Bonumi, P.; Zorzi, E.; Basso, G.; Rosolen, A. *Leukemia* **21**, 838, 2007.
28. a) Velasco, B.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Fabila, L. H.; Miranda, R.; Sánchez-Torres, L. E. *Life Sci.* **80**, 1007, 2007. b) Velasco-Bejarano, B.; Trujillo-Ferrara, J.; Miranda, R. *Synlett* 921, 2007.
29. Dobrydneva, Y.; Abelt, C. J.; Dovel, B.; Thadigiri, C. M.; Williams, R. L.; Blackmore, P. F. *Mol. Pharmacol.* **69**, 247, 2006.
30. Appoh, F. E.; Wheaton, S. L.; Vogels, C. M.; Baerlocher, F. J.; Decken, A.; Westcott, S. A. *Heteroatom Chem.* **20**, 56, 2009.
31. Organización Mundial de la Salud *Prevención de las enfermedades cardiovasculares: guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular*, Ginebra, 2008.
32. Micheli, D.; Collodel, A.; Semeraro, C.; Gaviraghi, G.; Carpi, C. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **15**, 666, 1990.
33. Fleckenstein, A. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **17**, 149, 1977.
34. Eisenberg, M. J.; Brox, A.; Bestawros, M. D. *Am. J. Med.* **116**, 35, 2005.
35. Catterall, W. A. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **16**, 521, 2000.

36. Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, Q.; Di Marco, J. D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P.; Zhang, R.; Moreland, S. *J. Med. Chem.* **38**, 119, 1995.
37. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **33**, 2629, 1990.
38. a) Triggle, D. J.; Rampe, D. *Trends Pharmacol. Sci.* **10**, 507, 1989. b) Hess, P.; Lansman, J. B.; Tsien, R. W. *Nature* **311**, 58, 1984.
39. a) Psaty, B. M.; Heckbert, S.; Koepsell, T.; Siscovick, D. S.; Raghunathan, T. E.; Weiss, N. S.; Rosendal, F. R.; Lemaitre, R. N.; Smith, N. L.; Wahl, P. W.; Wagner, E. H.; Furberg, C. D. *J. Am. Med. Assoc.* **274**, 620, 1995. b) New analyses regarding the safety of calcium channel blockers: A statement for health professionals from the National Heart, Lung, and Blood Institute. September 1, 1995. <http://www.nhlbi.nih.gov/new/press/cutlroob.txt>. Consultado 4 de Enero del 2013.
40. a) Pahor, M.; Guralnik, J. M.; Ferruci, L.; Corti, M. C.; Sahue, M. E.; Cerhan, J. R.; Wallace, R. B.; Havlik, R. J. *Lancet* **348**, 493, 1996. b) Fitzpatrick, A. L.; Daling, J. R.; Furberg, C. D.; Kronmal, R. A.; Weissfeld, J. L. *Cancer* **80**, 1438, 1997.
41. Joint National Committee. The sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Pressure (JNC-VI). *Arch. Intern. Med.* **157**, 2413, 1997.
42. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Green Chem.* **5**, 60, 2003.
43. Salehi, H.; Guo, Q. –X. *Synth. Commun.* **34**, 4349, 2004.
44. Ko, S.; Yao, C. –F. *Tetrahedron* **62**, 7293, 2006.
45. Miri, R.; Javidnia, K.; Sarkarzadeh, H.; Hemmateenejad, B. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 4842, 2006.
46. Pliego, R.; Ramírez, E.; Miranda, R.; Villalobos, R.; Delgado, F.; Osnaya, R.; Trujillo, J. *J. Med. Chem.* **2**, 527, 2006.
47. Zidermane, A.; Duburs, G.; Zilbere, A.; Verpele, R.; Uldriks, J.; Kumsars, K. *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis.* **77**, 1971 [*Chem. Abstr.* 1971, **75**, 47266e].
48. Kumsars, K.; Velenā, A.; Duburs, G.; Uldriks, J.; Zidermane, A. *Biokhimiya* **36**, 1201, 1971.

49. Kato, T. *Japn. Kokai. Tokkyo Koho JP* **59**, 190, 974, 1984 [*Chem. Abstr.* 1985, 102, 132067].
50. Ertan, M.; Balkan, A.; Srac, S.; Uma, S. J. F. *Arzneim-Forsch.* **41**, 725, 1991.
51. Sadanan, Y. S.; Shetty, M. *Eur. J. Med. Chem.* **27**, 87, 1992.
52. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **33**, 1510, 1991.
53. Goldman, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30**, 1559, 1991.
54. Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **34**, 806, 1991.
55. Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **35**, 3254, 1992.
56. Opie, H.; Gersh, B. J. *Drug for the heart*, Saunders Company, Philadelphia, 211, 2001.
57. Hurst, E. W.; Hull, R. *J. Med. Pharm. Chem.* **3**, 215, 1961.
58. Rafiee, E.; Jafari, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 2463, 2006.
59. Desai, B.; Dallinger, D.; Kappe, O. *Tetrahedron* **62**, 4651, 2006.
60. Khrustalev, D. P. *Russ. J. Gen. Chem.* **79**, 164, 2009.
61. Noguez, M. O.; García, A.; Ibarra, C.; Cabrera, A.; Aceves, J. M.; Nicolás, M. I.; Miranda, R. *Trends Org. Chem.* **13**, 75, 2009.
62. Gorobets, N. Y.; Sedash, Y. V.; Ostras, K. S.; Zaremba, O. V.; Shishkina, S. V.; Baumer, V. N.; Shishkin, O. V.; Kovalenko, S. M.; Desenko, S. M. *Tetrahedron Lett.* **51**, 2095, 2010.
63. Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc. Trans* **93**, 598, 1908.
64. Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3426, 1948.
65. Lipson, V. V.; Gorobets, N. Y. *Mol. Divers.* **13**, 399, 2009.
66. McNab, H. *Chem. Soc. Rev.* **7**, 345, 1978.
67. Chen, B. C. *Heterocycles* **32**, 529, 1991.
68. Gerencsér, J.; Dormán, G.; Darvas, F. *QSAR Comb. Sci.* **25**, 439, 2006.
69. McNab, H. *Aldrichimica Acta* **37**, 19, 2004.
70. Gaber, AE-AM; McNab, H. *Synthesis* **14**, 2059, 2001.

71. Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 789, 2008.
72. Deb, M.; Bhuyan, P. *Tetrahedron Lett.* **46**, 6453, 2005.
73. a) Chorvat, R. J.; Rorig, K. J. *J. Org. Chem.* **53**, 5779, 1988. b) Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30**, 1559, 1991.
74. Darvatkar, N. B.; Deorukhkar, A. R.; Bhilare, S. V.; Salunkhe, M. M. *Synth. Commun.* **36**, 3043, 2006.
75. Rodríguez, H.; Suarez, M.; Pérez, R.; Petit, A.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **44**, 3709, 2003.
76. Fu, G. -Y.; Zhang, X. -L.; Sheng, S. -R.; Wei, M. -H.; Liu, X. -L. *Synth. Commun.* **38**, 1249, 2008.
77. Lipson, V. V.; Svetlichnaya, V.; Shishkina, S. S.; Shishkin, O. V. *Mendeleev Commun.* **18**, 141, 2008.
78. Anastas, P. T.; Farris, C. A. editores *Benign by design. Alternative synthetic design for pollution prevention*. ACS symposium series 577, 1994.
79. Culler, N. *Apuntes para un cuidado responsable del medio ambiente*. Cámara de la Industria Química y Petroquímica, 2000.
80. De Vito, S. C.; Garret, R. L. editores *Designing safer chemicals. Green Chemistry for pollution prevention*. ACS symposium series 640, 1996.
81. Gunningham, N.; Sinclair, D. *A Final Report: Barriers And Motivators To The Adoption Of Cleaner Production Practices*. Environment Australia. Australian for Environmental Law. The Australian National University. Canberra, July, 1997.
82. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
83. Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, NC, 2002.
84. de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **34**, 164, 2005.
85. Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 6250, 2004.
86. Öhberg, L.; Westman, J. *Synlett* 1296, 2001.
87. Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Org. Lett.* **4**, 2973, 2002.
88. Giacomelli, G.; De Luca, L.; Porcheddu, A. *Tetrahedron* **59**, 5437, 2003.
89. Ireland, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **44**, 4369, 2003.

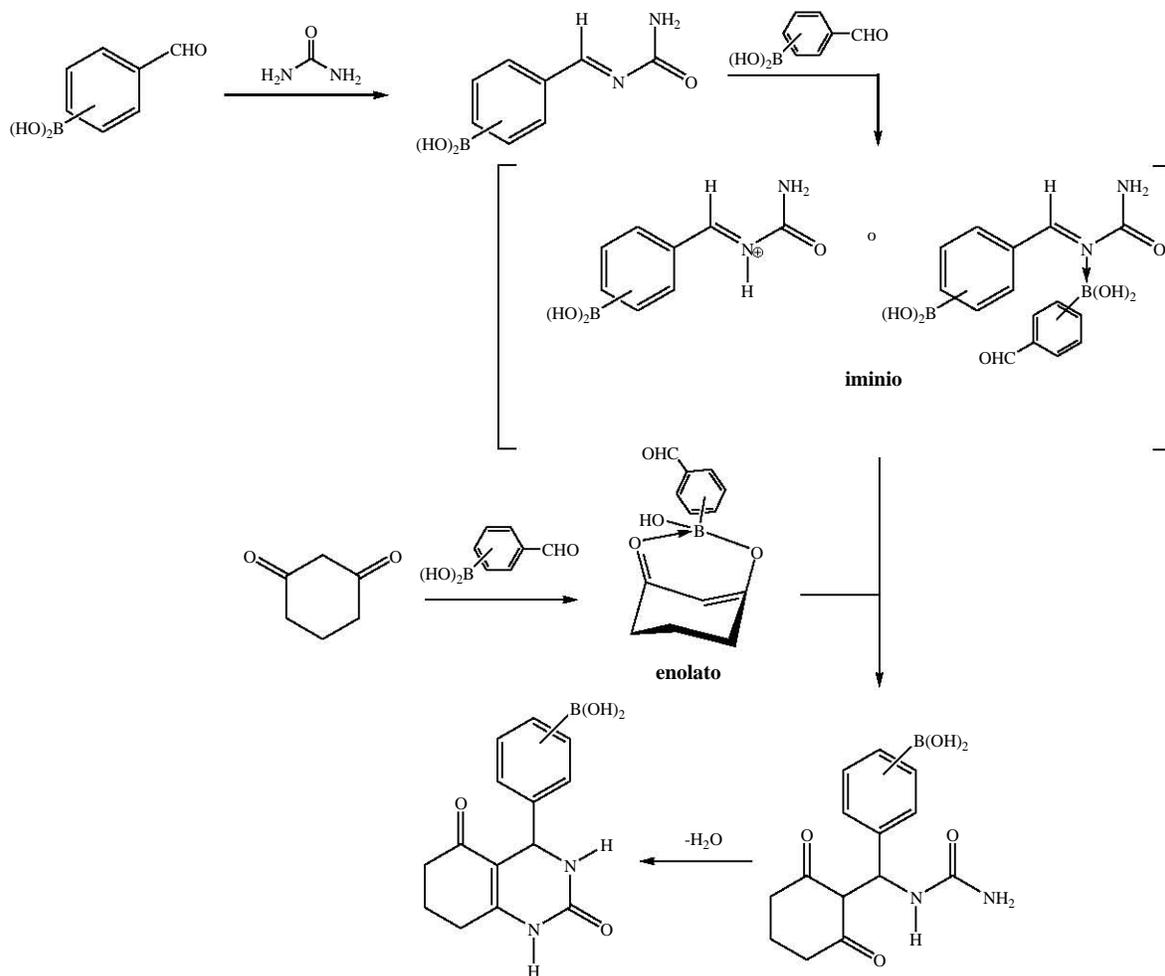
90. Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Synth. Commun.* **32**, 659, 2002.
91. Pasquini, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **14**, 198, 2003.
92. Penieres, G.; García, J. G.; Gutiérrez, J. L.; Álvarez, C. *Green Chem.* **5**, 337, 2003.
93. Noguez, O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J.; Arroyo, G.; Pérez, F.; Suárez, M.; Miranda, R. *Int. J. Mol. Sci.* **12**, 2641, 2011.
94. Noguez, O.; Flores, C.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Pérez, F. J.; Carranza, V.; Miranda, R. *Int. J. Mol. Sci.* **12**, 8575, 2011.
95. Flores, M.; Reyes, L.; Herrera, R.; Rios, H.; Vazquez, M.; Miranda, R. Tamariz, J.; Delgado, F. *Int. J. Mol. Sci.* **13**, 2590, 2012.
96. Miranda, R.; Noguez, O.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, J.; Delgado, F. *Educ. Quim.* **20**, 421, 2009.
97. Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; B-Elfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **47**, 5697, 2006.
98. Herrera, L.; Miranda, R.; Penieres, G.; Velasco, B. *Nomenclatura Sistemizada en Química Heterocíclica*, FESC-UNAM, México D. F., 1998.
99. Rambo, B.; Lavigne, J. *Chem. Mater.* **19**, 3732, 2007.
100. Gómez, R.; Osnaya R.; Zamora, I.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Ramírez, E.; Trujillo, J.; Delgado, F.; Miranda, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **51**, 181, 2007.
101. Noth, H.; Wrackmeyer, B. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of boron compounds*, Diehl, P., Fluck, E., Kosfeld, R. eds, Springer-Verlag, Berlin, 1978.
102. Aakeröy, C.; Desper, J.; Levin, B. *Cryst. Eng. Comm.* **7**, 102, 2005.
103. Suárez, M.; Martínez-Alvarez, R.; Martín, N.; Verdecia, Y.; Ochoa, E.; Alba, L.; Seoane, C.; Kayali, N. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **16**, 749, 2002.
104. Dato obtenido de la biblioteca del equipo de espectrometría de masas JEOL (JMS-700 MStation).
105. Takayama, M. *J. Mass Spectrom. Jpn.* **42**, 249, 1994.
106. Mele, A.; Panzeri, W.; Selva, A. *J. Mass Spectrom.* **32**, 807, 1997.
107. Martinez, R.; Suarez, M.; Martin, N.; Ochoa, E.; Seoane, C.; Verdecia, Y. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **13**, 2180, 1999.
108. <http://www.epa.gov/tri/trichemicals/index.htm>. Consultado en Marzo del 2013.

109. a) Anastas, P. T.; Lauren, B.; Bartlett, M.; Kirchhoff, M.; Tracy, C. *Catalysis Today* **55**, 11, 2000. b) Anastas, P. T.; Lauren, B.; Bartlett, M.; Kirchhoff, M. *Accounts of Chemical Research* **35**, 686, 2002.
110. Doxsee, M.; Hutchison, E. *Green Chemistry Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*, Thomson Brooks/Cole, Ohio, 2004.
111. Meinke, P.; Colleti, S.; Fisher, M.; Wyvratt, M.; Shih, T.; Ayer, M.; Li, C.; Lim, J.; Ok, D.; Salva, S.; Warmke, L.; Zakson, M.; Michael, B.; deMontigny, P.; Ostlind, D.; Fink, D.; Drag, M.; Schmatz, D.; Shoop, W. *J. Med. Chem.* **52**, 3505, 2009.
112. Estrada-Peña, A. *Vet. Parasitol.* **98**, 111, 2001.
113. Holdsworth, P. A.; Kemp, D.; Green, P.; Peter, R. J.; De Bruin, C.; Jonsson, N. N.; Letonja, T.; Rehbein, S.; Vercruyse, J. *Vet. Parasitol.* **136**, 29, 2006.
114. Freitas, F.; Souza, E. *Vet. Parasitol.* **147**, 150, 2007.
115. Dantas-Torres, F. *Vet. Parasitol.* **152**, 173, 2008.
116. Norval, R. A.; Lightfoot, C. J. *Zimbabwe Veterinary Journal* **13**, 11, 1982.
117. Sutherst, R. W. (editor) *Impacts of Climate Change on Pests, Diseases and Weeds in Australia*, GCTE working Document No. 25 GCTE: Canberra, 1996.
118. Londt, J. G.; Whitehead, G. B. *Parasitology* **65**, 469, 1972.
119. Meinke, P. *J. Med. Chem.* **44**, 641, 2001.
120. Kagabu, S.; Maienfisch, P.; Zhang, A.; Granda-Minones, J.; Haettenschwiler, J.; Kayser, H.; Maetzke, T.; Casida, J. *J. Med. Chem.* **43**, 5003, 2000.
121. Iori, A.; Grazioli, D.; Gentile, E.; Marano, G.; Salvatore, G. *Vet. Parasitol.* **129**, 173, 2005.
122. Ali, A.; Fisara, P.; Freemont, J.; Kyi, S.; Meyer, A.; Riches, A.; Sargent, R.; Sawutz, D.; Turner, K.; Winzerberg, K.; Yang, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 649, 2010.
123. a) Zurek, L.; Watson, D.; Schai, C. *Biol. Control.* **23**, 296, 2002. b) Nigg, H.; Simpson, S. US Patent (US-6645949BI), 1993. c) Xue, R.; Kline, D.; Ali, A.; Barnard, D. *J. Am. Mosq. Cont. Assoc.* **22**, 497, 2006.
124. Le-Ora, Software. A user's guide to probit or logic analysis. Le Ora Software, 2004.

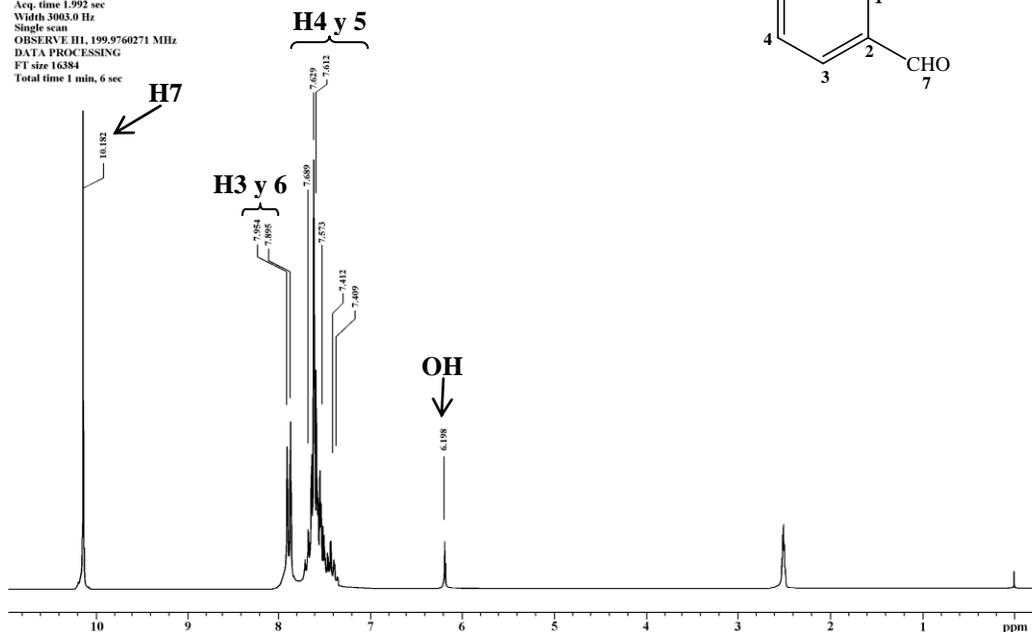
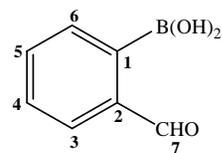
-
125. a) Rust, M.; Reiersen, D.; Klotz, J. *J. Econ. Entomol.* **97**, 1017, 2004. b) Xue, R.; Kline, D.; Ali, A.; Barnard, D. *J. Am. Mosq. Cont. Assoc.* **22**, 497, 2006. c) Cochran, D. *Birkhäsuer Verlag. Bassel.* **51**, 561, 1995.
 126. Habes, D.; Morakchi, S.; Aribi, N.; Farine, J.; Soltani, N. *Pest. Biochem. Physiol.* **84**, 17, 2006.
 127. Villalobos, R.; López, J.; Gallardo, I.; Ibarra, M. *Auton. Autac. Pharm.* **22**, 171, 2002.
 128. Furchgott, R.; Zawaski, J. *Nature* **288**, 373, 1980.
 129. Cosconati, S.; Marinelli, L.; Larecchia, A.; Novellino, E. *J. Med. Chem.* **50**, 1504, 2007.
 130. Kochegarov, A. *Cell Calcium* **33**, 145, 2003.

ΑΡΕΝΔΙΣΕ

Ejemplo generalizado para mostrar la actividad sustrato-catalizador del ácido formilfenilborónico en la producción de los ésteres de Hantzsch, Biginelli y Meldrum.

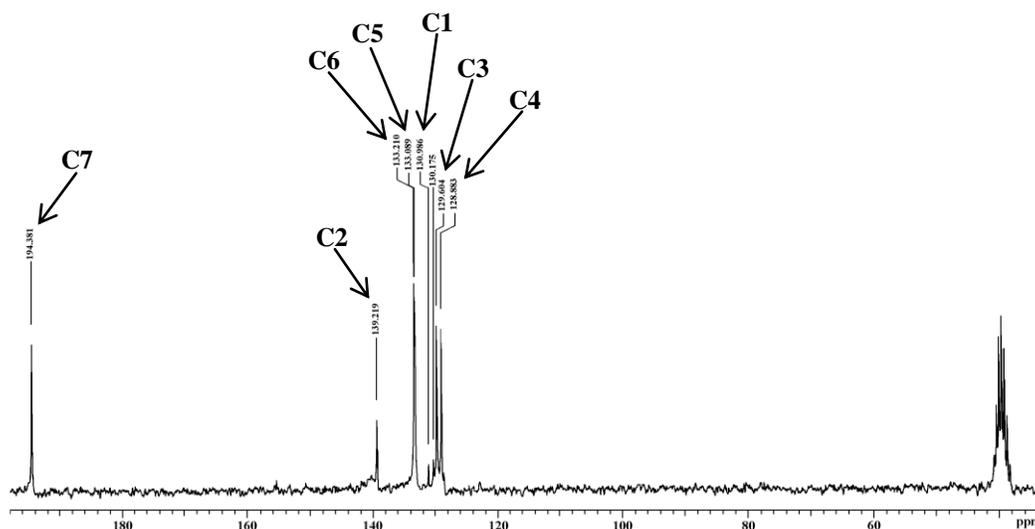
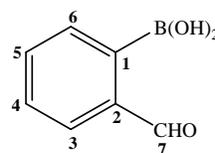


Dr. Rene-Joel
 Muestra: A.Borto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 3003.0 Hz
 Single scan
 OBSERVE H1, 199.9760271 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 1 min, 6 sec



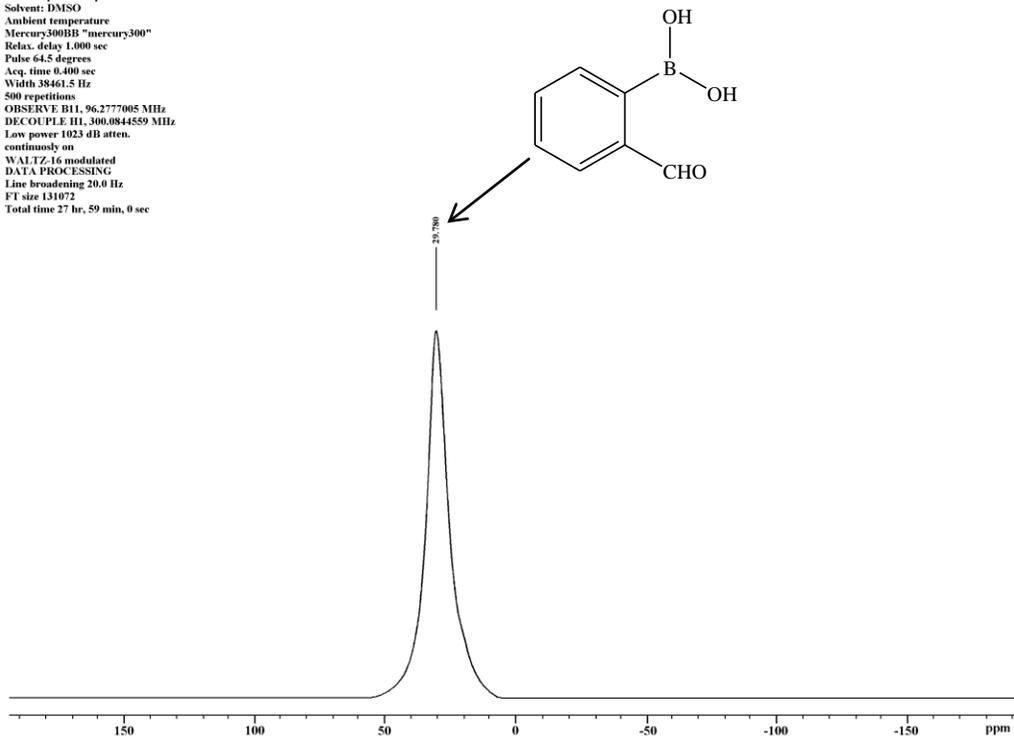
Espectro 1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de 1a, determinado a 200 MHz

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

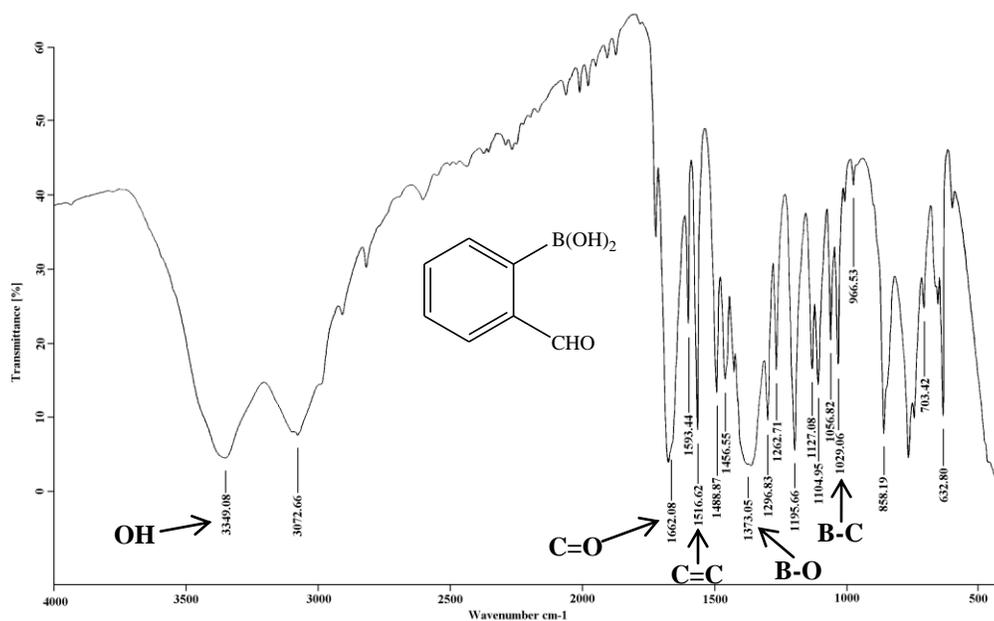


Espectro 2. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆/TMS) de 1a, determinado a 50 MHz

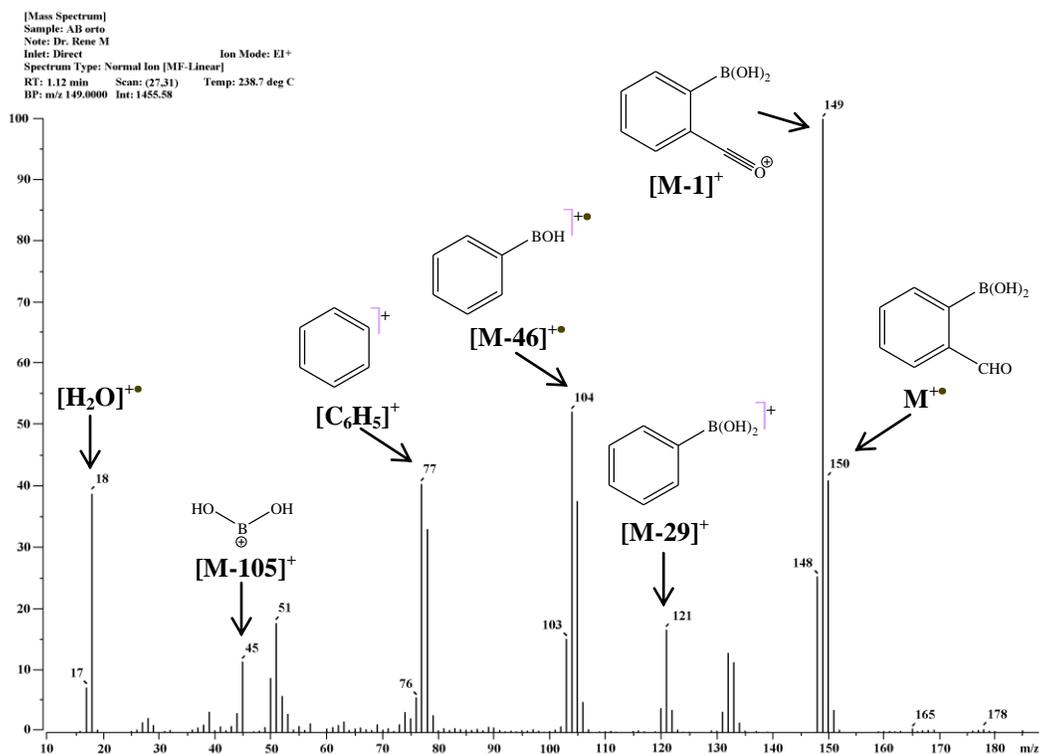
Dr. Rene-Joel
 Muestra ABorto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 500 repetitions
 OBSERVE B11, 96.277005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 20.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 27 hr, 59 min, 0 sec



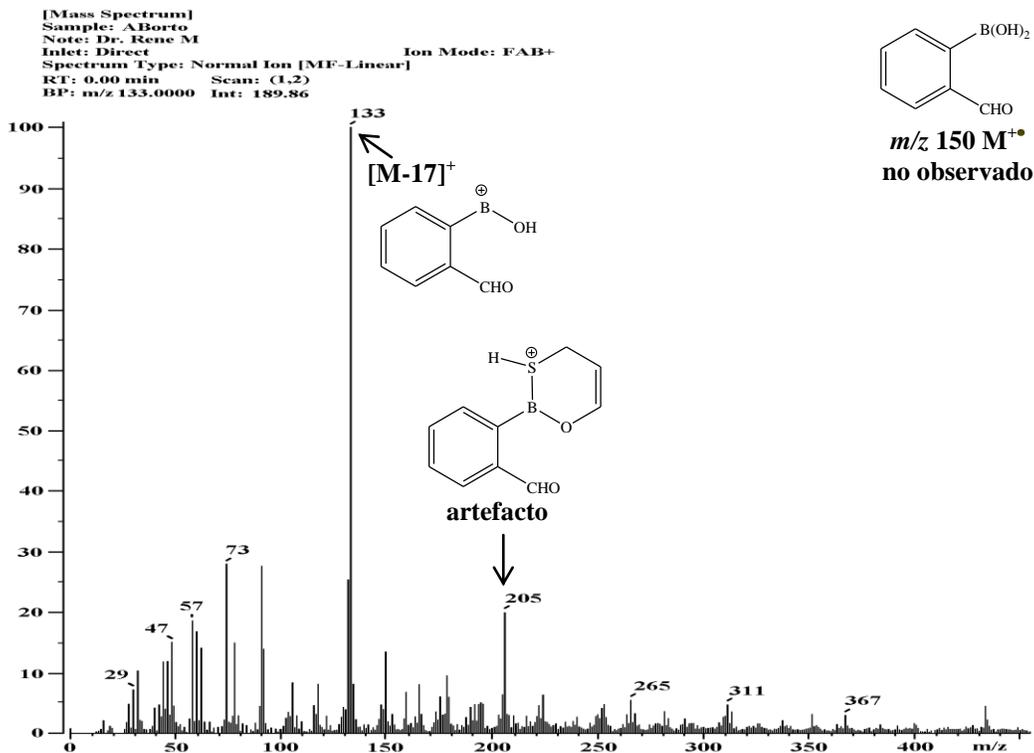
Espectro 3. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **1a, determinado a 96 MHz**



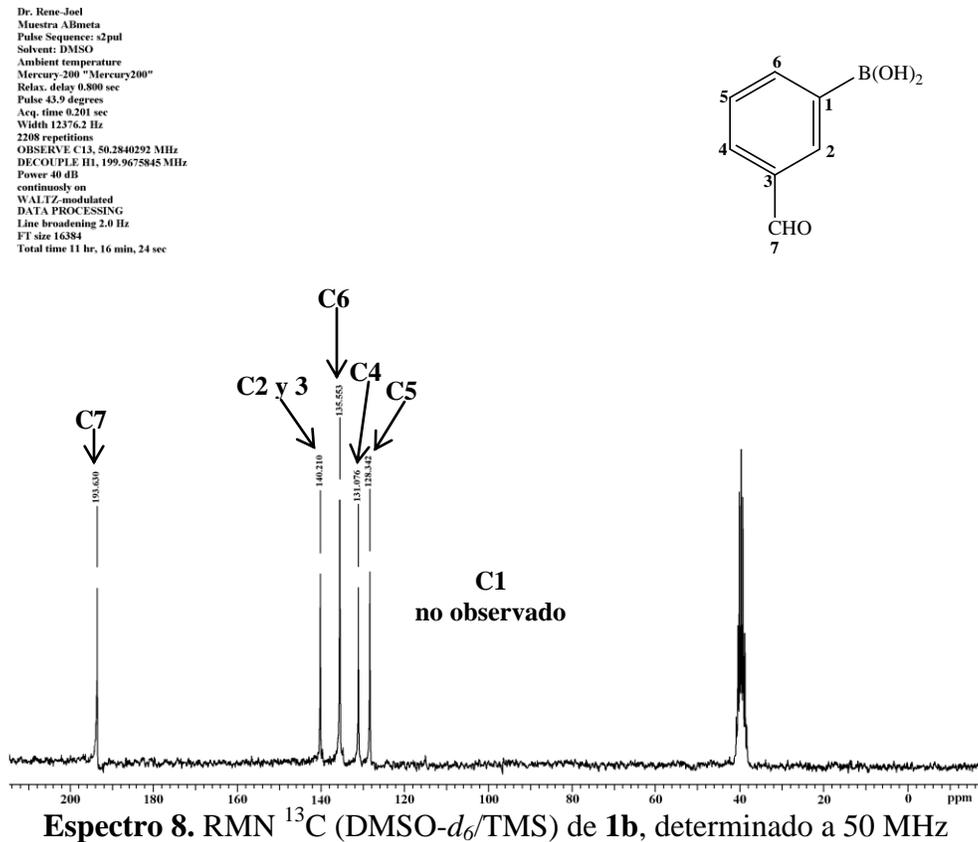
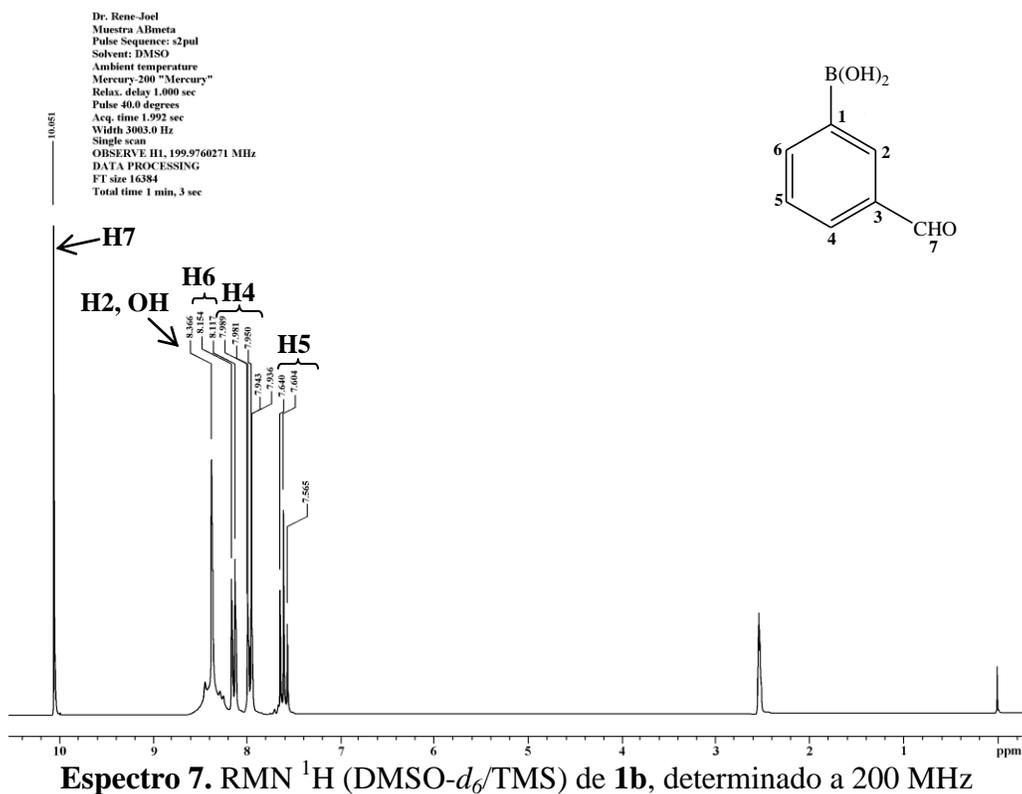
Espectro 4. IR (KBr) de **1a**



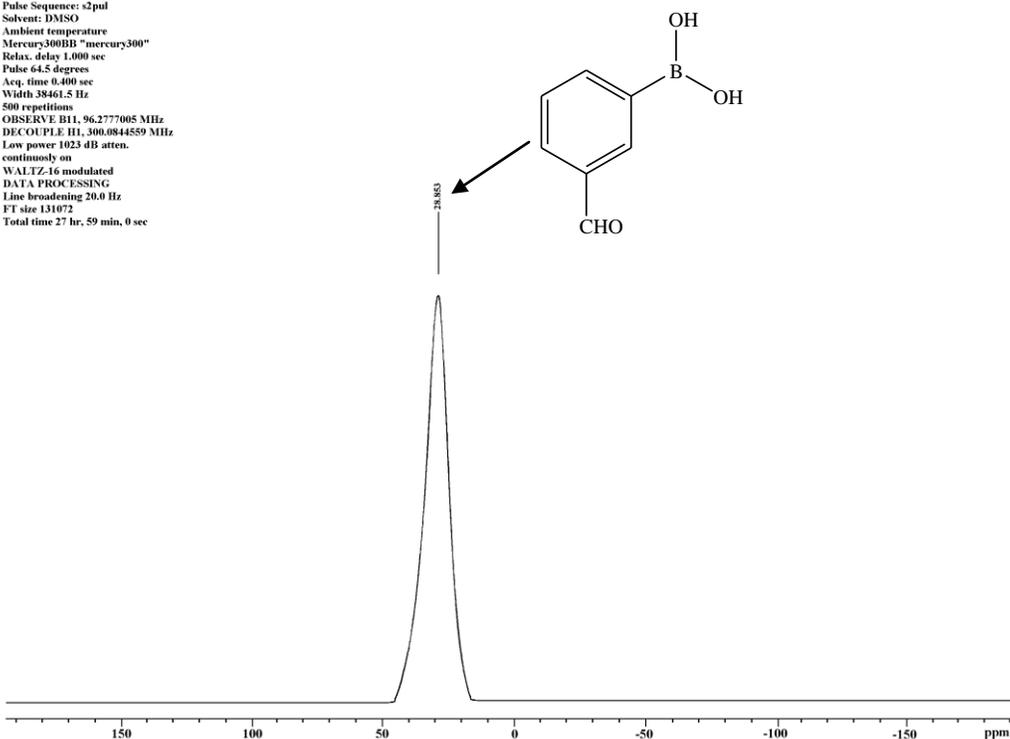
Espectro 5. EMIE de 1a, potencial de ionización 70 eV



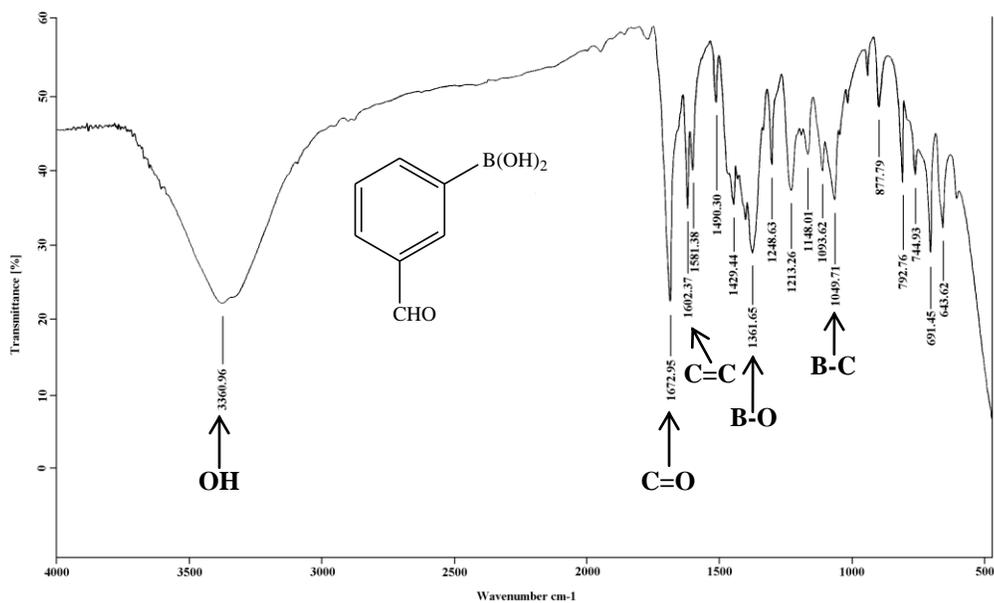
Espectro 6. FAB⁺ (tioglicerol) de 1a, potencial de ionización 6 keV



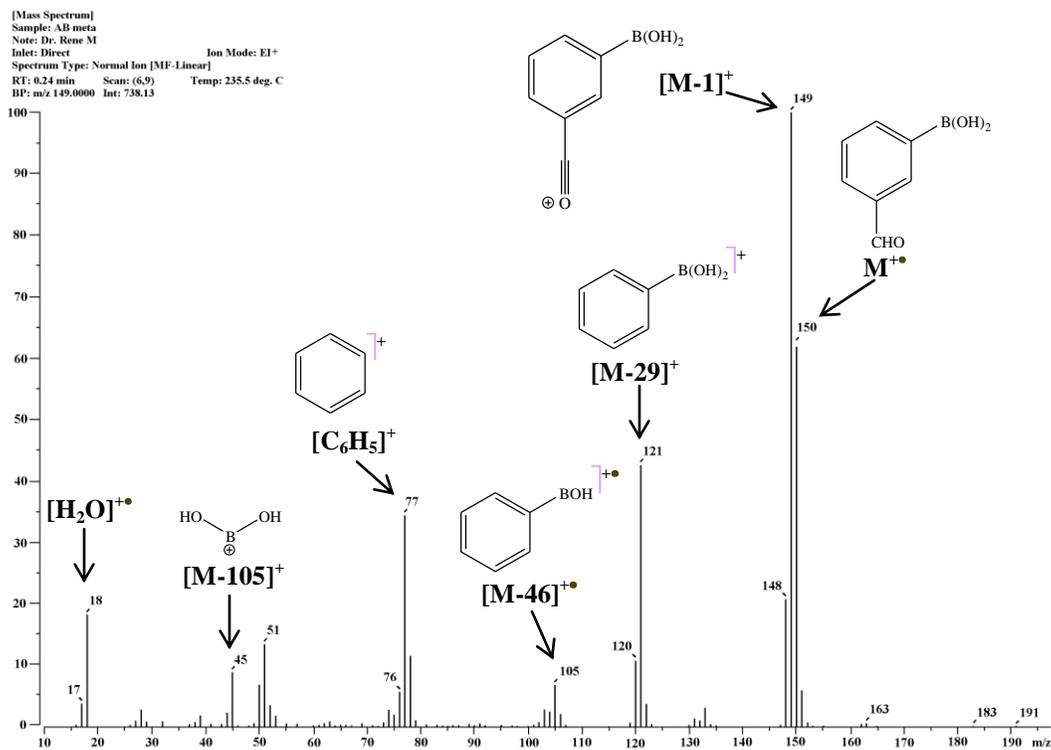
Dr. Rene-Joel
 Muestra ABmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 500 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023 dB atten.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



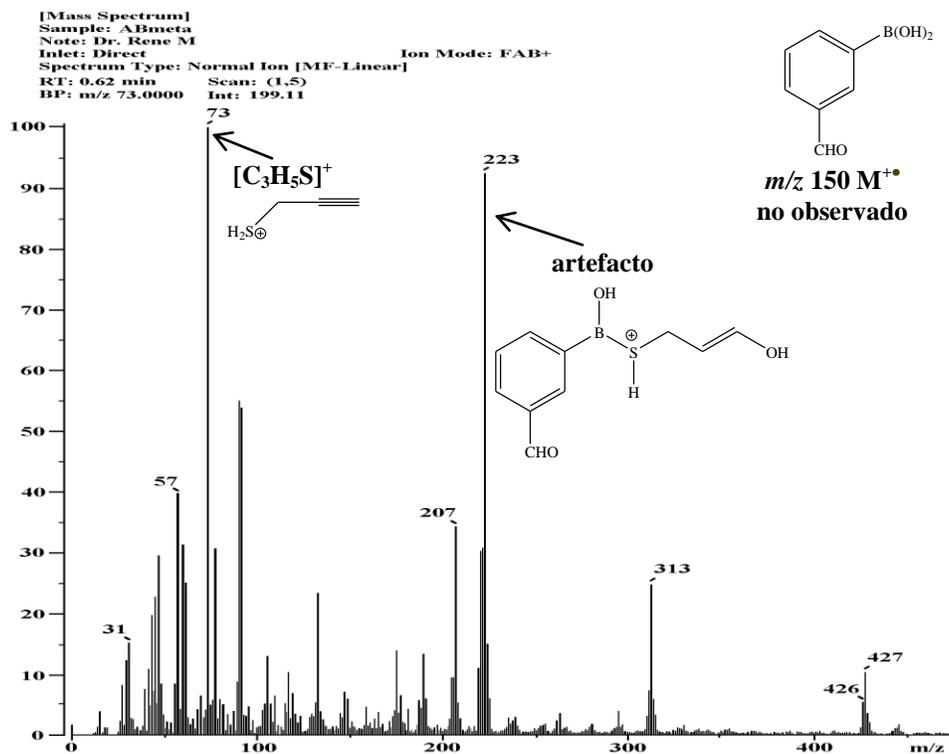
Espectro 9. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **1b**, determinado a 96 MHz



Espectro 10. IR (KBr) de **1b**

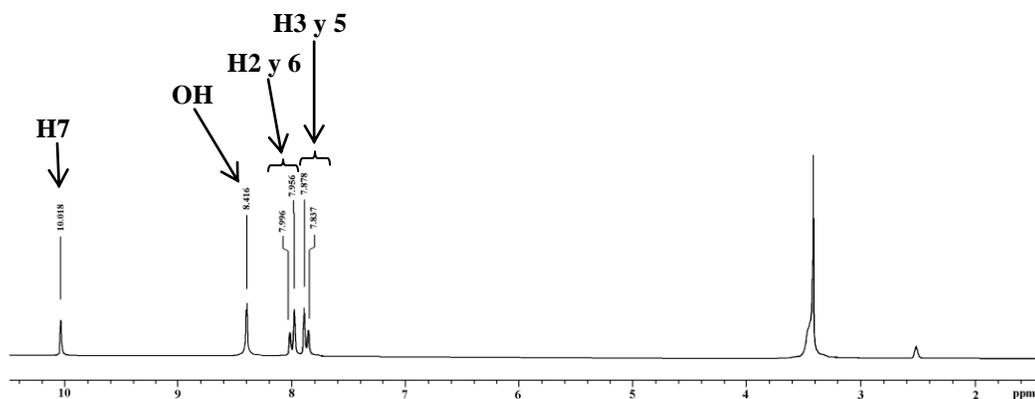
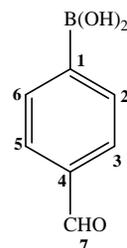


Espectro 11. EMIE de 1b, potencial de ionización 70 eV



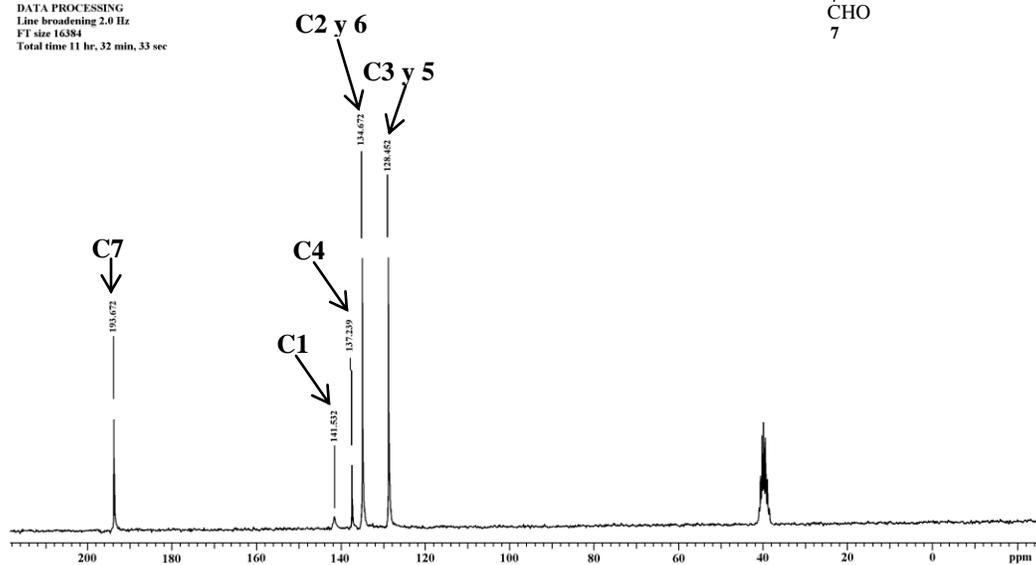
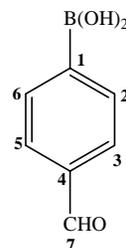
Espectro 12. FAB⁺ (tioglicerol) de 1b, potencial de ionización 6 keV

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



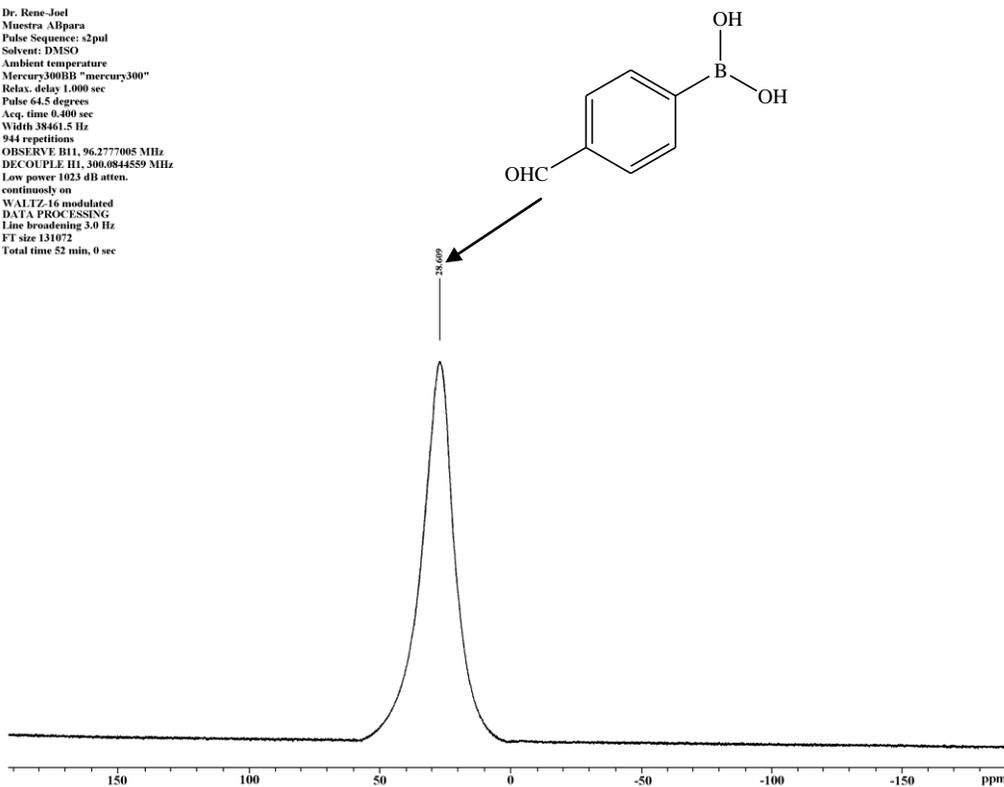
Espectro 13. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de 1c, determinado a 200 MHz

