



Casa abierta al tiempo

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

## SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

### Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

### Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :				Localidad :			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: \_\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_

Orientación: \_\_\_\_\_

### FIRMAS

Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

Alumno  
Nombre, firma

Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico

Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza

Estado de México, a 09 de Junio de 2021.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

P R E S E N T E

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna: Alvarez Reyes Stephanie Malinali con matrícula 2153025679, concluyó el proyecto de servicio social: **Obtención de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona con jugo de piña como biocatalizador**, perteneciente al proyecto genérico: Obtención de materias, principios activos, medicamentos y productos biológicos, el cual se realizó en el laboratorio de Biocatálisis Aplicada ubicado en el edificio (N-304) de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco, del 23 de Noviembre de 2020 al 23 de mayo de 2021 bajo mi asesoría, cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE

  
Héctor Manuel Luna Contla

6252

c.c.p. Mtra. Maria Elena Contreras Garfias. Directora de la DCBS UAM-X.

Estado de México, a 09 de Junio de 2021.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

P R E S E N T E

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna: Alvarez Reyes Stephanie Malinali con matrícula 2153025679, concluyó el proyecto de servicio social: **Obtención de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona con jugo de piña como biocatalizador**, perteneciente al proyecto genérico: Obtención de materias, principios activos, medicamentos y productos biológicos, el cual se realizó en el laboratorio de Biocatálisis Aplicada ubicado en el edificio (N-304) de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco, del 23 de Noviembre de 2020 al 23 de mayo de 2021 bajo mi asesoría, cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE



Liliana Hernández Vázquez

27790

c.c.p. Mtra. Maria Elena Contreras Garfias. Directora de la DCBS UAM-X.



<b>Introducción</b> .....	<b>2</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>3</b>
Biocatálisis .....	3
Jugo de fruta como biocatalizador .....	4
Dihidropirimidinonas.....	5
Jugo de piña como biocatalizador en la condensación de Biginelli .....	9
<b>Objetivos</b> .....	<b>11</b>
General .....	11
Específicos .....	11
<b>Metodología</b> .....	<b>11</b>
Preparación del jugo de piña .....	11
Ensayos para buscar condiciones de reacción .....	11
Repeticiones .....	13
<b>Resultados y discusión de resultados</b> .....	<b>15</b>
Características del jugo de piña .....	15
Ensayos para buscar condiciones de reacción .....	15
Repeticiones .....	21
<b>Conclusiones</b> .....	<b>28</b>
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	<b>30</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>32</b>
<b>Modelo experimental elaborado</b> .....	<b>36</b>

## Introducción

En la síntesis orgánica, las condiciones de reacción tradicionales aumentan la contaminación ambiental debido al uso de disolventes orgánicos volátiles y/o tóxicos, y a la generación de grandes cantidades de desechos que tienen un impacto riguroso en el medio ambiente, de modo que es necesario emplear condiciones de reacción verde más limpias, con materias primas renovables y que ofrezcan ventajas ambientales y económicas sobre los procesos sintéticos tradicionales<sup>1</sup>. En este sentido, la química tiene una gran aplicación para la síntesis de varios compuestos orgánicos e intermedios clave de estos<sup>2</sup>.

En los últimos 20 años, la biocatálisis se ha convertido en una herramienta verde y reconocida en la química orgánica sintética debido a las condiciones de reacción requeridas, que generalmente son suaves y amigables con el medio ambiente<sup>3,4</sup>. En la industria farmacéutica y química, la biocatálisis ha tenido una creciente influencia gracias a la posibilidad de realizar reacciones estereoselectivas, específicas, a temperatura ambiente, y valores de pH específicos<sup>3,5</sup>.

En la actualidad existen un gran número de reportes que informan la posibilidad de emplear microorganismos, vegetales, frutas y/o partes de estos como biocatalizadores, obteniendo excelente enantioselectividad y rendimiento<sup>6,7,8,9,10,11,12,13,14</sup>.

Se sabe hace poco que es posible utilizar diversos jugos de frutas en la síntesis de compuestos de interés farmacéutico, la aplicación de estos se debe a su naturaleza no tóxica, económica, segura y benigna para el medio ambiente.

El jugo de frutas es generalmente utilizado en diversas reacciones de transformación orgánica, entre las que destacan la condensación de Knoevenagel, la síntesis de triazoles, y la síntesis de dihidropirimidinonas, entre muchas más<sup>1,2,11,12,13,14,15</sup>, estas moléculas heterocíclicas son de interés biológico debido a sus propiedades físicas y químicas, particularmente las 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas han atraído un gran interés debido a sus propiedades terapéuticas y farmacéuticas, entre las que destacan antivirales, antibacterianas, antiinflamatorias y antitumorales<sup>15</sup>.