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

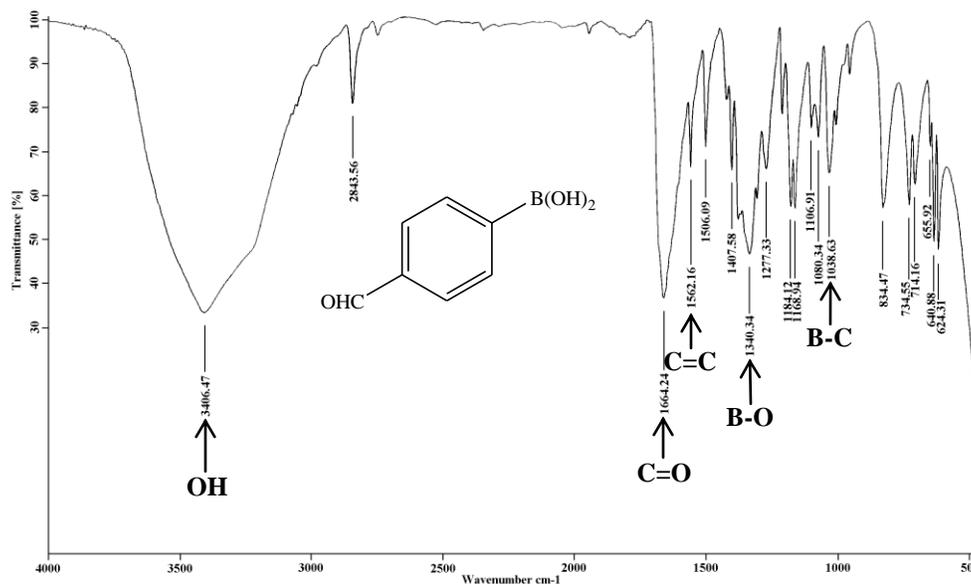


Espectro 14. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 1c, determinado a 50 MHz

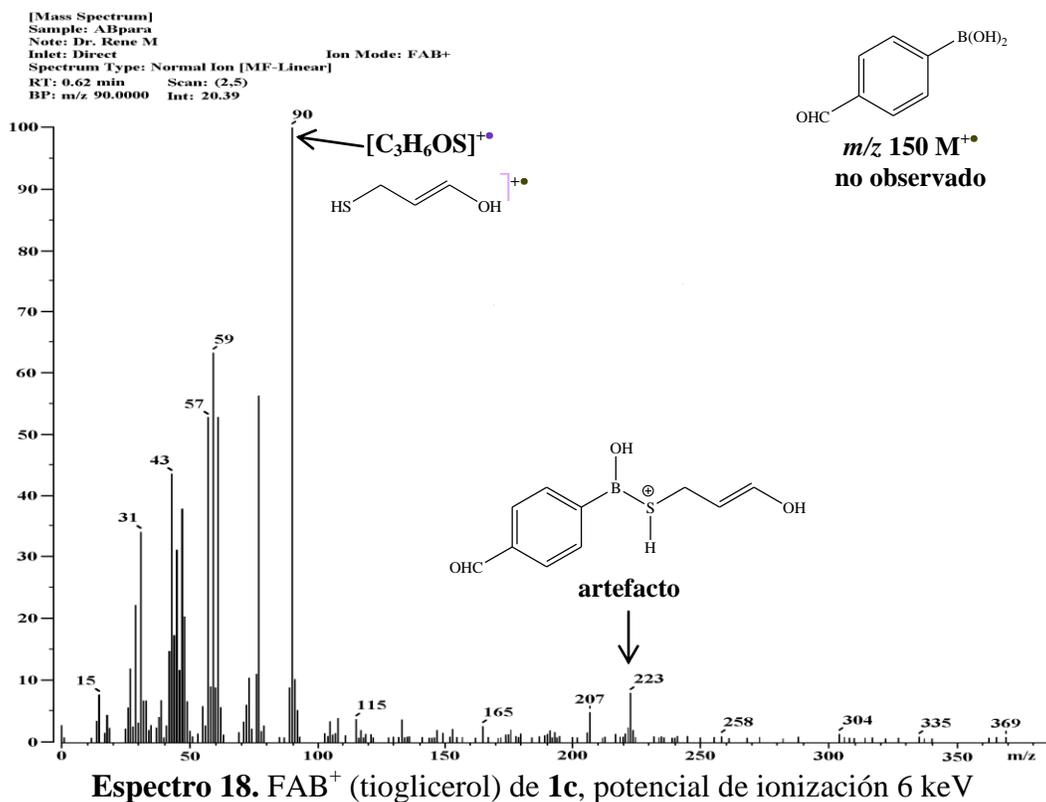
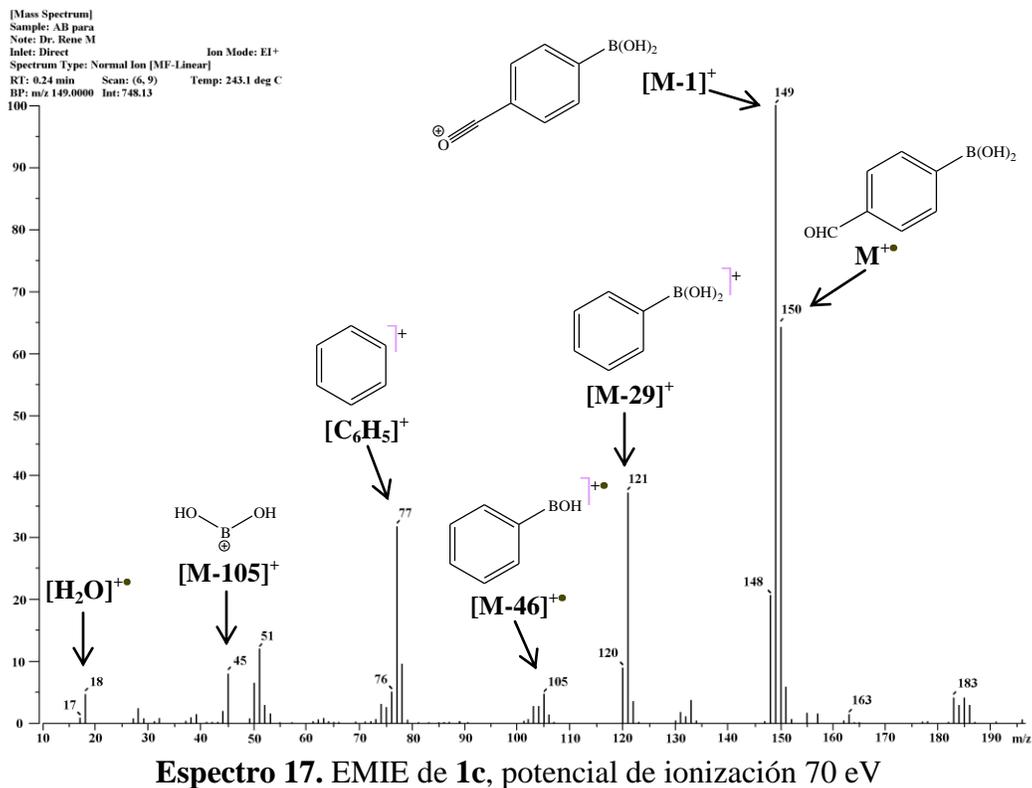
Dr. Rene-Joel
 Muestra ABpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 64.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 944 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 Low power 1023 dB atten.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

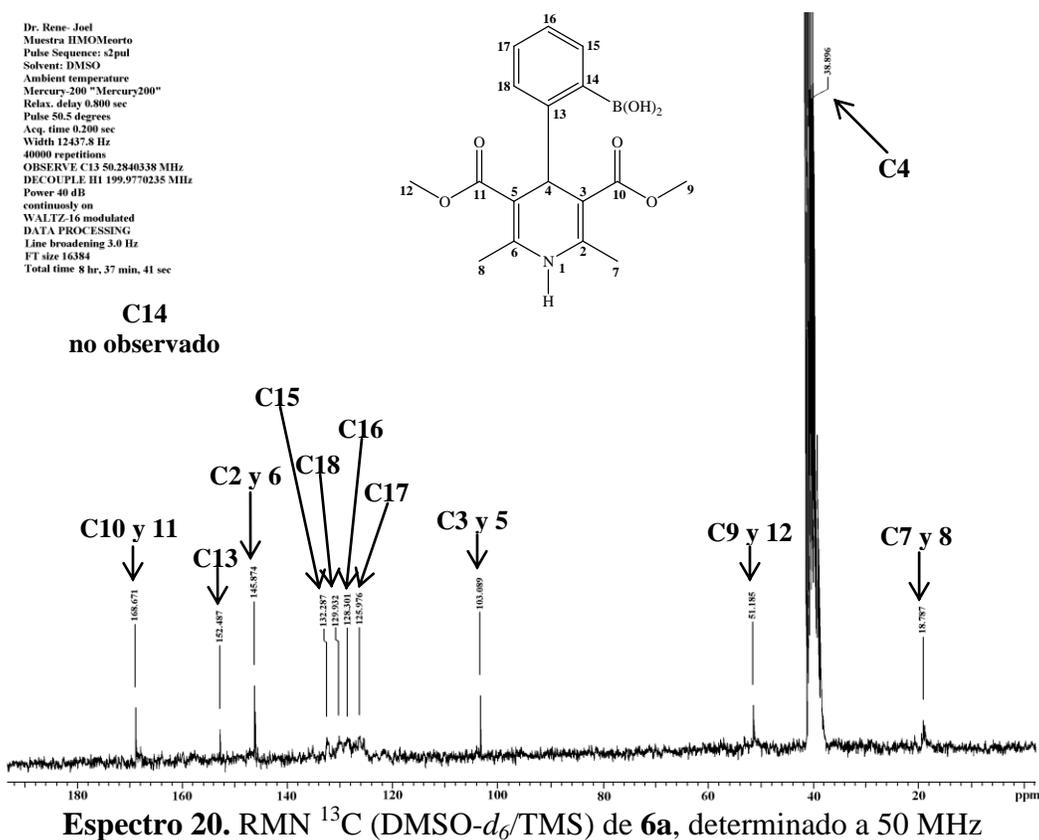
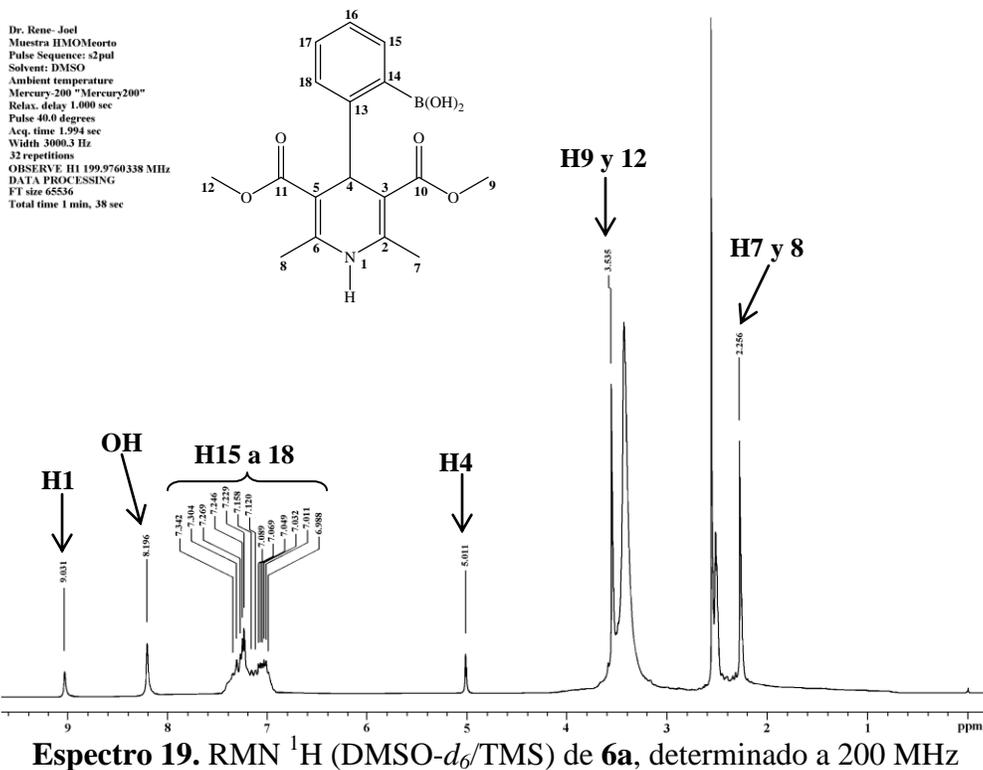


Espectro 15. RMN ^{11}B ($\text{DMSO}-d_6/\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) de **1c**, determinado a 96 MHz

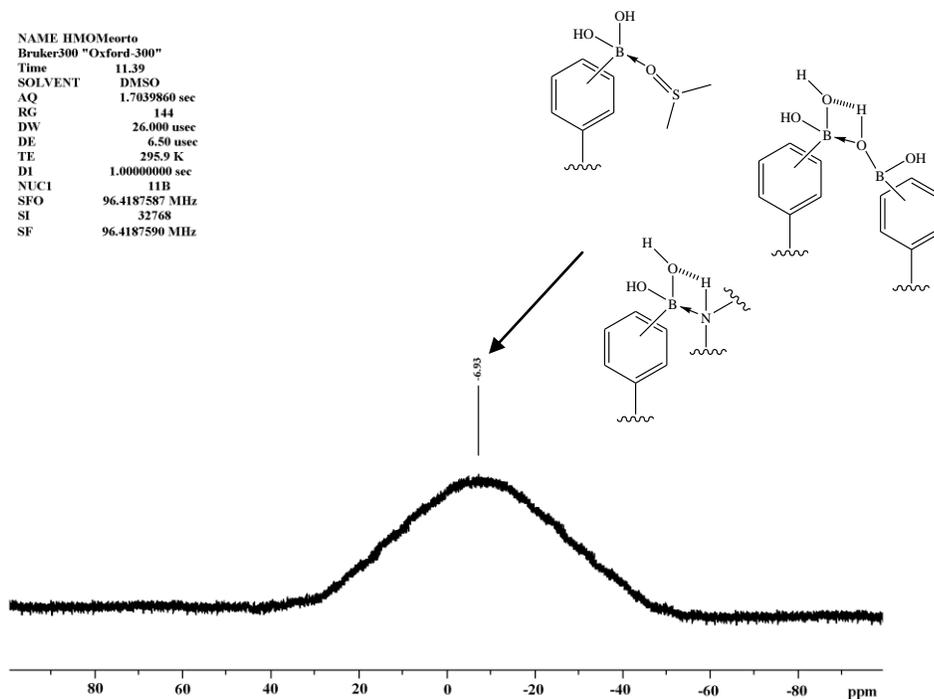


Espectro 16. IR (KBr) de **1c**

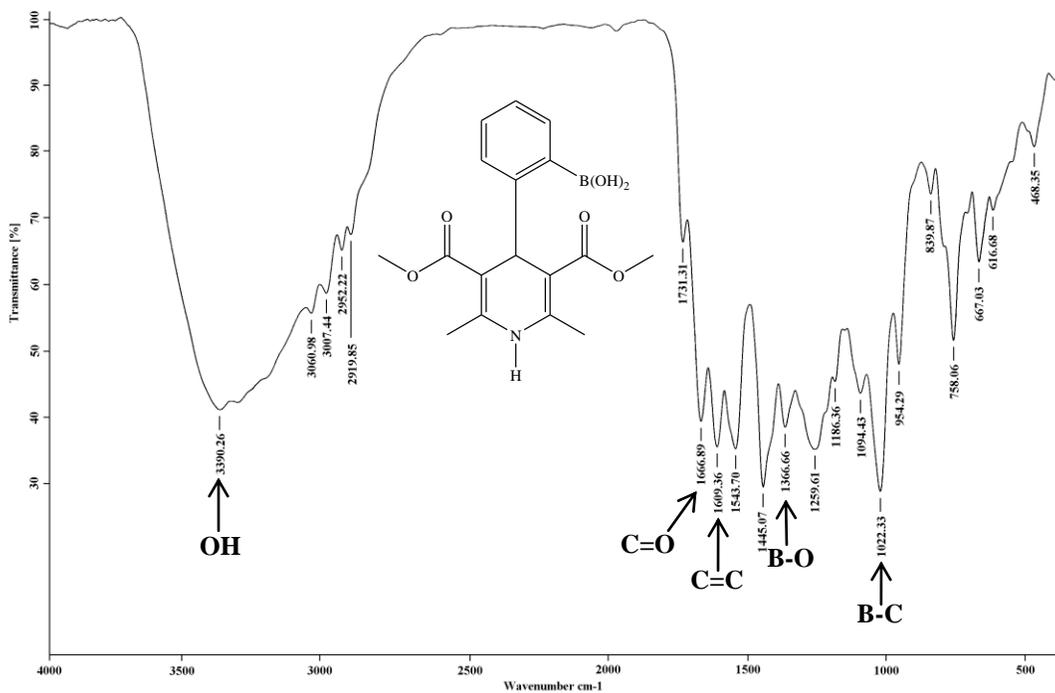




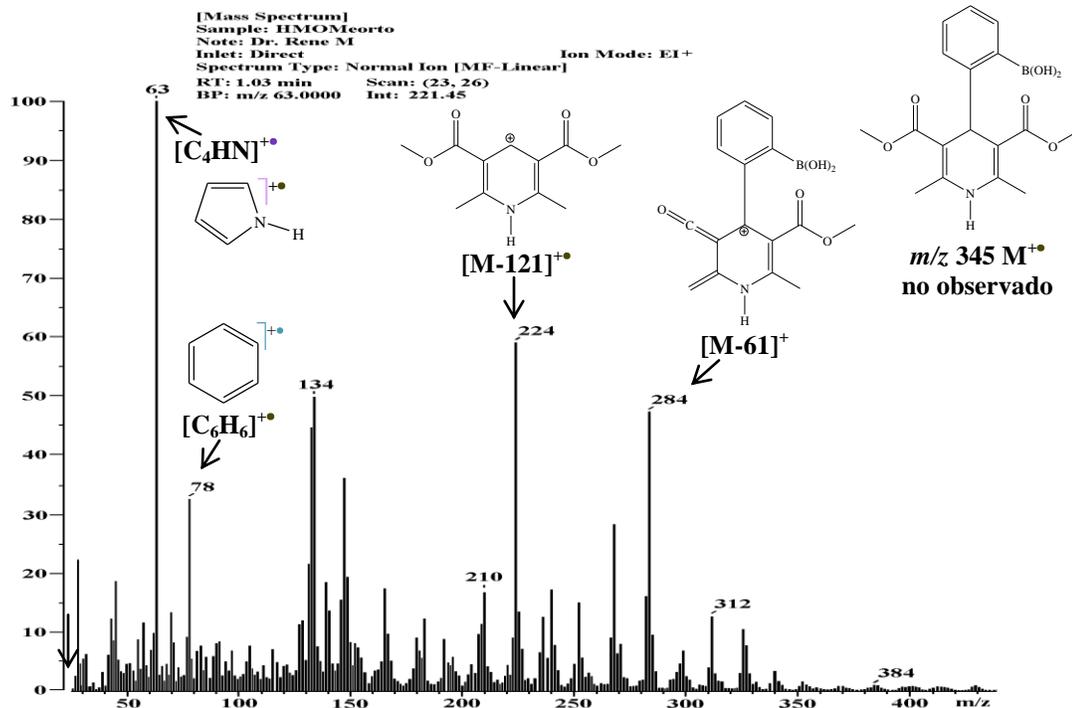
NAME HMOMeorto
 Bruker300 "Oxford-300"
 Time 11.39
 SOLVENT DMSO
 AQ 1.7039860 sec
 RG 144
 DW 26.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 DI 1.00000000 sec
 NUC1 11B
 SFO 96.4187587 MHz
 SI 32768
 SF 96.4187590 MHz



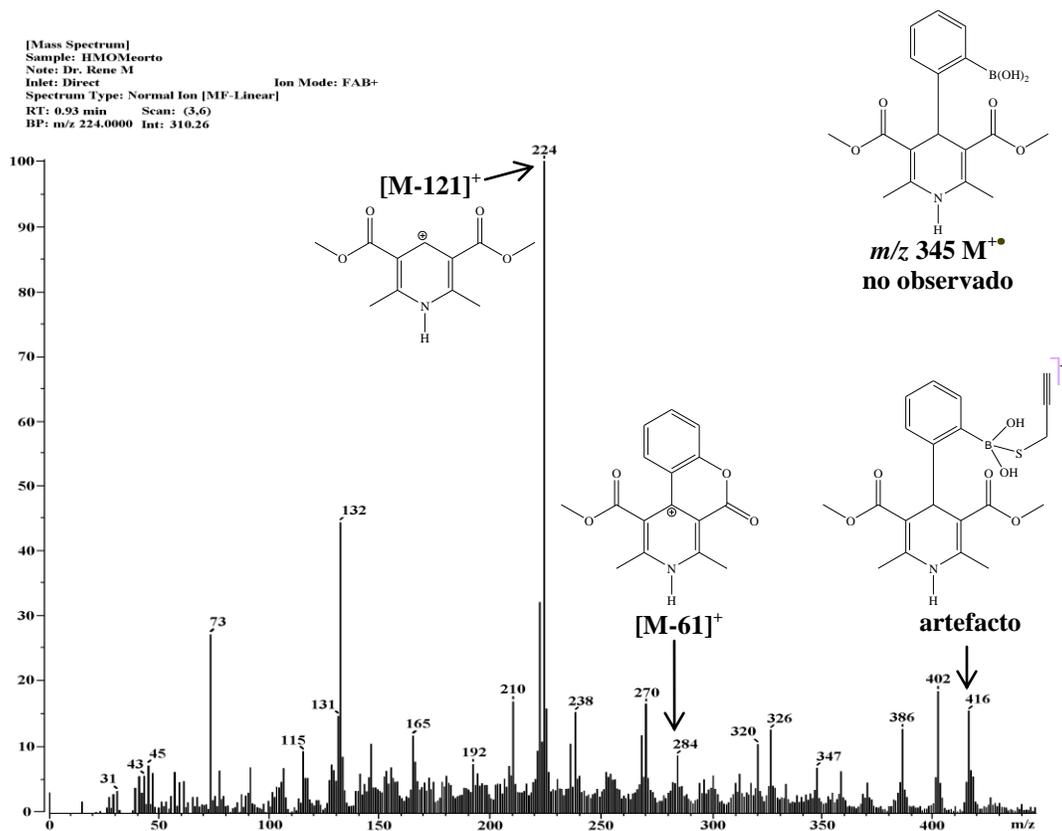
Espectro 21. RMN ¹¹B (DMSO-*d*₆/BF₃-Et₂O) de 6a, determinado a 96 MHz



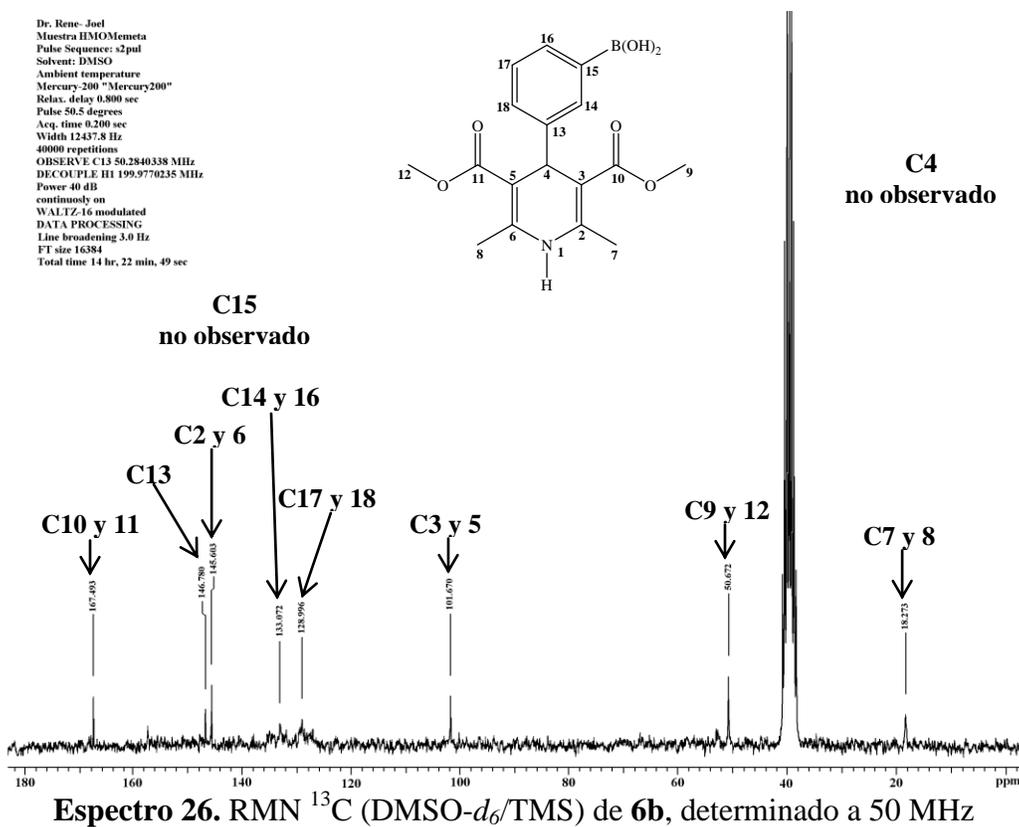
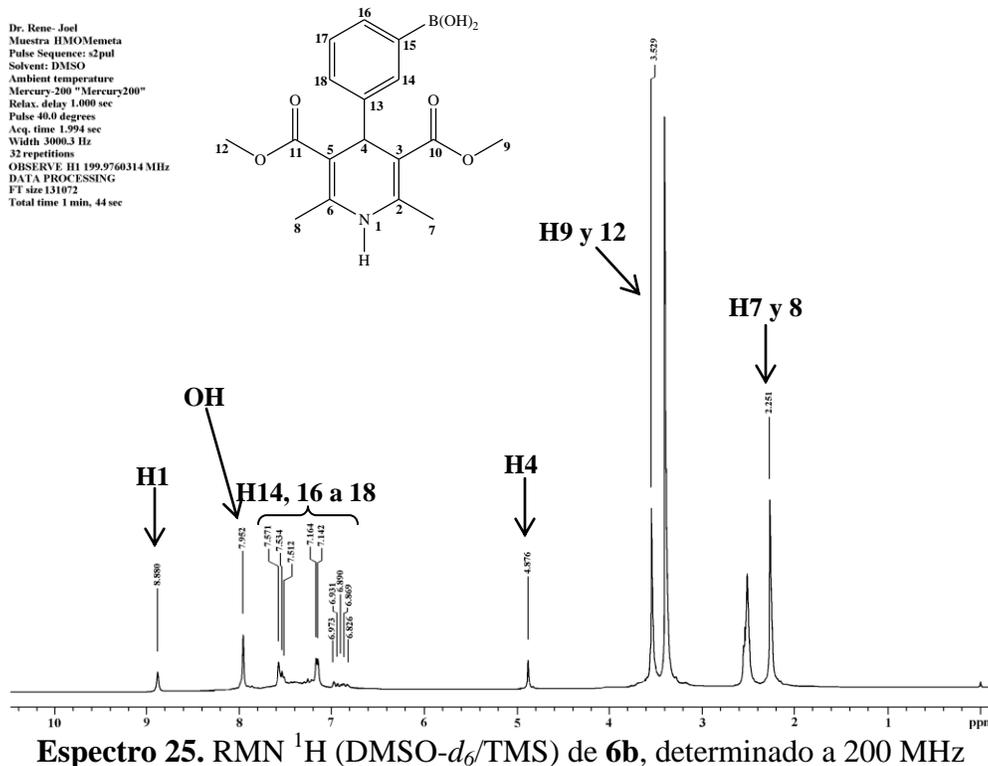
Espectro 22. IR (KBr) de 6a



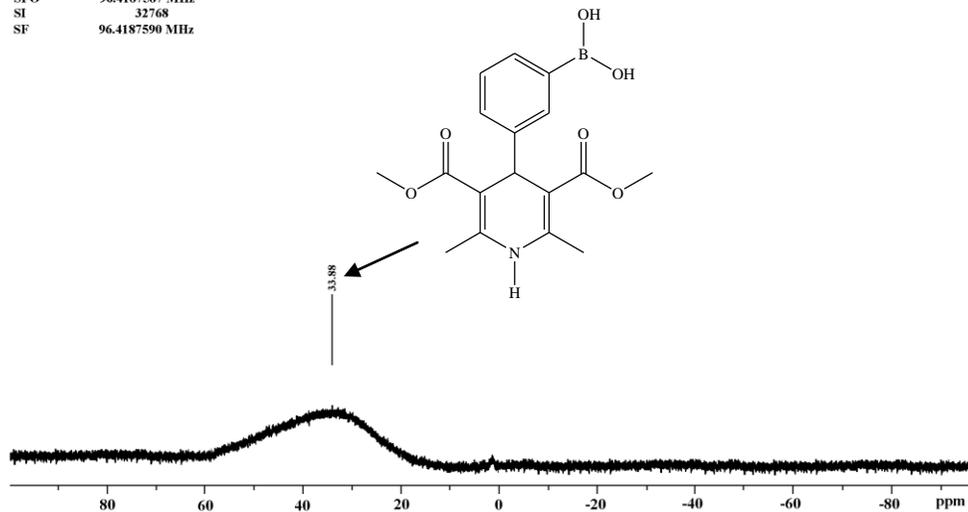
Espectro 23. EMIE de 6a, potencial de ionización 70 eV



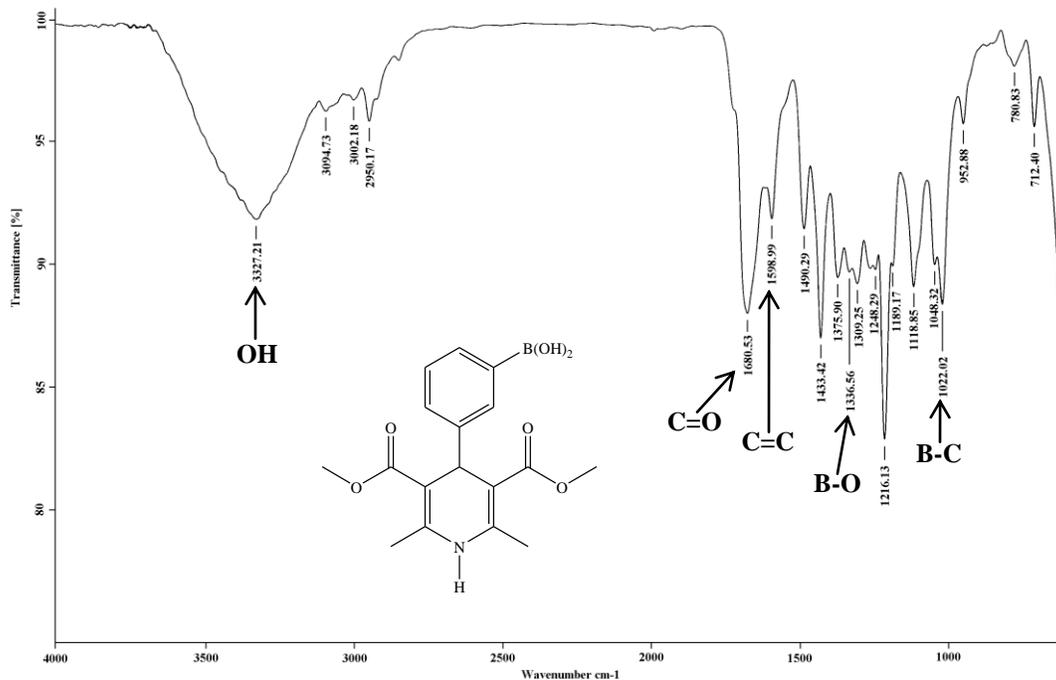
Espectro 24. FAB⁺ (tioglicerol) de 6a, potencial de ionización 6 keV



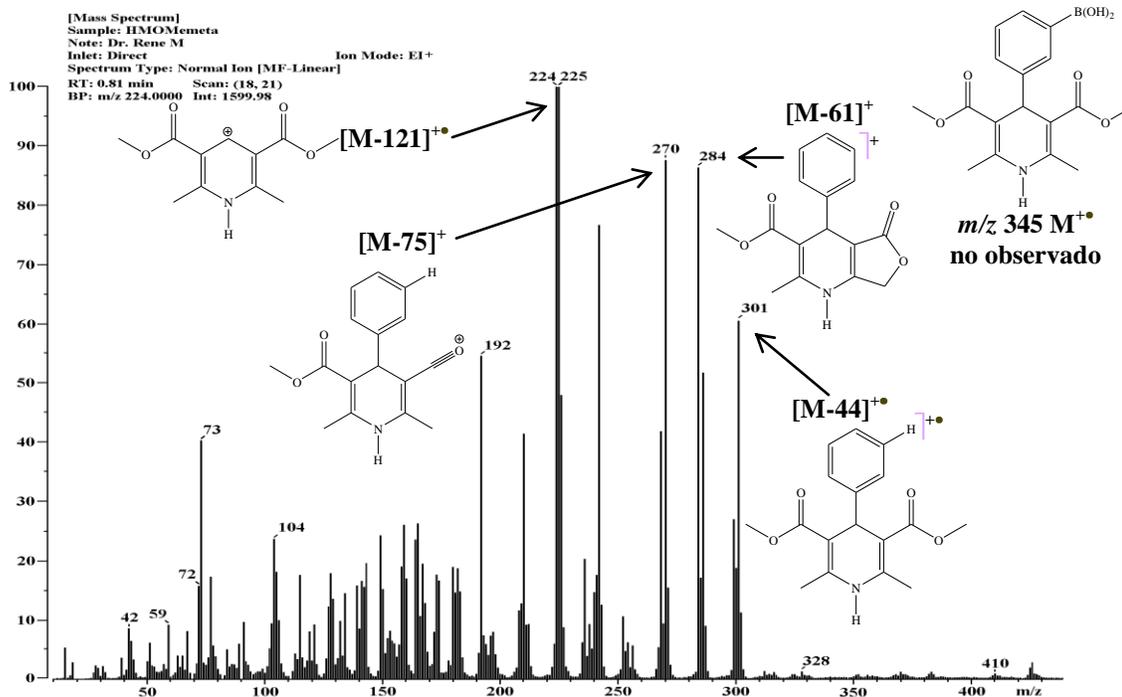
NAME HMOmmeta
 Bruker300 "Oxford-300"
 Time 13.51
 SOLVENT DMSO
 AQ 1.7039860 sec
 RG 144
 DW 26.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 DI 1.00000000 sec
 NUC1 11B
 SFO 96.4187587 MHz
 SI 32768
 SF 96.4187590 MHz



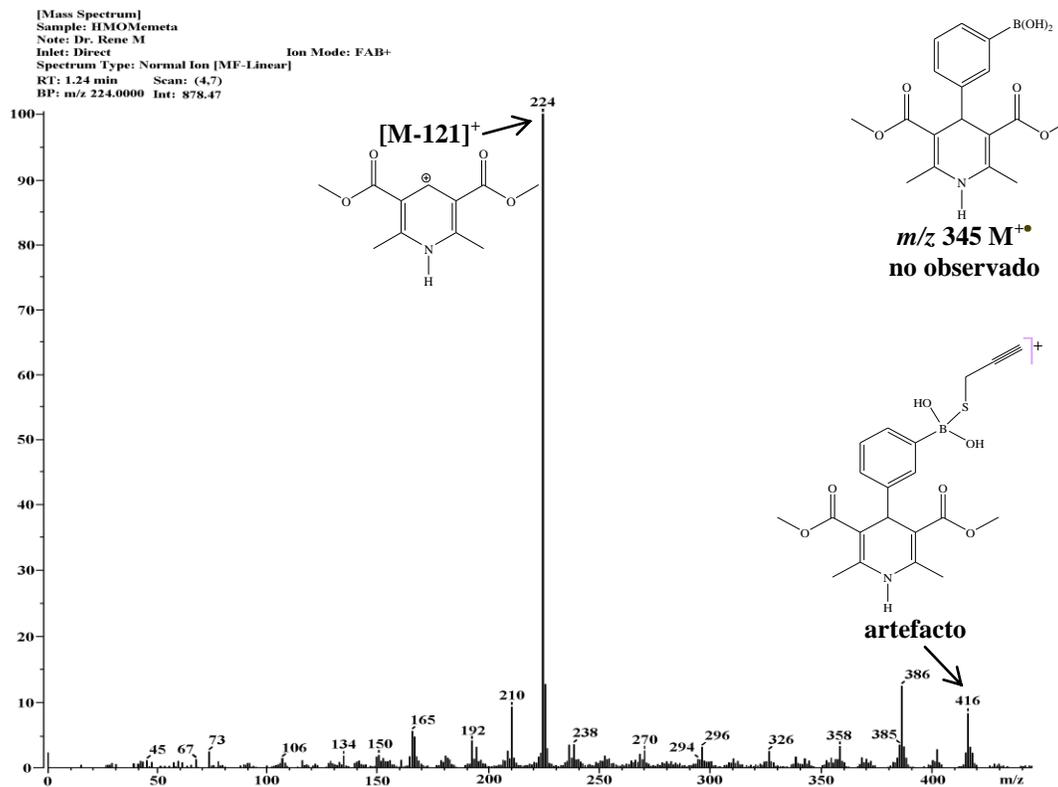
Espectro 27. RMN ¹¹B (DMSO-*d*₆/BF₃-Et₂O) de **6b**, determinado a 96 MHz



Espectro 28. IR (KBr) de **6b**

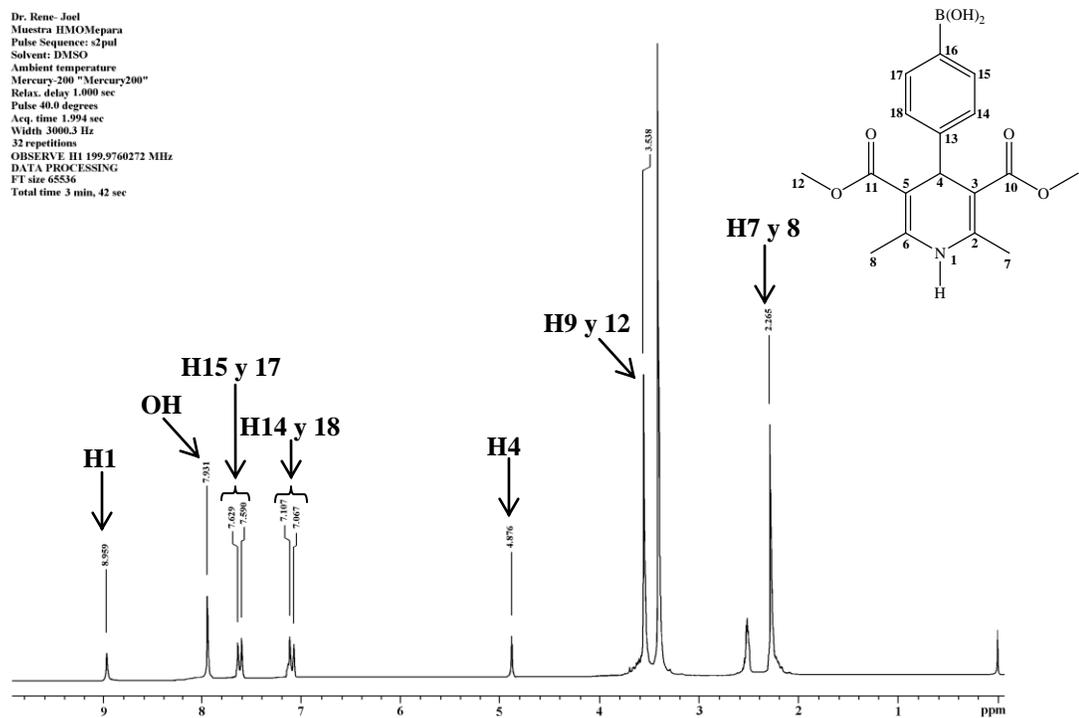


Espectro 29. EMIE de 6b, potencial de ionización 70 eV

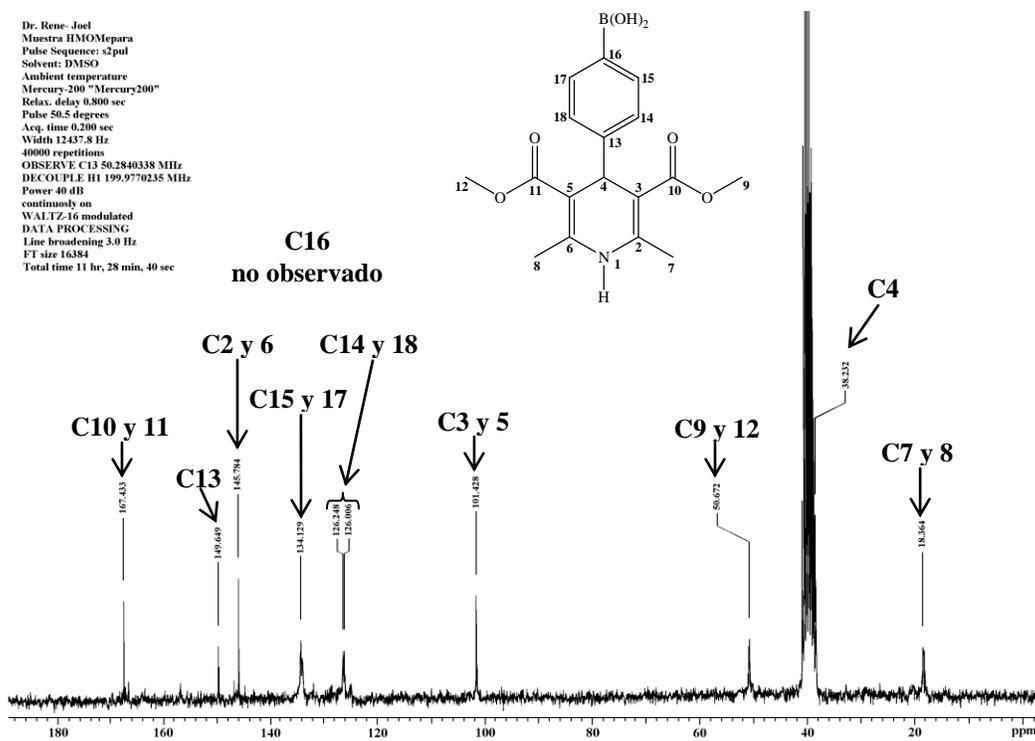


Espectro 30. FAB⁺ (tioglicerol) de 6b, potencial de ionización 6 keV

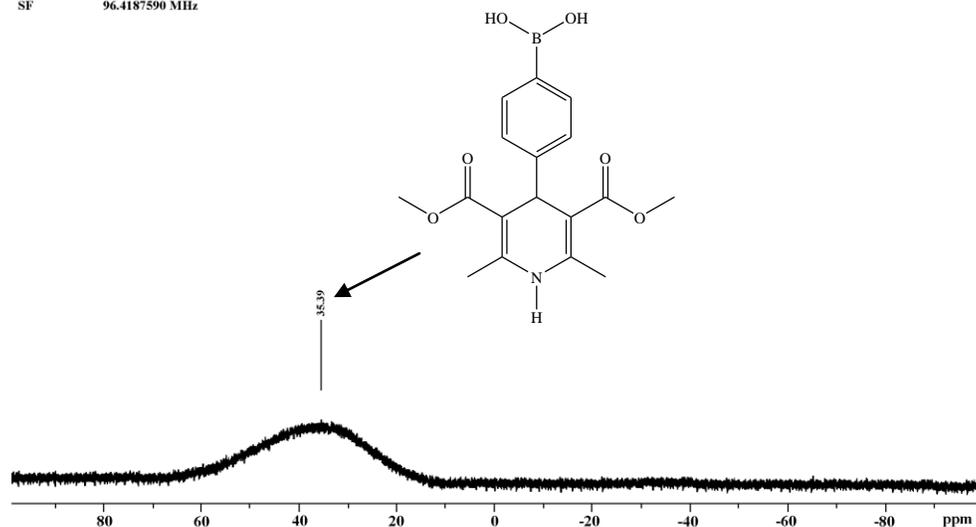
Dr. Rene- Joel
 Muestra HMOMepara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1 199.9760272 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 42 sec



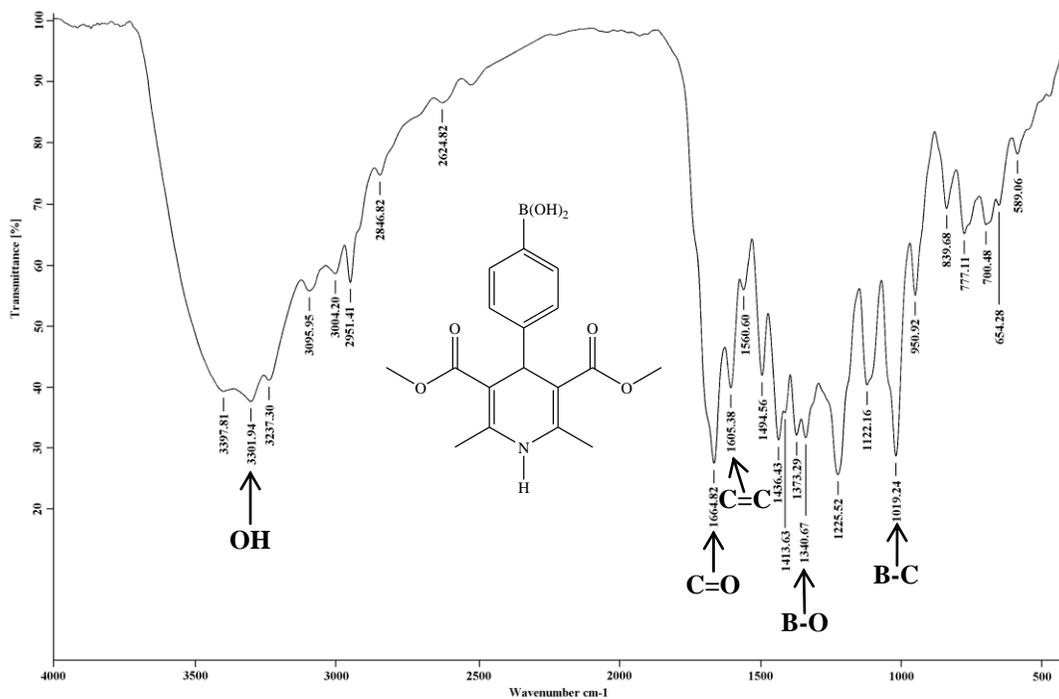
Dr. Rene- Joel
 Muestra HMOMepara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13 50.2840338 MHz
 DECOUPLE H1 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 11 hr, 28 min, 40 sec



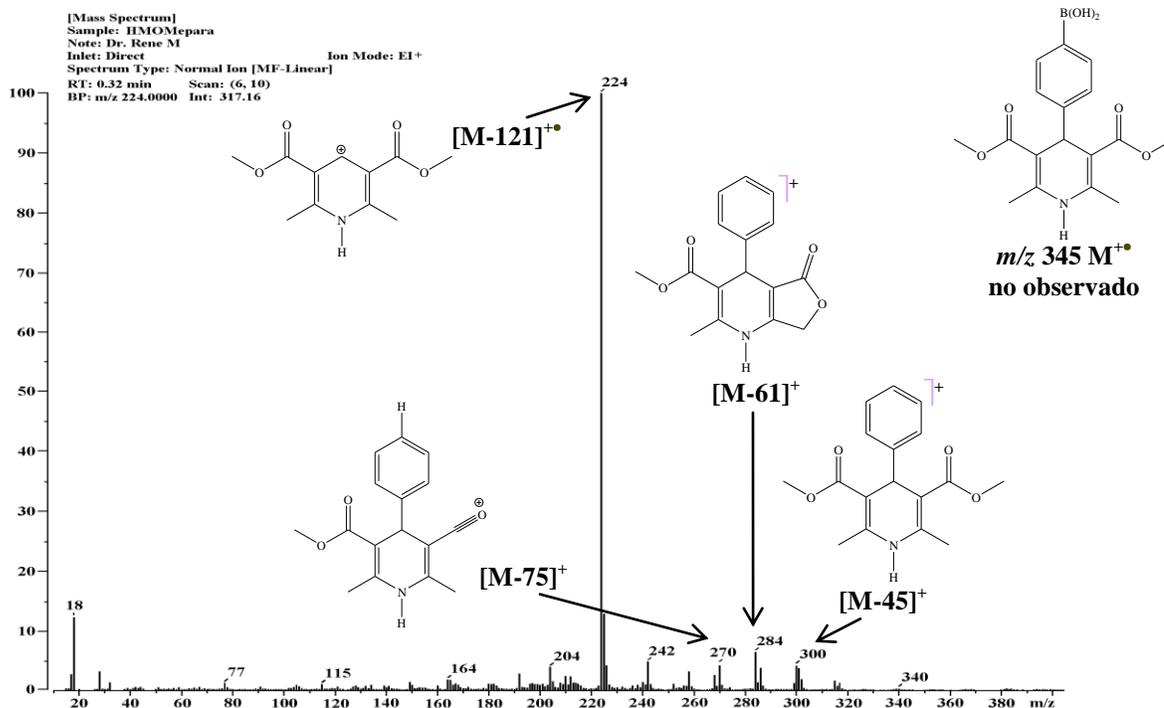
NAME HMOMe para
 Bruker300 "Oxford-300"
 Time 10.43
 SOLVENT DMSO
 AQ 1.7039860 sec
 RG 144
 DW 26.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 D1 1.00000000 sec
 NUC1 11B
 SFO 96.4187587 MHz
 SI 32768
 SF 96.4187590 MHz



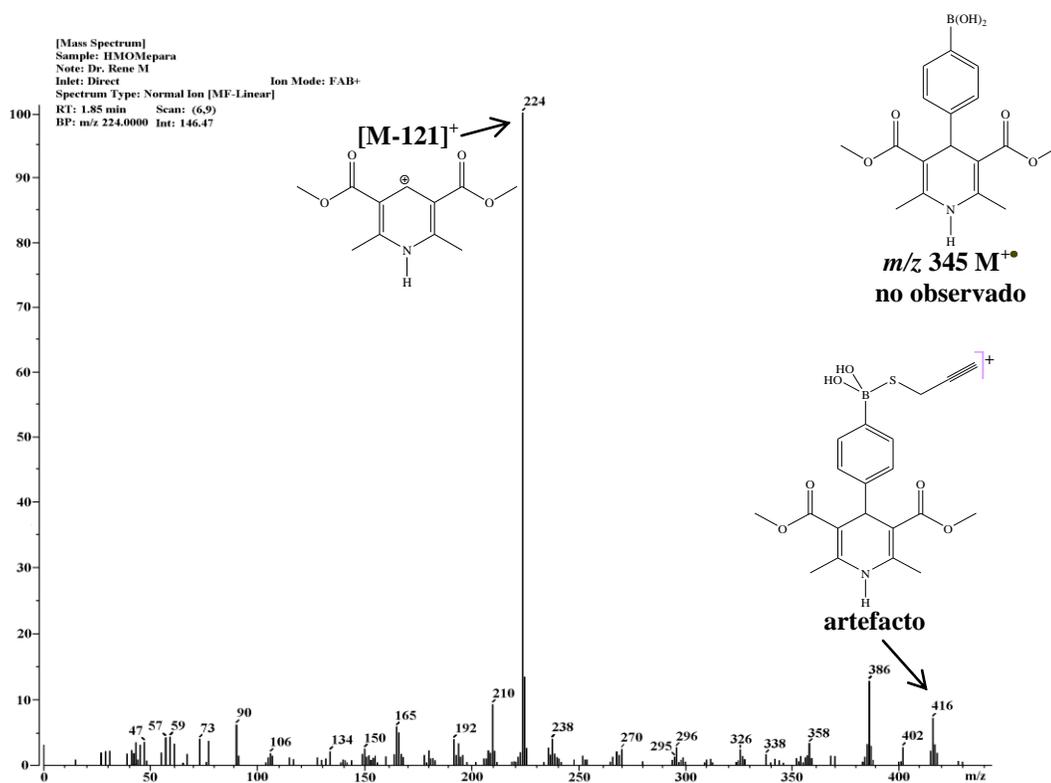
Espectro 33. RMN ^{11}B ($\text{DMSO}-d_6/\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) de **6c**, determinado a 96 MHz



Espectro 34. IR (KBr) de **6c**

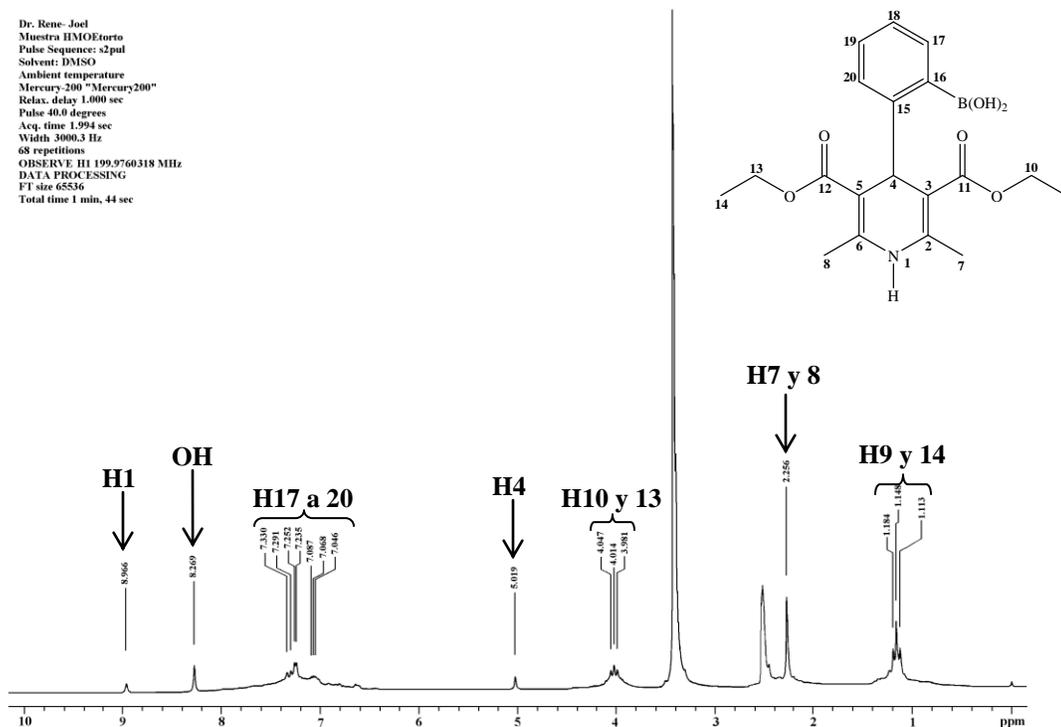


Espectro 35. EMIE de 6c, potencial de ionización 70 eV



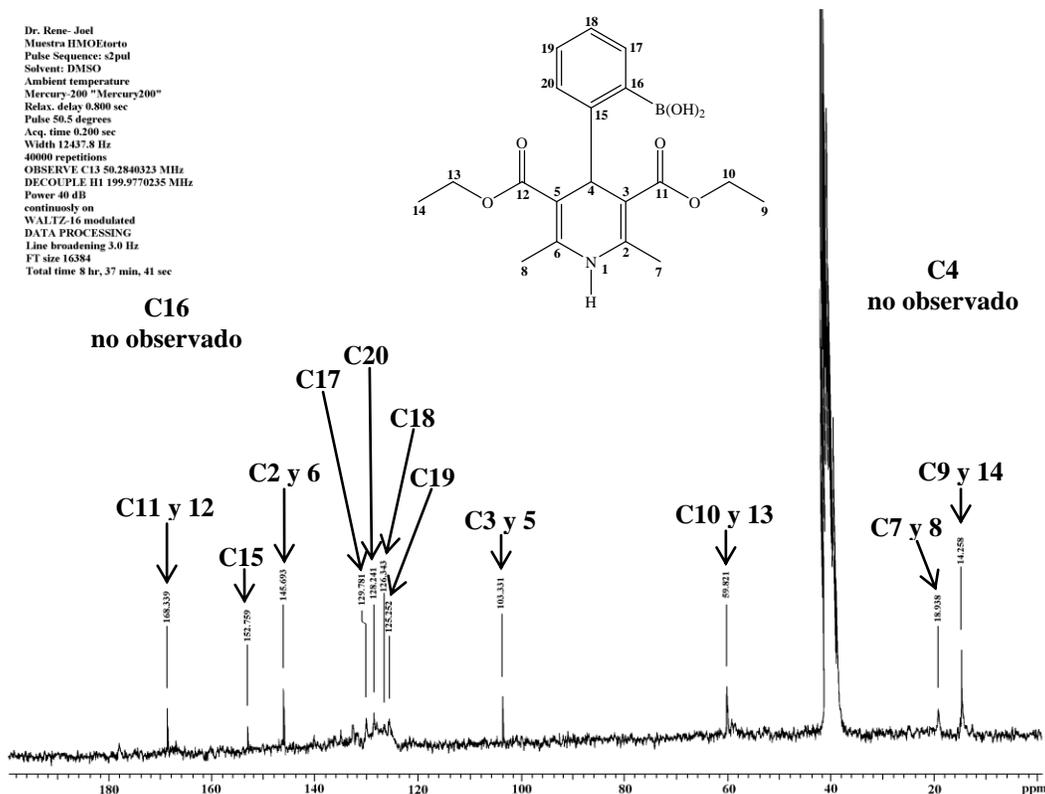
Espectro 36. FAB⁺ (tioglicerol) de 6c, potencial de ionización 6 keV

Dr. Rene-Joel
 Muestra HMOEortto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1 199.9760318 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 1 min, 44 sec



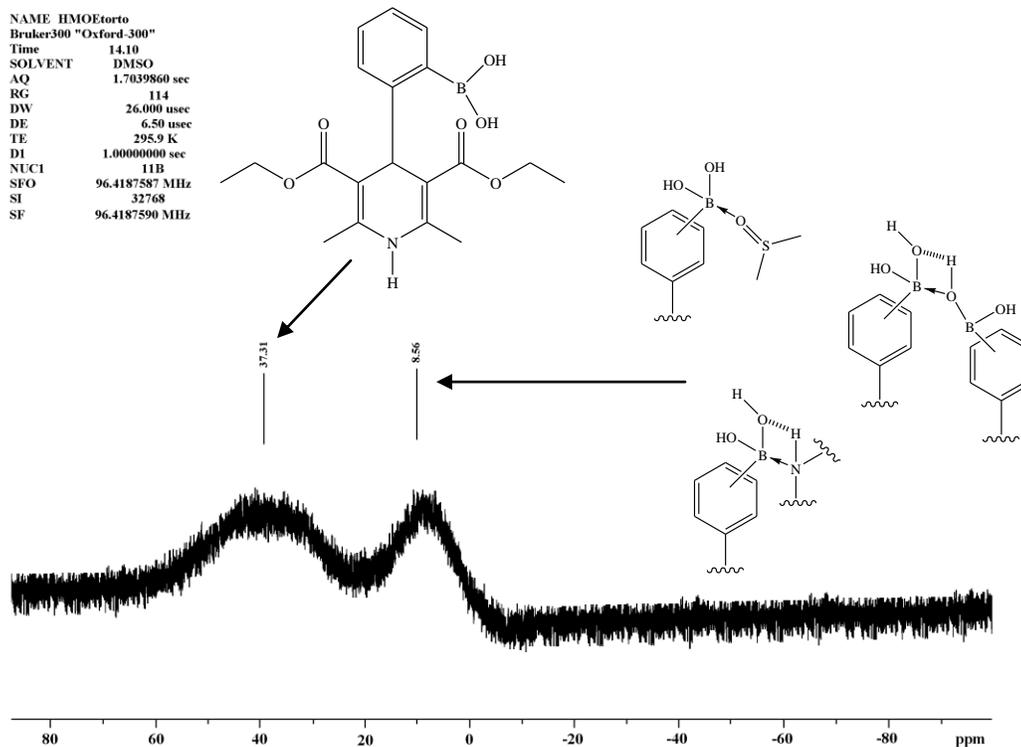
Espectro 37. RMN ¹H (DMSO-d₆/TMS) de 7a, determinado a 200 MHz

Dr. Rene-Joel
 Muestra HMOEortto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13 50.2840323 MHz
 DECOUPLE H1 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 8 hr, 37 min, 41 sec

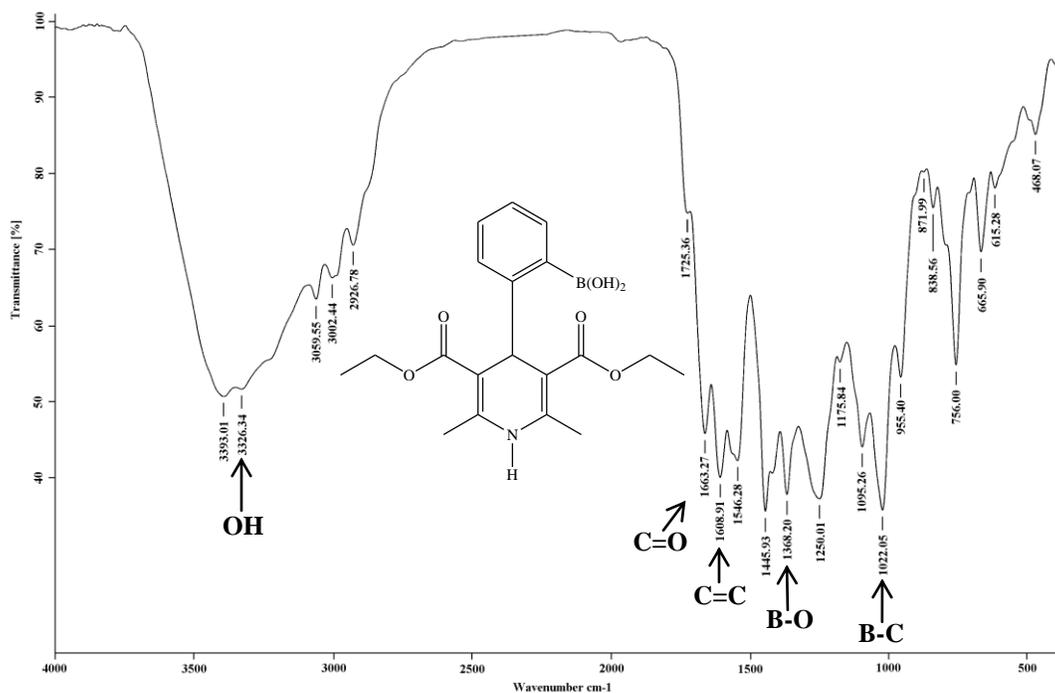


Espectro 38. RMN ¹³C (DMSO-d₆/TMS) de 7a, determinado a 50 MHz

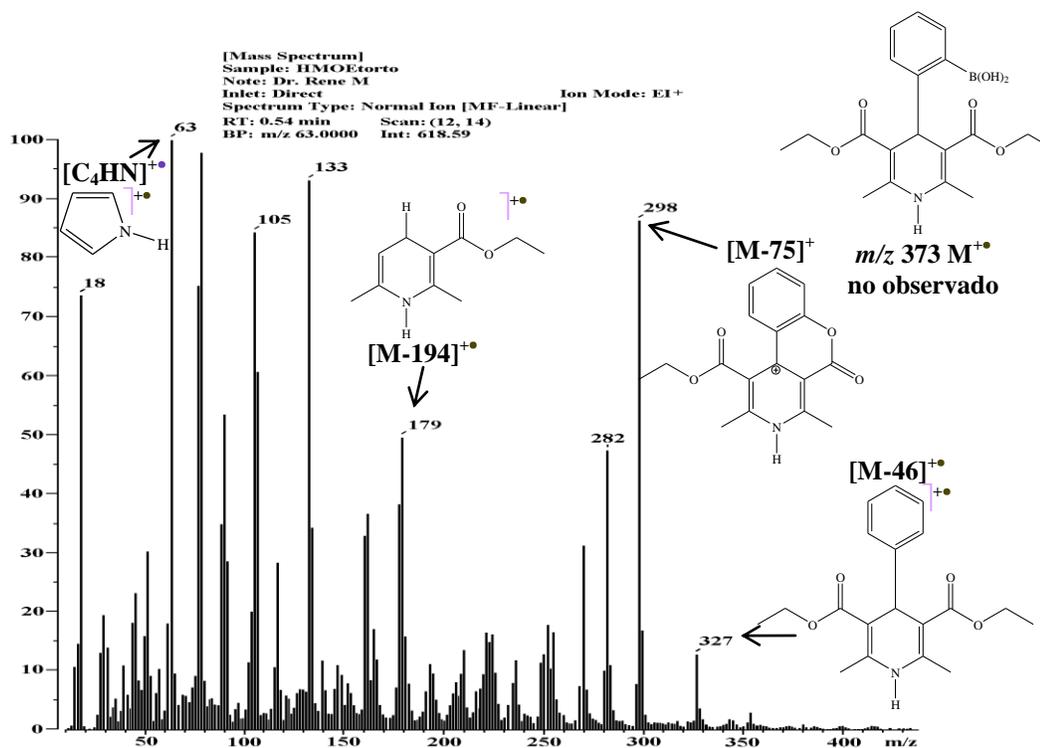
NAME HMOEtorto
 Bruker300 "Oxford-300"
 Time 14.10
 SOLVENT DMSO
 AQ 1.7039860 sec
 RG 114
 DW 26.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 D1 1.00000000 sec
 NUC1 11B
 SFO 96.4187587 MHz
 SI 32768
 SF 96.4187590 MHz



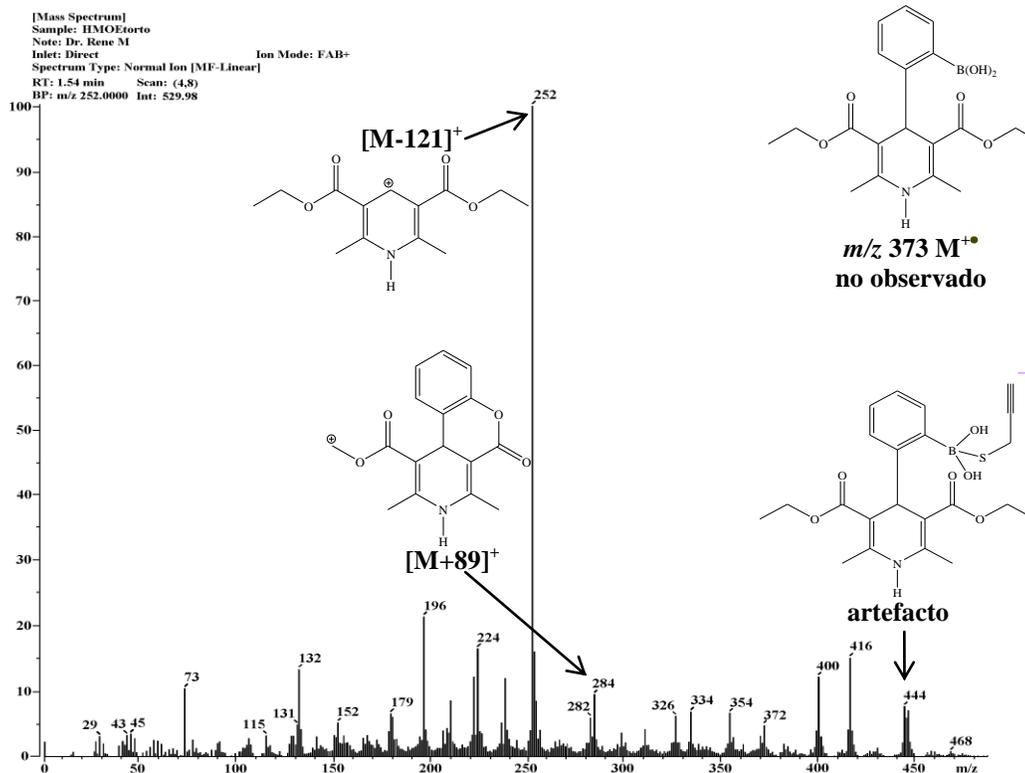
Espectro 39. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de 7a, determinado a 96 MHz



Espectro 40. IR (KBr) de 7a

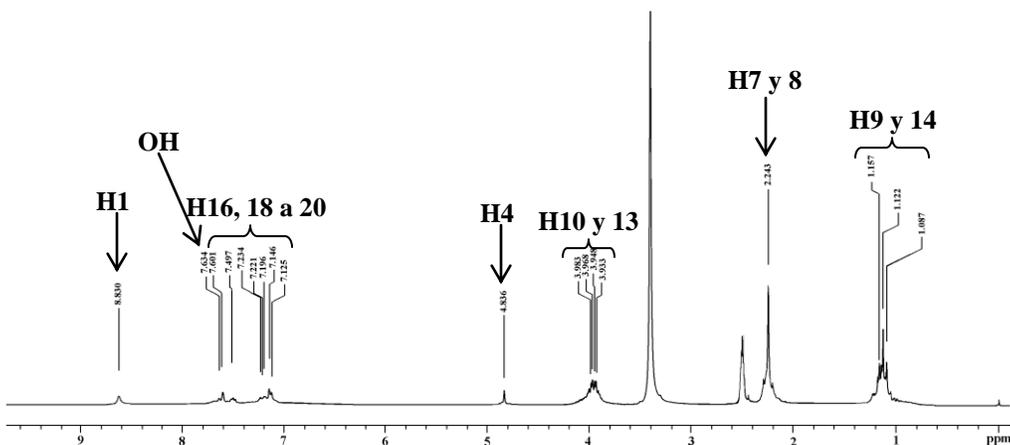
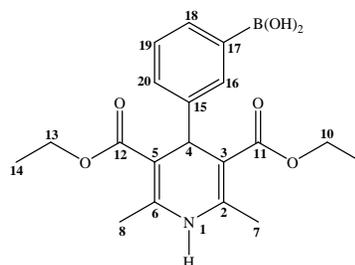


Espectro 41. EMIE de 7a, potencial de ionización 70 eV



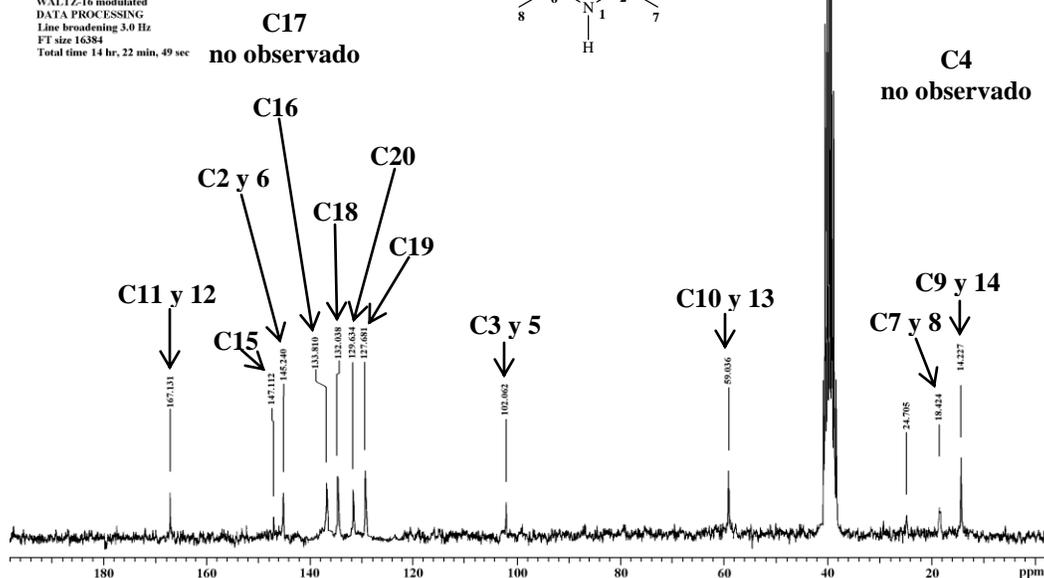
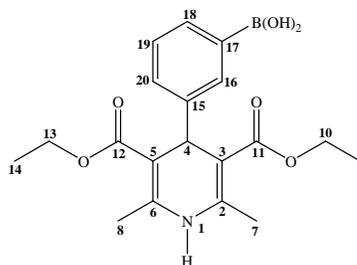
Espectro 42. FAB⁺ (tioglicerol) de 7a, potencial de ionización 6 keV

Dr. Rene- Joel
 Muestra HMOEtmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1 199.9760314 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 131072
 Total time 1 min, 44 sec

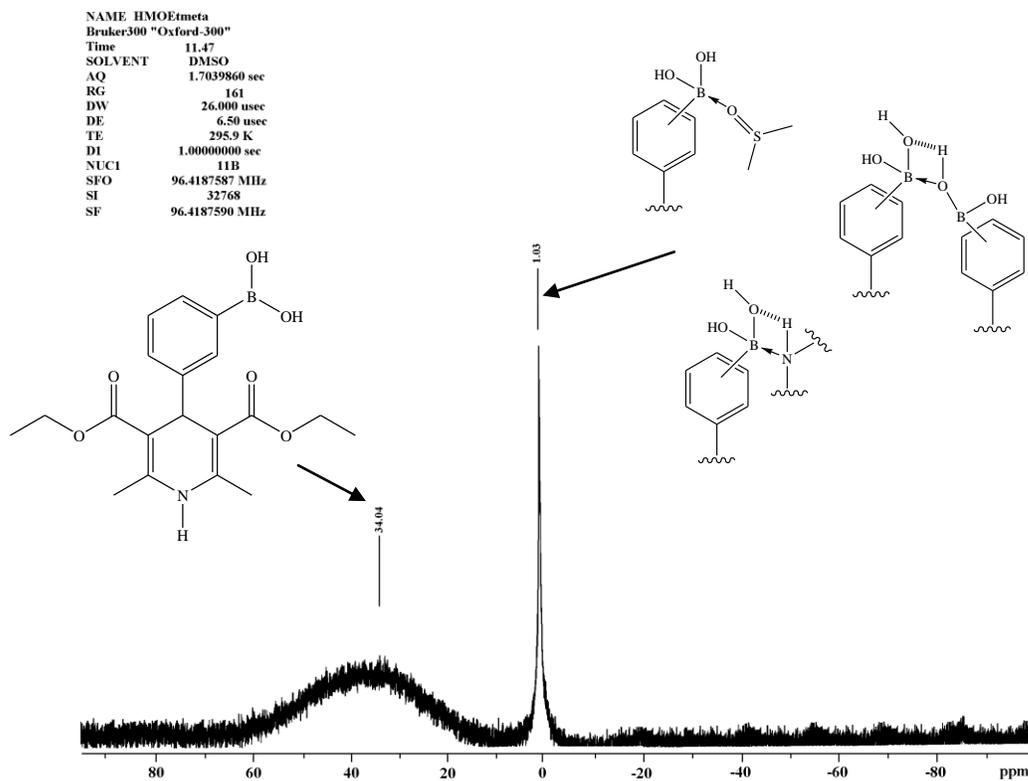


Espectro 43. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de 7b, determinado a 200 MHz

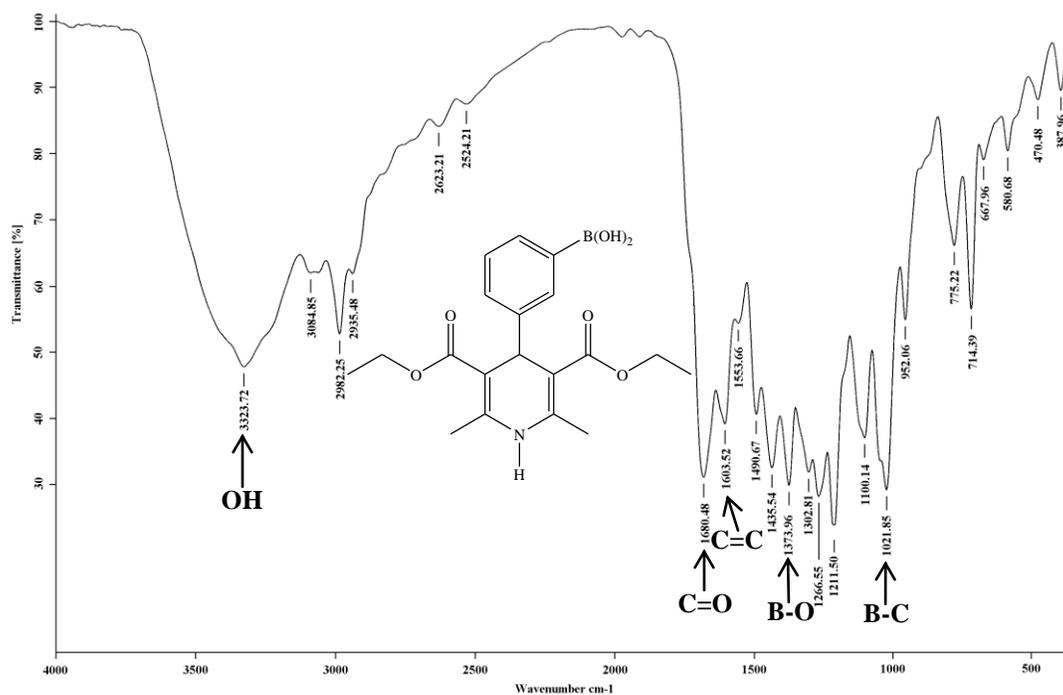
Dr. Rene- Joel
 Muestra HMOEtmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13 50.2840323 MHz
 DECOUPLE H1 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 14 hr, 22 min, 49 sec



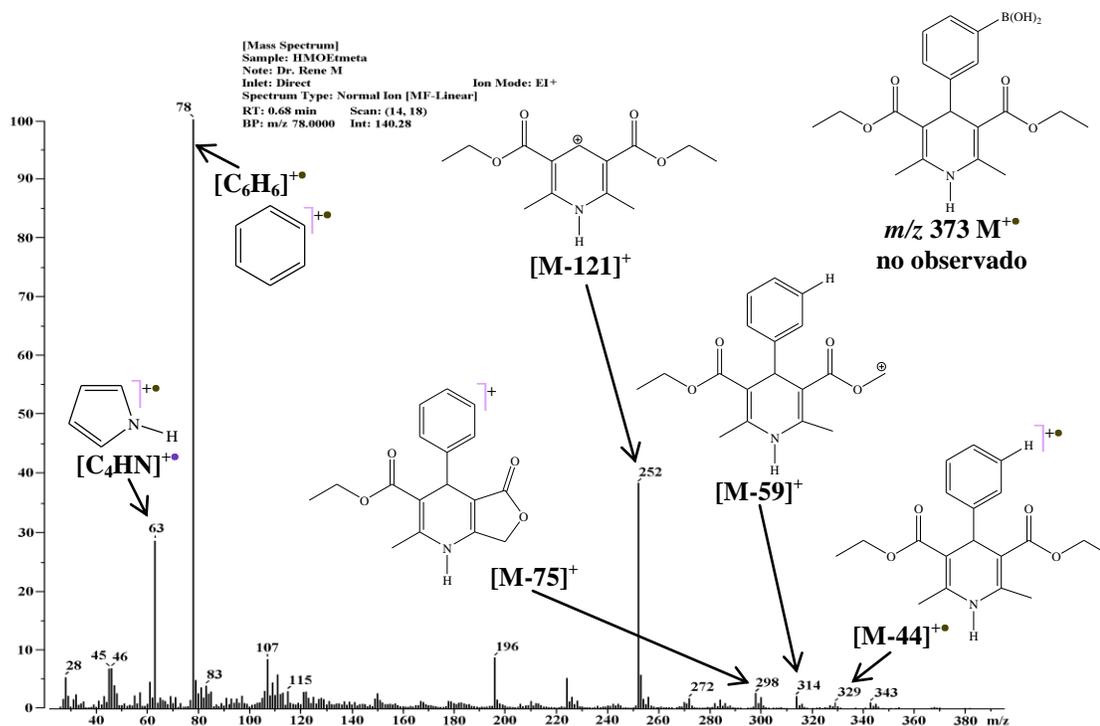
Espectro 44. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆/TMS) de 7b, determinado a 50 MHz



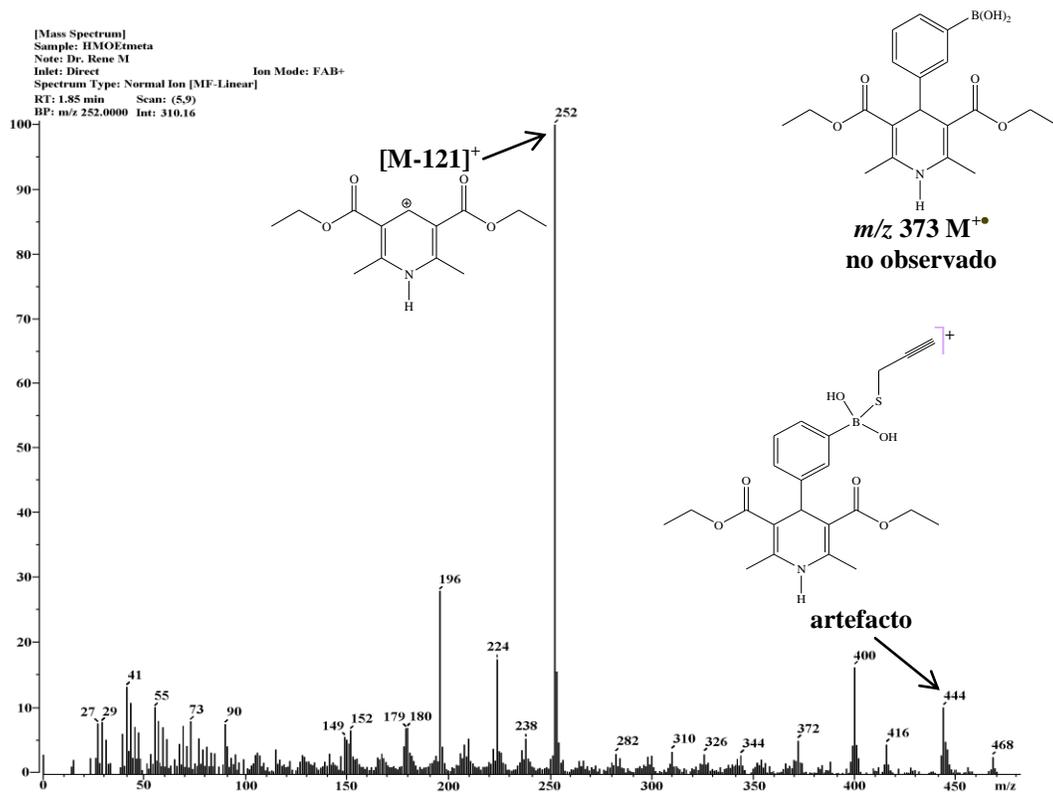
Espectro 45. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **7b**, determinado a 96 MHz



Espectro 46. IR (KBr) de **7b**

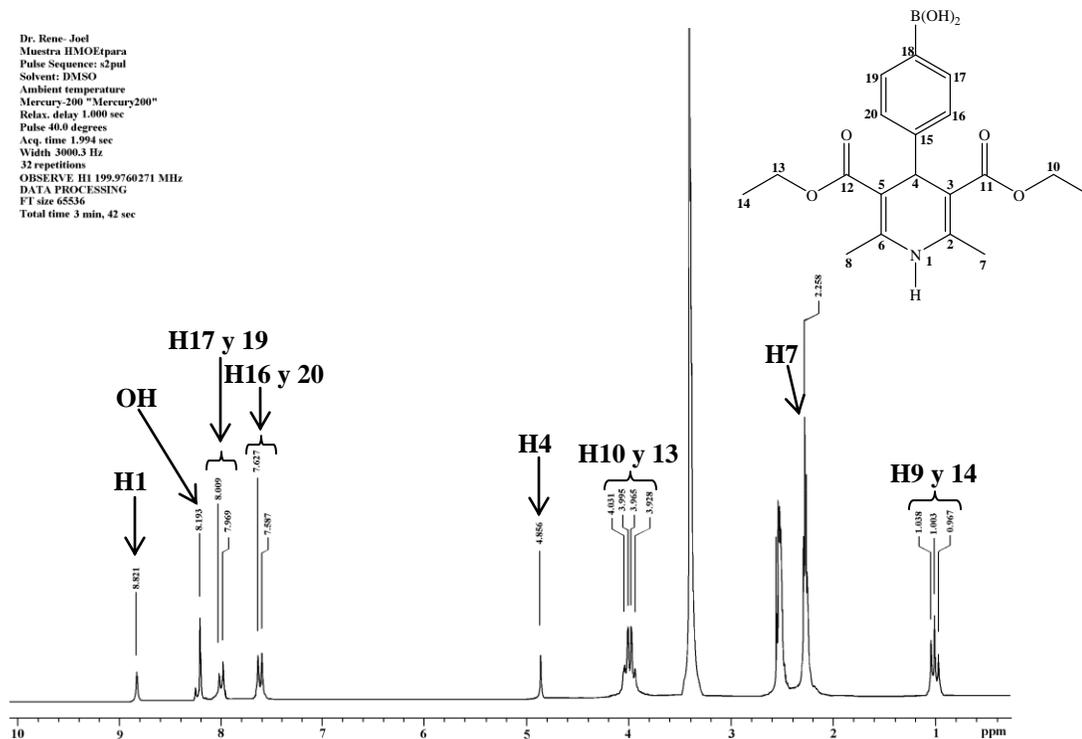


Espectro 47. EMIE de 7b, potencial de ionización 70 eV



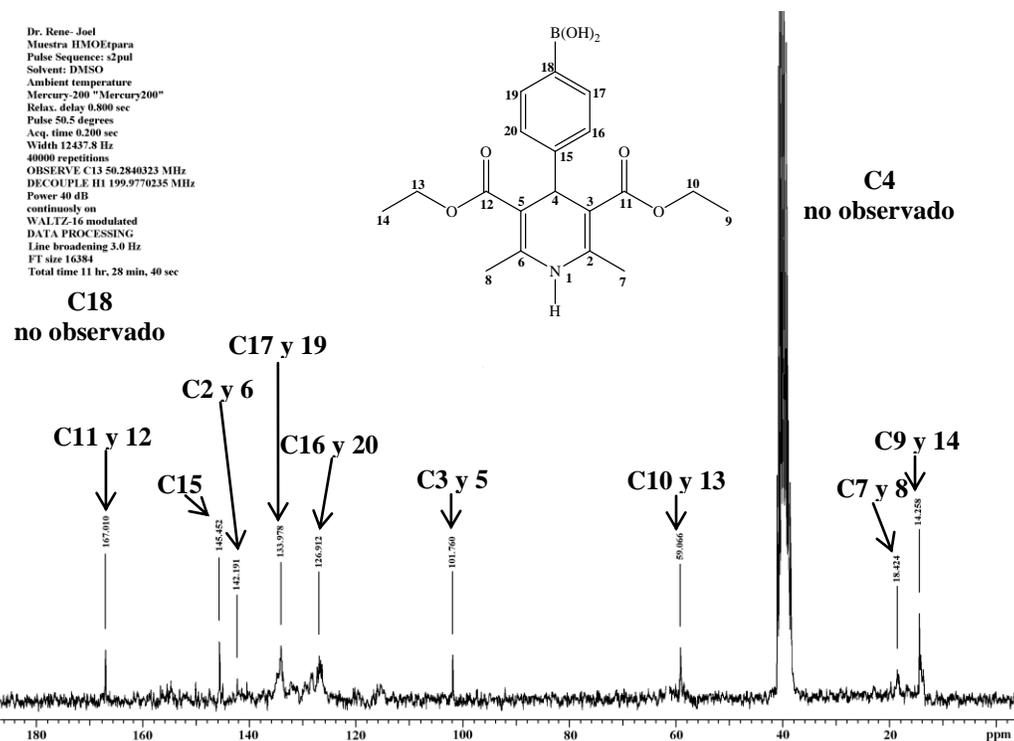
Espectro 48. FAB⁺ (tioglicerol) de 7b, potencial de ionización 6 keV

Dr. Rene-Joel
 Muestra HMOE4para
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1 199.9760271 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 42 sec



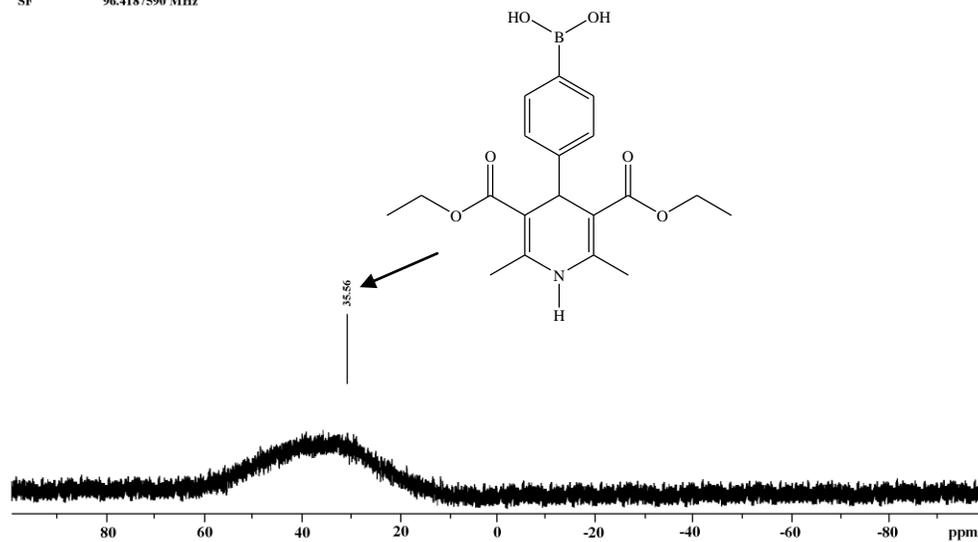
Espectro 49. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de 7c, determinado a 200 MHz

Dr. Rene-Joel
 Muestra HMOE4para
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13 50.2840323 MHz
 DECOUPLE H1 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 11 hr, 28 min, 40 sec

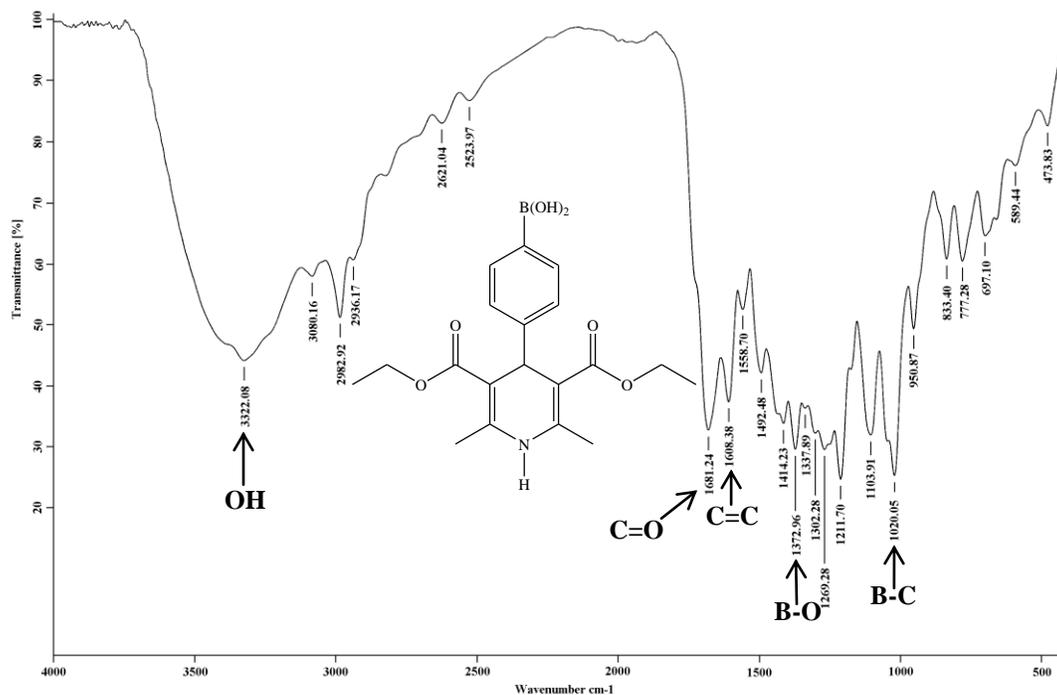


Espectro 50. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆/TMS) de 7c, determinado a 50 MHz

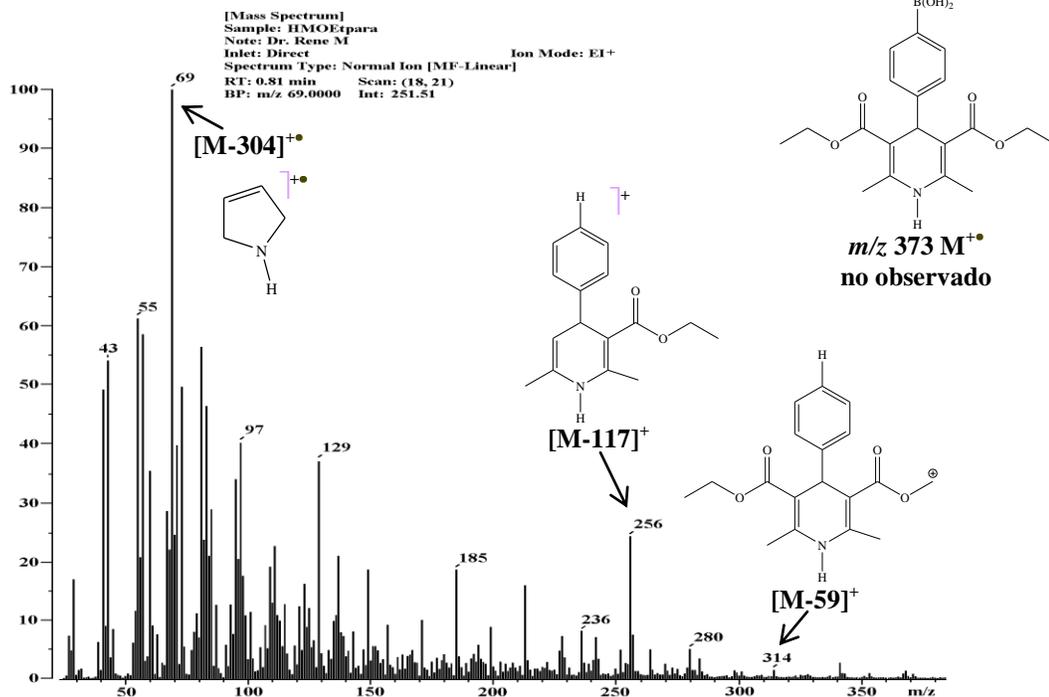
NAME HMOEtpara
 Bruker300 "Oxford-300"
 Time 11.56
 SOLVENT DMSO
 AQ 1.7039860 sec
 RG 64
 DW 26.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 D1 1.00000000 sec
 NUC1 11B
 SFO 96.4187587 MHz
 SI 32768
 SF 96.4187590 MHz



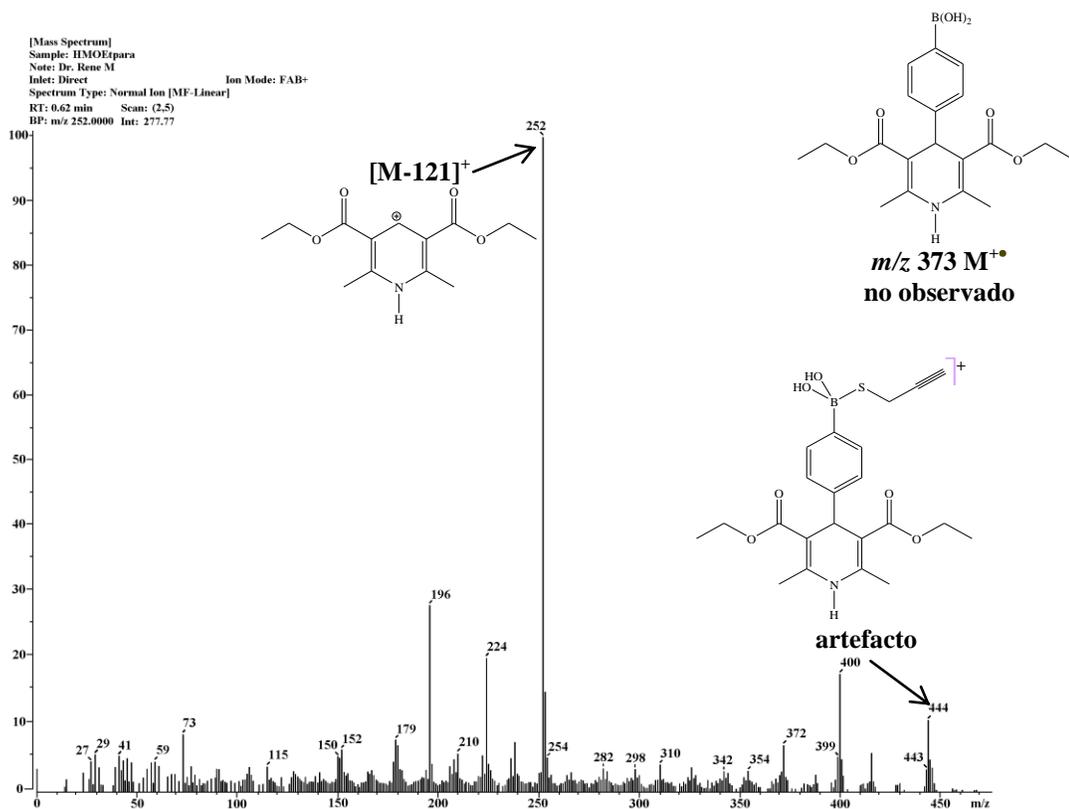
Espectro 51. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de 7c, determinado a 96 MHz



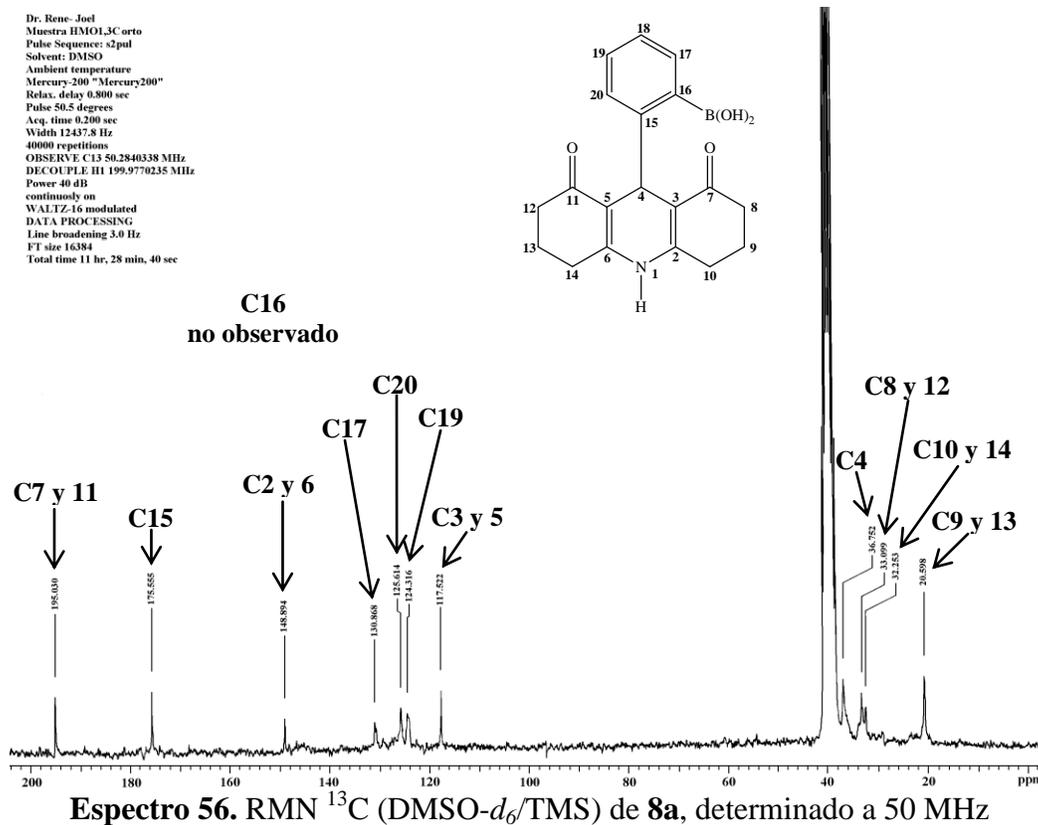
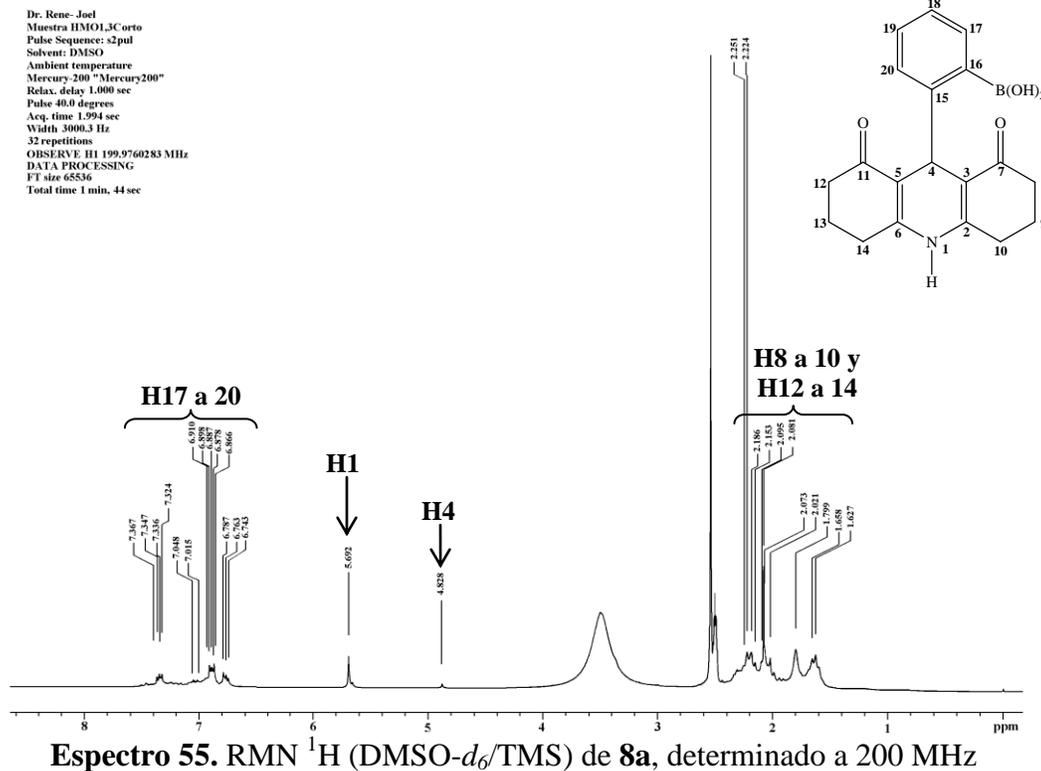
Espectro 52. IR (KBr) de 7c

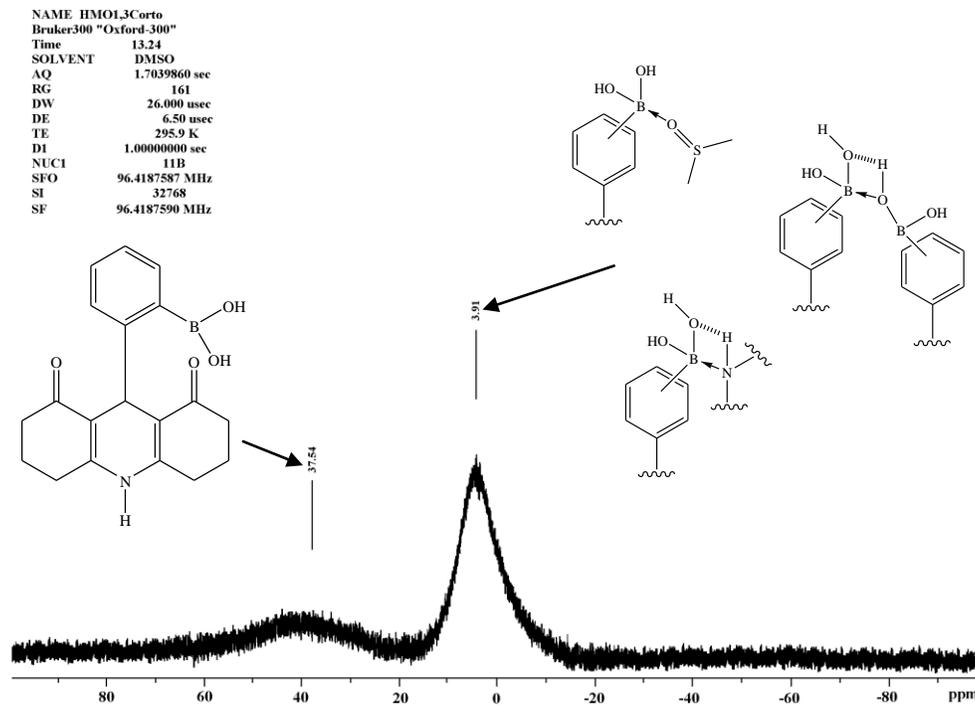


Espectro 53. EMIE de 7c, potencial de ionización 70 eV

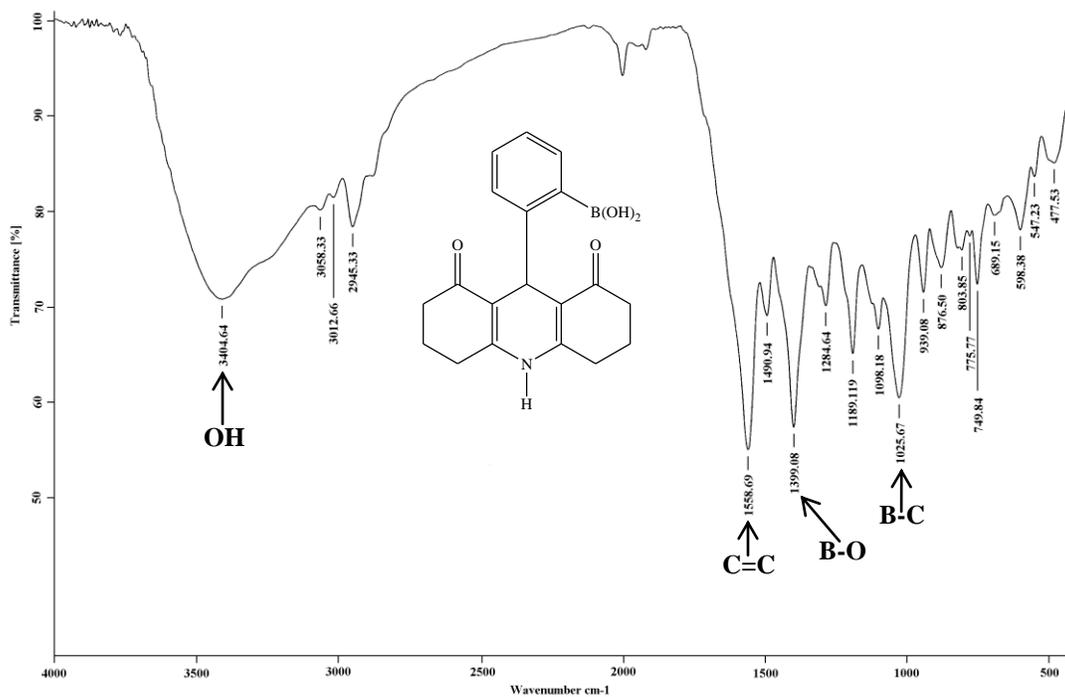


Espectro 54. FAB⁺ (tioglicerol) de 7c, potencial de ionización 6 keV

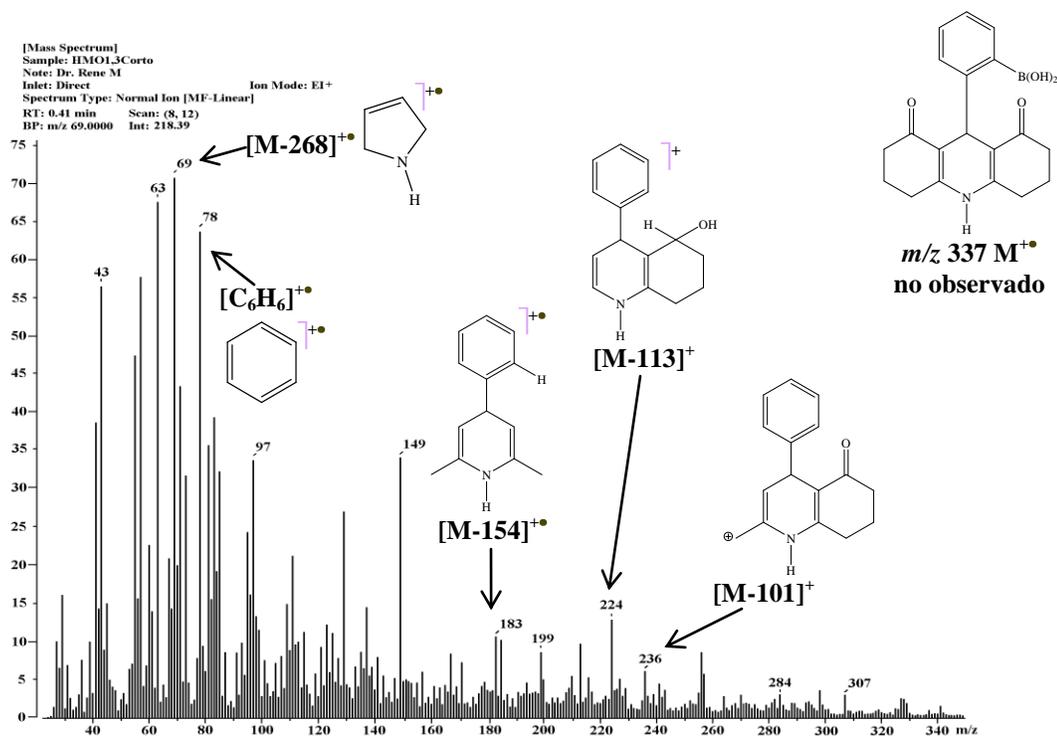




Espectro 57. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de 8a, determinado a 96 MHz

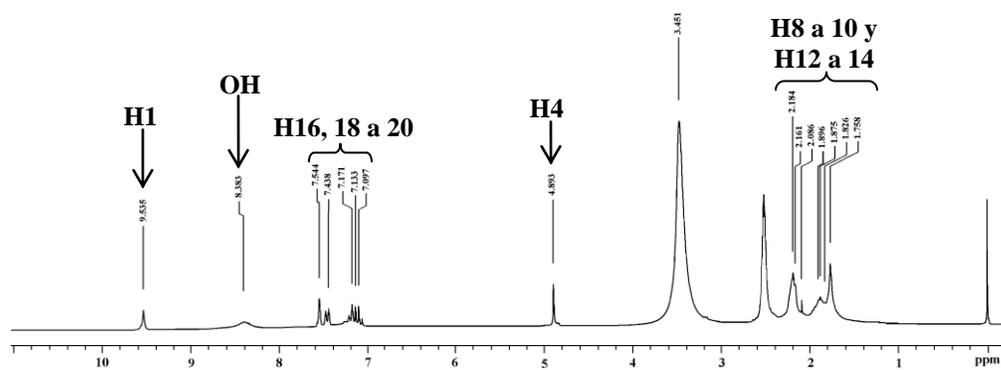
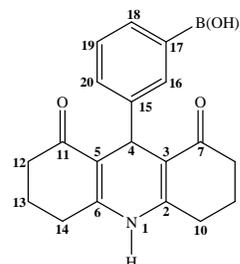


Espectro 58. IR (KBr) de 8a



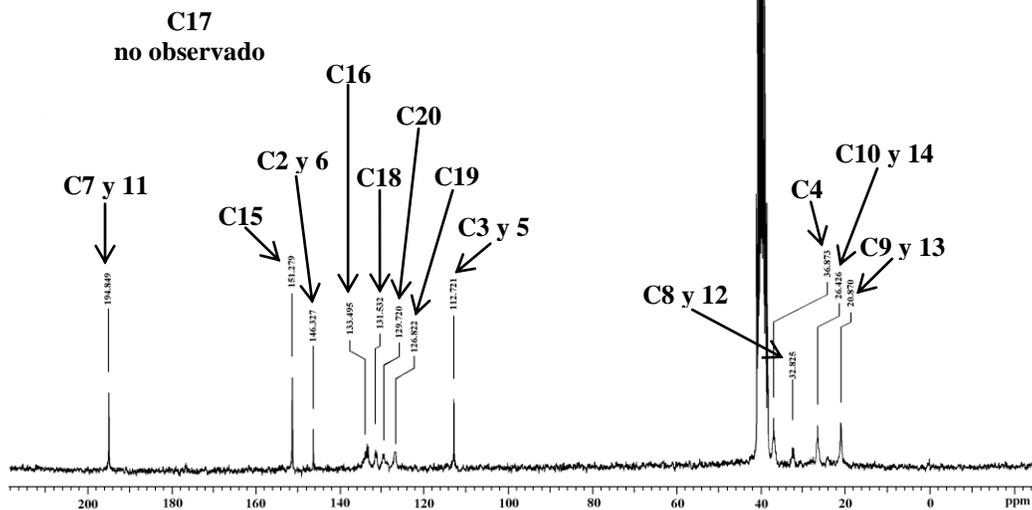
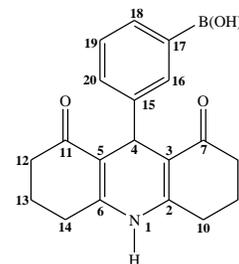
Espectro 59. EMIE de 8a, potencial de ionización 70 eV

Dr. Rene-Joel
 Muestra HMO1,3Cmeta
 Pulse Sequence: szpul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE F1 199.9760250 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 42 sec



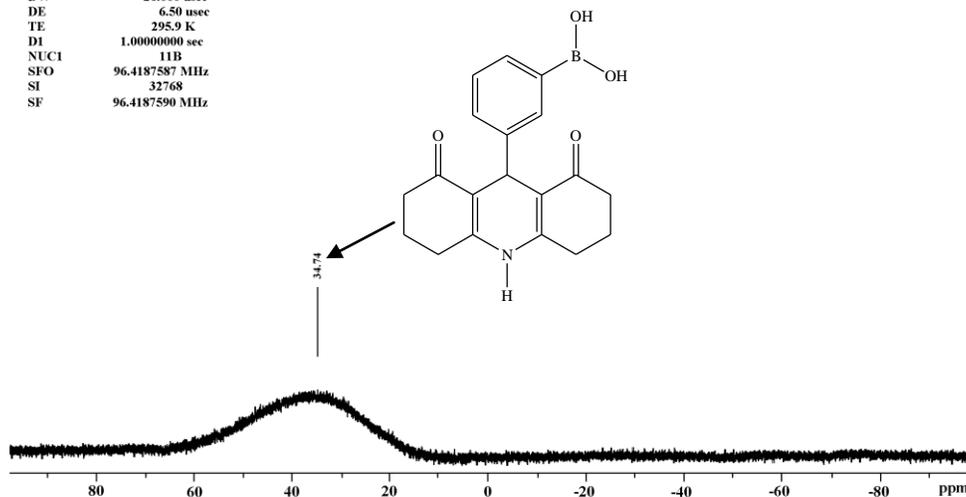
Espectro 60. RMN ¹H (DMSO-d₆/TMS) de 8b, determinado a 200 MHz

Dr. Rene-Joel
 Muestra HMO13Cmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.5 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13 50.2840323 MHz
 DECOUPLE H1 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 11 hr, 28 min, 40 sec

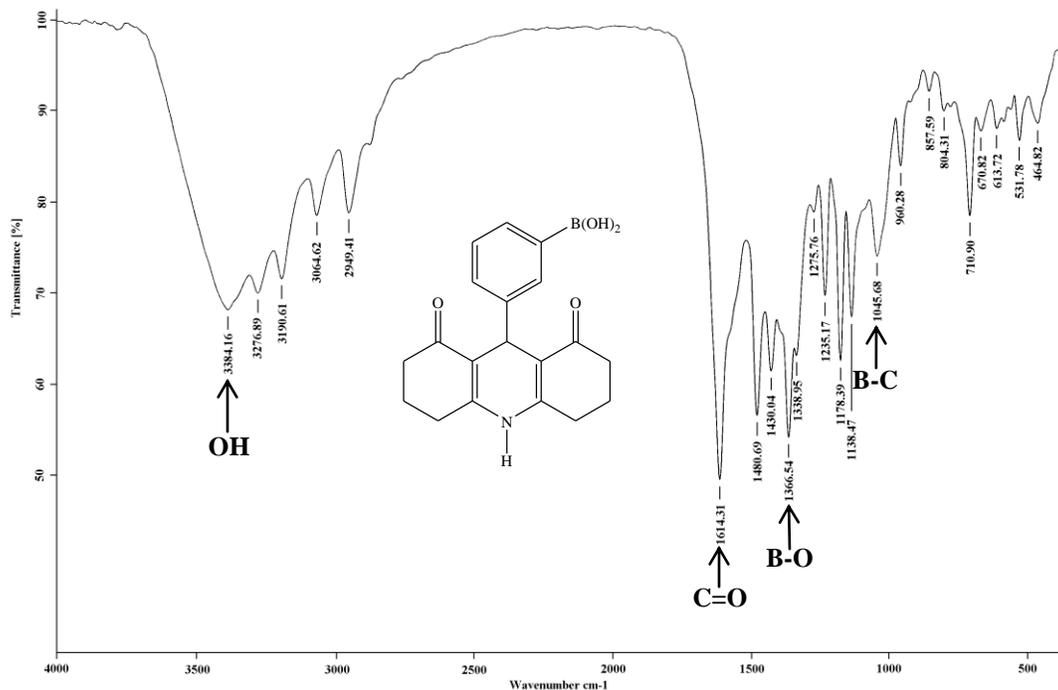


Espectro 61. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **8b**, determinado a 50 MHz

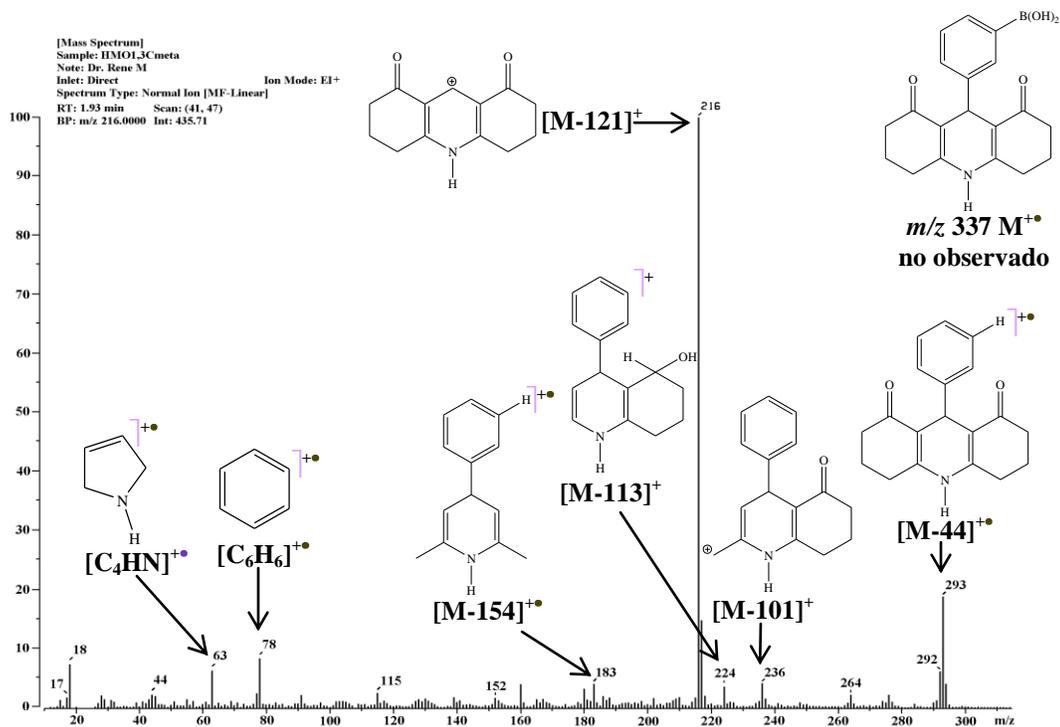
NAME HMO13Cmeta
 Bruker300 "Oxford-300"
 Time 12.35
 SOLVENT DMSO
 AQ 1.7039860 sec
 RG 128
 DW 26.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 DI 1.00000000 sec
 NUC1 11B
 SFO 96.4187587 MHz
 SI 32768
 SF 96.4187590 MHz



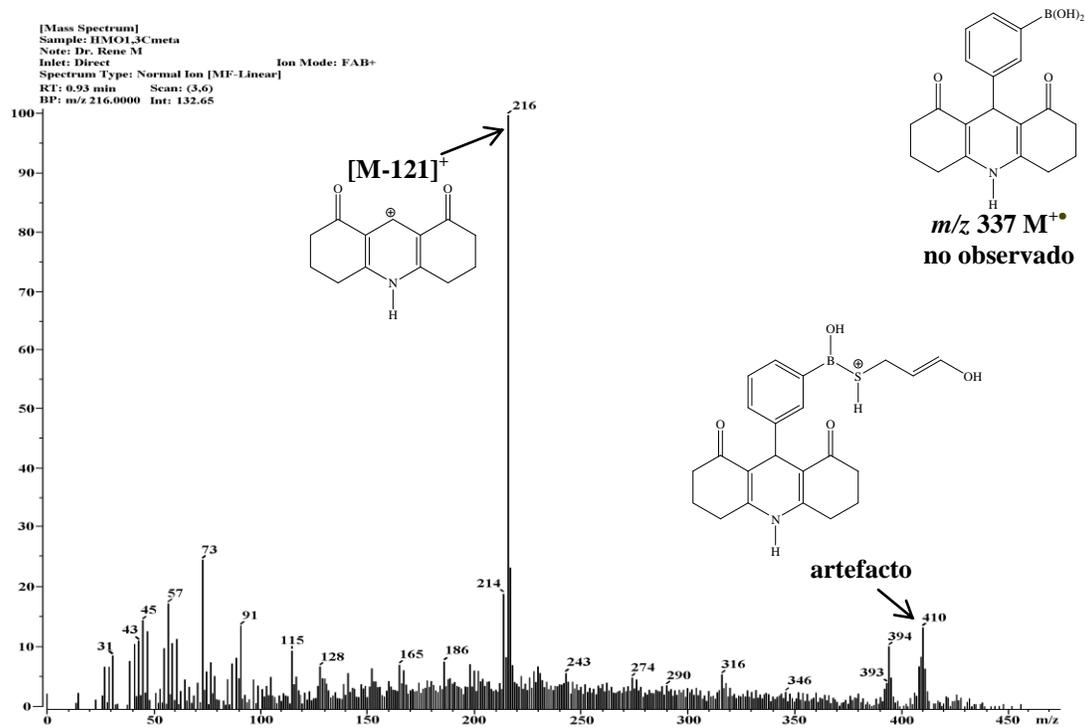
Espectro 62. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **8b**, determinado a 96 MHz



Espectro 63. IR (KBr) de 8b

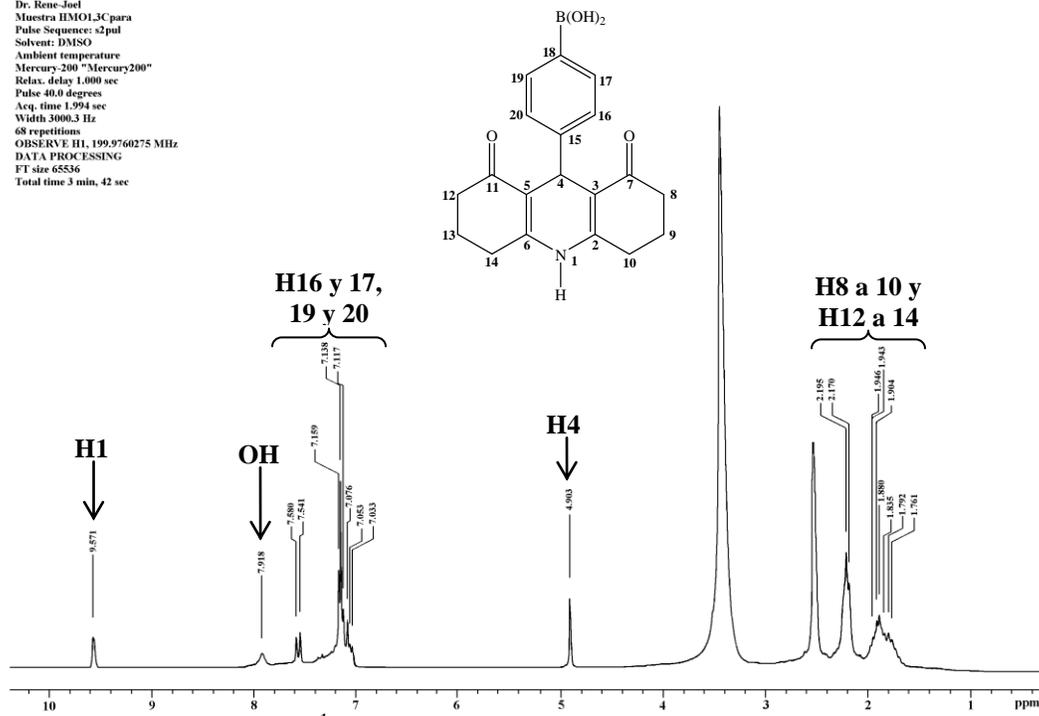


Espectro 64. EMIE de 8b, potencial de ionización 70 eV



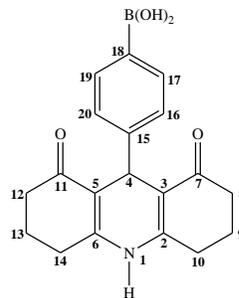
Espectro 65. FAB⁺ (tioglicerol) de **8b**, potencial de ionización 6 keV

Dr. Rene-Joel
 Muestra HM01.3Cpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse -40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1, 199.9760275 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65336
 Total time 3 min, 42 sec

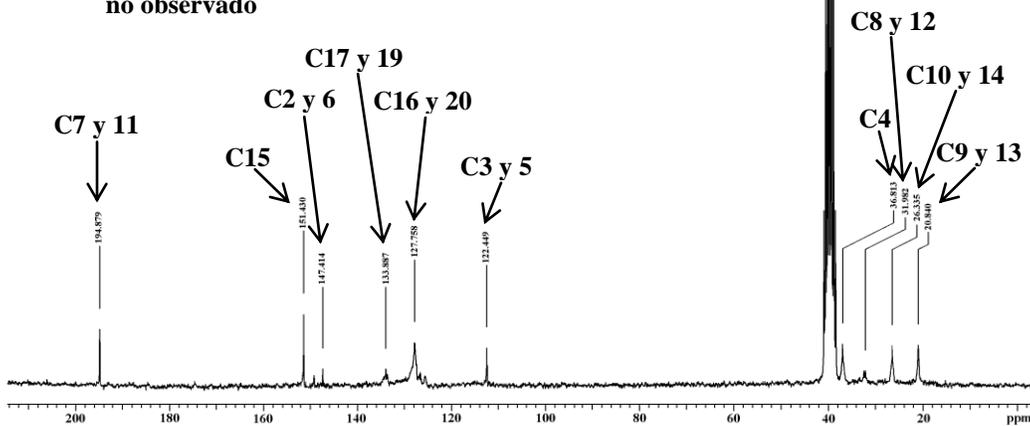


Espectro 66. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de **8c**, determinado a 200 MHz

Dr. Rene-Joel
 Muestra HMOL3Cpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2840338 MHz
 DECOUPLE H1 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 11 hr, 28 min, 40 sec

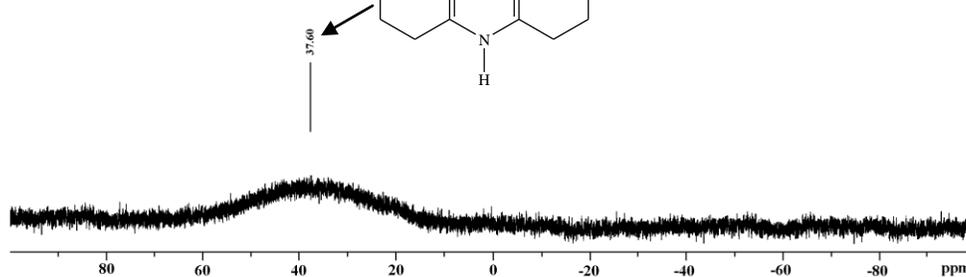
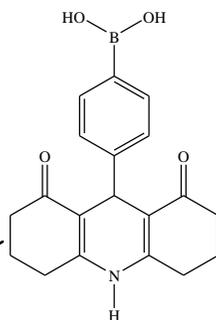


C18
 no observado

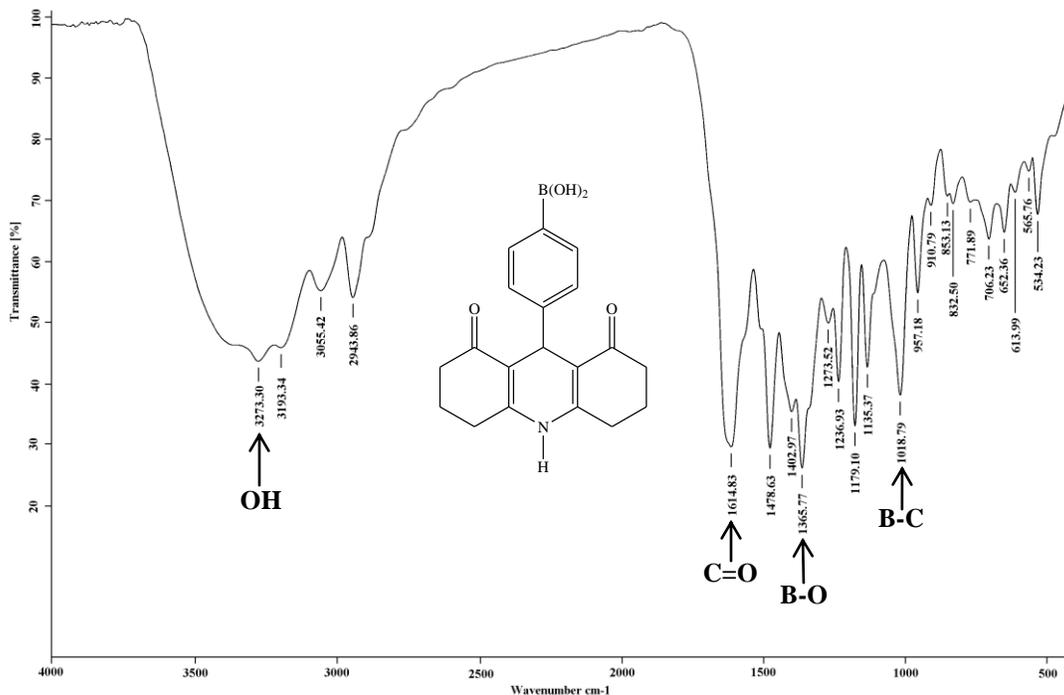


Espectro 67. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **8c**, determinado a 50 MHz

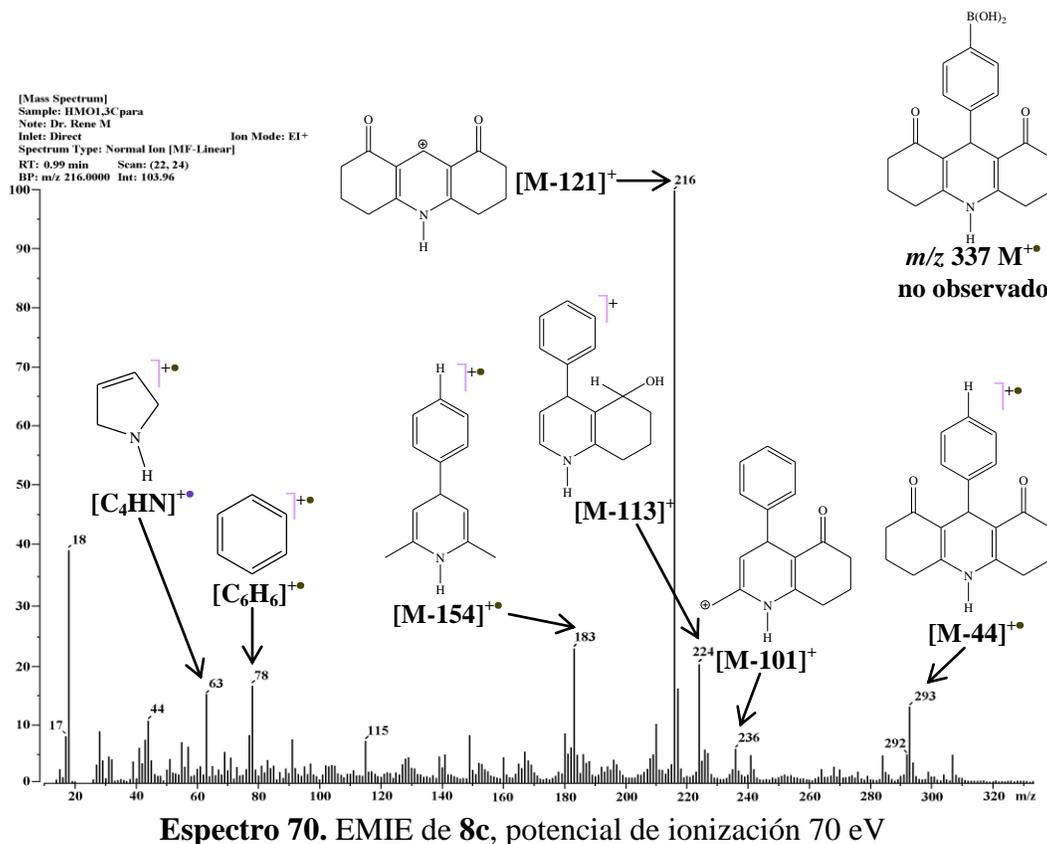
NAME HMOL3Cpara
 Bruker300 "Oxford-300"
 Time 11.06
 SOLVENT DMSO
 AQ 1.7039860 sec
 RG 80.6
 DW 26.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 DI 1.00000000 sec
 NUC1 11B
 SFO 96.4187587 MHz
 SI 32768
 SF 96.4187590 MHz



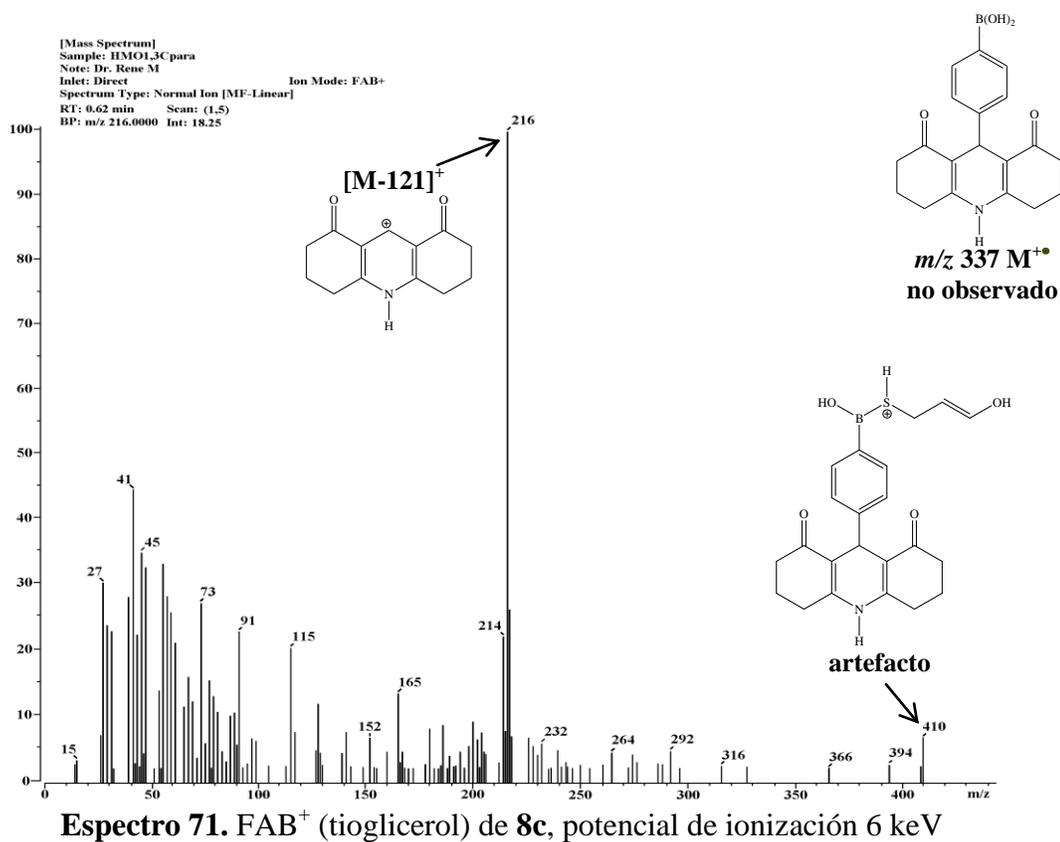
Espectro 68. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **8c**, determinado a 96 MHz



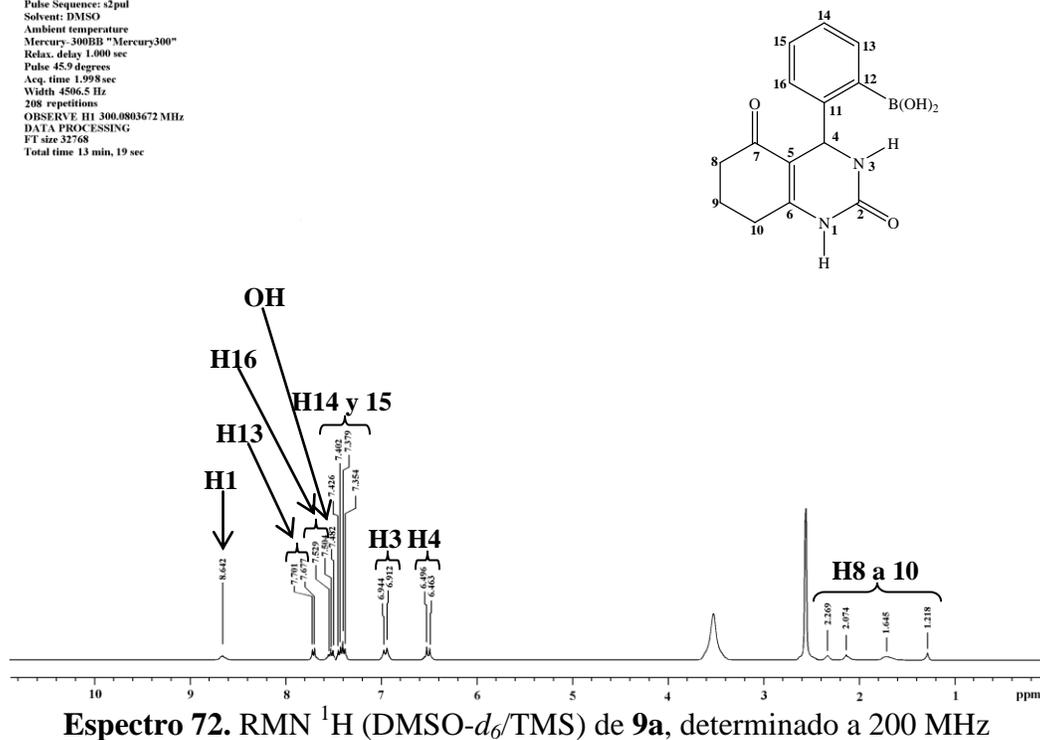
Espectro 69. IR (KBr) de 8c

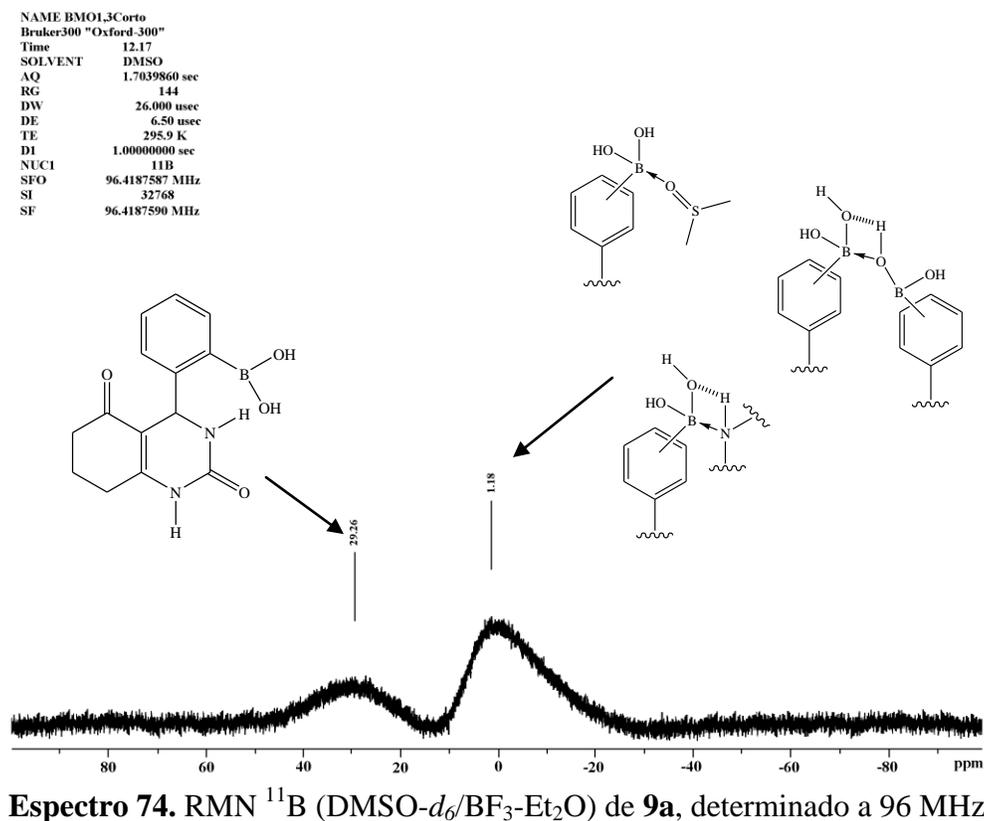
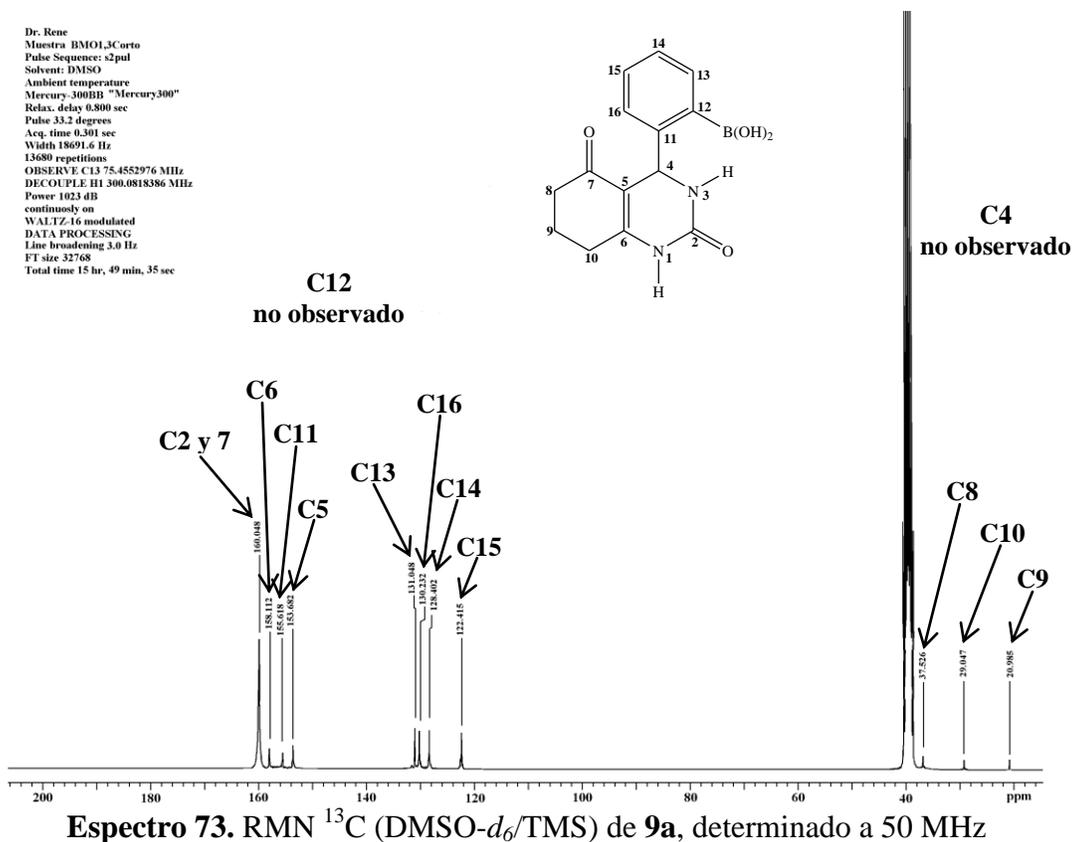


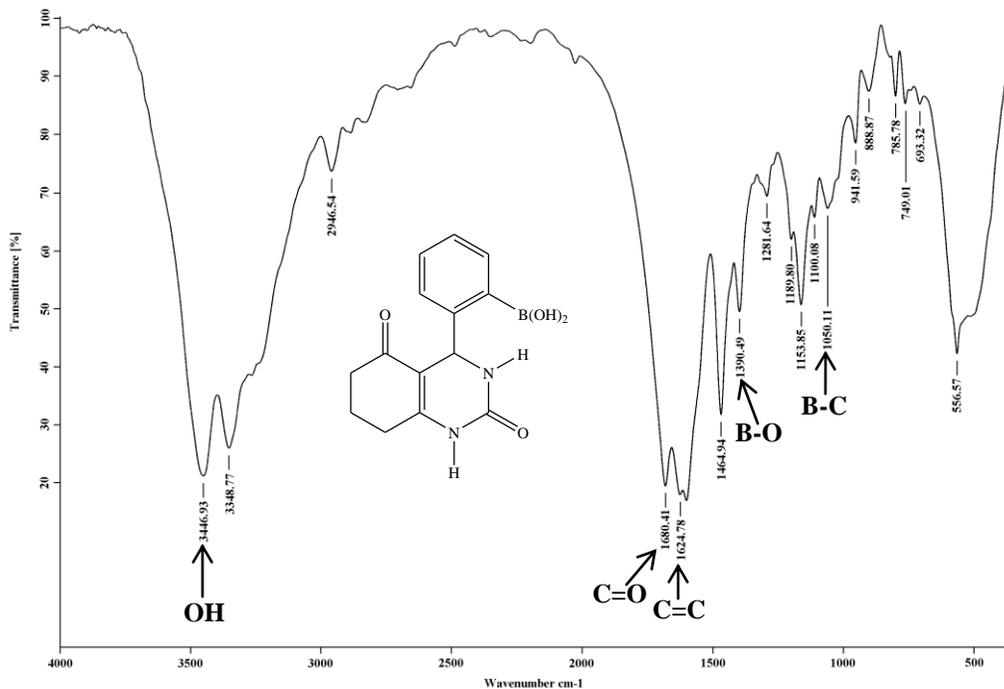
Espectro 70. EMIE de 8c, potencial de ionización 70 eV



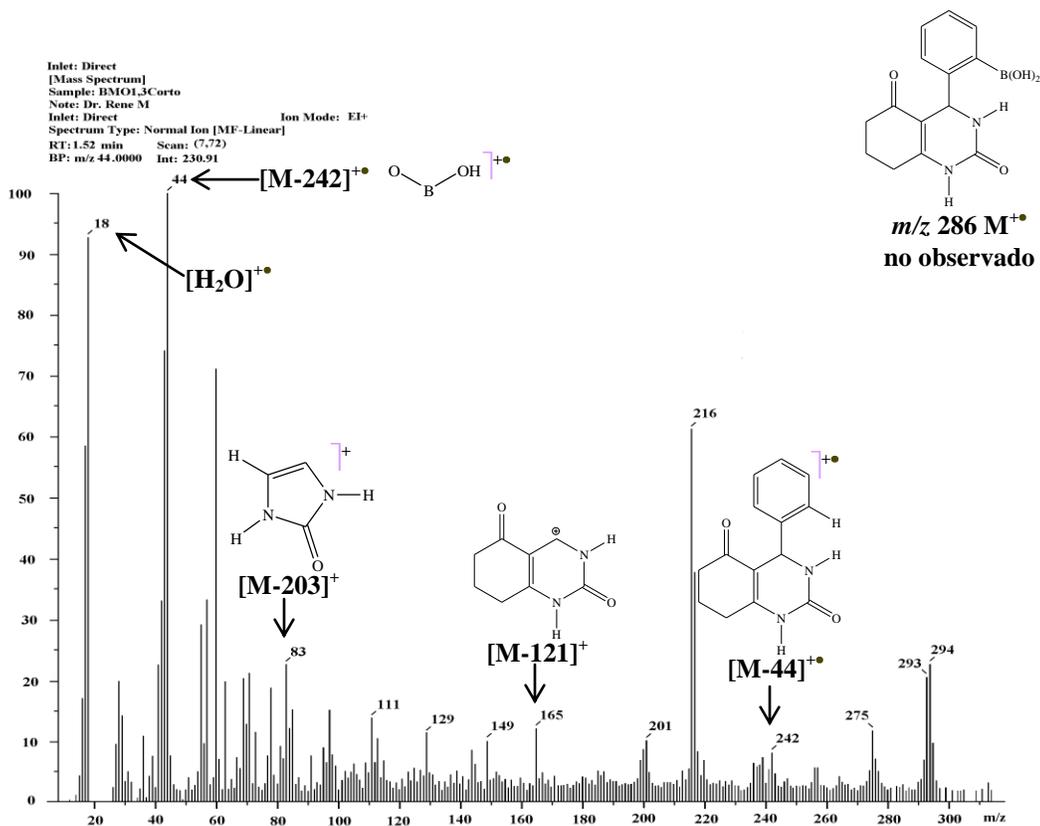
Dr. Rene
 Muestra BMO1,3Corto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.9 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4506.5 Hz
 208 repetitions
 OBSERVE H1 300.0803672 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 13 min, 19 sec



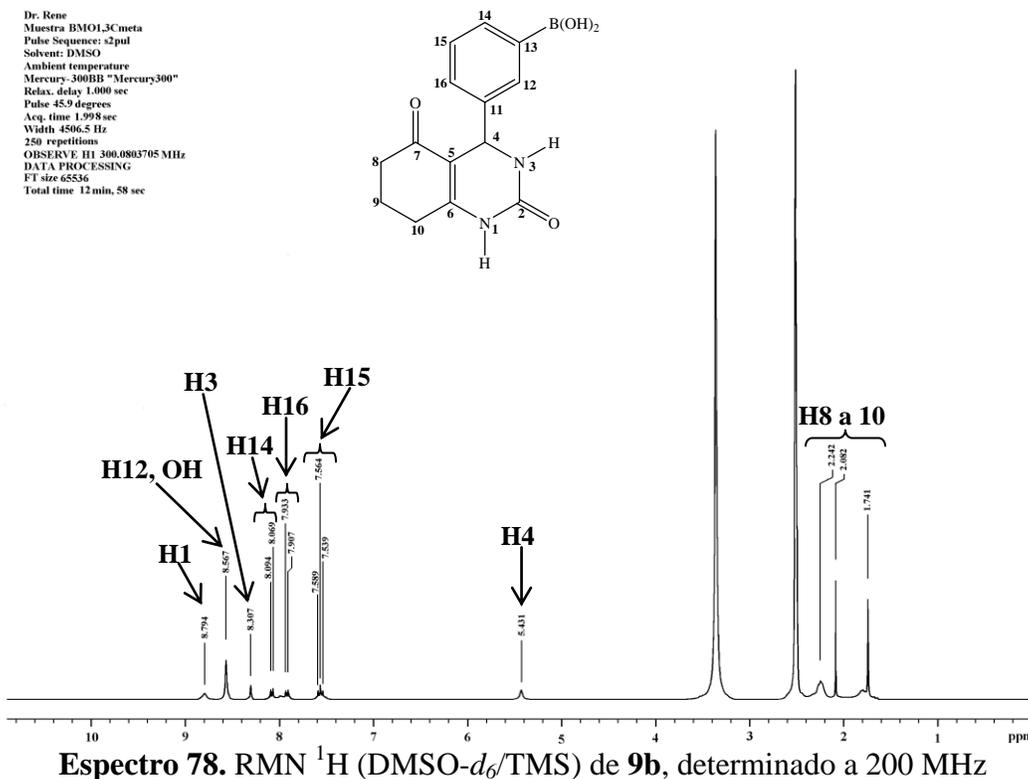
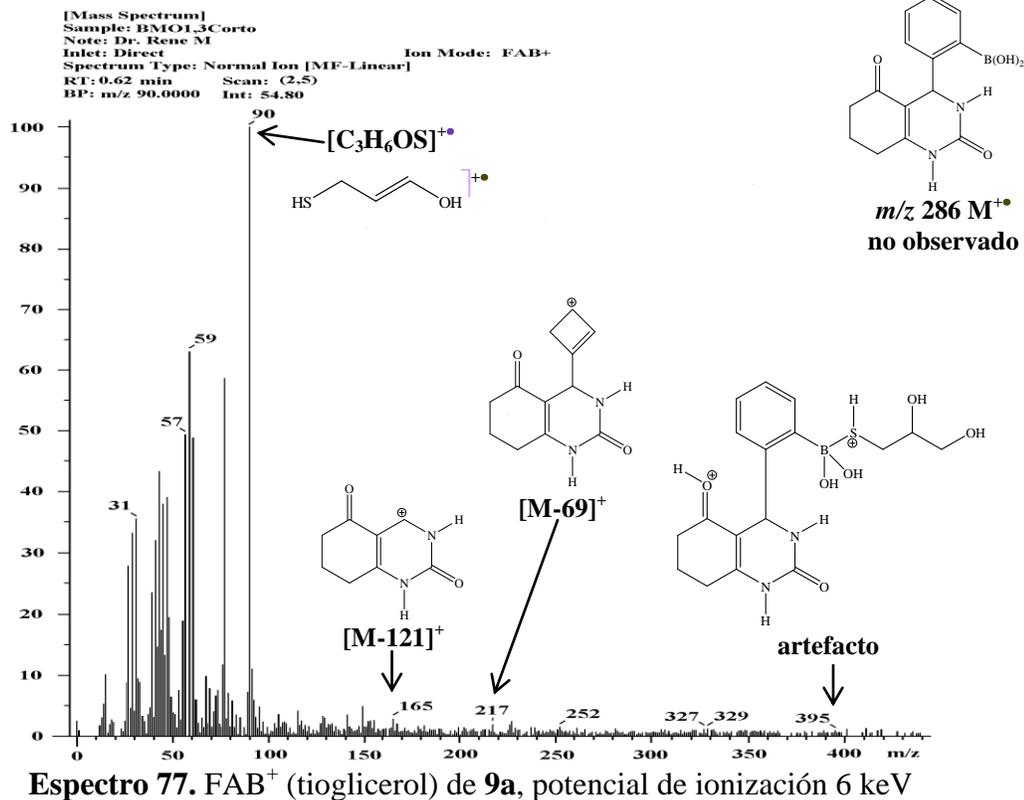




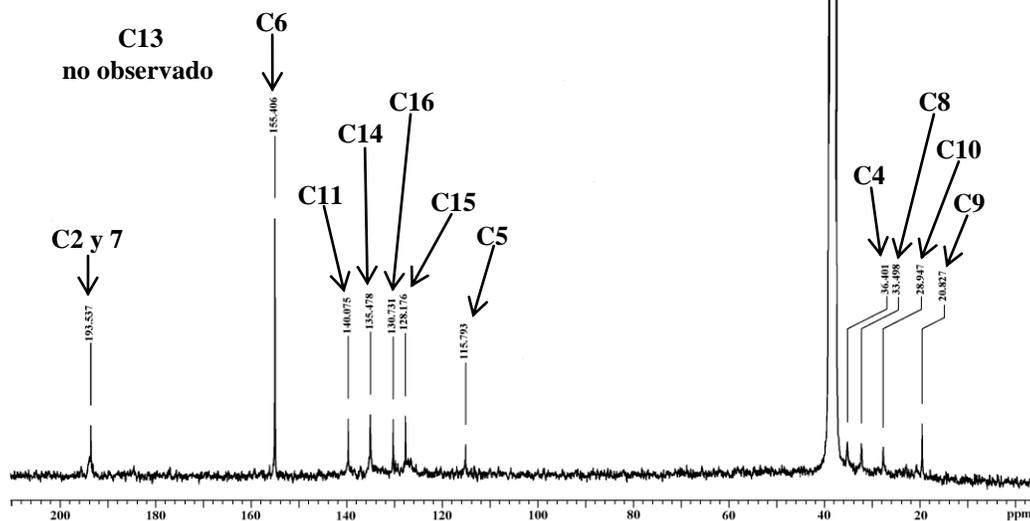
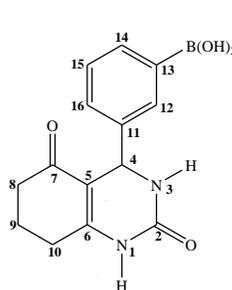
Espectro 75. IR (KBr) de 9a



Espectro 76. EMIE de 9a, potencial de ionización 70 eV

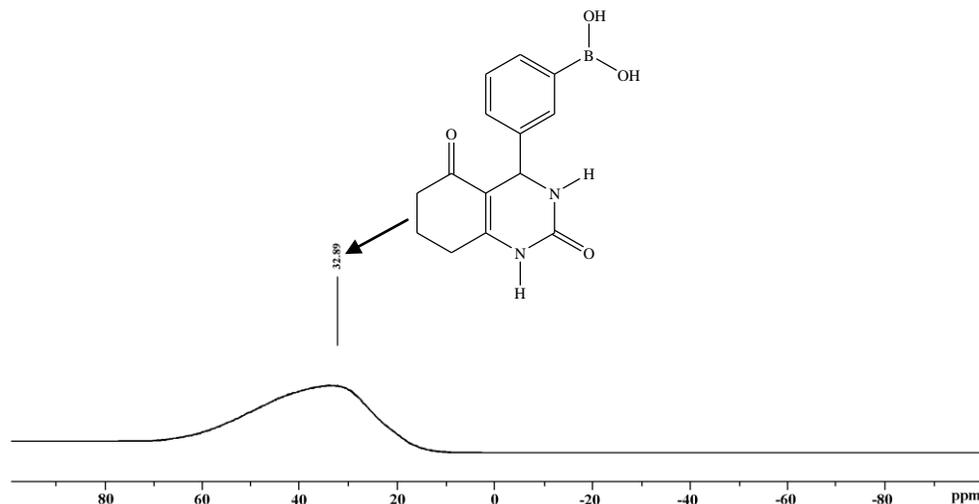


Dr. René
 Muestra: BM013Cmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BH "Mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 33.2 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18691.6 Hz
 50000 repetitions
 OBSERVE C13 75.4553067 MHz
 DECOUPLE H1 300.0818386 MHz
 Power 1023 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 15 hr, 49 min, 35 sec

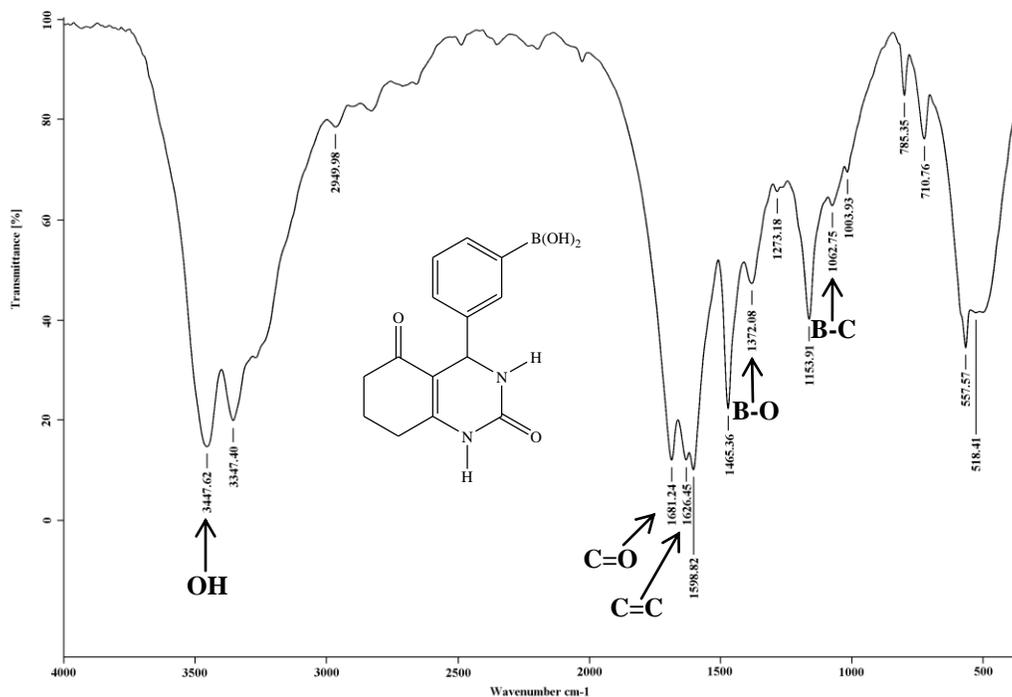


Espectro 79. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **9b**, determinado a 50 MHz

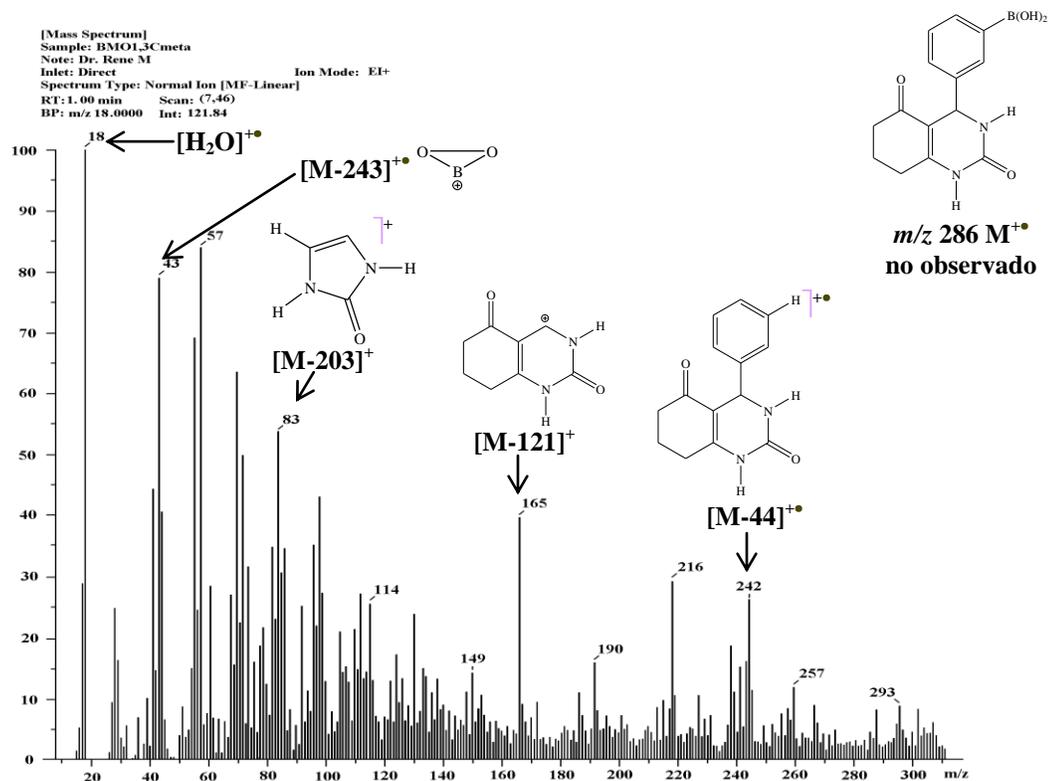
NAME BM013Cmeta
 Bruker300 "Oxford-300"
 Time 5.02
 SOLVENT DMSO
 AQ 1.7039860 sec
 RG 64
 DW 26.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 D1 1.0000000 sec
 NUC1 11B
 SFO 96.4187587 MHz
 SI 32768
 SF 96.4187590 MHz



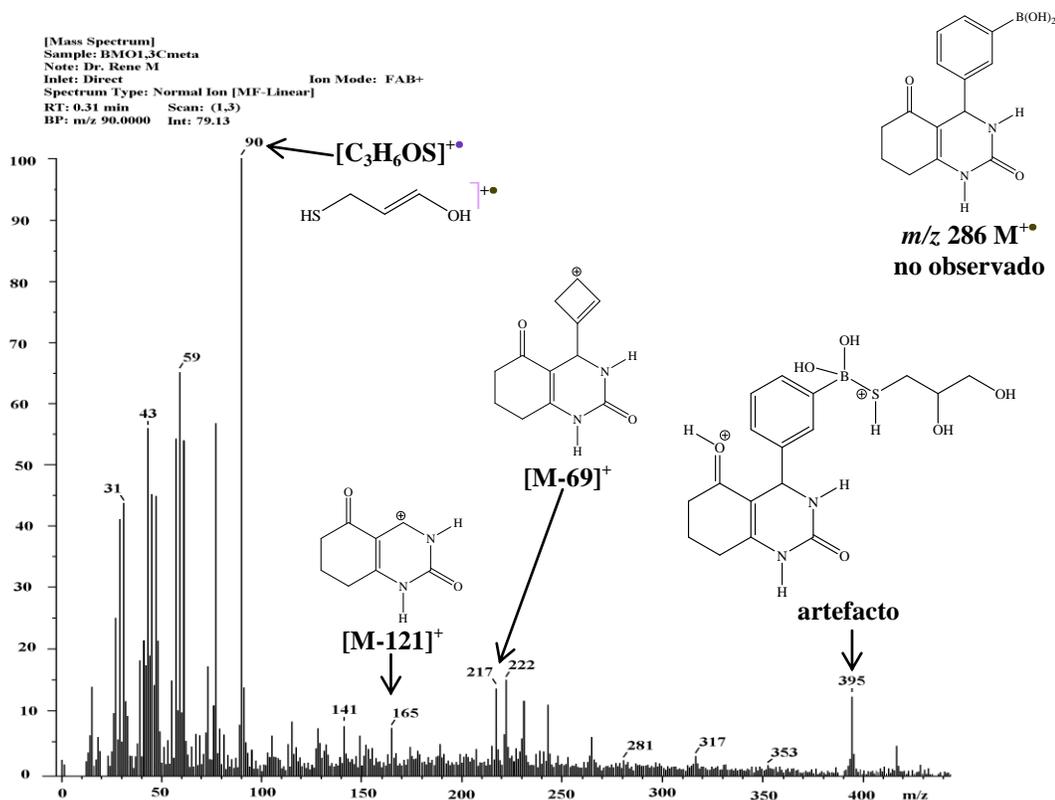
Espectro 80. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **9b**, determinado a 96 MHz



Espectro 81. IR (KBr) de 9b

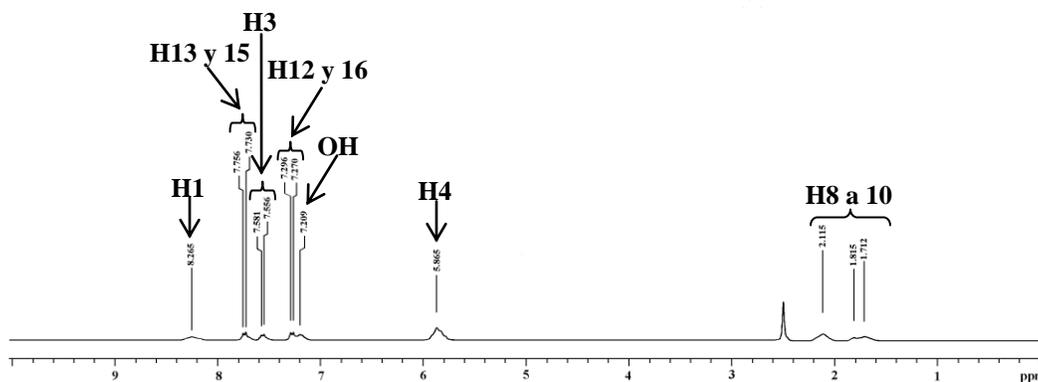
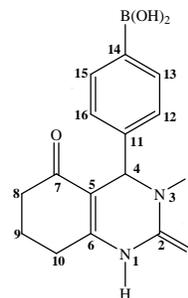


Espectro 82. EMIE de 9b, potencial de ionización 70 eV



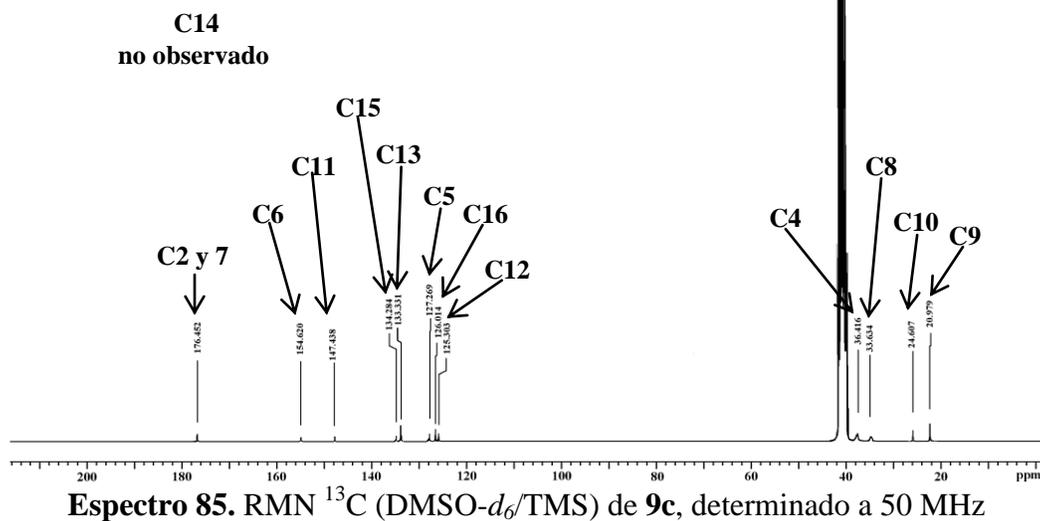
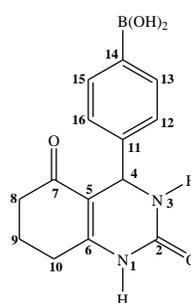
Espectro 83. FAB⁺ (tioglicerol) de 9b, potencial de ionización 6 keV

Dr. Rene
 Muestra BM01.3Cpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.9 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4506.5 Hz
 300 repetitions
 OBSERVE H1 300.0803655 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 15 min, 33 sec

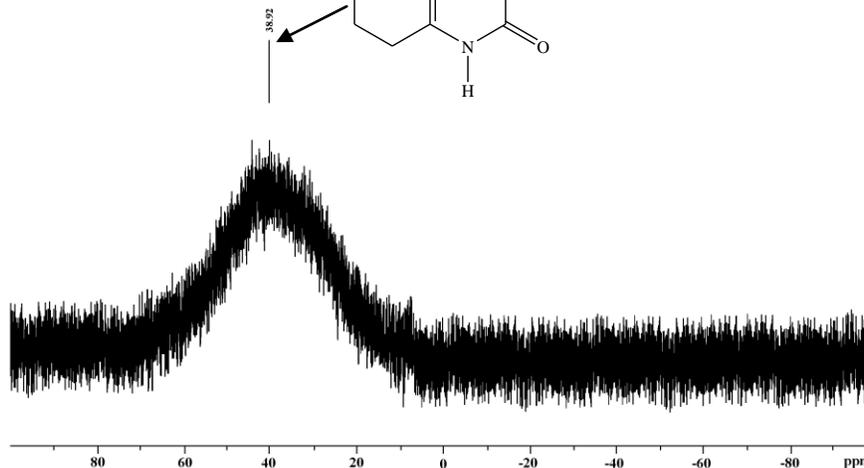
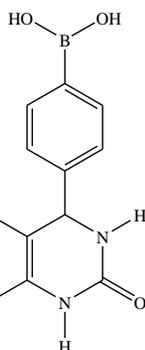


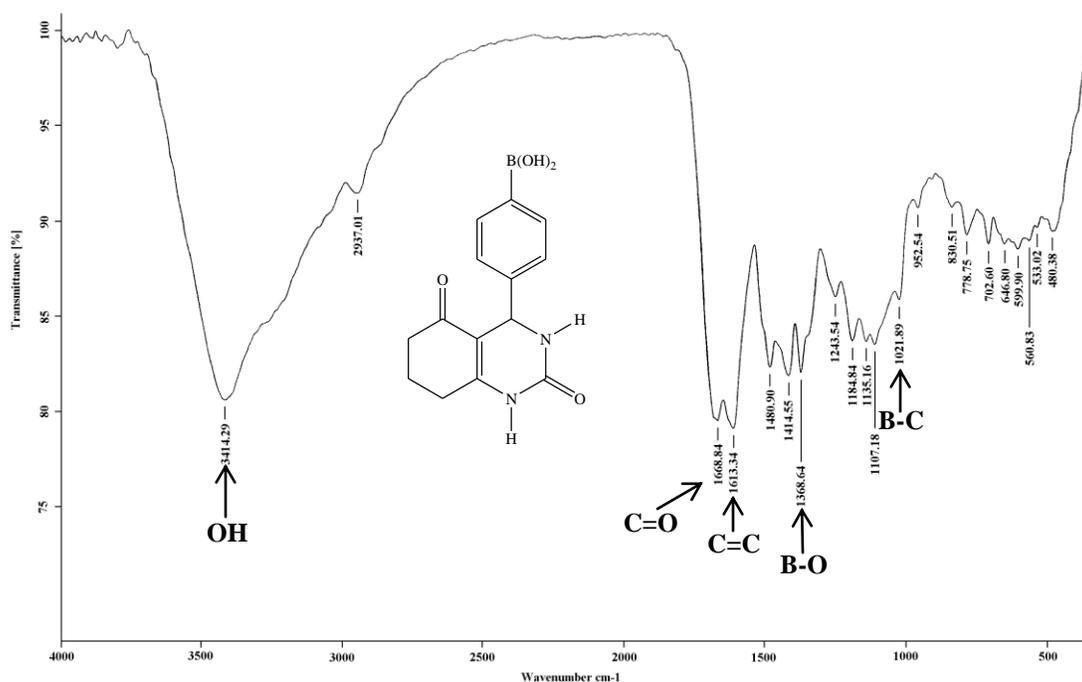
Espectro 84. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de 9c, determinado a 200 MHz

Dr. Rene
 Muestra BMOI,3C para
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 33.2 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18691.6 Hz
 43680 repetitions
 OBSERVE C13 75.4552918 MHz
 DECOUPLE H1 300.0818386 MHz
 Power 1023 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 15 hr, 49 min, 35 sec

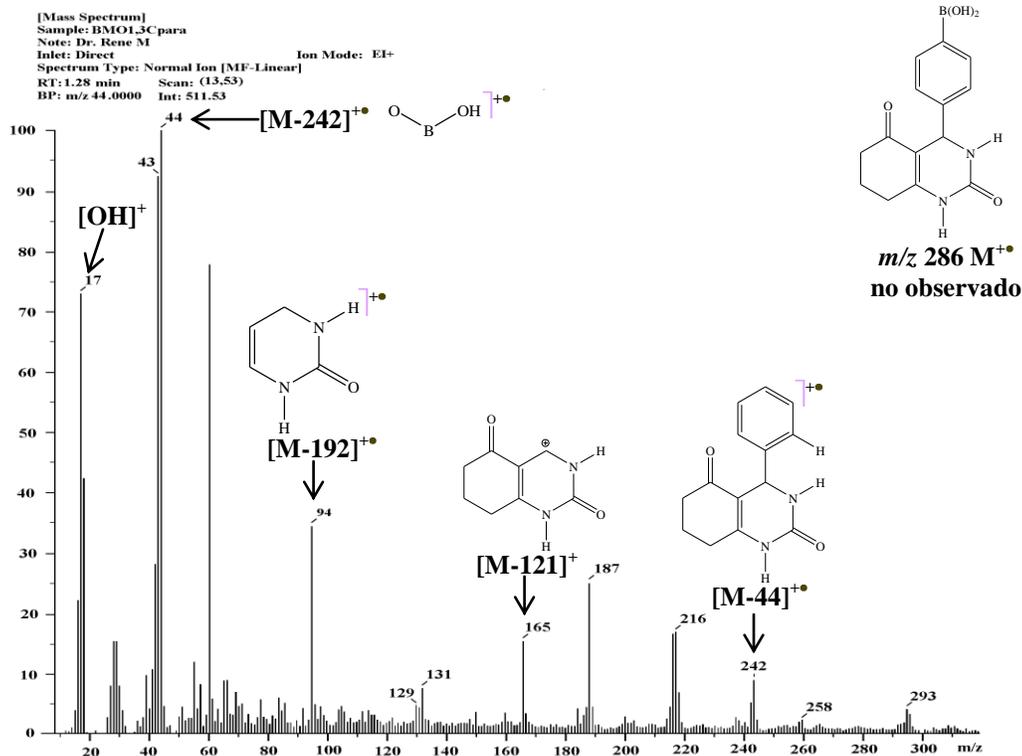


NAME BMOI,3C para
 Bruker300 "Oxford-300"
 Time 12.30
 SOLVENT DMSO
 AQ 1.7039860 sec
 RG 144
 DW 26.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 D1 1.00000000 sec
 NUC1 ^{11}B
 SFO 96.4187587 MHz
 SI 32768
 SF 96.4187590 MHz



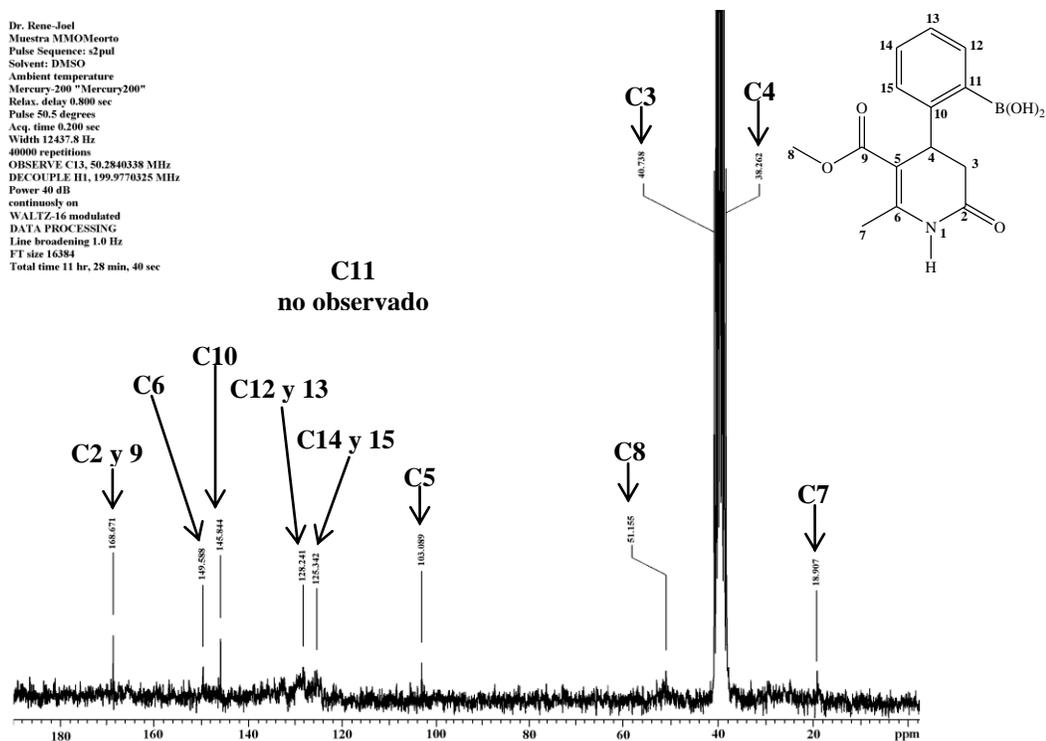


Espectro 87. IR (KBr) de 9c



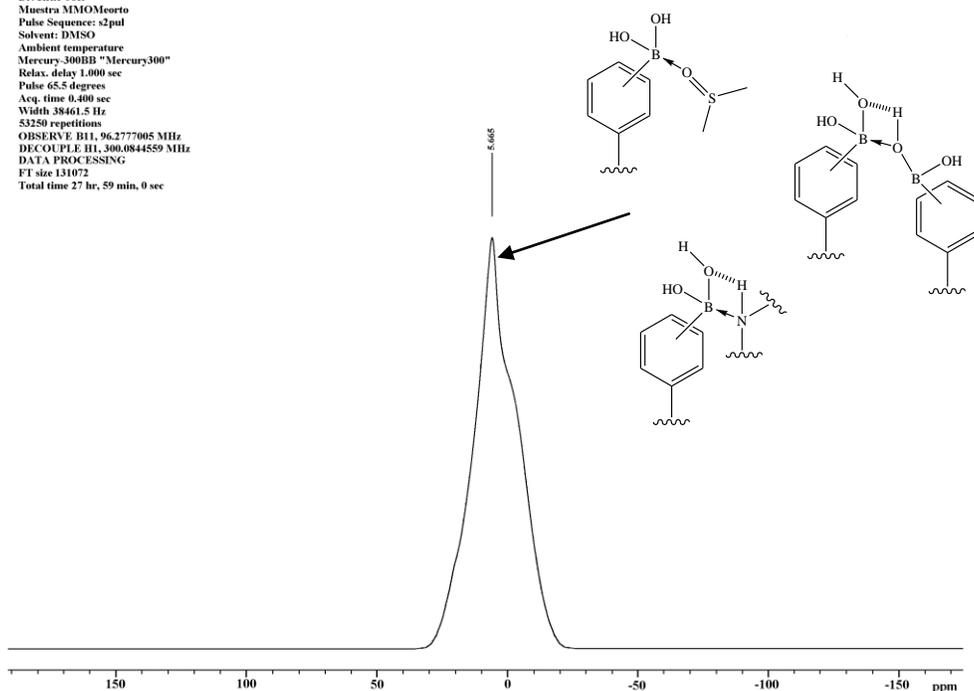
Espectro 88. EMIE de 9c, potencial de ionización 70 eV

Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOMeorto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2840338 MHz
 DECOUPLE H11, 199.9770325 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 11 hr, 28 min, 40 sec

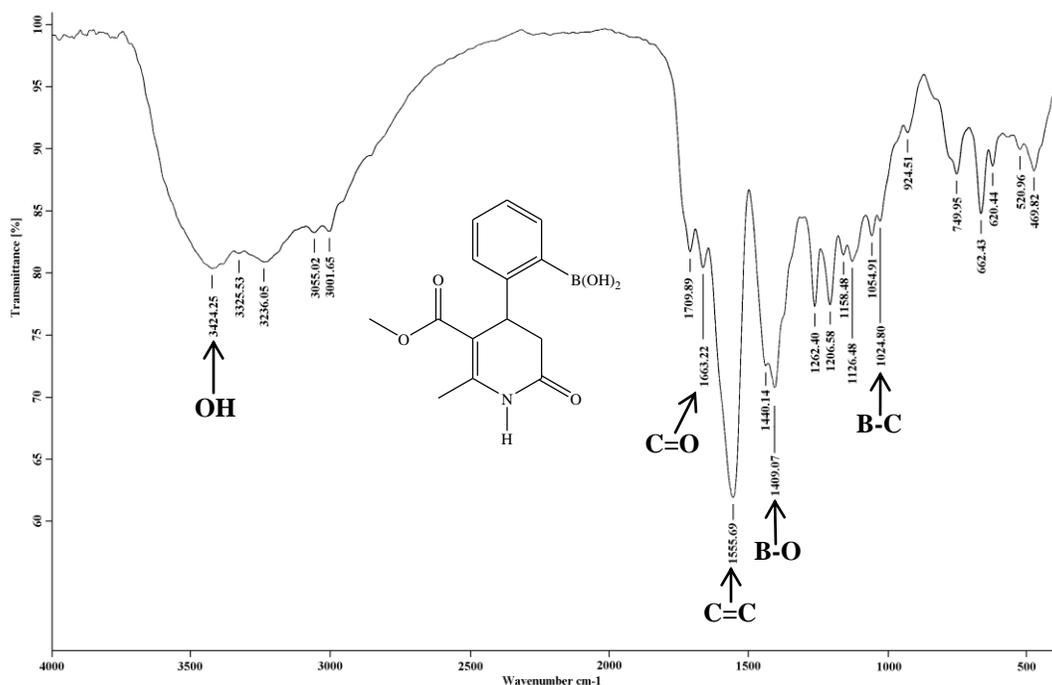


Espectro 91. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de 10a, determinado a 50 MHz

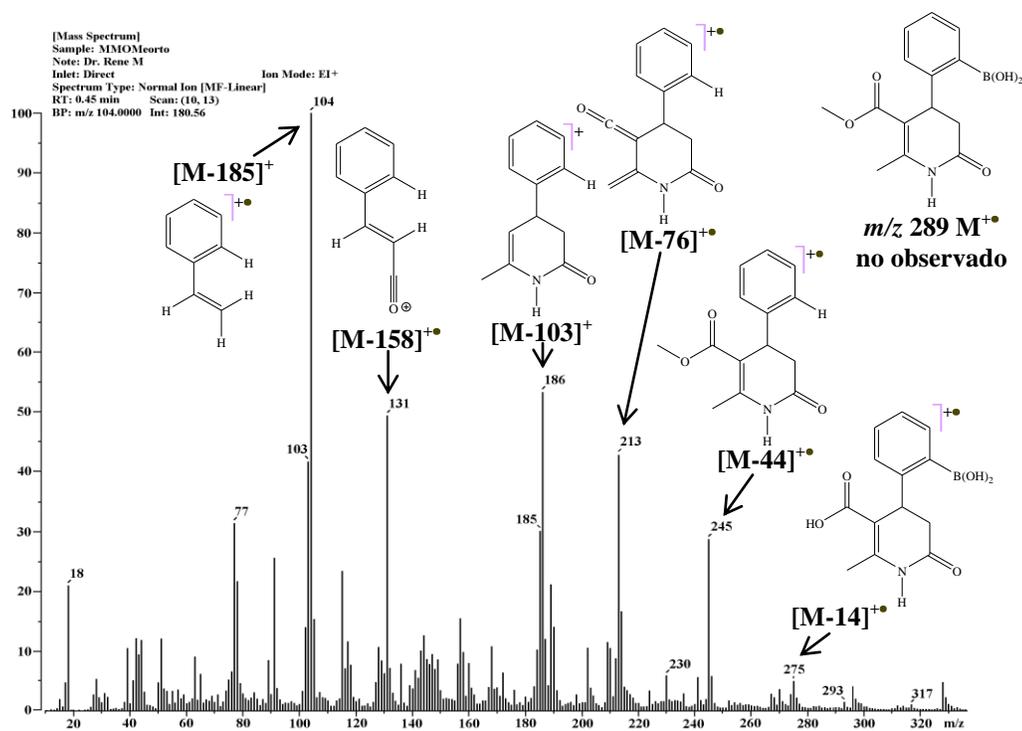
Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOMeorto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 65.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 53250 repetitions
 OBSERVE B11, 96.277905 MHz
 DECOUPLE H11, 300.0844559 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 131072
 Total time 27 hr, 59 min, 0 sec



Espectro 92. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de 10a, determinado a 96 MHz

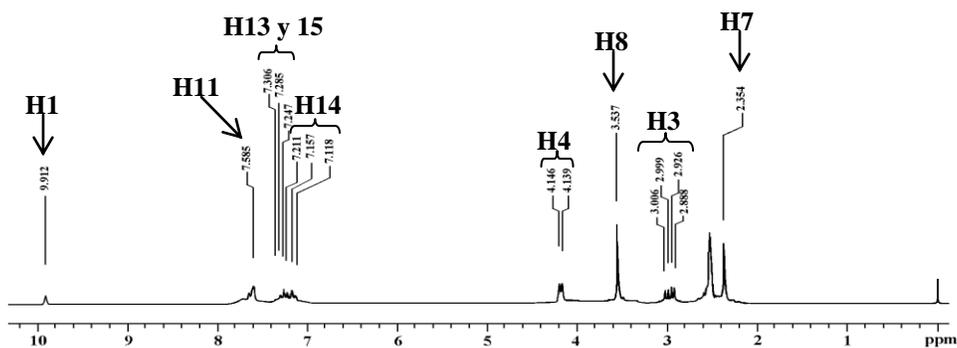
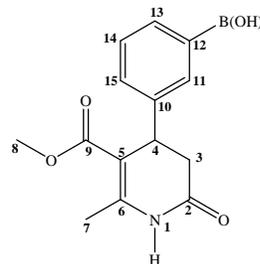


Espectro 93. IR (KBr) de 10a



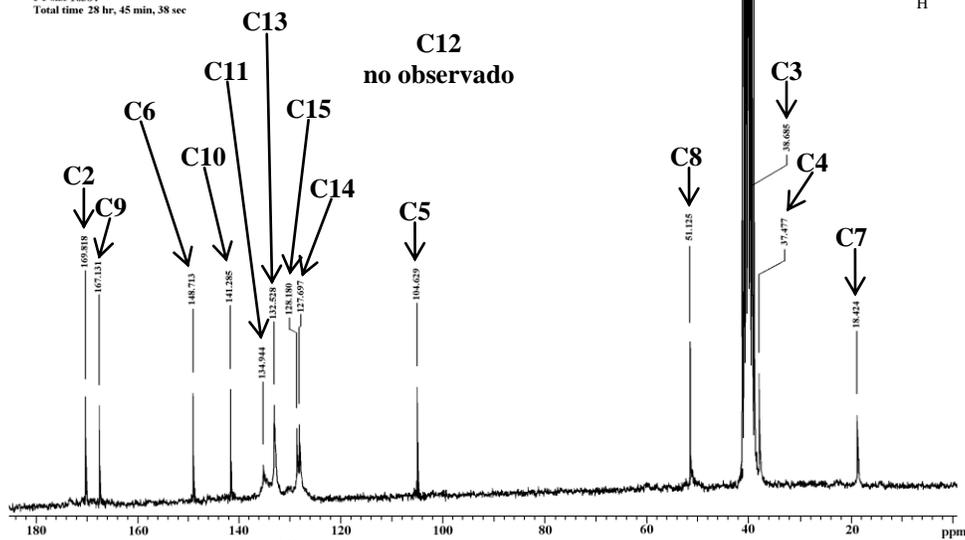
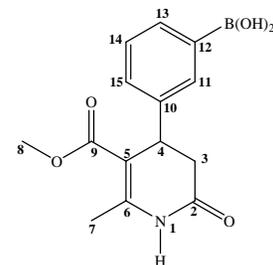
Espectro 94. EMIE de 10a, potencial de ionización 70 eV

Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOMemeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax, delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE H1, 199.8760255 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 6 min, 34 sec



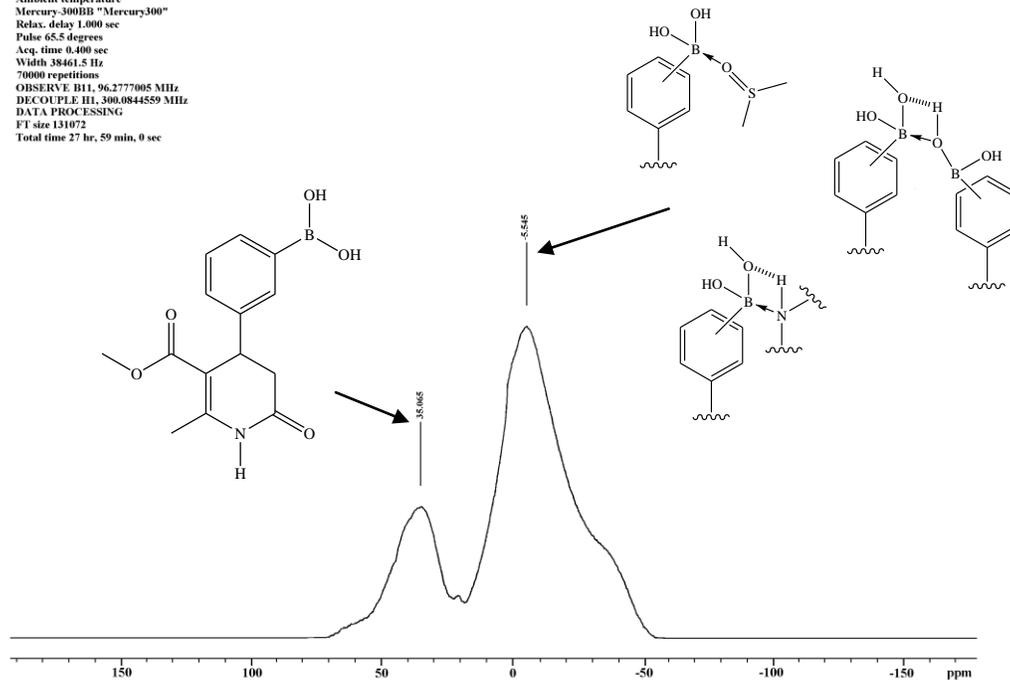
Espectro 95. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de **10b**, determinado a 200 MHz

Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOMemeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax, delay 0.800 sec
 Pulse 50.6 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 65880 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2840292 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9775594 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 28 hr, 45 min, 38 sec

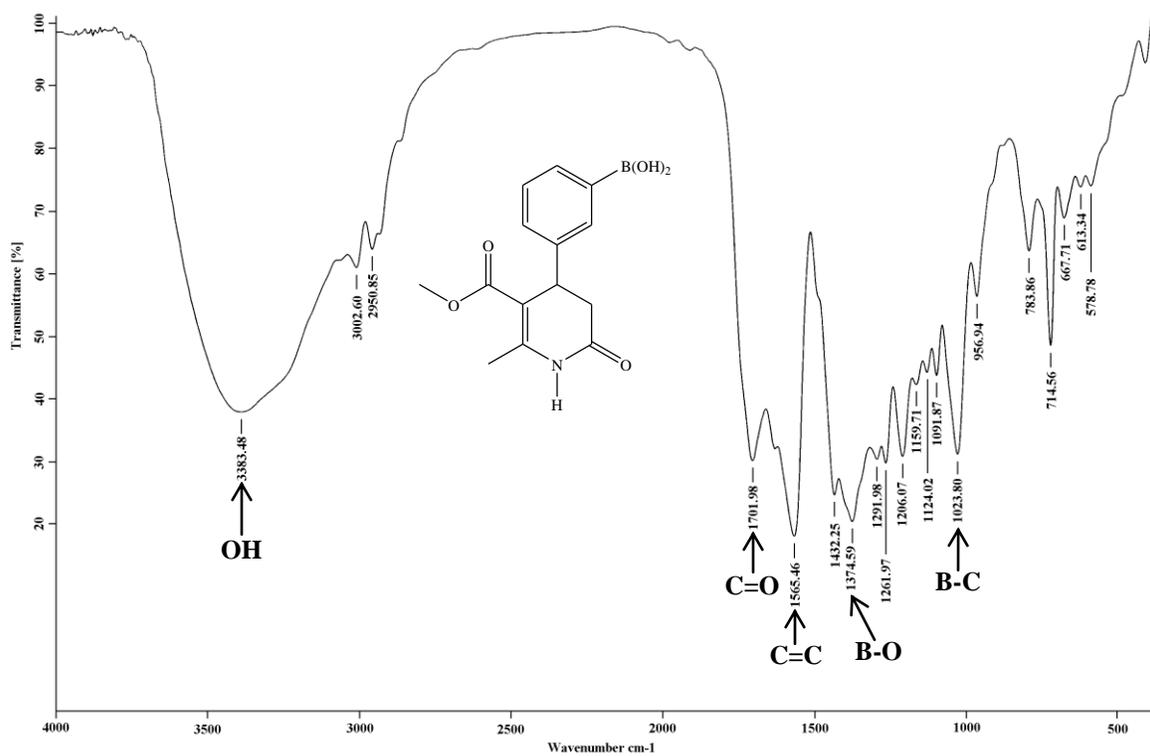


Espectro 96. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆/TMS) de **10b**, determinado a 50 MHz

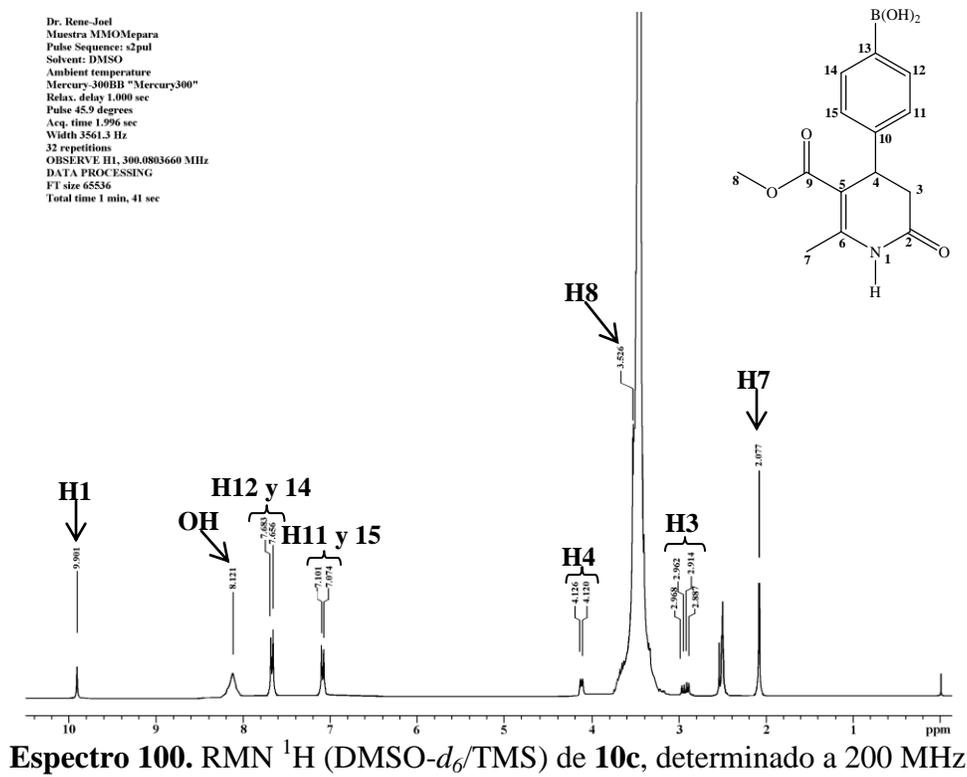
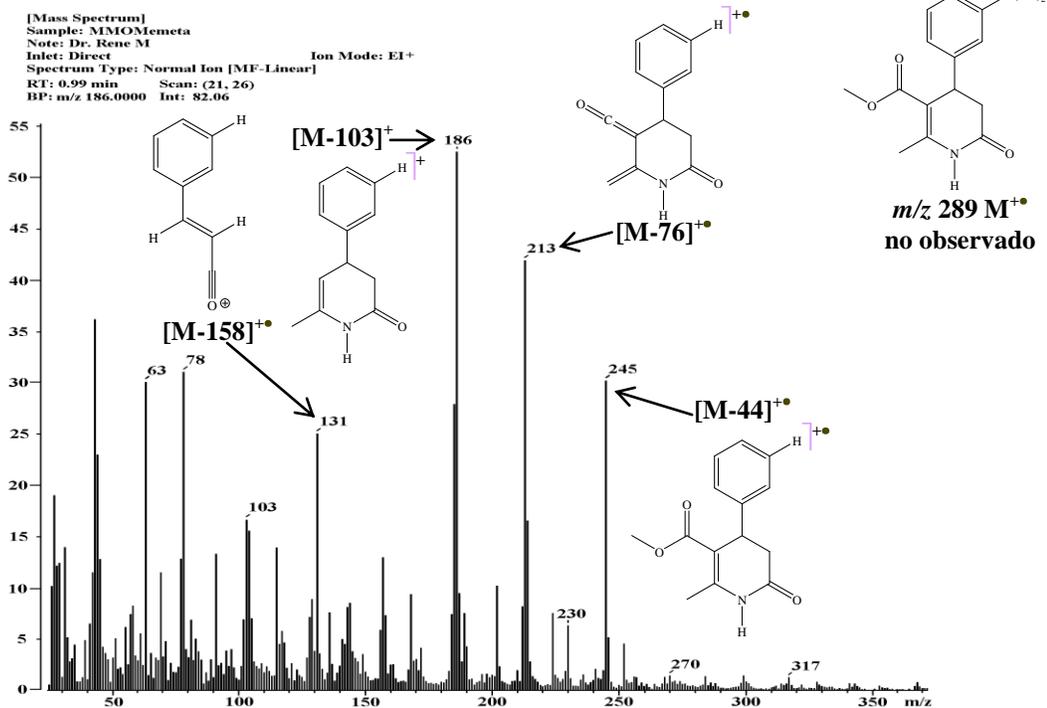
Dr. René-Joel
 Muestra MMOMemeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300HB "Mercury300"
 Relax. delay: 1.000 sec
 Pulse: 65.5 degrees
 Acq. time: 0.400 sec
 Width: 38461.5 Hz
 70000 repetitions
 OBSERVE B1: 96.2777905 MHz
 DECOUPLE H1: 300.0844559 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 size: 131072
 Total time: 27 hr, 59 min, 0 sec



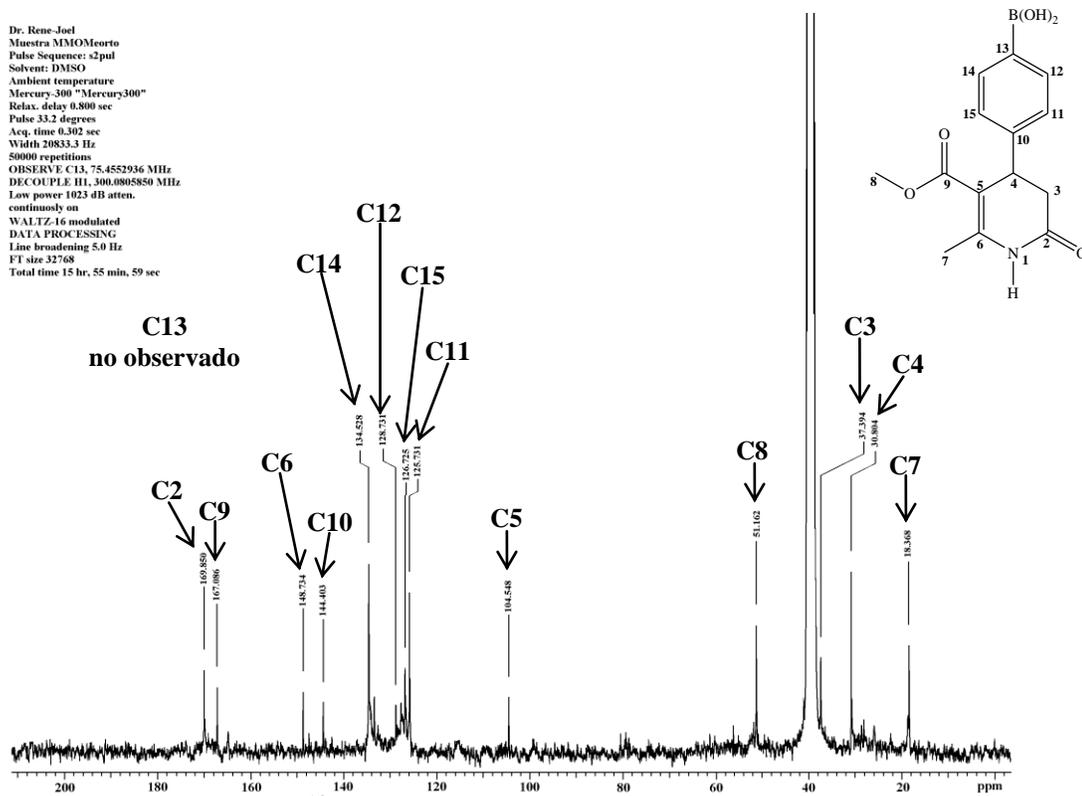
Espectro 97. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **10b**, determinado a 96 MHz



Espectro 98. IR (KBr) de **10b**

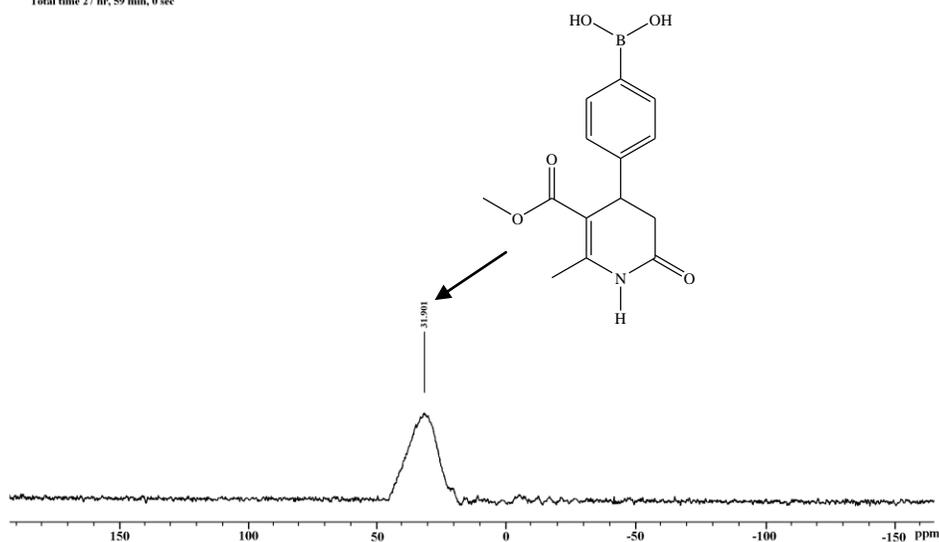


Dr. René-Joel
 Muestra MMOMeorto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300 "Mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 33.2 degrees
 Acq. time 0.302 sec
 Width 20833.3 Hz
 50000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4552936 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0805850 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FI size 32768
 Total time 15 hr, 55 min, 59 sec

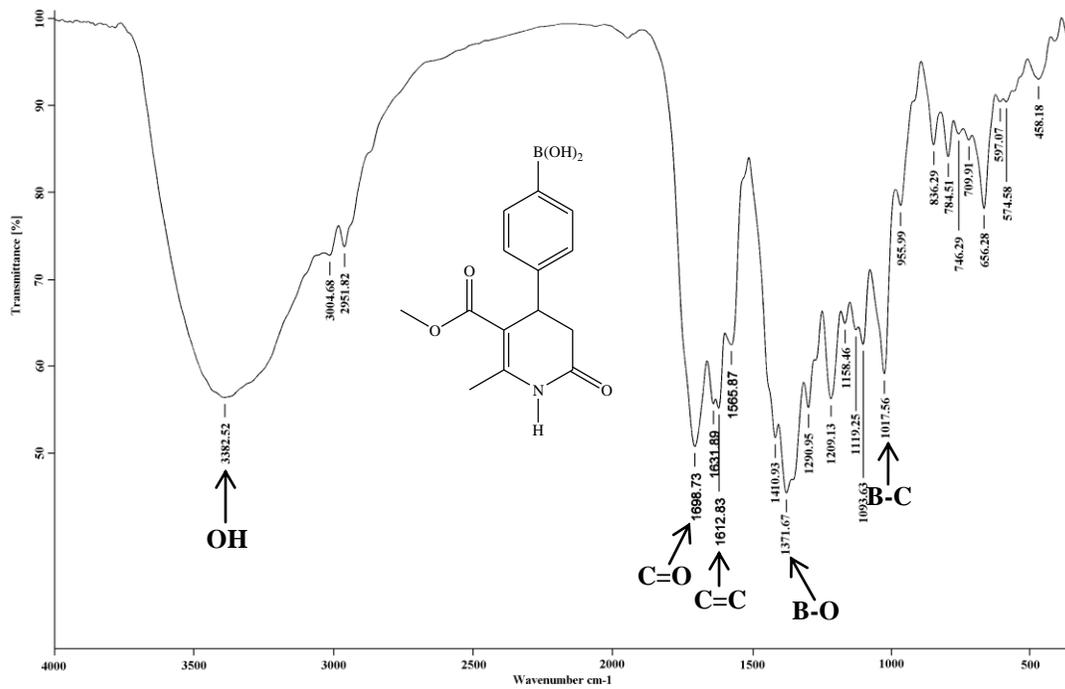


Espectro 101. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **10c**, determinado a 50 MHz

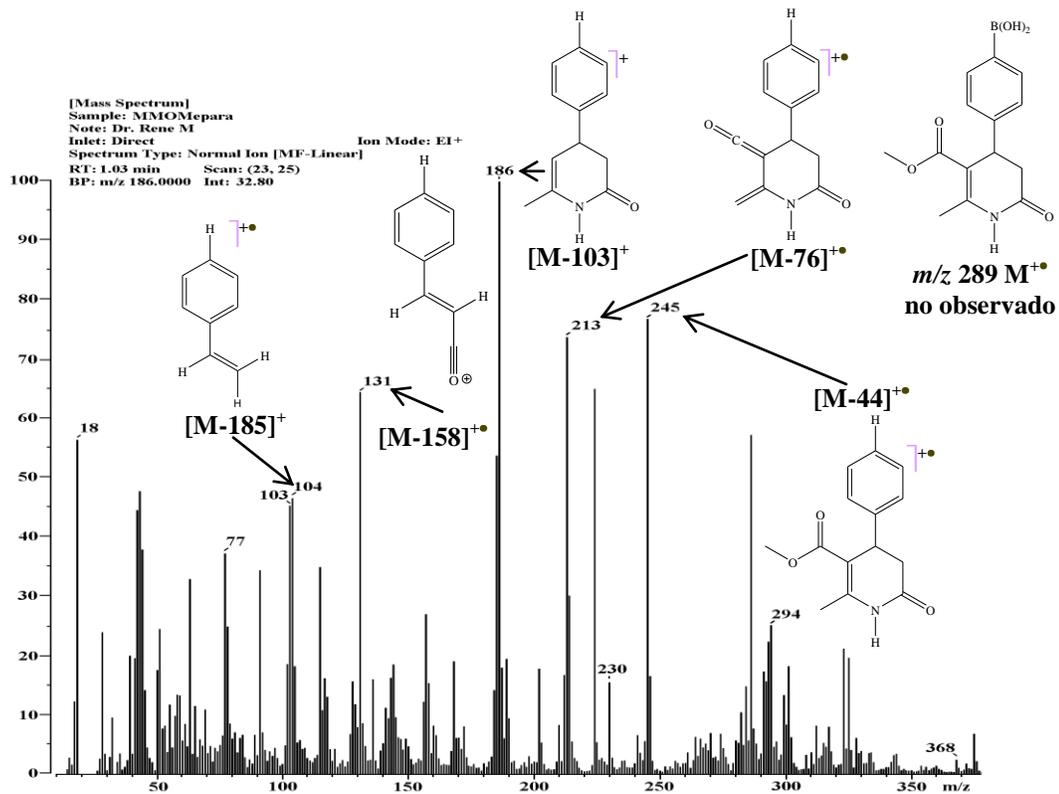
Dr. René-Joel
 Muestra MMOMepara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 65.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 7500 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size 131072
 Total time 27 hr, 59 min, 0 sec



Espectro 102. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **10c**, determinado a 96 MHz

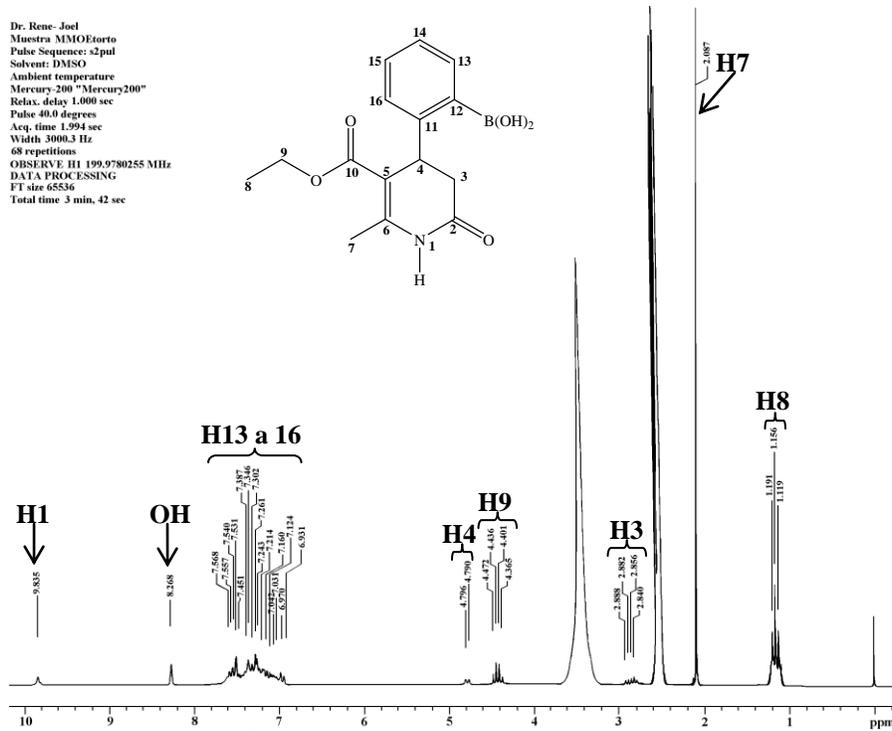
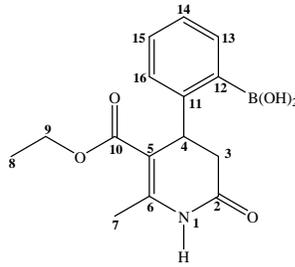


Espectro 103. IR (KBr) de 10c



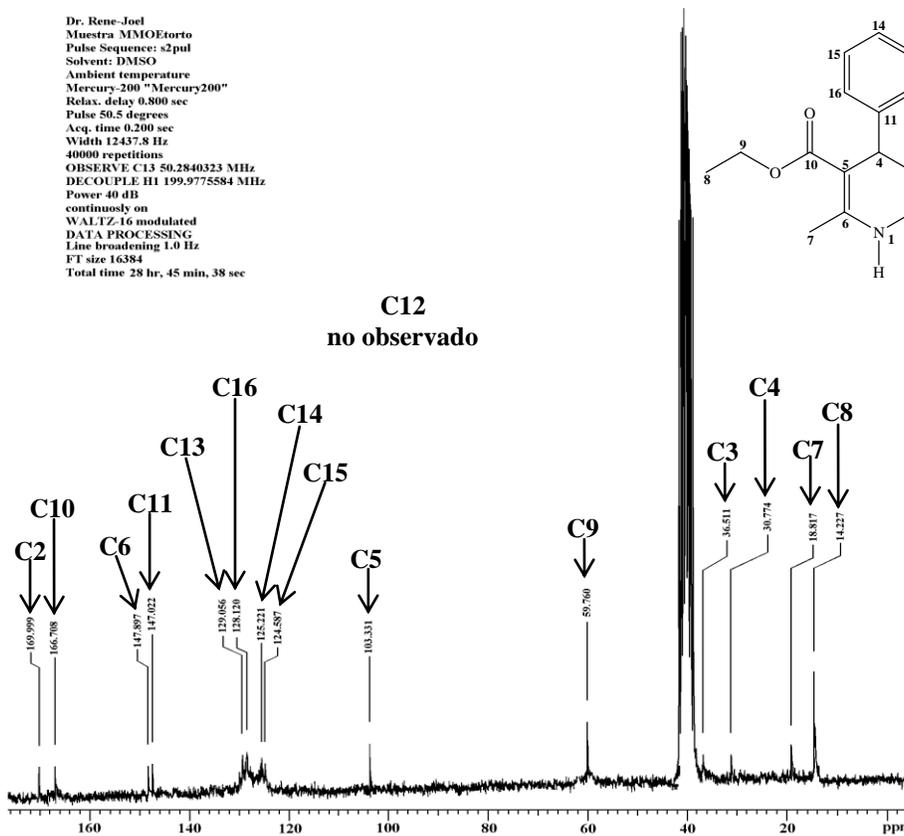
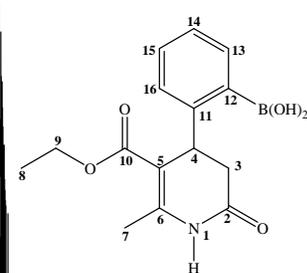
Espectro 104. EMIE de 10c, potencial de ionización 70 eV

Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOEtorito
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1 199.9780255 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 42 sec



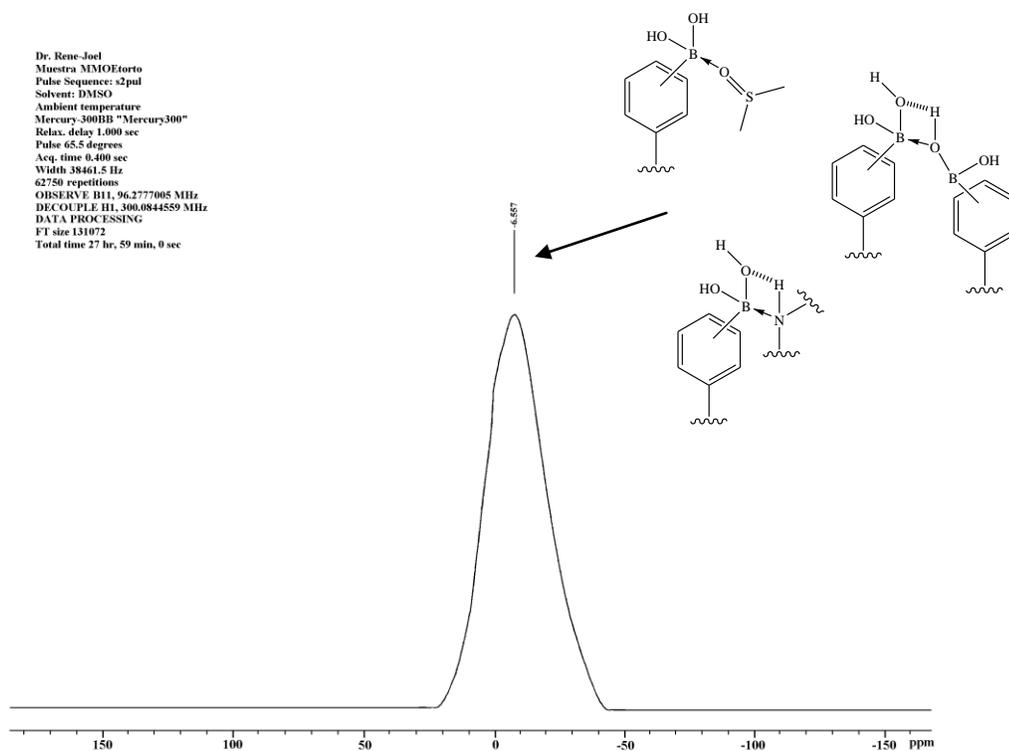
Espectro 105. RMN ¹H (DMSO-*d*₆/TMS) de 11a, determinado a 200 MHz

Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOEtorito
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13 50.2840323 MHz
 DECOUPLE H1 199.9775584 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 28 hr, 45 min, 38 sec

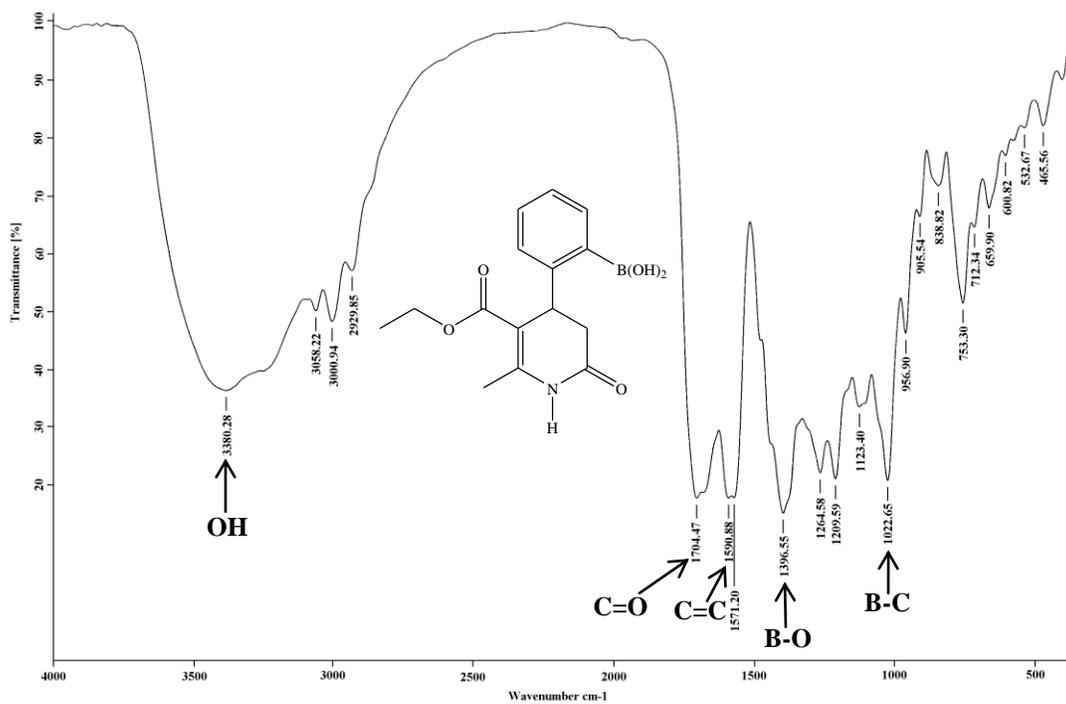


Espectro 106. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆/TMS) de 11a, determinado a 50 MHz

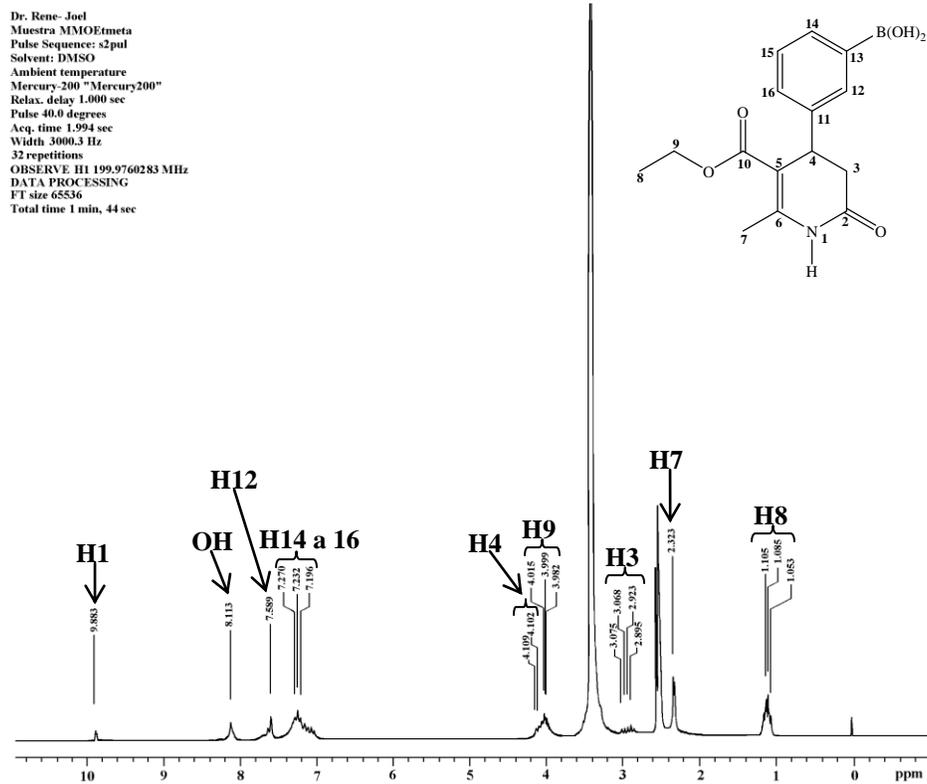
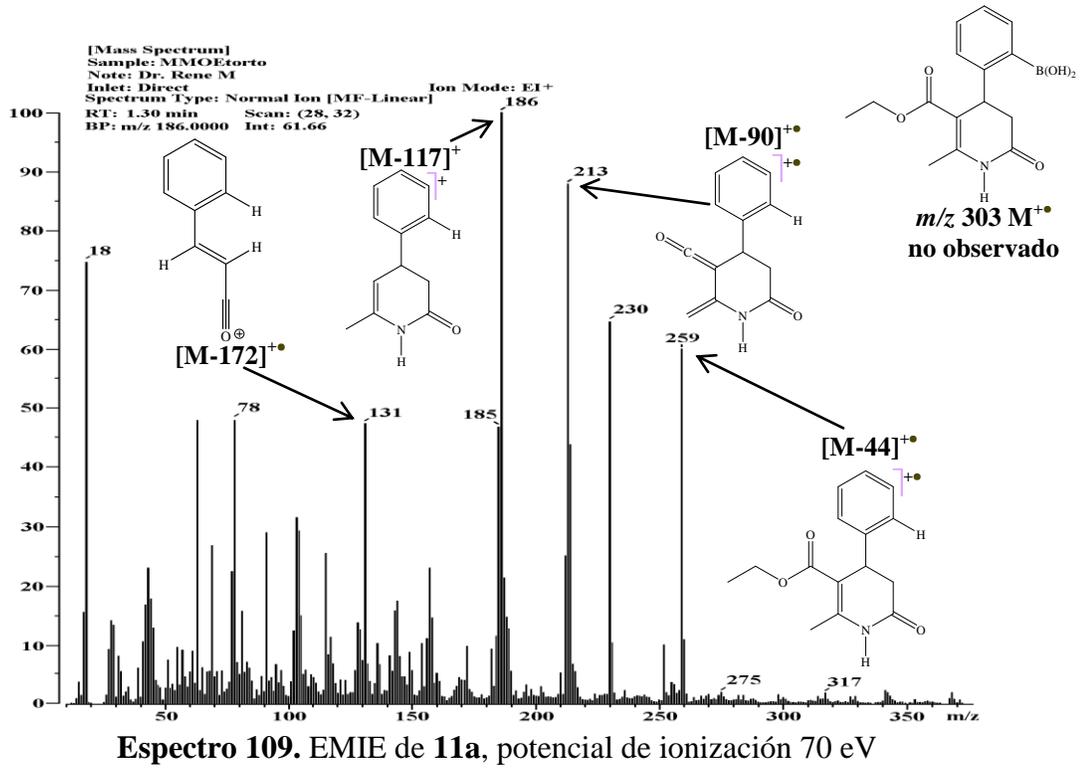
Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOEorto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 65.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width: 38461.5 Hz
 62750 repetitions
 OBSERVE B11, 96.277005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 size 131072
 Total time 27 hr, 59 min, 0 sec

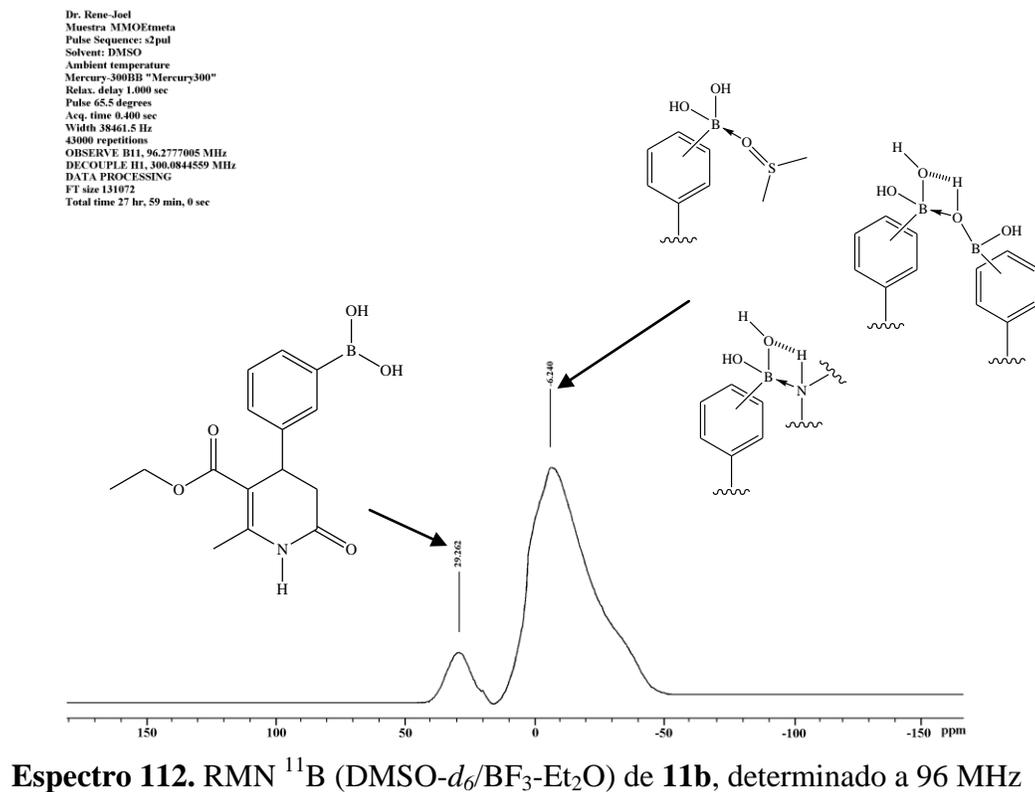
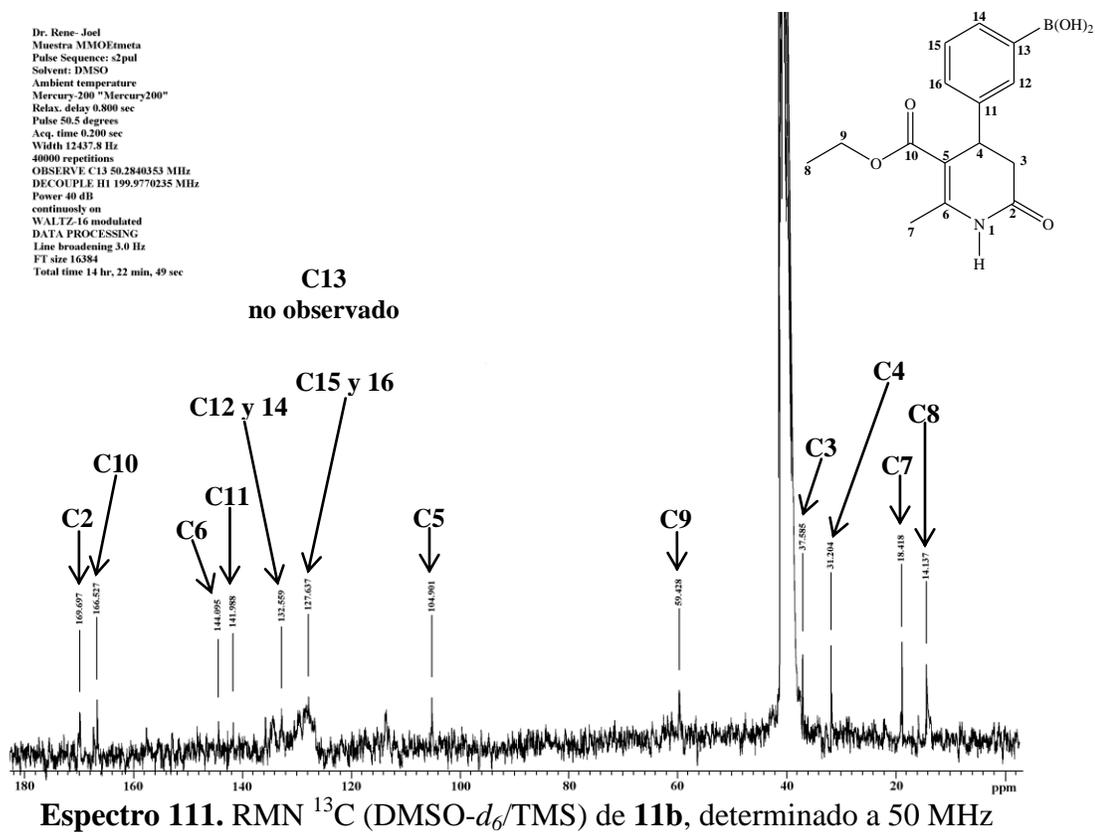


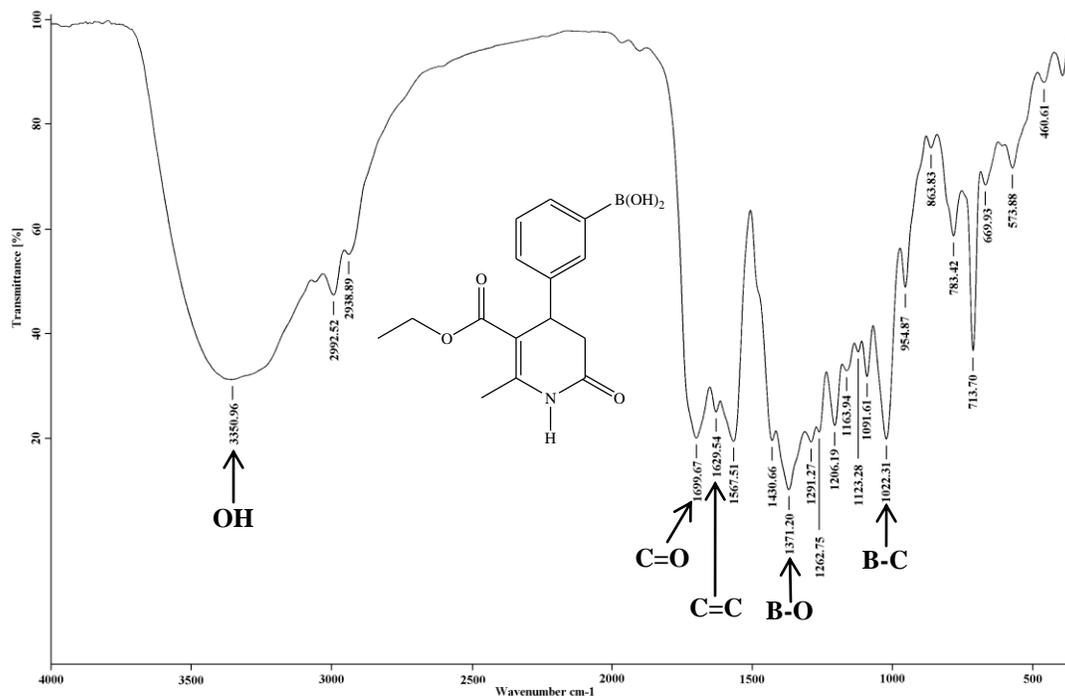
Espectro 107. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **11a**, determinado a 96 MHz



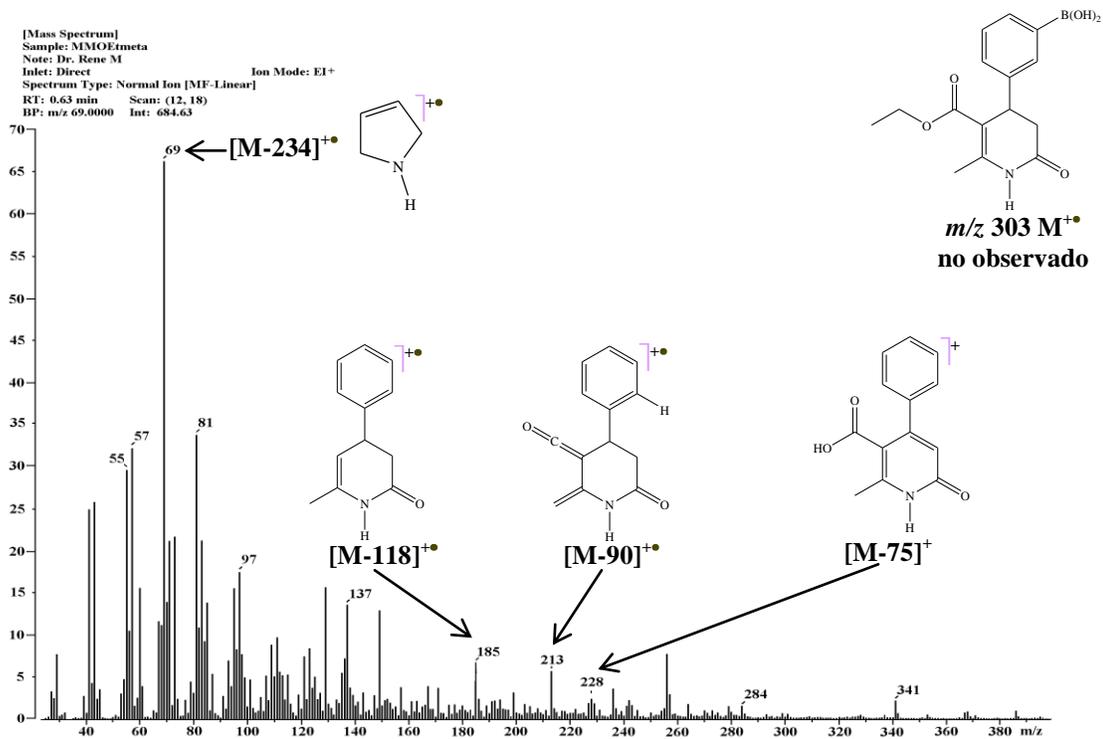
Espectro 108. IR (KBr) de **11a**





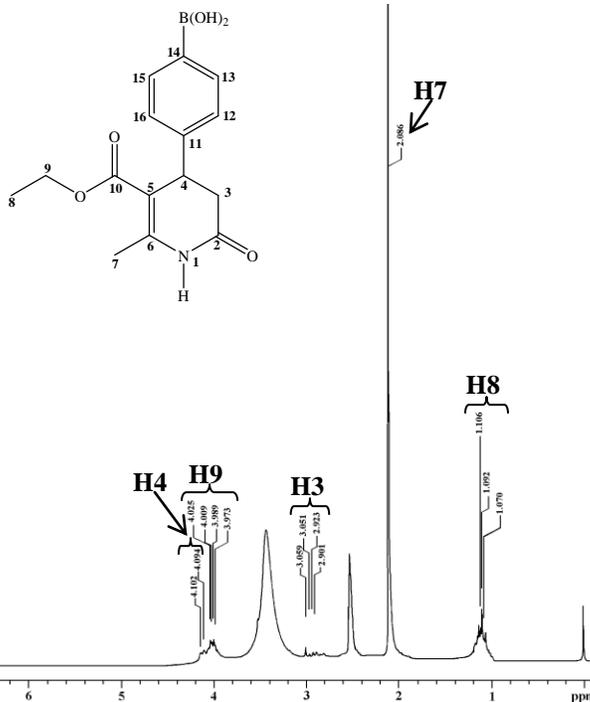


Espectro 113. IR (KBr) de 11b



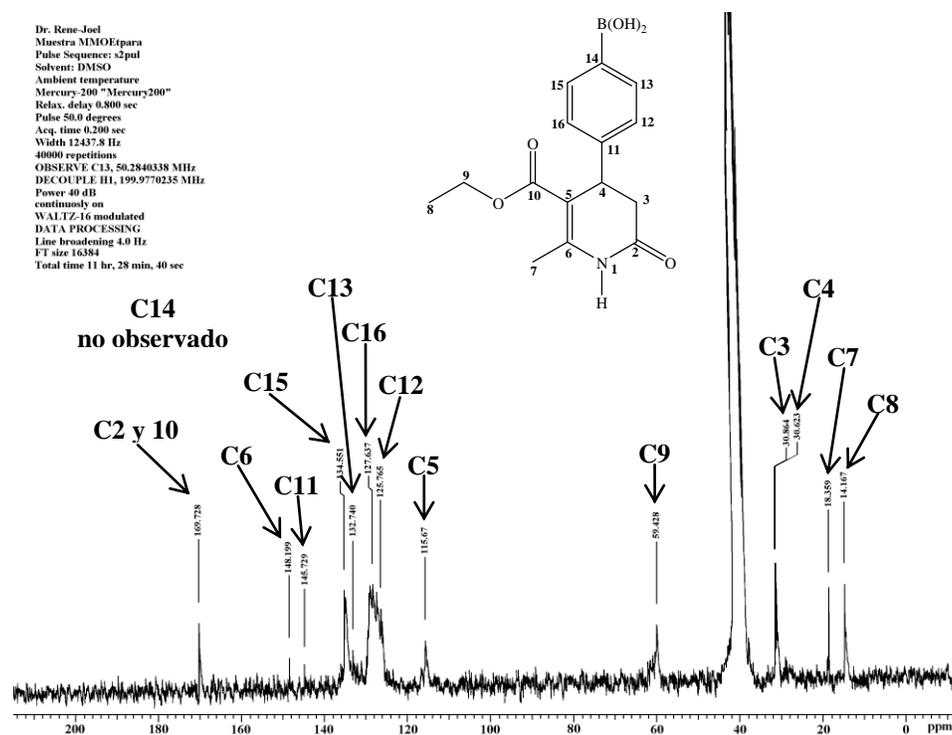
Espectro 114. EMIE de 11b, potencial de ionización 70 eV

Dr. René-Joel
 Muestra MMOEpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1, 199.9760294 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 34 sec



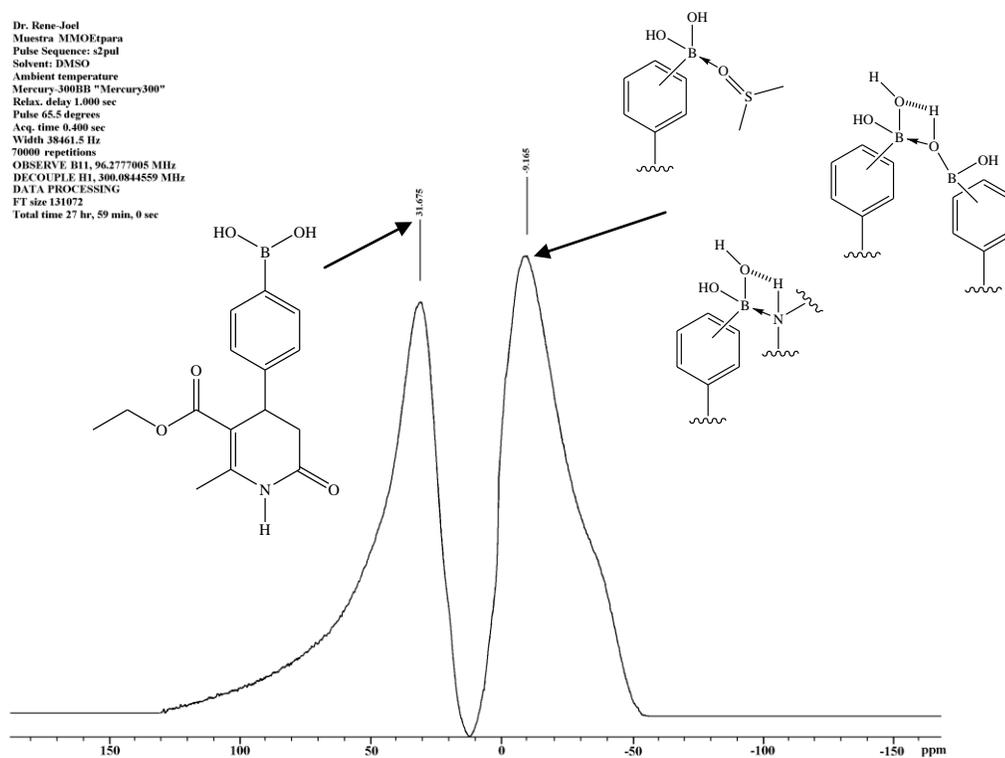
Espectro 115. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de **11c**, determinado a 200 MHz

Dr. René-Joel
 Muestra MMOEpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.300 sec
 Pulse 50.0 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2840338 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 4.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 11 hr, 28 min, 40 sec

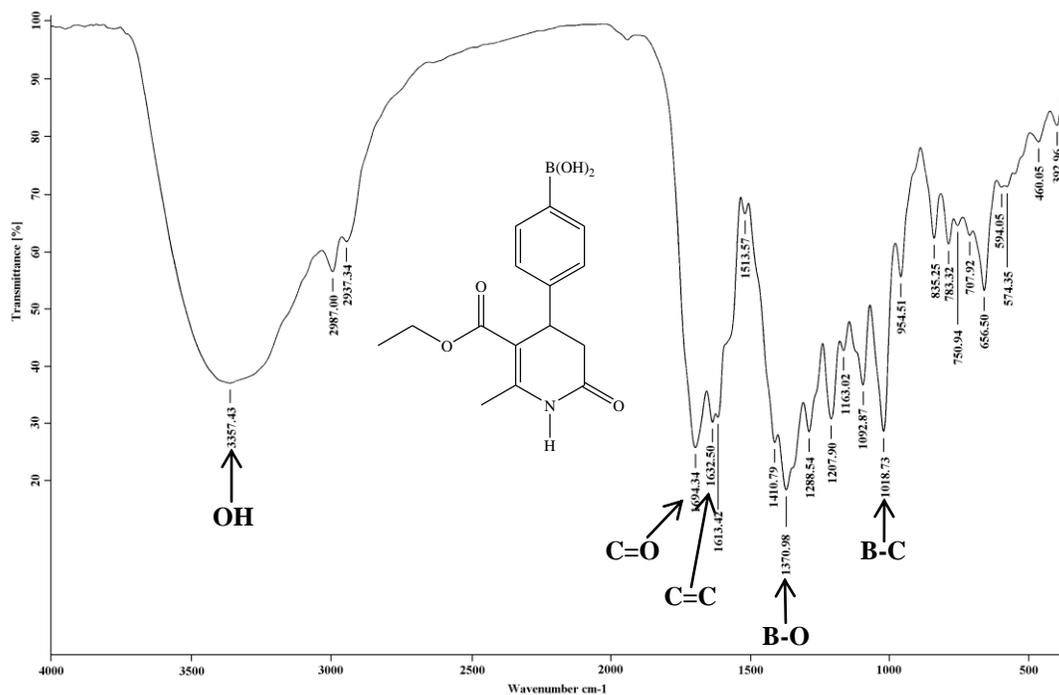


Espectro 116. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **11c**, determinado a 50 MHz

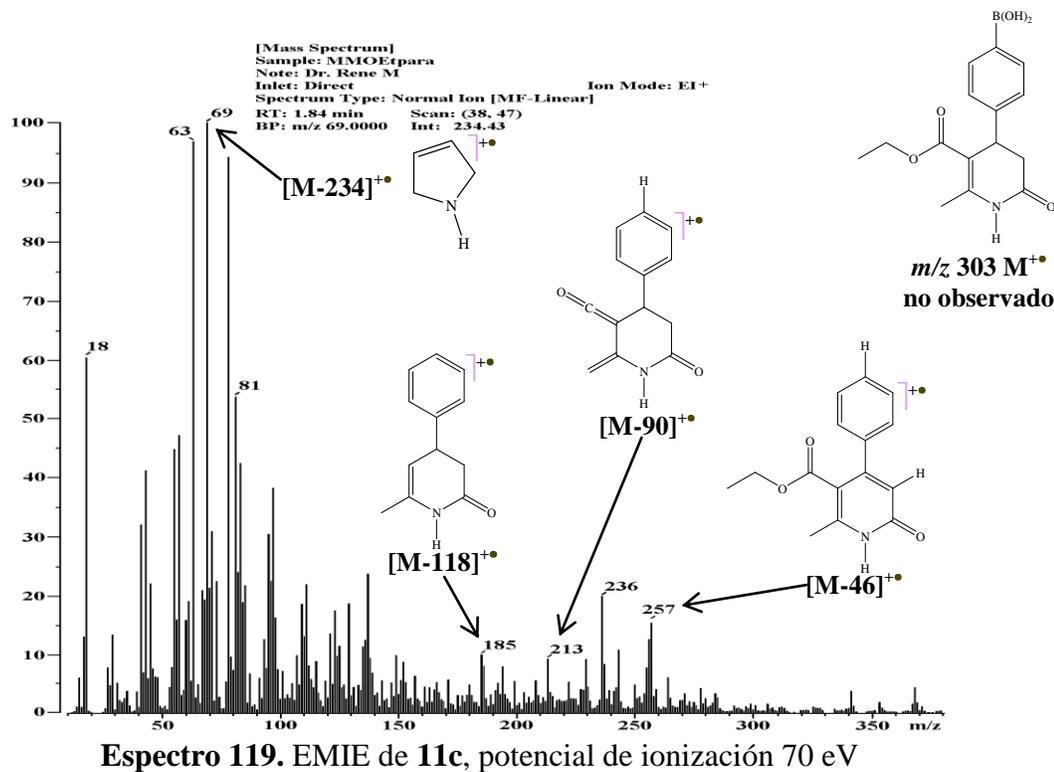
Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOEtpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 65.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 70000 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE B1, 300.0844559 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 131072
 Total time 27 hr, 59 min, 0 sec



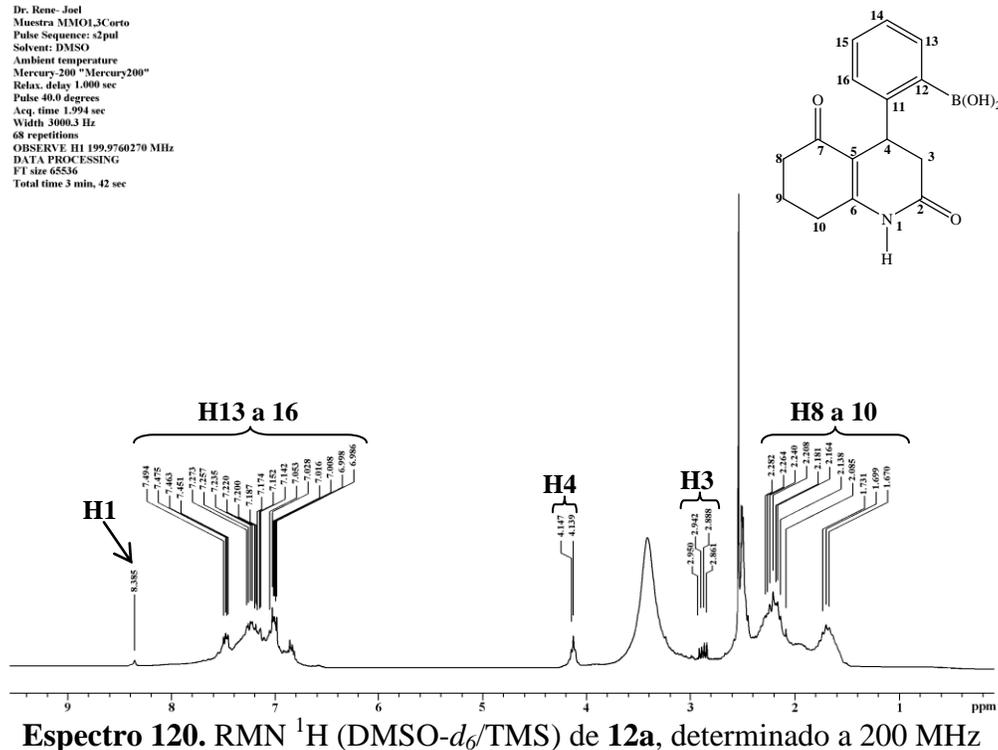
Espectro 117. RMN ^{11}B ($\text{DMSO-}d_6/\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) de **11c**, determinado a 96 MHz

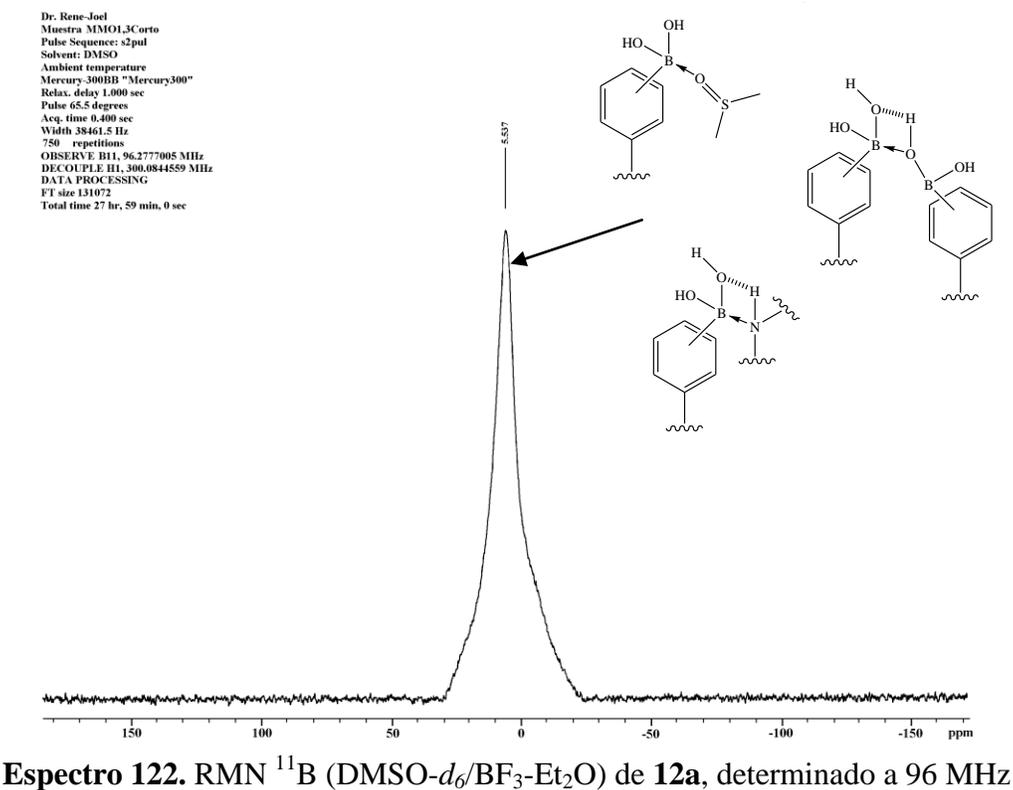
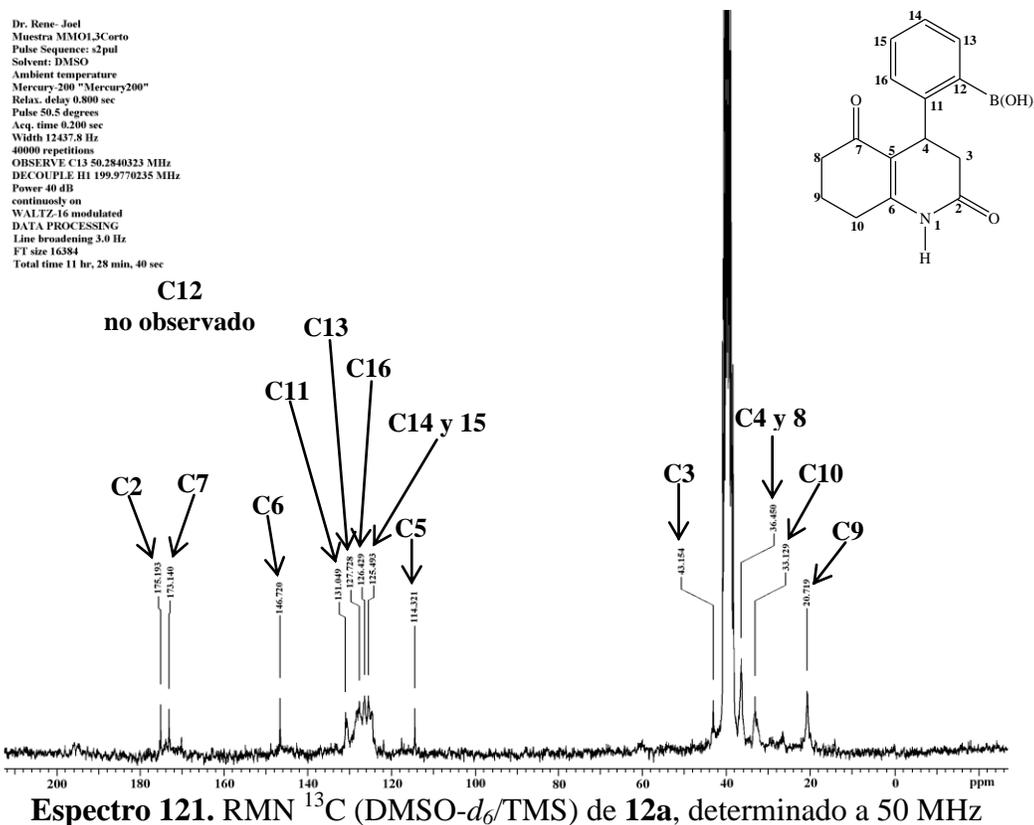


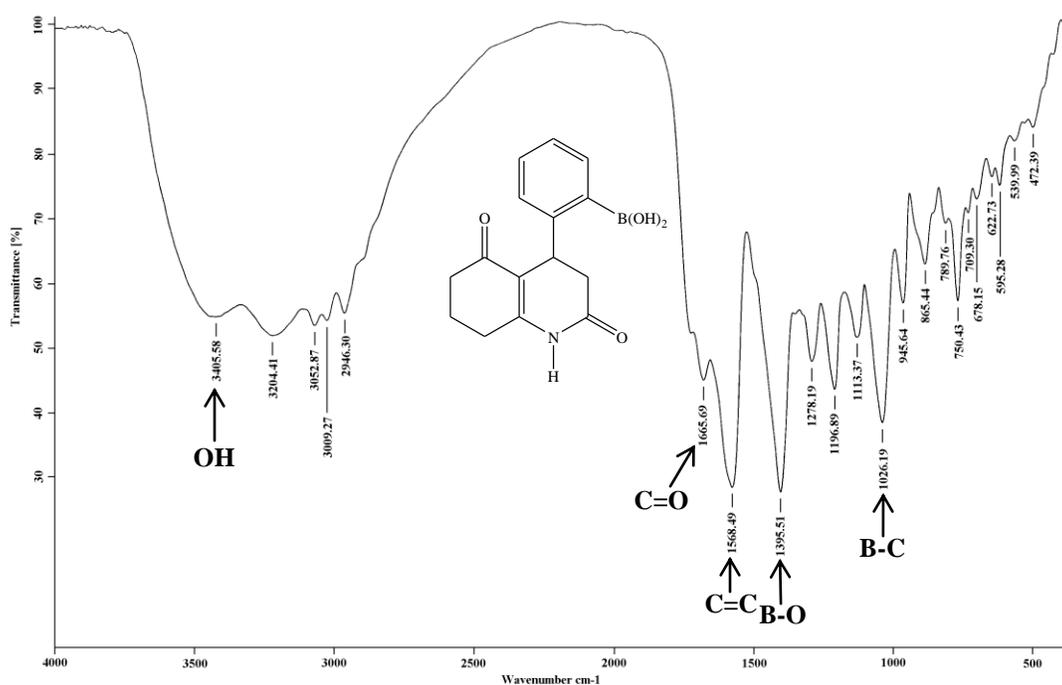
Espectro 118. IR (KBr) de **11c**



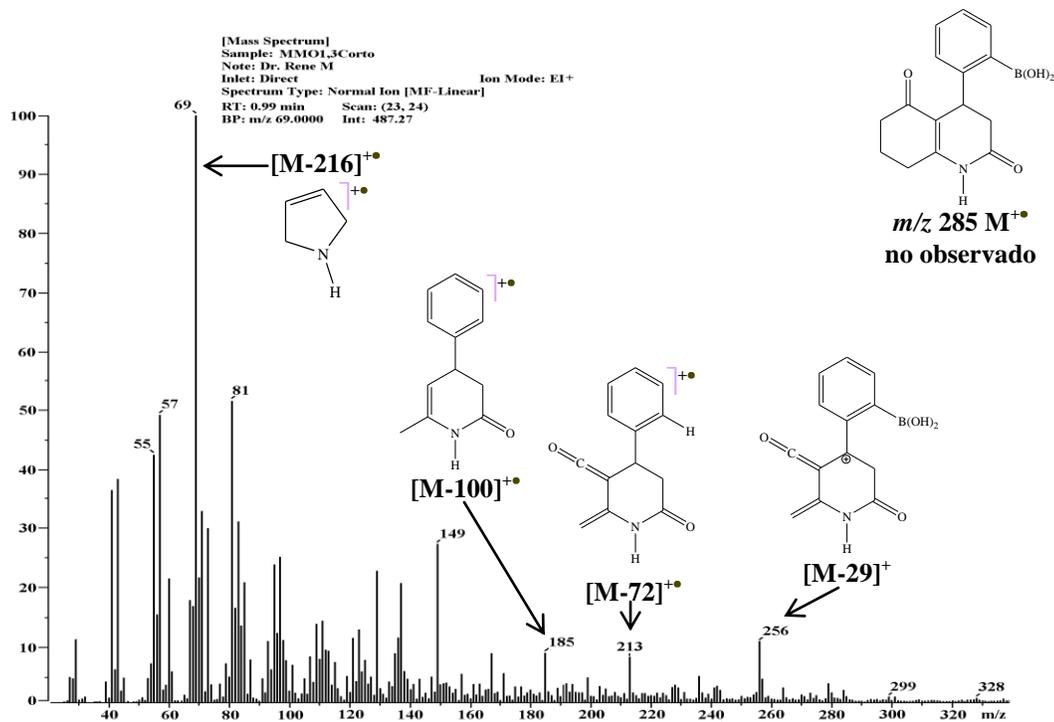
Dr. Rene-Joel
 Muestra MMO1,3Corto
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1 199.9760270 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 42 sec





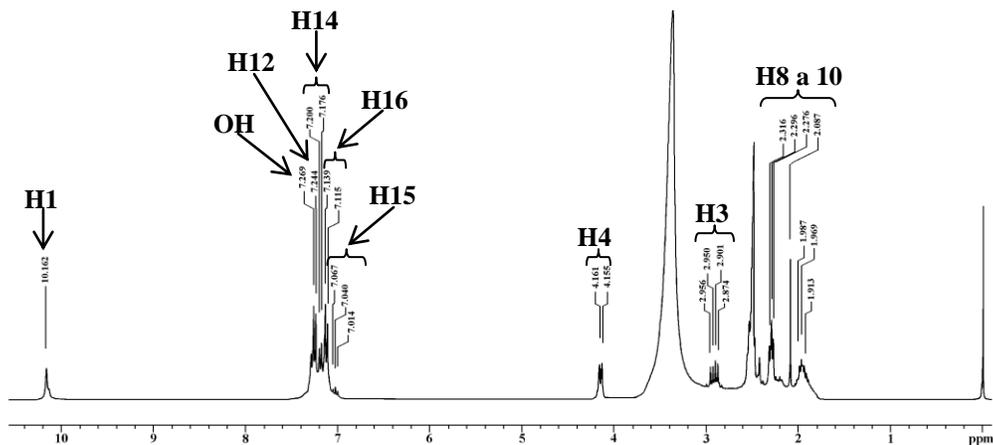
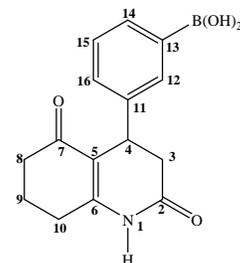


Espectro 123. IR (KBr) de 12a



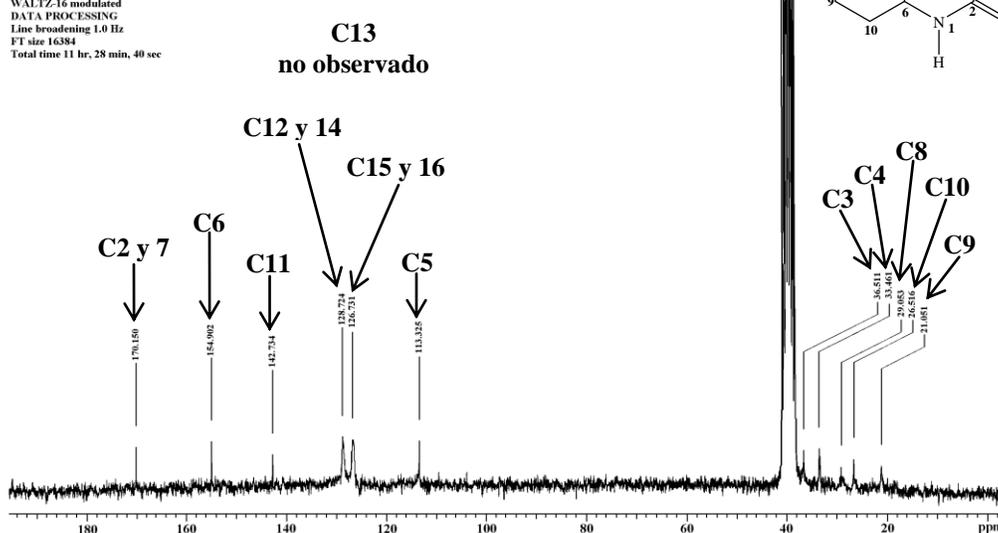
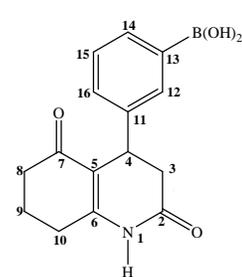
Espectro 124. EMIE de 12a, potencial de ionización 70 eV

Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOL3Cmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1 199.9760250 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 42 sec

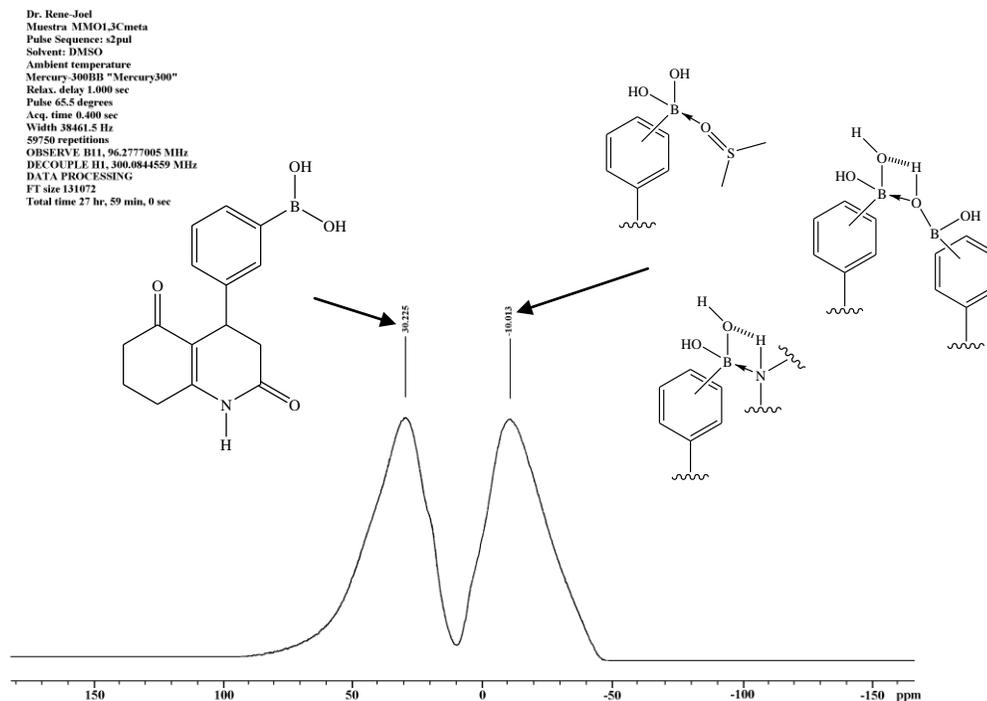


Espectro 125. RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) de **12b**, determinado a 200 MHz

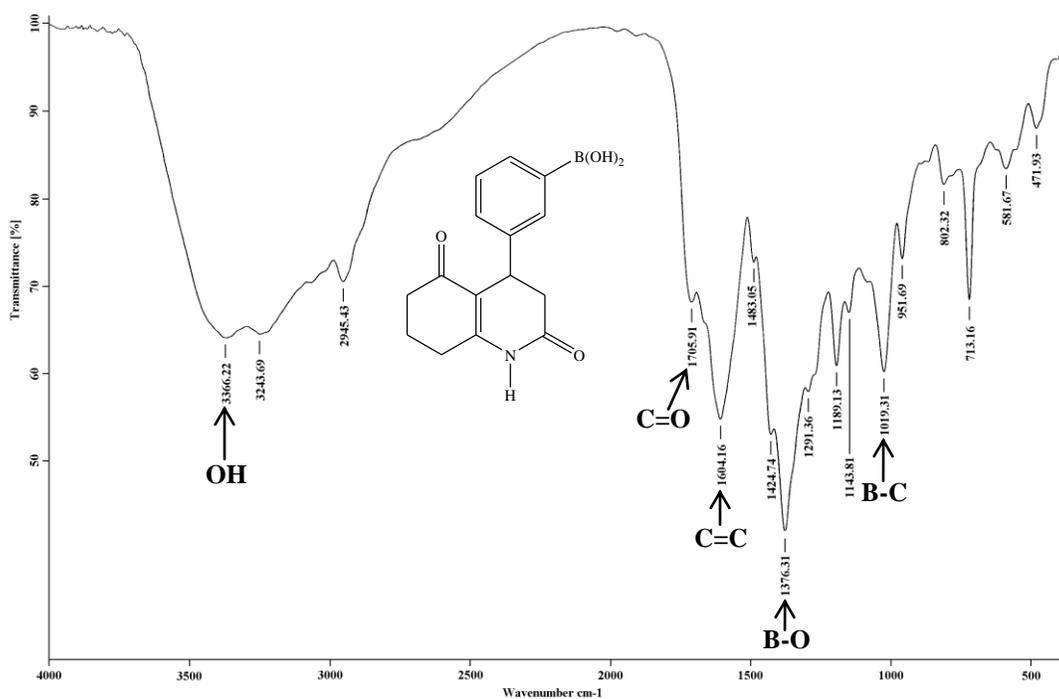
Dr. Rene-Joel
 Muestra MMOL3Cmeta
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 40000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2840338 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 11 hr, 28 min, 40 sec



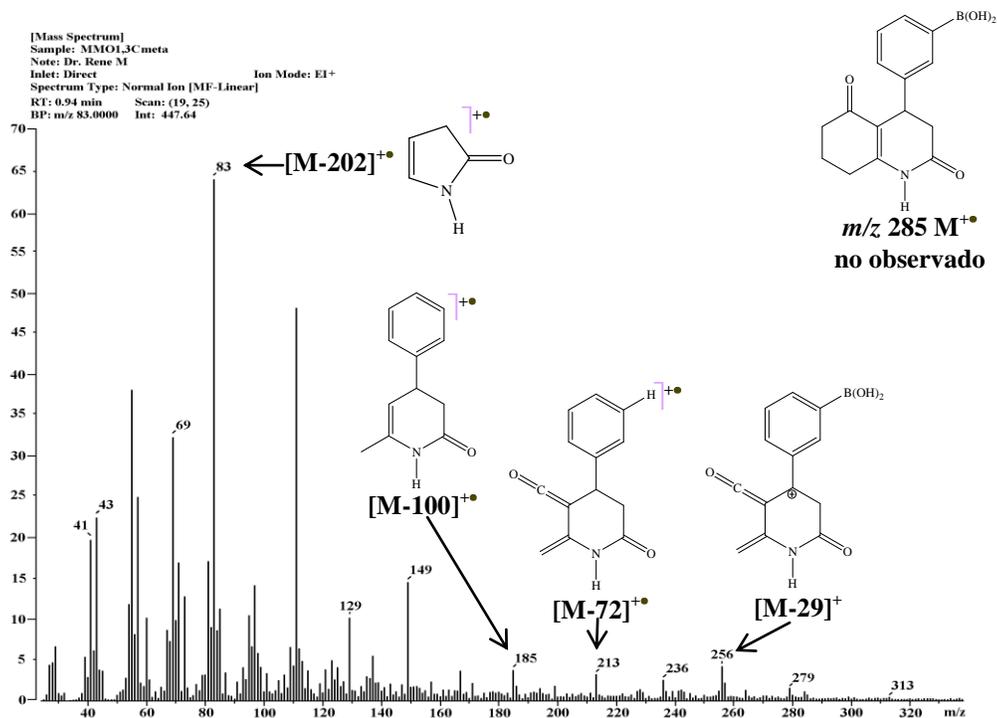
Espectro 126. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **12b**, determinado a 50 MHz



Espectro 127. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **12b**, determinado a 96 MHz

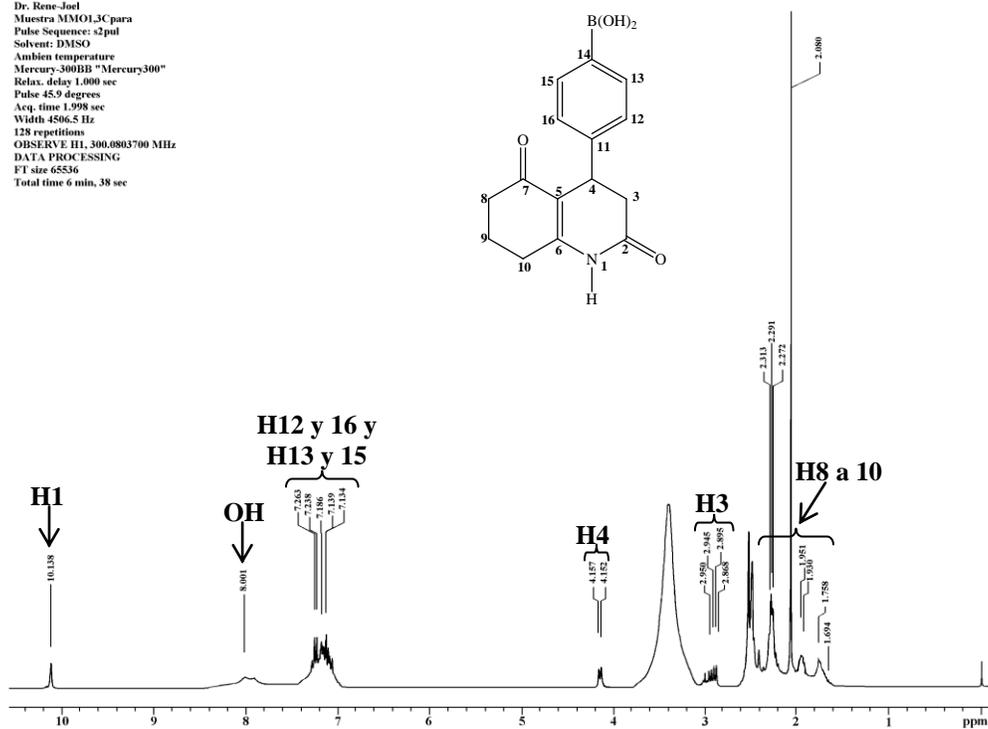


Espectro 128. IR (KBr) de **12b**



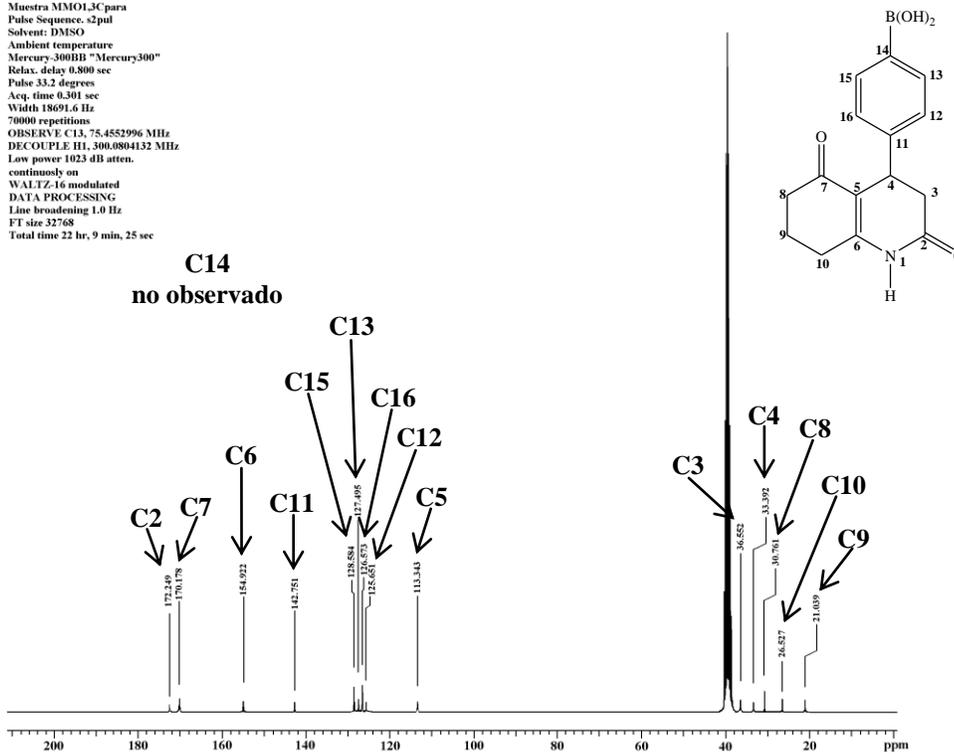
Espectro 129. EMIE de 12b, potencial de ionización 70 eV

Dr. Rene-Joel
 Muestra MMO1,3Cpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.9 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4506.5 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0803700 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 size 65536
 Total time 6 min, 38 sec



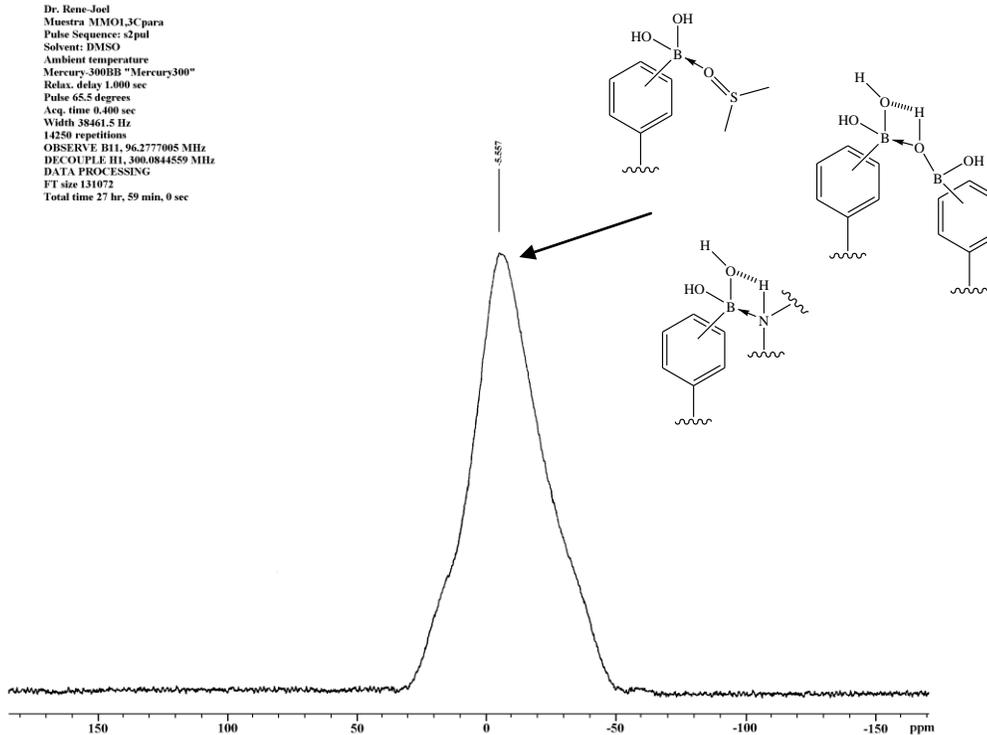
Espectro 130. RMN ¹H (DMSO-d₆/TMS) de 12c, determinado a 200 MHz

Dr. René-Joel
 Muestra MM013Cpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 33.2 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18691.6 Hz
 70000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4552996 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0804132 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 22 hr, 9 min, 25 sec

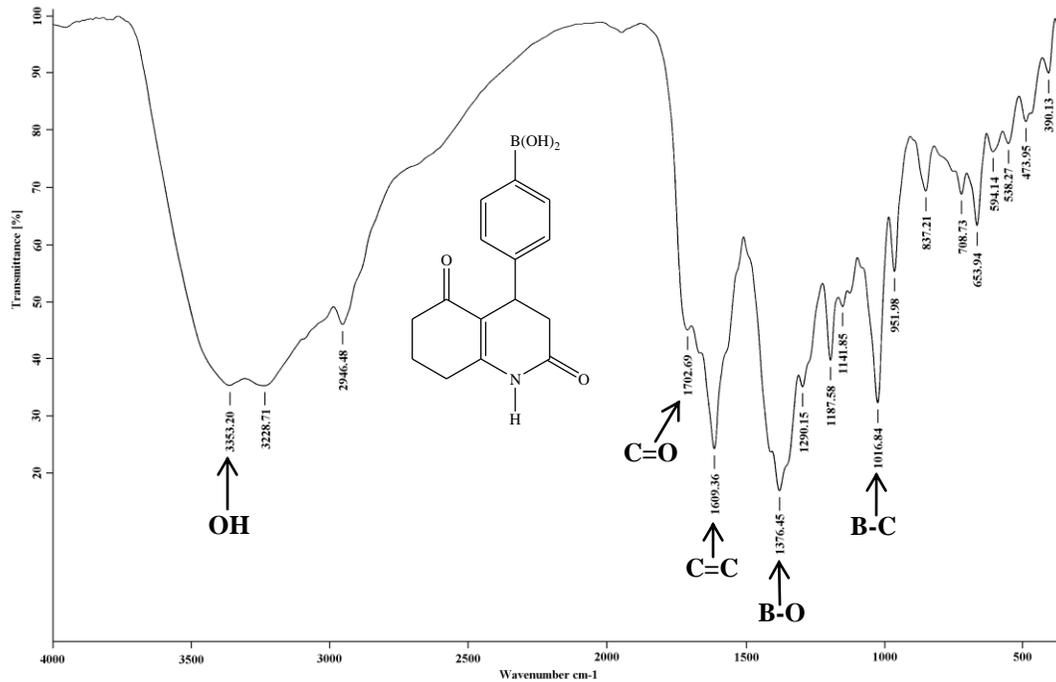


Espectro 131. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) de **12c**, determinado a 50 MHz

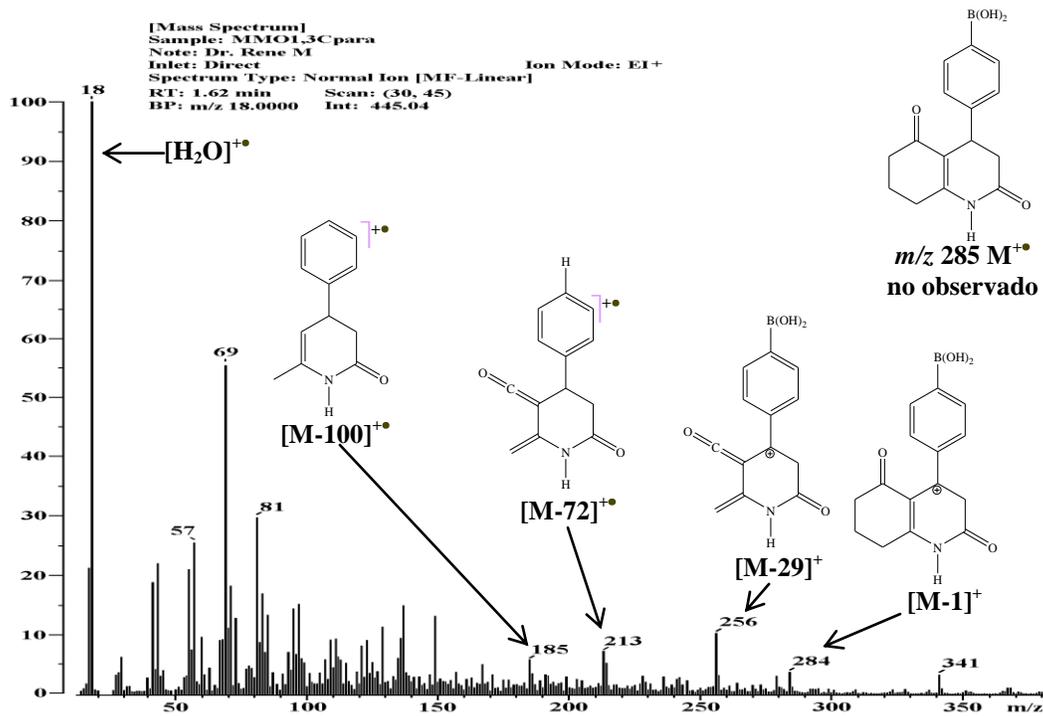
Dr. René-Joel
 Muestra MM013Cpara
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 65.5 degrees
 Acq. time 0.400 sec
 Width 38461.5 Hz
 14250 repetitions
 OBSERVE B1, 96.2777005 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0844559 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 131072
 Total time 27 hr, 59 min, 0 sec



Espectro 132. RMN ^{11}B (DMSO- d_6 /BF $_3$ -Et $_2$ O) de **12c**, determinado a 96 MHz



Espectro 133. IR (KBr) de 12c



Espectro 134. EMIE de 12c, potencial de ionización 70 eV



La Sociedad Mexicana de Parasitología



Otorga la presente
CONSTANCIA



*Sandra Iturbe-Requena, Ricardo Gutiérrez-Amézquita, Guadalupe Prado-Ochoa,
César Cuenca-Verde, Marco Muñoz-Guzmán, Joel Martínez, René Miranda y
Fernando Alba-Hurtado*

Por su participación en trabajo libre modalidad cartel

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE PRODUCTOS DERIVADOS DE ACIDOS
FENILBORONICOS SOBRE GARRAPATAS *Rhipicephalus microplus***

"XIX Congreso Nacional de Parasitología"
Llevado a cabo del 13 al 17 de septiembre del 2011 en Mazatlán, Sinaloa.

Dr. Abraham Landa Piedra *Dr. Jorge Morales Montor* *Dra. Sylvia Paz Díaz Camacho*

Secretario

Presidente

Comité Local



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.



Constancia

*M. en C. Joel Omar Martínez, Q. F. B. Vida Carolina Abarca Dillanes, M. en C.
Vladimir Carranza Téllez, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, Dr. René Miranda
Ruvalcaba*

Por su conferencia en el simposio

"Iones artefactos de tioglicerol con ésteres borados de hantzsch y biginelli mediante fab+ms." en el

30 Congreso Latinoamericano de Química 2012

celebrado en Cancún, México, del 27 al 31 de octubre.

Cecilia Anaya Berrios
Dra. Cecilia Anaya Berrios
Presidenta Nacional de la SQM

Lena Ruiz Azuara
Dra. Lena Ruiz Azuara
Presidenta de Congresos



Research Article



Received: 22 November 2012

Revised: 28 February 2013

Accepted: 19 April 2013

Published online in Wiley Online Library

Rapid Commun. Mass Spectrom. 2013, 27, 1573–1578
 (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/rcm.6604

Thioglycerol matrix interactions in the positive ion fast atom bombardment mass spectrometry of several Hantzsch and Biginelli ester derivatives of boronic acids

Joel Martínez¹, Vida Abarca¹, F. Javier Pérez², Vladimir Carranza³ and René Miranda^{1*}

¹Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, Estado de México, 54740 México

²Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Coyoacán, D.F., 04510 México

³Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, 72570 México

RATIONALE: Fast atom bombardment (FAB) ionization is a valuable tool for analyzing non-volatile or thermally labile compounds when harder ionization methods (EI or CI) have been unsuccessful. Unexpected interactions between matrix and analyte may, however, occur in FAB ionization leading to the formation of artifacts whose structures have to be determined.

METHODS: We used esters synthesized by our research group following green chemistry protocols. Artifacts relating to the target molecules were produced in the solvent cage using positive ion FAB using thioglycerol as the matrix and analyzed by accurate mass measurement.

RESULTS: Through interactions between thioglycerol and the boron atom, various adducts associated with boron-containing Hantzsch and Biginelli ester derivatives appeared in the FAB mass spectra. These interactions must arise in a solvent cage involving a Lewis acid-base bond. Accurate mass determinations of these adducts confirmed the presence of the target molecules.

CONCLUSIONS: Interactions between the thioglycerol matrix and the eleven boron-containing Hantzsch and Biginelli ester derivatives in addition to the three reagents were seen in their FAB⁺ spectra. These interactions, together with their accurate mass determinations, allowed us to determine the structures of the new molecules. Copyright © 2013 John Wiley & Sons, Ltd.

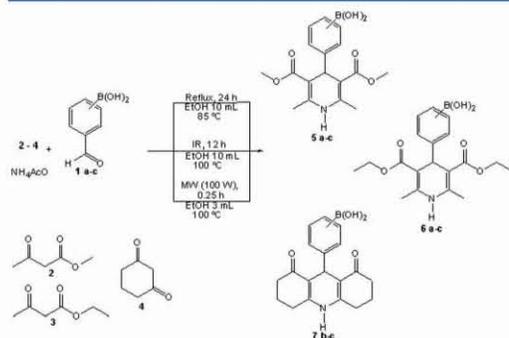
Soft mass spectrometry (MS) ionization modes are particularly useful for analyzing non-volatile or thermolabile compounds. In the Fast Atom Bombardment (FAB) ionization mode the sample is suspended in a non-volatile liquid matrix,^[1] and, in positive ion FAB, an $[M+H]^+$ ion is usually produced, allowing the molecular mass of the target molecule to be determined. However, anomalous artifact ions sometimes appear in the FAB spectrum: derived from processes such as solvent condensation, ligand exchange, dehalogenation, hydride abstraction, and adducts due to abrupt changes in surface tension in the region of bombardment, as well as from convective and diffusive processes.^[2,3] The presence of these artifact ions can lead to confusion in the determination of the molecular mass of the target molecule.

On the other hand, Hantzsch esters (1,4-dihydropyridines) and Biginelli esters (3,4-dihydropyrimidinones) are important classes of calcium-channel blockers that have emerged as valuable drugs for treating cardiovascular diseases, including the reduction of hypertension.^[4–7]

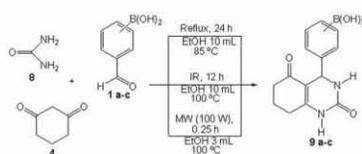
The increasing importance of boronic acids has led to the development of new mild and efficient methods for a large number of boron-containing compounds (BCC). These molecules have long been used as antiseptics, antibiotics, cosmetics and insecticides. In addition, BCC have been used to target biomolecules involved in cancer therapy, including through non-specific applications (such as boron neutron capture therapy) and direct selective action on some cancer targets.^[8] As a part of our ongoing research program, we are interested in developing green chemistry protocols for the production of novel hybrid heterocyclic molecules with possible pharmacological activity, mainly in the absence of solvent and using microwave or infrared irradiation to activate the reactions.^[9–14] These synthesized molecules are characterized by mass spectrometry.^[11,15–19]

The aim of this work was to study the novel thioglycerol matrix interactions observed during the FAB⁺ analysis of various BCC obtained by green chemistry. The BCCs studied were the reagents *o*-, *m*-, and *p*-boronic acids (1a–c), the boronic derivatives of the Hantzsch ester (5a–c, 6a–c, and 7b–c) and the Biginelli ester (9a–c) (labeled BC–Hantzsch and BC–Biginelli, respectively), the syntheses of which are shown in Schemes 1 and 2. When using thioglycerol as the FAB matrix, however, we did not obtain the expected $[M+H]^+$ ions, but several artifact and other ions were found, and analyzed using

* Correspondence to: R. Miranda, Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, Estado de México, 54740 México.
 E-mail: mirruv@yahoo.com.mx



Scheme 1. Synthesis of BC-Hantzsch esters.



Scheme 2. Synthesis of BC-Biginelli esters.

high-resolution mass spectrometry (HRMS). We obtained the artifact ion accurate masses and, consequently, their unequivocal elemental compositions.

EXPERIMENTAL

Chemicals

Formylphenylboronic acids (*o*-, *m*- and *p*-), ethyl and methyl acetoacetate, 1,3-cyclohexanedione, ammonium acetate and thioglycerol were purchased from Sigma-Aldrich Chemistry (St. Louis, MO, USA). Urea was obtained from Merck (Naucalpan, México) reagent grade ethanol, *n*-hexane, and ethyl acetate were acquired from Merck. All of them were used without further purification.

Mass spectrometry

Positive ion FAB and HRMS-FAB spectra were obtained using a JMS-700 MStation mass spectrometer (JEOL, Japan). The measurements were performed at 25 °C, using a FAB energy of 6 keV, an emission current of 10 mA, an acceleration voltage of 10 kV, with Xe as the ionization gas and thioglycerol as the matrix. The HRMS experiments were carried out with thioglycerol as the matrix and PEG (poly(ethylene glycol)) ions from *m/z* 200 to 800 as internal mass references at 10 000, 20 000, 30 000, and 45 000 resolution. Accurate masses were calculated as the mean of the data obtained from 5–6 scans, determined from the top and centroid mass of the ion signals. Elemental compositions were calculated within a mass range of ±10 ppm from the measured mass.

Preparation of BC-Hantzsch and BC-Biginelli esters

The studied molecules were obtained,^[19] using Schemes 1 and 2, by green synthesis. These compounds were characterized by their ¹H, ¹³C and ¹¹B NMR data together with their IR spectra.

RESULTS AND DISCUSSION

The expected molecular or [M+H]⁺ ions of the target molecules 5a-c, 6a-c, 7b-c and 9a-c were not obtained using electron ionization, chemical ionization, or FAB⁺ (with glycerol, *m*-nitrobenzyl alcohol, or *o*-octyloxynitrobenzene matrices). Therefore, as it is known that the thioglycerol (TG) matrix affords interesting interactions,^[1,3] it was considered that the sulphur atom, by means of Lewis interaction inside the matrix with the empty orbital of the target BCC, could produce FAB adducts related to the target molecules.

Study of the boron-containing reagents

The boron-containing reagents 1a-c were analyzed using the same FAB conditions as employed for the analysis of the target molecules. These all have molecular masses of 150 Da.

An ion was observed at *m/z* 205 for the *ortho*-isomer reagent and it is suggested that this is the oxathiaborinanic cation, *o*-[MTG]⁺ (Table 1, Fig. 1(a)), with calculated and experimental masses of *m/z* 205.0489 and 205.0495 (−2.5 ppm error), respectively, corresponding to C₁₀H₁₀O₂S₁¹¹B₁. To validate this structure, the *o*-[MTG−1]⁺ ion at *m/z* 204 was also

Table 1. HRMS of the adducts of formylphenylboronic acids and Hantzsch and Biginelli ester derivatives

Reagent or product	Adduct*	[MTG] ⁺ Calc/Exp (<i>m/z</i>)	Mass error (ppm)	[MTG−1] ⁺			
				[MTG ¹⁰ B] ⁺ Calc/Exp (<i>m/z</i>)	Mass error (ppm)	[MTG−H] ⁺ Calc/Exp (<i>m/z</i>)	Mass error (ppm)
1a	<i>o</i> -[MTG] ⁺	205.0489/205.0495	−2.5	204.0527/204.0531	−1.8	204.0411/204.0416	−5.3
1b–c	<i>m,p</i> -[MTG] ⁺	223.0595/223.0600	+5.2	222.0635/222.0637	−0.6	222.0516/222.0522	−2.3
5a–c	<i>o,m,p</i> -[MTG] ⁺	416.1334/416.1339	−0.5	415.1349/415.1375	−6.4	415.1255/415.1261	−6.4
6a–c	<i>o,m,p</i> -[MTG] ⁺	444.1647/444.1652	+0.5	443.1685/443.1688	−0.9	443.1568/443.1574	−2.3
7b–c	<i>m,p</i> -[MTG] ⁺	410.1592/410.1597	+4.6	409.1626/409.1634	−2.0	409.1514/409.1519	−1.3
9a–c	<i>o,m,p</i> -[MTG] ⁺	395.1443/395.1448	−4.3	394.1487/394.1484	+0.8	394.1364/394.1370	+7.0

*TG = thioglycerol

Calc = calculated; Exp = experimental

Molecular masses of boron derivatives obtained by thioglycerol matrix

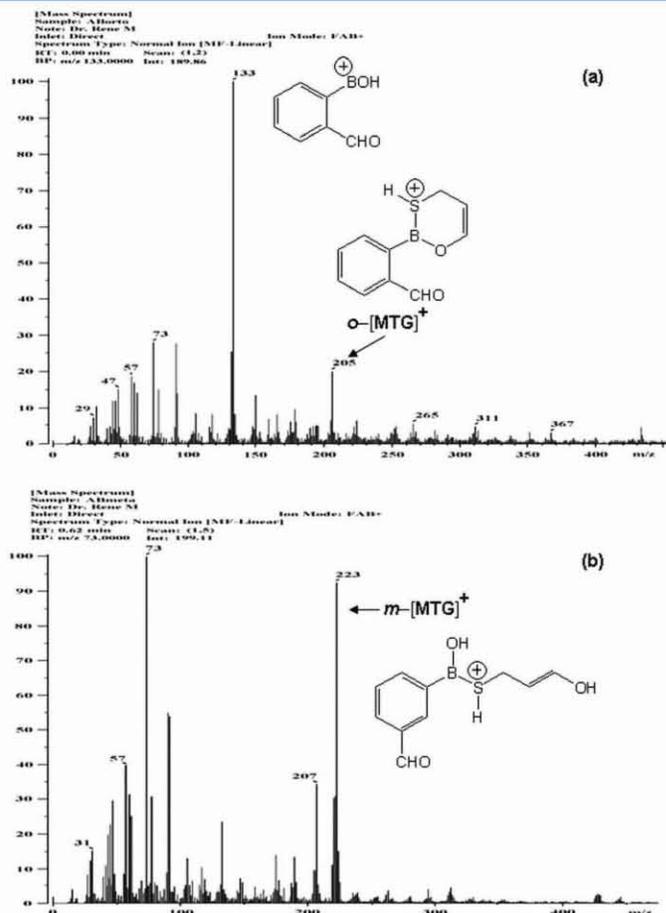


Figure 1. FAB⁺ mass spectra and the corresponding [MTG]⁺ of reagents: *ortho* (a) and *meta* (b).

evaluated, either as the ¹⁰B species, *o*-[MTG¹⁰B]⁺, or as the ion formed by hydrogen loss, *o*-[MTG-H]⁺, from *m/z* 205 (see Table 1). The accurate masses for both ions in the doublet at *m/z* 204 confirmed the proposed structure, the ¹⁰B ion, C₁₀H₁₀O₂S₁¹⁰B₁, having a calculated mass of *m/z* 204.0527 and an experimental mass of 204.0531 (−1.8 ppm error), and the C₁₀H₉O₂S₁¹¹B₁ (hydrogen loss) ion having a calculated mass of *m/z* 204.0411 and an experimental mass of 204.0416 (−5.3 ppm error). The base peak at *m/z* 133 could be formed by loss of water from the [M+H]⁺ ion, and its expected formula was verified as C₇H₆O₂¹¹B by HRMS (calculated mass *m/z* 133.0455, experimental mass 133.0461 (−5.9 ppm error).

The *meta*- and *para*-regioisomeric reagent thioglycerol adducts, *m*-[MTG]⁺ and *p*-[MTG]⁺, both appeared as peaks at *m/z* 223, with relative abundances of 93% and 9%, respectively, and these were assigned as hydroxyallylborothioate ions (Table 1, Fig. 1(b)). These assignments were supported by their elemental compositions, C₁₀H₁₂O₃S₁¹¹B₁, determined from their accurate masses: calculated mass *m/z* 223.0595,

experimental mass 223.0600 (+5.2 ppm error). To validate the structures of *m,p*-[MTG]⁺, the respective *m,p*-[MTG-1]⁺ ions were examined for their isotopic contributions *m,p*-[MTG¹⁰B]⁺ and hydrogen losses *m,p*-[MTG-H]⁺ (Table 1). Both accurate masses were obtained and *m,p*-[MTG¹⁰B]⁺ was assigned to C₁₀H₁₂O₃S₁¹⁰B₁ from a calculated mass of *m/z* 222.0635 and an experimental mass of 222.0637 (−0.6 ppm error), with *m,p*-[MTG-H]⁺ assigned to C₁₀H₁₁O₃S₁¹¹B₁ from a calculated mass of *m/z* 222.0516 and an experimental mass of 222.0522 (−2.3 ppm error).

BC-Hantzsch esters

Target compounds **5a–c** exhibited *o,m,p*-[MTG]⁺ FAB⁺ adducts at *m/z* 416, corresponding to a 2-propynylborothioate moiety (Table 1, Fig. 2(a)), with relative abundances of 17%, 10%, and 7%, for the *ortho*, *meta* and *para* structures, respectively. These structural assignments were derived from the elemental composition, C₂₀H₂₃¹¹B₁N₁O₆S₁, determined from the HRMS

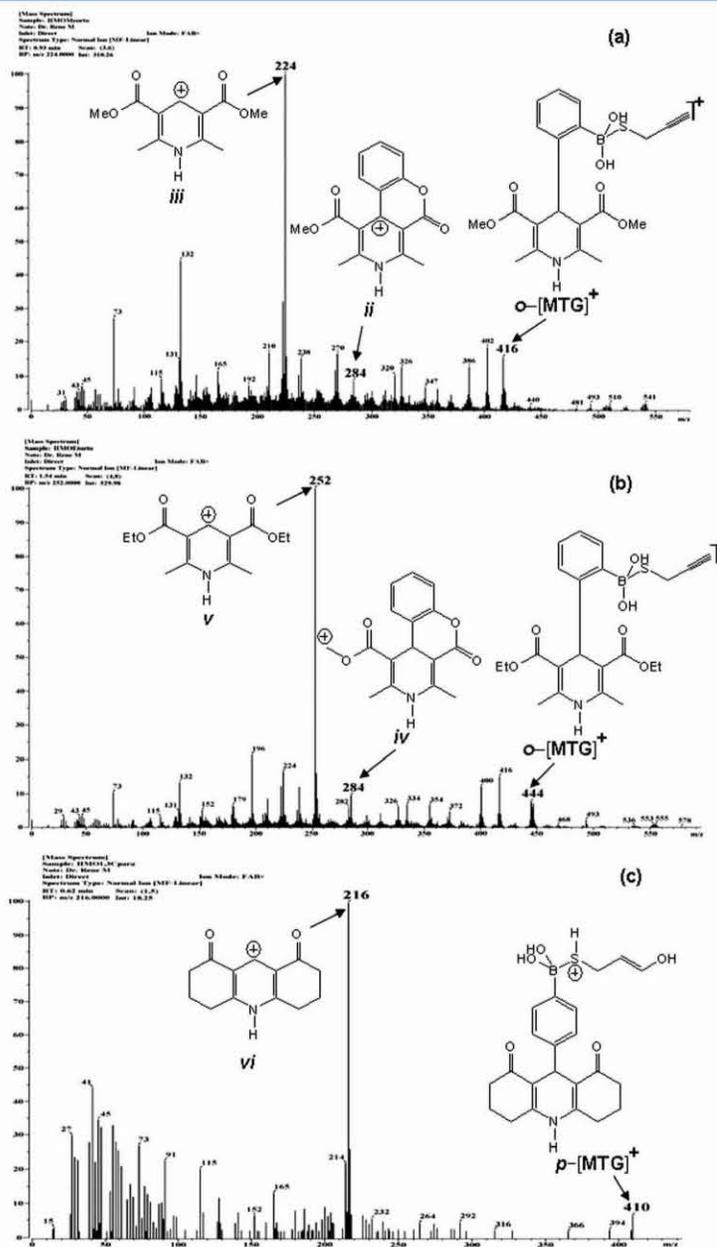


Figure 2. FAB⁺ mass spectra of Hantzsch esters and the corresponding [MTG]⁺: *ortho* 5a (a), *ortho* 6a (b), and *para* 7c (c).

accurate masses for each ion. The ion derived from **5a** had a calculated mass of m/z 416.1334 and a measured mass of 416.1339 (−0.5 ppm error). These proposed structure were supported by HRMS data obtained for the ions at m/z 415, both

for the isotopic contribution *o*-[MTG¹⁰B]⁺ and for a hydrogen atom loss *o*-[MTG−H]⁺ (Table 1), yielding the elemental compositions C₂₀H₂₃¹⁰B₁N₁O₆S₁, calculated mass m/z 415.1349 and experimental mass 415.1375 (−6.4 ppm error), and

$C_{20}H_{22}^{11}B_1N_1O_6S_1$, calculated mass m/z 415.1255, experimental mass 415.1261 (−6.4 ppm error). Two interesting and complementary fragment ions from **5a** were: m/z 284, which was assigned to an *ortho* effect (ii, Fig. 2(a)), and validated by HRMS ($C_{16}H_{14}N_1O_4$, calculated mass m/z 284.0917, experimental mass 284.0923 (−5.4 ppm error); and the base peak, m/z 224, which appeared to be formed by loss of the aryl substituent at position 4 (iii, Fig. 2(a)). This assignment was validated by HRMS results ($C_{11}H_{14}N_1O_4$, calculated mass m/z 224.0917, experimental mass 224.0917 (−2.6 ppm error)).

Analogous behavior was found for target compounds **6a–c**, and the corresponding *o,m,p*-[MTG]⁺ adducts, at m/z 444 (8%, 12%, and 13%, respectively), were also assigned to a 2-propynylborothioate moiety (Table 1, Fig. 2(b)), and validated by HRMS data ($C_{22}H_{27}^{11}B_1N_1O_6S_1$, calculated mass m/z 444.1652 (+0.5 ppm error)). These assignments were also confirmed by obtaining accurate masses for the isotopic contribution ($C_{22}H_{27}^{10}B_1N_1O_6S_1$, calculated mass m/z 443.1685 and experimental mass 443.1688 (−0.9 ppm error)), and for a hydrogen atom loss ($C_{22}H_{26}^{11}B_1N_1O_6S_1$, calculated mass m/z 443.1568, experimental mass 443.1574 (−2.3 ppm error)). An *ortho* effect was also detected (iv, Fig. 2(b)) in the formation of the ion at m/z 284, which was again validated by HRMS ($C_{16}H_{14}N_1O_4$, calculated mass m/z 284.0917, experimental mass 284.0923 (+1.5 ppm error)). The base peak, at m/z 252, was also formed by loss of the aryl substituent at C-4 (v, Fig. 2(b)), with this assignment being supported by HRMS data ($C_{13}H_{18}N_1O_4$, calculated mass m/z 252.1230, experimental mass 252.1236 (+0.5 ppm error)).

The FAB⁺ spectra of compounds **7b–c** (**7a** was not obtained because of steric hindrance) exhibited *m,p*-[MTG]⁺ adducts at m/z 410, which were assigned as hydroxyallylborothioate ions (Table 1, Fig. 2(c)), with relative abundances of 13% for the *meta* and 7% for the *para* isomers. The structural assignments were in agreement with the elemental composition $C_{22}H_{25}^{11}B_1N_1O_4S_1$, and the accurate mass data (calculated mass m/z 410.1592, experimental mass 410.1597 (+4.6 ppm error)) supported this assignment. The corresponding accurate masses for the isotopic contribution of ¹⁰B and the loss of a hydrogen atom were also determined to validate these assignments, as in the previous examples (Table 1). The elemental compositions again supported the assignments, with the $C_{22}H_{25}^{10}B_1N_1O_4S_1$ ion

having a calculated mass of m/z 409.1626 and an experimental mass of 409.1634 (−2.0 ppm error) and the $C_{22}H_{24}^{11}B_1N_1O_4S_1$ ion having a calculated mass of m/z 409.1514 and an experimental mass of 409.1519 (+4.3 ppm error). The base peaks, at m/z 216, corresponded to the loss of an arylboronic moiety from m/z 410, to provide a 3,4,6,7-tetrahydroacridine-1,8-dionic cation (vi, Fig. 2(c)). This structural assignment was based on the elemental composition, $C_{13}H_{14}N_1O_2$, obtained from the experimental mass of m/z 216.1025, with a calculated mass of m/z 216.1019 (+1.6 ppm error).

BC-Biginelli esters

The FAB⁺ spectra of compounds **9a–c** contained *o,m,p*-[MTG]⁺ adduct peaks at m/z 395, with relative abundances of 1%, 11%, and 6%, corresponding to dihydroxypropylborothioate ions (Table 1, Fig. 3). These structural assignments were based on their accurate masses (calculated mass m/z 395.1443, experimental mass 395.1448 (−4.3 ppm error)) and fitted the elemental composition $C_{17}H_{24}^{11}B_1N_2O_6S_1$. Validation of these assignments was provided by study of the *m*-[MTG−1]⁺ ions by HRMS, for the isotopic contribution *m*-[MTG¹⁰B]⁺ and hydrogen loss *m*-[MTG−H]⁺ (Table 1). The two ions gave the formulae $C_{17}H_{24}^{10}B_1N_2O_6S_1$ (calculated mass m/z 394.1487, experimental mass 394.1484 (+0.8 ppm error)) and $C_{17}H_{23}^{11}B_1N_2O_6S_1$ (calculated mass m/z 394.1364, experimental mass 394.1370 (+7.0 ppm error)). Another ion, at m/z 217, with relative abundances of 2%, 14%, and 9%, for the *ortho*, *meta*, and *para* species, respectively, was assigned to the 4-cyclobutenyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolinic cation (vii, Fig. 3), and this was confirmed by the accurate mass data ($C_{12}H_{13}N_2O_2$, calculated mass m/z 217.0971, experimental mass 217.0977 (+3.3 ppm error)).

Finally, a fragment ion at m/z 165, with relative abundances of 3%, 8%, and 9%, for the *ortho*, *meta*, and *para* species, respectively, was assigned as the 3,4,7,8-tetrahydroquinazolinic cation (viii, Fig. 3), and this assignment was confirmed by HRMS which indicated a formula of $C_8H_9N_2O_2$ (calculated mass m/z 165.0658, experimental mass 165.0664 (+3.1 ppm error)).

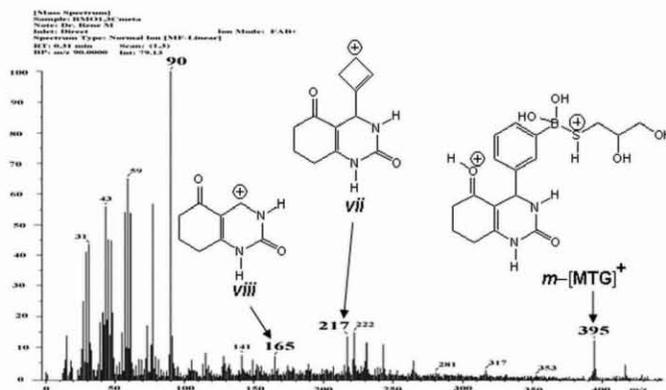


Figure 3. FAB⁺ mass spectrum of Biginelli ester and the corresponding [MTG]⁺: *meta* **9b**.

CONCLUSIONS

Interesting interactions between a thioglycerol matrix and fourteen boron-containing molecules related to Hantzsch and Biginelli esters were seen in their positive ion FAB spectra. The reactions seemed to occur in the solvent cage and involve Lewis acid-base interactions, in which particular thioglycerol fragment ions acted as chelating agents, through the sulfur atom, with the boron atom of the target compounds. In general, the accurate mass determination of these adducts allowed us to verify the molecular formulae and confirm the structures of the esters studied.

Acknowledgements

The authors appreciate the financial support to UNAM-DGAPA-PAPIIT IN228010, and also acknowledge CONACyT-México for the PhD scholarship to Joel Martínez.

REFERENCES

- [1] C. Gardrat, B. Joseph, C. Vitry, A. Castellan, P. Rollin. Unexpected matrix interactions in liquid secondary ions mass spectrometry of two pyranosyl mercaptans. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2011**, *25*, 1399.
- [2] E. De Pauw, A. Angello, F. Derwa. Liquid matrices for liquid secondary ion mass spectrometry-fast atom bombardment: an update. *Mass Spectrom. Rev.* **1991**, *10*, 283.
- [3] A. Mele, W. Panzeri, A. Selva. Fast atom bombardment mass spectrometric and tandem mass spectrometric investigation in thioglycerol on protonated non-covalent associations of β -cyclodextrin with 2-acetyl, 2-propionyl-1-pyrroline and 5-acetyl-2,3-dihydro-1,4-thiazine, roast smelling odorants in food. Role of the matrix. *J. Mass Spectrom.* **1997**, *32*, 807.
- [4] R. A. Janis, D. J. Triggle. New developments in calcium ion channel antagonists. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 775.
- [5] M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon. Approaches to combinatorial synthesis of heterocycles: a solid-phase synthesis of 1,4-dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 924.
- [6] R. A. Coburn, M. Wierzbica, M. J. Suto, A. J. Solo, A. M. Triggle, D. J. Triggle. 1,4-Dihydropyridines antagonist activities at the calcium channel: a quantitative structure-activity relationship approach. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2103.
- [7] T. Godfrain, R. Miller, M. Wibo. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.* **1986**, *38*, 321.
- [8] M. A. Soriano-Ursúa, T. Mancilla-Percino, J. Correa-Basurto, E. Querejeta, J. G. Trujillo-Ferrara. Give boron a chance: boron containing compounds reach ionotropic and metabotropic transmembrane receptors. *miniRev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 1031, and references cited therein.
- [9] R. Gómez, E. Ramírez-San Juan, R. Miranda, R. Villalobos-Molina, F. Delgado, R. Osnaya, J. Trujillo-Ferrara. Vasodilator effects of bis-dihydropyridines structurally related to nifedipine. *Med. Chem.* **2006**, *2*, 527.
- [10] B. Velasco, J. G. Trujillo-Ferrara, L. H. Fabila, R. Miranda, L. Sánchez-Torres. In vitro apoptotic activity of 2,2-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-ones in L5178Y cells. *Life Sci.* **2007**, *80*, 1007.
- [11] M. O. Noguez, A. García, C. Ibarra, A. Cabrera, J. M. Aceves, R. Miranda. Green synthesis of bis-Biginelli esters, with vasodilatory effects, their mass spectrometric and physical studies. *Trends Org. Chem.* **2009**, *13*, 75.
- [12] L. Reyes, S. Corona, G. Arroyo, F. Delgado, R. Miranda. Eco-contribution for the production of *N*-aryl nitrones: solvent-free and assisted by microwaves. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 2576.
- [13] M. O. Noguez, V. Marcelino, H. Rodríguez, O. Martín, J. O. Martínez, G. A. Arroyo, F. J. Pérez, M. Suárez, R. Miranda. Infrared assisted production of 3,4-dihydro-2(1H)-pyridones in solvent-free conditions. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2641.
- [14] M. O. Noguez, C. Flores, B. Velasco, G. Arroyo, F. J. Pérez, V. Carranza, R. Miranda. Comparative study using different infrared zones of the solventless activation of organic reactions. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 8575.
- [15] R. Le Legadec, L. Rubio, L. Velasco, F. J. Pérez, R. Miranda. Mass spectrometric studies of cyclopentanol derivatives in the reductive coupling of α,β -unsaturated ketones assisted by samarium diiodide. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2003**, *17*, 1699, and references cited therein.
- [16] C. Álvarez, G. Penieres, T. Cruz, A. Londoño, B. Velasco, R. Miranda. Electron ionization mass spectrometric study of antifungal 1,2,4-trithiols. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2004**, *18*, 1660, and references cited therein.
- [17] G. Pérez, F. Jiménez, P. Hernández, J. G. García, F. Cortez, R. Miranda. Electronic substituent effects in the electron impact mass spectrometry of 2-(aryloxy)-4-phenylphenols. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2005**, *19*, 2563, and references cited therein.
- [18] A. Mendez, I. Nicolás, R. Miranda, E. Moreno. Mass spectrometry study on the degradation of β -aflatoxins in maize with aqueous citric acid. *Am. J. Agric. Biol. Sci.* **2008**, *3*, 482, and references cited therein.
- [19] J. Martínez, S. Romero, R. Abeja, C. Álvarez, R. Miranda. Green approach – multicomponent production of boron-containing Hantzsch and Biginelli esters. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 2903.

Article

Green Approach—Multicomponent Production of Boron—Containing Hantzsch and Biginelli EstersJoel Martínez¹, Stephany Romero-Vega¹, Rita Abeja-Cruz¹, Cecilio Álvarez-Toledano² and René Miranda^{1,*}

¹ Department of Chemistry, Faculty of Superior Studies Cuautitlan, Field 1, Autonomous National University of Mexico, Cuautitlan Izcalli, State of Mexico, 54740, Mexico; E-Mails: atlanta126@gmail.com (J.M.); goddess_10fany@hotmail.com (S.R.-V.); rita_abeja_33@yahoo.com.mx (R.A.-C.)

² Institute of Chemistry, Autonomous National University of Mexico, University City, Coyoacan, D.F., 04510, Mexico; E-Mail: cecilio@servidor.unam.mx

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: mirruv@yahoo.com.mx; Tel./Fax: +52-55-56232056.

Received: 7 November 2012; in revised form: 19 December 2012 / Accepted: 4 January 2013 / Published: 30 January 2013

Abstract: Multicomponent reactions are excellent methods that meet the requirements of green chemistry, by reducing the number of steps, and consequently reducing purification requirements. Accordingly, in this work, 11 novel hybrid-boron-containing molecules, namely eight 1,4-dihydropyridines and three 3,4-dihydropyrimidinones, derived from formylphenylboronic acids (*ortho*, *meta* and *para*), were obtained using a green approach, involving H-4CR and B-3CR practices, in the presence of ethanol, which is a green solvent, and using three comparatively different modes of activation (mantle heating, yield 3%–7% in 24 h, Infrared Radiation (IR) irradiation, yield 12%–17% in 12 h, and microwave irradiation, yield 18%–80%, requiring very low reaction times of 0.25–0.33 h). In addition, as a green-approach is offered, a convenient analysis, of the 12 green chemistry principles for the overall procedure was performed. Finally, since all the products are new, characterizations were carried out using common analytic procedures (¹H, ¹¹B, and ¹³C NMR, FAB⁺MS, HRMS, and IR). The accurate mass data of unexpected ions related to interactions between thioglycerol and the expected products, in the FAB⁺-mode, enabled unequivocal characterization of the target molecules.

Keywords: multicomponent reaction; green chemistry; twelve principles; boron-containing-Hantzsch and Biginelli esters; microwave and infrared irradiation; matrix-ion interaction; FAB⁺MS

1. Introduction

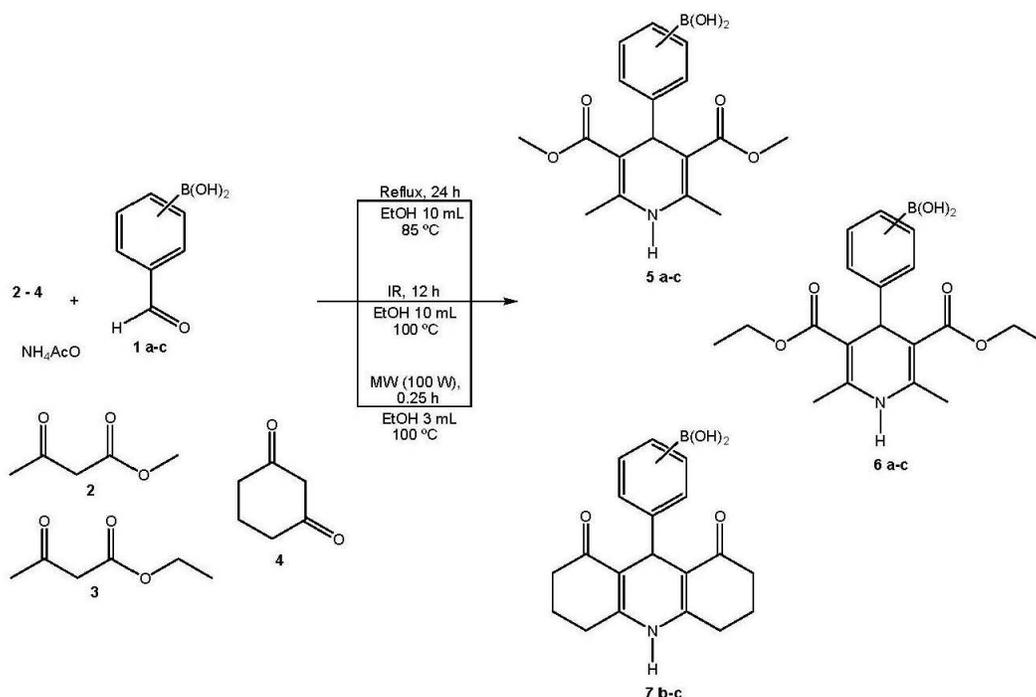
The design and implementation of new sustainable synthetic processes is one of the major challenges in modern organic synthesis. Multicomponent reactions (MCR) are an important subclass of tandem reactions. These reactions are suitable for green organic syntheses because they involve processes in which three or more components react directly to form a unique product, giving good atom economy [1–4]. It is important to note that in such reactions, the isolation of intermediate, products is unnecessary, making the method more sustainable. Hence, the MCRs, also known as “one-pot” processes, are valuable in green organic synthesis because they have many important attributes: A small number of steps, and consequently a simple purification procedure, which enhances the synthetic efficiency, and savings in time, solvents, and other resources. These features are in agreement with following Principles of Green Chemistry [5]: *prevention* (principle 1), the formation of by-products is minimum; *atom economy* (principle 2), the target methodology is designed to maximize the incorporation of the atoms in the starting materials, into the final product; *safer solvents and auxiliaries* (principle 5), it is unnecessary to use solvents for intermediate purification, avoiding the generation of waste; *design for energy efficiency* (principle 6), the use of alternative modes of activation of a particular reaction e.g., microwave or infrared irradiation, instead of typical thermal procedures (mantle heating), significantly reduces the corresponding reaction times, consequently decreasing energy consumption; *reduce derivatization* (principle 8), unnecessary derivatization is avoided (the use of blocking groups, protection/deprotection, temporary modification of physical/chemical processes); *catalytic processes* (principle 9), in many cases eco-friendly catalysts are used; and some others, depending on the specific case.

It is well known that Hantzsch esters (1,4-dihydropyridines) and Biginelli esters (3,4-dihydropyrimidinones), produced respectively by the H-4CR and B-3CR procedures, are important classes of calcium channel blockers that have emerged as important drugs for the treatment of cardiovascular diseases, including hypertension, and have many other interesting activities [6–11]. The increasing importance of boron-containing compounds (BCCs) [12,13] supports the development of new BCC-derivatives. Many of these compounds have been used as antiseptics, antibiotics, cosmetics, and insecticides for more than a century; some BCCs have been used to target bio-molecules involved in cancer therapy, including non-specific applications such as boron neutron capture therapy and direct selective action on some cancer targets [14].

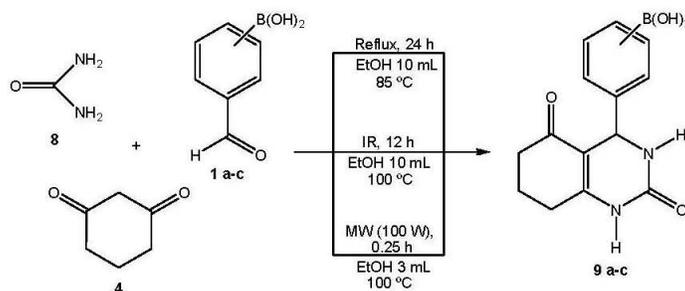
As part of our ongoing research program, we are interested in the green production of novel hybrid heterocyclic molecules in order to synergize or modify the pharmacological activities of the prototypes, mainly using microwave or near-infrared irradiation as the activating source, in the absence of solvents and using naturally occurring non-toxic catalysts, such as bentonitic clays [15–19]. The purpose of this work is to investigate the one-pot green production of various hybrid-BCCs related to a

set of eight novel 1,4-dihydropyridines **5a-c**, **6a-c**, **7b,c** (BCDHPy; Scheme 1) and to a set of three 3,4-dihydropyrimidinones **9a-c** (BCDHPm, Scheme 2), all derivatives of *o*, *m*, or *p*-boronic acids, using three different modes of activation (mantle heating, microwave irradiation, or near-infrared irradiation), in the presence of ethanol, which is a green solvent according to the TRI-EPA (Toxics Release Inventory-Environmental Protection Agency) [20]. Finally, considering that the 11 molecules are new, appropriate spectroscopic characterizations were performed. The molecular masses of the target products were determined using certain ions, identified by FAB⁺-HRMS (fast atom bombardment-high resolution mass spectroscopy) using thioglycerol as the matrix. We are convinced that any novel green-contribution related to BCC-hybrids with promising biological activities, and to H-4CR and B-3CR procedures. It is worth mentioning that the molecules obtained in the present work are under study as vasodilators and apoptotic inducers.

Scheme 1. BCDHPy esters production.



Scheme 2. BCDHPm esters production.



2. Results and Discussion

2.1. Synthesis

MCRs are appropriate protocols for assembling different heterocyclic moieties. As part of our ongoing research program on the production of biologically active heterocyclic molecules using suitable green approaches, using mainly novel modes to activate reactions [15–19], we report, in this article, the development of 11 new boron-containing heterocyclic molecules. The first eight compounds **5a–c**, **6a–c** and **7b,c** were prepared by adapting the H-4CR protocol, using regioisomers (*ortho*, *meta*, and *para*) of formylphenylboronic acid, three different β -dicarbonylic compounds, and ammonium acetate, using-comparatively mantle heating, and infrared and microwave irradiation as the activating modes, with a minimal quantity of ethanol (Scheme 1). The complementary target molecules **9a–c** were obtained by a B-3CR protocol using the regioisomers (*ortho*, *meta*, and *para*) of formylphenylboronic acid with 1,3-cyclohexanedione in the presence of urea and a minimal quantity of ethanol (Scheme 2), again using mantle heating, and infrared and microwave irradiation as the activating modes. Interestingly, the reactions proceeded using formylphenylboronic acids both as reagent and as catalyst.

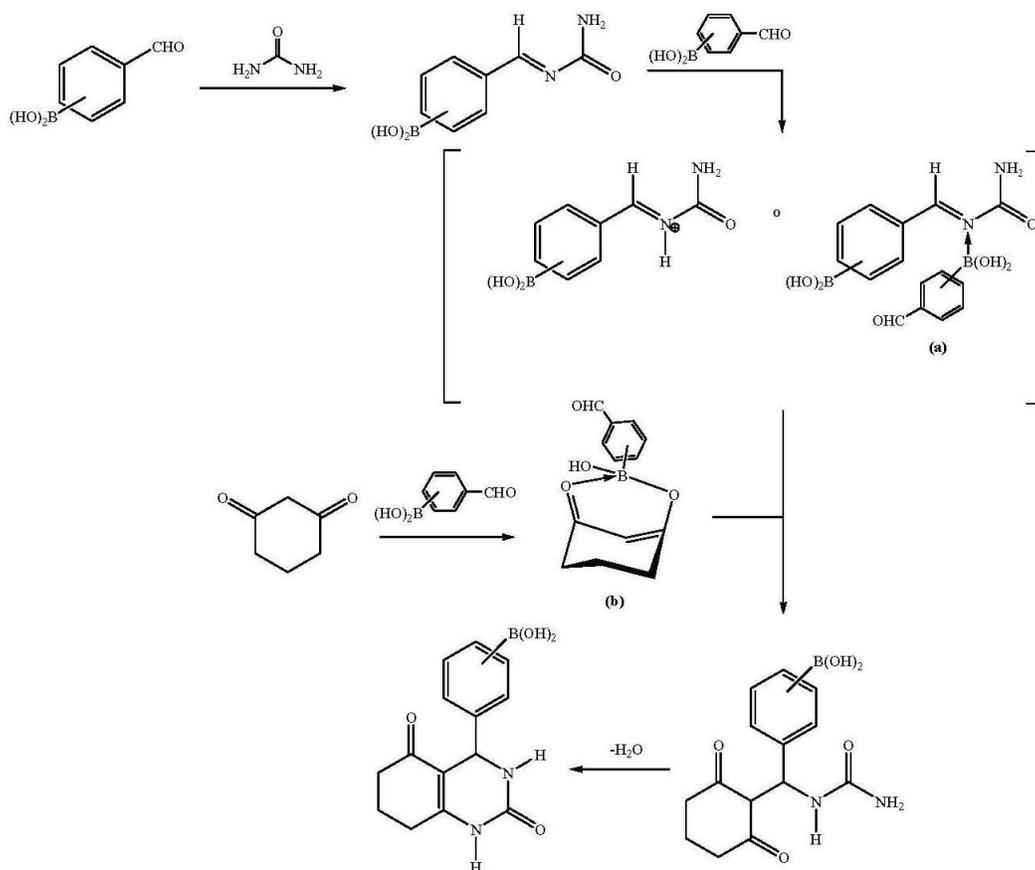
As can be seen in Table 1, the best yields of the target molecules (**7a** was not formed, and low yield of **6a**, possibly as result of steric hindrance), all of which are new, were obtained by microwave irradiation; lower yields were obtained using typical mantle heating or infrared irradiation. Very short reaction times were required using microwave irradiation (only a few minutes, *versus* many hours for mantle heating and infrared irradiation). Microwave irradiation is directly absorbed by the solvent and the reagents, resulting in a rapid temperature rise in the system, and increasing the reactivity [21]; this fits the sixth principle of the green chemistry, *i.e.*, decreasing energy consumption. Also, ethanol, used as the solvent, has a high $\tan \delta$ value (0.941) that is the ability of this substance to convert electromagnetic energy into heat [22], also favoring efficient energy absorption. Furthermore, ethanol is also considered to be a green solvent because of its low toxicity and good degradability [20,23], in accordance with the fifth principle of the green protocol. Formylphenylboronic acids are also considered to be green compounds because of their low toxicities [24,25] and ultimate degradation in the environment (to eco-friendly boric acid), in accordance with the third and twelfth green chemistry principles. In the production of the BCDHPy esters, ammonium acetate generates acetic acid, which is classified as non-toxic (TRI-EPA), in accordance with the third and twelfth principles. In the production of the BCDHPm esters, urea does not reach its decomposition temperature (160 °C), therefore toxic by-products (biuret, carbon dioxide, and cyanuric acid), are not generated, supporting the first, third, and twelfth green chemistry principles. Finally, with regard to the moderate yields of the BCDHPm esters, it can be assumed that an interaction occurs between formylphenylboronic acid and urea (a) or 1,3-cyclohexanedione (b), either by protonation or coordination with the boronic moiety, Scheme 3, according to Debache *et al.* [26].

Table 1. Comparison of production of BCDHPy and BCDHPm esters.

Compound	Solid color	Time (h)/Temp (°C)			Yield (%) *			mp (°C)
		Reflux	IR	MW	Reflux	IR	MW	
5a	yellow	24/85	12/100	0.25/100	3.3	11.8	56.3	190–195
5b	yellow	24/85	12/100	0.25/100	3.2	11.7	72.5	155–158
5c	yellow	24/85	12/100	0.25/100	5.9	17.2	80.2	144–146
6a	yellow	24/85	12/100	0.25/100	4.3	13.4	31.5	156–160
6b	yellow	24/85	12/100	0.25/100	6.3	16.8	72.1	198–201
6c	yellow	24/85	12/100	0.25/100	4.9	11.9	68.9	150–154
7b	brown	24/85	12/100	0.25/100	6.9	14.6	60.0	>300
7c	brown	24/85	12/100	0.25/100	5.4	13.4	43.5	>300
9a	brown	24/85	12/100	0.33/140	3.3	11.7	45.4	>300
9b	brown	24/85	12/100	0.33/140	5.0	12.2	48.9	>300
9c	brown	24/85	12/100	0.33/140	3.4	11.8	17.8	>300

MH: Mantle heating; MW: Microwave irradiation; IR: Infrared irradiation; * Yields are of isolated pure products.

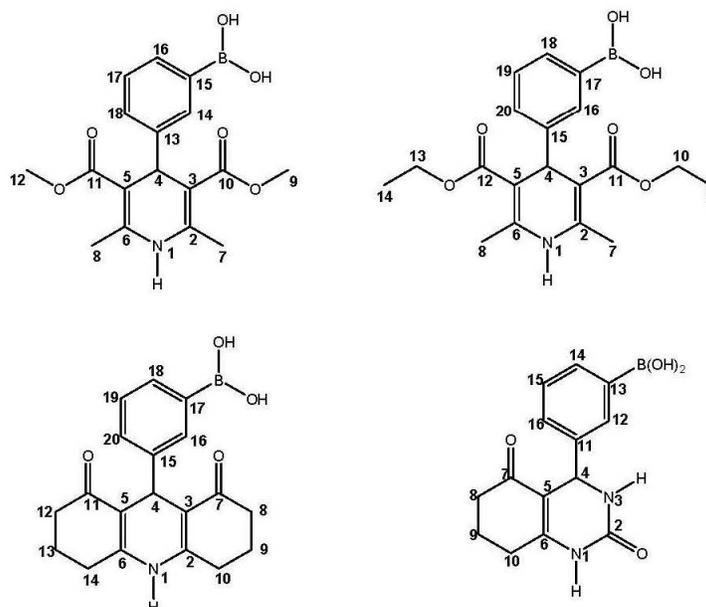
Scheme 3. Interaction between formylphenylboronic acids and urea or 1,3-ciclohexanedione.



2.2. Spectroscopic Characterization

The nomenclature used is that for Hantzsch (1,4-dihydropyridine) and Biginelli (3,4-dihydropyrimidinone) esters systems, and positions are assigned according to the examples shown in Figure 1.

Figure 1. Positions of BCDHPy and BCDHPm esters.



Boron-containing-Hantzsch esters. The ^1H NMR spectra of the eight BCDHPy esters exhibited the expected singlet for the benzylic hydrogen (H4) between 4.83 and 5.02 ppm; another singlet, between 8.82 and 9.57 ppm, was unequivocally assigned to the proton attached to the nitrogen of the dihydropyridine ring; in addition a single signal (integrating two hydrogens) between 7.60 and 8.38 ppm was assigned to the hydroxyl groups of the boronic residue. The absence of signals between 10.02 and 10.18 ppm indicated the disappearance of the hydrogen of the aldehyde groups of reagents **1a–c**. The expected ^1H NMR patterns for the ethyl, methyl, methylene, and aryl functions were also observed as show in the experimental data for **5a–c**, **6a–c**, and **7b,c**. In the ^{13}C NMR spectra, the signal between 36.7 and 38.9 ppm was assigned to the benzylic carbon (C4); it is worth noting that the signal corresponding to the carbon *ipso* to the boron atom was not observed, maybe as a result of a quadrupole effect, and, in addition, the absence of a signal between 193.6 and 194.4 ppm clearly indicated the disappearance of the aldehyde groups of **1a–c**. In the ^{11}B NMR spectra, compounds **5b,c**, **6a–c**, and **7b,c** showed signals assigned to trivalent boron at 33.88, 35.39, 37.31, 34.04, 35.56, 37.54, 34.74, and 37.60 ppm, respectively. In contrast, **5a**, and **6a,b**, exhibited signals at –6.93, 8.56, and 1.03 ppm, consistent with tetravalent boron. The respective IR spectra exhibited interesting bands between 1336 and 1373 cm^{-1} arising from B–O and a band from B–C between 1018 and 1045 cm^{-1} demonstrating the presence of the boronic moiety in all these compounds. In addition, the expected vibrations arising from carbonyl, hydroxyl, and double bond functions were seen, as shown in the corresponding experimental data.

Boron-containing-Biginelli esters. The ^1H NMR spectra of the three BCDHPm esters exhibited the expected signal for the benzylic hydrogen (H4) between 5.43 and 6.48 ppm, another signal between 8.27 and 8.79 ppm was unequivocally assigned to the hydrogen attached to the nitrogen (N-1), and the signal between 6.93 and 8.31 was assigned to the proton attached to the other nitrogen (N-3). In addition, a singlet (integrating two hydrogens) between 7.21 and 8.57 was assigned to the hydroxyl groups of the boronic residues. The absence of a signal between 10.02 and 10.18 ppm indicated the disappearance of the hydrogens of the aldehyde groups of reagents **1a–c**. The expected ^1H NMR patterns for methylene and aryl functions were also observed, as show, in the corresponding experimental data for **9a–c**. In the ^{13}C NMR spectra, the signal at 36.4 ppm was assigned to the benzylic carbon; it is worth nothing that the signal corresponding to the carbon *ipso* to the boron atom was not observed, maybe as a result of a quadrupole effect. In addition, the absence of a signal between 193.6 and 194.4 ppm clearly indicated the disappearance of the aldehyde groups of **1a–c**. In the ^{11}B NMR spectra, all the compounds showed signals assigned trivalent boron at 29.26, 32.89, and 38.92 ppm. However, **9a** exhibited a signal at 1.18 ppm, corresponding to tetravalent boron. The respective IR spectra exhibited bands between 1368 and 1390 cm^{-1} arising from B–O and a band from B–C between 1021 and 1062 cm^{-1} demonstrating the presence of a boronic moiety in all these compounds. In addition, the expected vibrations arising from carbonyl, hydroxyl, and double bond functions were seen, as show in the corresponding experimental data.

Mass spectral data for BCDHPy and BCDHPm. The expected molecular ions were not observed in the three different ionization modes (electron impact (EI), chemical ionization (CI) and fast atom bombardment (FAB^+) with glycerol as the matrix); however, it is important to note that the mass spectra were obtained using thioglycerol as the matrix, and interesting ions known as artifacts (previously referred to as *quasi*-molecular ions) were observed during the FAB^+ analysis. These ions, related to the molecular-ions, were recognized and subjected to high-resolution experiments, thus their accurate mass data and consequently their unequivocal elemental compositions were obtained [27].

3. Experimental Section

3.1. General

Reagents and solvents used were purchased from Aldrich Chemical and Merck and were used without further treatment. The reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) (*n*-hexane/EtOAc, 6:4) and visualization was achieved using a 254 nm UV lamp. NMR experiments were conducted using a Varian Mercury-200 spectrometer at 200 MHz and 50 MHz for hydrogen and carbon, respectively. An Oxford-300 spectrometer at 96 MHz was used for the boron experiments; the solvent was $\text{DMSO-}d_6$, and multiplicities are reported as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q) and multiplet (m). The FAB^+MS and HRMS measurements were determined using a JEOL JMS-700 MStation mass spectrometer with thioglycerol as the matrix. The IR spectra were acquired using a Perkin-Elmer spectrometer (KBr disks). The melting points were determined on a Fisher-Johns apparatus and are uncorrected. The microwave-assisted production of the target compounds was performed using a CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System; the infrared irradiation was generated using a Philips IR lamp (375 W/220 V), as described in a previous publication by our research group [28]. Conventional thermal heating was performed using a heating mantle.

3.2. General Synthesis

Boron-containing-Hantzsch esters. In an appropriate micro scale glass vessel, 1.000 mmol (150 mg) of **1a**, **1b** or **1c**, 1.980 mmol (230 mg) of methyl acetoacetate (**2**), and 1.999 mmol (260 mg) of ethyl acetoacetate (**3**) or 1.962 mmol (220 mg) of 1,3-cyclohexanedione (**4**) together with 9.989 mmol (770 mg) of NH₄AcO were mixed. The mixtures were treated using different activation modes: Microwave irradiation for 15 min at 100 °C with 3 mL of ethanol, infrared irradiation for 12 h at 100 °C, on a sealed vessel, with 10 mL of ethanol, and under thermal conditions for a period of 24 h under reflux with 10 mL ethanol. The reaction progress was monitored by TLC (silica gel/*n*-hexane/ethyl acetate, 6:4); the reaction mixture was washed using 15 mL of cold water and then 5 mL of hot ethanol, giving pure products (Table 1).

2-(3,5-Bis(methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronic acid (**5a**), 56% yield; mp 190–195 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.03 (s, 1H, NH), 8.20 (s, 2H, OH), 7.34–6.99 (m, 4H, H-Ar), 5.01 (s, 1H, H-4), 3.53 (s, 6H, OMe), 2.26 (s, 6H, H-7 and 8); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 168.7 (C-10 and 11, C=O), 152.5 (C-13, C-Ar), 145.9 (C-2 and 6, C=C), C-14 no observed, carbon *ipso* to boron, 132.3 (C-15, C-Ar), 129.9 (C-18, C-Ar), 128.3 (C-16, C-Ar), 126.0 (C-17, C-Ar), 103.1 (C-3 and 5, C=C), 51.2 (C-9 and 12, OCH₃), 38.9 (C-4, CH), 18.8 (C-7 and 8, CH₃); ¹¹B (DMSO-*d*₆) δ: –6.93 as tetravalent boron; IR (KBr) cm^{–1}: 3390 (OH), 1666 (C=O), 1609 (C=C), 1366 (B-O), 1022 (B-C); FAB⁺ *m/z* (% ra) (6 KeV): 416(17) ion-matrix interaction [M + 71]⁺, 224(100) [M – 121]⁺; FAB⁺-HRMS: Molecular-Matrix interaction ion, C₂₀H₂₃¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 416.1334 Da/estimated 416.1339 Da, base peak C₁₁H₁₄N₁O₄ observed 224.0917 Da/estimated 224.0917 Da; isotopic contribution (¹B) *versus* the loss of hydrogen, C₂₀H₂₃¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 415.1349 Da/estimated 415.1375 Da, and for C₂₀H₂₂¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 415.1255 Da/estimated 415.1261 Da.

3-(3,5-Bis(methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronic acid (**5b**), 72% yield; mp 155–158 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.88 (s, 1H, NH), 7.95 (s, 2H, OH), 7.57–6.83 (m, 4H, H-Ar), 4.88 (s, 1H, H-4), 3.53 (s, 6H, OMe), 2.25 (s, 6H, H-7 and 8); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ: 167.5 (C-10 and 11, C=O), 146.8 (C-13, C-Ar), 145.6 (C-2 and 6, C=C), C-15 no observed, carbon *ipso* to boron, 133.1 (C-14 and 16, C-Ar), 129.0 (C-17 and 18, C-Ar), 101.7 (C-3 and 5, C=C), 50.7 (C-9 and 12, OCH₃), C-4 is no observed (CH), 18.3 (C-7 and 8, CH₃); ¹¹B (DMSO-*d*₆) δ: 33.88 as trivalent boron; IR (KBr) cm^{–1}: 3327 (OH), 1680 (C=O), 1598 (C=C), 1336 (B-O), 1022 (B-C); FAB⁺ *m/z* (% ra) (6 KeV): 416(10) ion-matrix interaction [M + 71]⁺, 224(100) [M – 121]⁺; FAB⁺-HRMS: Molecular matrix interaction ion, C₂₀H₂₃¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 416.1334 Da/estimated 416.1339 Da, base peak C₁₁H₁₄N₁O₄, observed 224.0917 Da/estimated 224.0917 Da; isotopic contribution (¹B) *versus* the loss of hydrogen, for C₂₀H₂₃¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 415.1349 Da/estimated 415.1375 Da, for C₂₀H₂₂¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 415.1255 Da/estimated 415.1261 Da.

4-(3,5-Bis(methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronic acid (**5c**): 80% yield; mp 144–146 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.96 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 2H, OH), 7.61 (d, 2H, H-15 and 17, H-Ar), 7.09 (d, 2H, H-14 and 18, H-Ar), 4.88 (s, 1H, H-4), 3.54 (s, 6H, OMe), 2.26 (s, 6H, H-7 and 8); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ: 167.4 (C-10 and 11, C=O), 149.6 (C-13, C-Ar), 145.8 (C-2 and 6, C=C), C-16 no observed, carbon *ipso* to boron, 134.1 (C-15 and 17, C-Ar), 126.1 (C-14 and 18, C-Ar), 101.4 (C-3 and 5, C=C), 50.7 (C-9 and 12, OCH₃), 38.2 (C-4, CH), 18.4 (C-7 and 8, CH₃); ¹¹B (DMSO-*d*₆) δ: 35.39 as trivalent boron; IR (KBr) cm^{–1}: 3301 (OH), 1664 (C=O), 1605 (C=C),

1340 (B-O), 1019 (B-C); FAB⁺ *m/z* (% ra) (6 KeV): 416(7) ion-matrix interaction [M + 71]⁺, 224(100) [M - 121]⁺; FAB⁺-HRMS: Molecular matrix interaction ion, C₂₀H₂₃¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 416.1334 Da/estimated 416.1339 Da, base peak for C₁₁H₁₄N₁O₄, observed 224.0917 Da/estimated 224.0917 Da; isotopic contribution (¹B) *versus* the loss of hydrogen for C₂₀H₂₃¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 415.1349 Da/estimated 415.1375 Da, for C₂₀H₂₂¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 415.1255 Da/estimated 415.1261 Da.

2-(3,5-Bis(ethoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronic acid (**6a**): 31% yield; mp 156–160 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.97 (s, 1H, NH), 8.27 (s, 2H, OH), 7.33–7.05 (m, 4H, H-Ar), 5.02 (s, 1H, H-4), 4.01 (q, 4H, H-10 and 13), 2.26 (s, 6H, H-7 and 8), 1.15 (t, 6H, H-9 and 14); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ: 168.3 (C-11 and 12, C=O), 152.8 (C-15, C-Ar), 145.7 (C-2 and 6, C=C), C-16 no observed, carbon *ipso* to boron, 129.8 (C-17, C-Ar), 128.2 (C-20, C-Ar), 126.3 (C-18, C-Ar), 125.2 (C-19, C-Ar), 103.3 (C-3 and 5, C=C), 59.8 (C-10 and 13, OCH₂), C-4 no observed (CH), 18.9 (C-7 and 8, CH₃), 14.3 (C-9 and 14, OCH₂CH₃); ¹¹B (DMSO-*d*₆) δ: 37.31 as trivalent boron and 8.56 as tetravalent boron; IR (KBr) cm⁻¹: 3326 (OH), 1663 (C=O), 1608 (C=C), 1368 (B-O), 1022 (B-C); FAB⁺ *m/z* (% ra) (6 KeV): 444(8) ion-matrix interaction [M + 71]⁺, 252(100) [M - 121]⁺; FAB⁺-HRMS: Molecular matrix interaction ion, for C₂₂H₂₇¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 444.1647 Da/estimated 444.1652 Da, base peak C₁₃H₁₈N₁O₄, observed 252.1230 Da/estimated 252.1236 Da; isotopic contribution (¹B) *versus* the loss of hydrogen for C₂₂H₂₇¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 443.1685 Da/estimated 443.1688 Da, for C₂₂H₂₆¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 443.1568 Da/estimated 443.1574 Da.

3-(3,5-Bis(ethoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronic acid (**6b**): 72% yield; mp 198–201 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.83 (s, 1H, NH), 7.63–7.12 (m, 4H, H-Ar), 7.60 (s, 2H, OH), 4.84 (s, 1H, H-4), 3.96 (q, 4H, H-10 and 13), 2.24 (s, 6H, H-7 and 8), 1.21 (t, 6H, H-9 and 14); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ: 167.1 (C-11 and 12, C=O), 147.1 (C-15, C-Ar), 145.2 (C-2 and 6, C=C), C-17 no observed, carbon *ipso* to boron, 133.8 (C-16, C-Ar), 132.0 (C-18, C-Ar), 129.6 (C-20, C-Ar), 127.7 (C-19, C-Ar), 102.1 (C-3 and 5, C=C), 59.0 (C-10 and 13, OCH₂), C-4 no observed (CH), 18.4 (C-7 and 8, CH₃), 14.2 (C-9 and 14, OCH₂CH₃); ¹¹B (DMSO-*d*₆) δ: 34.04 as trivalent boron and 1.03 as tetravalent boron; IR (KBr) cm⁻¹: 3323 (OH), 1680 (C=O), 1603 (C=C), 1373 (B-O), 1021 (B-C); FAB⁺ *m/z* (% ra) (6 KeV): 444(12) ion-matrix interaction [M + 71]⁺, 252(100) [M - 121]⁺; FAB⁺-HRMS: Molecular matrix interaction ion, for C₂₂H₂₇¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 444.1647 Da/estimated 444.1652 Da, base peak C₁₃H₁₈N₁O₄, observed 252.1230 Da/estimated 252.1236 Da; isotopic contribution (¹B) *versus* the loss of hydrogen, for C₂₂H₂₇¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 443.1685 Da to 443.1688 Da, both values for C₂₂H₂₆¹¹B₁N₁O₆S₁ is 443.1568 Da to 443.1574 Da.

4-(3,5-Bis(ethoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronic acid (**6c**): 69% yield; mp 150–154 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.82 (s, 1H, NH), 8.19 (s, 2H, OH), 7.99 (d, 2H, H-17 and 19, H-Ar), 7.61 (d, 2H, H-16 and 20, H-Ar), 4.86 (s, 1H, H-4), 3.98 (q, 4H, H-10 and 13), 2.26 (s, 6H, H-7 and 8), 1.00 (t, 6H, H-9 and 14); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ: 167.0 (C-11 and 12, C=O), 145.4 (C-15, C-Ar), 142.2 (C-2 and 6, C=C), C-18 no observed, carbon *ipso* to boron, 134.0 (C-17 and 19, C-Ar), 126.9 (C-16 and 20, C-Ar), 101.8 (C-3 and 5, C=C), 59.1 (C-10 and 13, OCH₂), C-4 no observed (CH), 18.4 (C-7 and 8, CH₃), 14.3 (C-9 and 14, OCH₂CH₃); ¹¹B (DMSO-*d*₆) δ: 35.56 as trivalent boron; IR (KBr) cm⁻¹: 3322 (OH), 1681 (C=O), 1608 (C=C), 1372 (B-O), 1020 (B-C); FAB⁺ *m/z* (% ra) (6 KeV): 444(13) ion-matrix interaction [M + 71]⁺, 252(100) [M - 121]⁺; FAB⁺-HRMS: Molecular matrix interaction ion, for C₂₂H₂₇¹¹B₁N₁O₆S₁, observed 444.1647 Da/estimated 444.1652 Da, base peak C₁₃H₁₈N₁O₄, observed 252.1230 Da/estimated 252.1236 Da; isotopic

contribution (^{11}B) versus the loss of hydrogen, for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}^{11}\text{B}_1\text{N}_1\text{O}_6\text{S}_1$, observed 443.1685 Da/estimated 443.1688 Da, for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}^{11}\text{B}_1\text{N}_1\text{O}_6\text{S}_1$, observed 443.1568 Da/estimated 443.1574 Da.

3-(1,1'-Dioxocyclohex-2-en[3,2-b,2',3'-e]-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronic acid (**7b**) 60% yield; mp >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.53 (s, 1H, NH), 8.38 (s, 2H, OH), 7.54–7.10 (m, 4H, H-Ar), 4.89 (s, 1H, H-4), 2.16–1.76 (m, 12H, H-8-10 and 12-14); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 194.8 (C-7 and 11, C=O), 151.3 (C-15, C-Ar), 146.3 (C-2 and 6, C=C), C-17 no observed, carbon *ipso* to boron, 133.5 (C-16, C-Ar), 131.5 (C-18, C-Ar), 129.7 (C-20, C-Ar), 126.8 (C-19, C-Ar), 112.7 (C-3 and 5, C=C), 36.9 (C-4, CH), 32.8 (C-8 and 12, CH_2), 26.4 (C-10 and 14, CH_2), 20.9 (C-9 and 13, CH_2); ^{11}B (DMSO- d_6) δ : 34.74 as trivalent boron; IR (KBr) cm^{-1} : 3384 (OH), 1614 (C=O), 1366 (B-O), 1045 (B-C); FAB $^+$ m/z (% ra) (6 KeV): 410(13) ion-matrix interaction $[\text{M} + 90 - 17]^+$, 216(100) $[\text{M} - 121]^+$; FAB $^+$ -HRMS: Molecular matrix interaction ion, for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}^{11}\text{B}_1\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1$, observed 410.1592 Da/estimated 410.1597 Da, base peak $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_2$, observed 216.1019 Da/estimated 216.1025 Da; isotopic contribution (^{11}B) versus the loss of hydrogen, for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}^{11}\text{B}_1\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1$, observed 409.1626 Da/estimated 409.1634 Da, for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}^{11}\text{B}_1\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1$, observed 409.1514 Da/estimated 409.1519 Da.

4-(1,1'-Dioxocyclohex-2-en[3,2-b,2',3'-e]-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronic acid (**7c**) 43% yield; mp >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.57 (s, 1H, NH), 7.92 (s, 2H, OH), 7.58–7.03 (m, 4H, H-Ar), 4.90 (s, 1H, H-4), 2.19–1.76 (m, 12H, H-8-10 and 12-14); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 194.9 (C-7 and 11, C=O), 151.4 (C-15, C-Ar), 147.4 (C-2 and 6, C=C), C-18 no observed, carbon *ipso* to boron, 133.9 (C-17 and 19, C-Ar), 127.8 (C-16 and 20, C-Ar), 112.4 (C-3 and 5, C=C), 36.8 (C-4, CH), 32.0 (C-8 and 12, CH_2), 26.3 (C-10 and 14, CH_2), 20.8 (C-9 and 13, CH_2); ^{11}B (DMSO- d_6) δ : 37.60 as trivalent boron; IR (KBr) cm^{-1} : 3273 (OH), 1614 (C=O), 1365 (B-O), 1018 (B-C); FAB $^+$ m/z (% ra) (6 KeV): 410(7) ion-matrix interaction $[\text{M} + 90 - 17]^+$, 216(100) $[\text{M} - 121]^+$; FAB $^+$ -HRMS: Molecular matrix interaction ion, for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}^{11}\text{B}_1\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1$, observed 410.1592 Da/estimated 410.1597 Da, base peak, for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_2$, observed 216.1019 Da/estimated 216.1025 Da; isotopic contribution (^{11}B) versus the loss of hydrogen, for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}^{11}\text{B}_1\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1$, observed 409.1626 Da/estimated 409.1634 Da, for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}^{11}\text{B}_1\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1$ observed 409.1514 Da/estimated 409.1519 Da.

Boron-containing-Biginelli esters. In a suitable glass vessel, 1.000 mmol (150 mg) of **1a**, **1b** or **1c**, 0.981 mmol (110 mg) of 1,3-cyclohexanedione (**4**) and 9.990 mmol (600 mg) of urea (**8**) were placed. The mixtures were irradiated with microwaves for 20 min at 140 °C with 3 mL of ethanol, with infrared irradiation for 12 h at 100 °C, on a sealed vessel, with 10 mL of ethanol, and under thermal conditions for 24 h under reflux with 10 mL of ethanol; the reaction progress was monitored using TLC (silica gel/*n*-hexane/ethyl acetate/ethanol, 6:3:1); the reaction mixture was washed with cold water and the target products were purified using column chromatography (silica gel/*n*-hexane/ethyl acetate/ethanol, 6:3:1), see Table 1.

2-(1-Oxocyclohex-2-en[2,3-e]-2(1H)-oxo-3,4-dihydropyridimidin-4-yl)phenylboronic acid (**9a**) 45% yield; mp >300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.64 (s, 1H, NH-1), 7.48 (s, 2H, OH), 7.69 (d, 1H, H-13, H-Ar), 7.52 (d, 1H, H-16, H-Ar), 7.39 (m, 2H, H-14 and H-15, H-Ar), 6.93 (d, 1H, NH-3), 6.48 (d, 1H, H-4), 2.27–1.22 (m, 6H, H-8-10); NMR (DMSO- d_6) δ : 160.0 (C-2 and 7, C=O), 158.1 (C-6, C=C), 155.6 (C-11, C-Ar), C-12 no observed, carbon *ipso* to boron, 153.7 (C-5, C=C), 131.0 (C-13, C-Ar), 130.2 (C-16, C-Ar), 128.4 (C-14, C-Ar), 122.4 (C-15, C-Ar), 37.5 (C-8, CH), C-4 no observed (CH), 29.0 (C-10, CH_2), 21.0 (C-9, CH_2); ^{11}B (DMSO- d_6) δ : 29.26 as trivalent boron and 1.18 as tetravalent boron; IR (KBr) cm^{-1} : 3446 (OH), 1680 (C=O), 1624 (C=C), 1390 (B-O), 1050 (B-C); FAB $^+$ m/z

(% ra) (6 KeV): 395(1) ion-matrix interaction $[M + H + \text{Matrix-interaction}]^+$, 217(2) $[M - 69]^+$, 165(3) $[M - 121]^+$; FAB⁺-HRMS: Molecular matrix interaction ion, for C₁₇H₂₄¹¹B₁N₂O₆S₁, observed 395.1443 Da/estimated 395.1448 Da, for C₁₂H₁₃N₂O₂, observed 217.0971 Da/estimated 217.0977 Da, for C₈H₉N₂O₂, observed 165.0658 Da/estimated 165.0664 Da; isotopic contribution (¹B) *versus* the loss of hydrogen, for C₁₇H₂₄¹¹B₁N₂O₆S₁, observed 394.1487 Da/estimated 394.1484 Da, for C₁₇H₂₃¹¹B₁N₂O₆S₁, observed 394.1364 Da/estimated 394.1370 Da.

3-(1-Oxociclohex-2-en[2,3-e]-2(1H)-oxo-3,4-dihydropiridimidin-4-yl)phenylboronic acid (**9b**) 49% yield; mp >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.79 (s, 1H, NH-1), 8.57 (s, 3H, H-12, H-Ar and OH), 8.31 (s, 1H, NH-3), 8.08 (d, 1H, H-14, H-Ar), 7.92 (d, 1H, H-16, H-Ar), 7.56 (t, 1H, H-15, H-Ar), 5.43 (s, 1H, H-4), 2.24–1.74 (m, 6H, H-8-10); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ: 193.5 (C-2 and 7, C=O), 155.4 (C-6, C=C and C-12, C-Ar), C-13 no observed, carbon *ipso* to boron, 140.1 (C-5, C=C), 135.5 (C-11, C-Ar), 130.7 (C-14, C-Ar), 128.2 (C-16, C-Ar), 115.8 (C-15, C-Ar), 36.4 (C-4, CH), 33.5 (C-8, CH₂), 28.9 (C-10, CH₂), 20.8 (C-9, CH₂); ¹¹B (DMSO-*d*₆) δ: 32.89 as trivalent boron; IR (KBr) cm⁻¹: 3447 (OH), 1681 (C=O), 1626 (C=C), 1372 (B-O), 1062 (B-C); FAB⁺ *m/z* (% ra) (6KeV): 395(11) ion-matrix interaction $[M + H + \text{Matrix-interaction}]^+$, 217(14) $[M - 69]^+$, 165(8) $[M - 121]^+$; FAB⁺-HRMS: Molecular matrix interaction ion, for C₁₇H₂₄¹¹B₁N₂O₆S₁, observed 395.1443 Da/estimated 395.1448 Da, for C₁₂H₁₃N₂O₂, observed 217.0971 Da/estimated 217.0977 Da, for C₈H₉N₂O₂, observed 165.0658 Da estimated 165.0664 Da; isotopic contribution (¹B) and the loss of hydrogen, for C₁₇H₂₄¹¹B₁N₂O₆S₁, observed 394.1487 Da/estimated 394.1484 Da, for C₁₇H₂₃¹¹B₁N₂O₆S₁, observed 394.1364 Da/estimated 394.1370 Da.

4-(1-Oxociclohex-2-en[2,3-e]-2(1H)-oxo-3,4-dihydropiridimidin-4-yl)phenylboronic acid (**9c**) 18% yield; mp >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.27 (s, 1H, NH-1), 7.74 (d, 1H, H-13 and 15, H-Ar), 7.57 (d, 1H, NH-3), 7.28 (d, 2H, H-12 and 16, H-Ar), 7.21 (s, 2H, OH), 5.87 (s, 1H, H-4), 2.12–1.71 (m, 6H, H-8-10); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ: 176.4 (C-2 and 7, C=O), 154.6 (C-6, C=C), 147.4 (C-11, C-Ar), C-14 no observed, carbon *ipso* to boron, 134.3 (C-15, C-Ar), 133.3 (C-13, C-Ar), 127.3 (C-5, C=C), 126.0 (C-16, C-Ar), 125.3 (C-12, C-Ar), 36.4 (C-4, CH), 33.6 (C-8, CH₂), 24.6 (C-10, CH₂), 21.0 (C-9, CH₂); ¹¹B (DMSO-*d*₆) δ: 38.92 as trivalent boron; IR (KBr) cm⁻¹: 3414 (OH), 1668 (C=O), 1613 (C=C), 1368 (B-O), 1021 (B-C); FAB⁺ *m/z* (% ra) (6KeV): 395(6) ion-matrix interaction $[M + H + \text{Matrix}]^+$, 217(9) $[M - 69]^+$, 165(9) $[M - 121]^+$; FAB⁺-HRMS: Molecular matrix interaction ion, for C₁₇H₂₄¹¹B₁N₂O₆S₁, observed 395.1443 Da/estimated 395.1448 Da, for C₁₂H₁₃N₂O₂, observed 217.0971 Da/estimated 217.0977 Da, for C₈H₉N₂O₂, observed 165.0658 Da/estimated 165.0664 Da; isotopic contribution (¹B) *versus* the loss of hydrogen, for C₁₇H₂₄¹¹B₁N₂O₆S₁, observed 394.1487 Da/estimated 394.1484 Da, for C₁₇H₂₃¹¹B₁N₂O₆S₁, observed 394.1364 Da/estimated 394.1370 Da.

4. Conclusions

The one-pot green production of 11 novel hybrid BCCs, *i.e.*, eight 1,4-dihydropyridines and three 3,4-dihydropyrimidinones was achieved. Three different activation modes (mantle heating, microwave or near-infrared irradiation) were comparatively used, in the presence of ethanol, which is a green solvent. A green-approach is offered, and an analysis of the green chemistry protocol for the overall procedure was performed. The 11 molecules are new, so appropriate spectroscopic characterizations were performed. The molecular masses of the target products were determined using ions perceived by

FAB⁺-HRMS with thioglycerol as the matrix. We are performing detailed studies of these compounds for use as vasodilators and apoptotic inducers.

Acknowledgments

The authors appreciate the financial support to UNAM-DGAPA-PAPIIT IN228010, also acknowledge to CONACyT-México for the PhD scholarship of Joel Martínez.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005.
2. Pandey, G.; Singh, R.; Gary, A.; Singh, V. Synthesis of Mannich type products via a three-component coupling reaction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2137–2140.
3. Ugi, I.; Werner, B.; Domling, A. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. *Molecules* **2003**, *8*, 53–66.
4. Kappe, C. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879–888.
5. Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1998.
6. Janis, R.A.; Triggle, D.J. New developments in calcium ion channel antagonists. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 775–785.
7. Miri, R.; Javidnia, K.; Sarkarzadeh, H.; Hemmateenejad, B. Synthesis, study of 3D structures, and pharmacological activities of lipophilic nitroimidazolyl-1,4-dihydropyridines as calcium channel antagonist. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4842–4849.
8. Gordeev, M.F.; Patel, D.V.; Gordon, E.M. Approaches to combinatorial synthesis of heterocycles: A solid-phase synthesis of 1,4-dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 924–928.
9. Coburn, R.A.; Wierzba, M.; Suto, M.J.; Solo, A.J.; Triggle, A.M.; Triggle, D.J. 1,4-Dihydropyridines antagonist activities at the calcium channel: A quantitative structure-activity relationship approach. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2103–2107.
10. Godfrain, T.; Miller, R.; Wibo, M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.* **1986**, *38*, 321–416.
11. Bokaeva, S.S. Effects of some pyrimidine derivatives on the growth of transplanted tumors in animals. *Tr. Kaz. Nauch.-Issled. Inst.-Onkol. Radiol.* **1967**, *3*, 305–309.
12. Maruyama, S.; Kawanishi, Y. Synthesis and emission properties of novel violet-blue emissive aromatic bis(diazaboroles). *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2245–2249.
13. Velasco, B.; Trujillo, J.; Miranda, R. Preparation of apoptotic inducers, 2,2-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-ones, under alkaline conditions. *Synlett* **2007**, *6*, 921–924.

14. Soriano-Úrsua, M.A.; Mancilla-Percino, T.; Correa-Basurto, J.; Querejeta, E.; Trujillo-Ferrara, J.G. Give boron a chance: Boron containing compounds reach ionotropic and metabotropic transmembrane receptors. *Mini Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 1031–1038.
15. Gómez, R.; Ramírez-San Juan, E.; Miranda, R.; Villalobos-Molina, R.; Delgado, F.; Osnaya, R.; Trujillo-Ferrara, J. Vasodilator effects of *bis*-dihydropyridines structurally related to nifedipine. *Med. Chem.* **2006**, *2*, 527–534.
16. Velasco-Bejarano, B.; Trujillo-Ferrara, J.; Fabila, L.H.; Miranda, R.; Sánchez-Torres, L.E. *In vitro* apoptotic activity of 2,2-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-ones in L5178Y cells. *Life Sci.* **2007**, *80*, 1007–1013.
17. Noguez, M.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 studies. *Trends Org. Chem.* **2009**, *13*, 75–82.
18. Reyes, L.; Corona, S.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R. Eco-Contribution for the production of *N*-arylnitrones: Solvent-Free and assisted by microwaves. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 2576–2583.
19. Noguez, M.O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J.O.; Arroyo, G.A.; Pérez, J.F.; 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.
20. *Toxics Release Inventory (TRI) Program*. Available online: <http://www.epa.gov/tri/trichemicals/index.htm> (accessed on 18 October 2012).
21. Kappe, C.O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284.
22. Hayes, B. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*; CEM Publishing: Matthews, NC, USA, 2002.
23. Doxsee, M.; Hutchison, E. *Green Organic Chemistry Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*; Thomson Brooks/Cole: Minster, OH, USA, 2004.
24. Hall, D. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005.
25. Altamore, T.; Duggan, P.; Krippner, G. Improving the membrane permeability of sialic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1126–1133.
26. Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; B-Elfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. Phenylboronic acid as a mild and efficient catalyst for Biginelli reaction. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5697–5699.
27. Martínez, J.; Abarca, V.; Pérez, F.J.; Carranza, V.; Miranda, R. Thioglycerol matrix interactions in the FAB⁺MS of several Hantzsch's and Biginelli's esters derivatives of boronic acids. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2012**, submitted.
28. Miranda, R.; Noguez, O.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, J.; Delgado, F. Irradiación infrarrojo: Nueva manera para activar reacciones, un acercamiento al protocolo de la química verde. *Educ. Quim.* **2009**, *20*, 421–425.

© 2013 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/>).