La síntesis de dihidropirimidinonas a través de la ciclocondensación multicomponente, llamada reacción de Biginelli, que emplea acetoacetato de etilo, benzaldehído, y urea, es posible llevarse a cabo a temperatura ambiente y en presencia de diferentes jugos de fruta

actuando como biocatalizadores<sup>11</sup>. La reacción de Biginelli fue descubierta hace más de un siglo y es una de las reacciones más importantes para la síntesis de dihidropirimidinonas<sup>16</sup>. El empleo de jugos de frutas en procesos de síntesis resulta benéfico, puesto que estos son biodegradables y amables con el medio ambiente<sup>11</sup>, además de ser más económicos en comparación con los catalizadores empleados de forma convencional en la reacción de Biginelli<sup>13,14</sup>.

Se ha reportado el uso de jugo de piña como biocatalizador en la reacción de Biginelli, Patil y colaboradores<sup>13</sup> sintetizaron una serie de compuestos derivados de dihidropirimidinona empleando jugo de piña, obteniendo rendimientos de buenos a excelentes. Además de llevarse a cabo en un tiempo de reacción más corto, esto resulta benéfico en cuanto a costos, y accesibilidad, asimismo es un procedimiento benigno para el medio ambiente y es una oportunidad de ampliar la investigación en el empleo del jugo de piña en la síntesis de dihidropirimidinonas.

Por lo anterior en este trabajo se llevó a cabo la síntesis de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona con jugo de piña como biocatalizador utilizando el método reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup>, durante el procedimiento se modificaron diferentes variables como la filtración del jugo de piña, el volumen de jugo de piña utilizado y el método de aislamiento del producto final, de las cuales se observó y se determinó que tanto influyeron en la obtención del producto, esto permitió elaborar un modelo experimental para la síntesis de esta dihidropirimidinona utilizando jugo de piña como biocatalizador, que puede ser empleado por estudiantes del cuarto y/o quinto módulo de la licenciatura de QFB.

## Antecedentes

### Biocatálisis

Las biotransformaciones representan una herramienta valiosa para la síntesis de compuestos químicos<sup>4</sup>, en una biotransformación, un sustrato específico es transformado en otro producto por un biocatalizador<sup>5</sup>, las características más importantes de los biocatalizadores son su bajo costo, alta eficiencia, quimio y regio selectividad<sup>9,10</sup>, biocompatibilidad, biodegradables, no peligrosos y no tóxicos<sup>4</sup>.

La biocatálisis utiliza biocatalizadores en nuevos procesos de fabricación en la industria farmacéutica, polimérica, maderera, de papel, y textil entre otras; empleando enzimas y sistemas de células enteras con la finalidad de sintetizar compuestos químicos<sup>5</sup>.

Los sistemas biocatalíticos ofrecen procesos más benignos para el medio ambiente que las rutas convencionales, debido a que utilizan agua como disolvente, y generalmente se llevan a cabo a temperatura ambiente lo cual implica operaciones de eficiencia energética<sup>6</sup>, síntesis más cortas, selectividades más altas, y generación de menos residuos tóxicos<sup>4</sup>. El uso de catalizadores naturales, disolventes benignos y las condiciones generalmente suaves y amables con el medio ambiente, han convertido a la biocatálisis en una herramienta verde y reconocida por la química orgánica sintética en los últimos 20 años<sup>3</sup>.

En la actualidad existen varios reportes que informan la posibilidad de utilizar microorganismos, frutas y vegetales o partes de estos: raíz, semillas, tubérculos y extractos como biocatalizadores, obteniendo una excelente enantioselectividad y un alto rendimiento<sup>6,7,8,9,10,11,12,13,14</sup>.

Los procesos mediados por células completas de microorganismos (hongos y levaduras), bacterias, algas, microorganismos endofíticos (hongos y bacterias) aislados de vegetales, enzimas aisladas y cofactores de diversas fuentes, y plantas y sus cultivos celulares, tienen ventajas sobre los procedimientos químicos clásicos<sup>7</sup>. Debido a la alta accesibilidad y la gran variedad de vegetales y frutas que existen, estos y sus preparados se han utilizado con gran frecuencia como biocatalizadores, dando buenos resultados en numerosas biotransformaciones, como: reacciones de hidroxilación y oxidación, hidrólisis de ésteres, glicosilaciones, reducciones de carbonilos<sup>18</sup>, y condensaciones, obteniéndose como productos compuestos de interés por sus propiedades y/o actividades farmacológicas<sup>1,2,11,12,13,15,16,19</sup>.

### **Jugo de fruta como biocatalizador**

En las últimas décadas, la investigación orgánica se ha centrado principalmente en desarrollar procesos más ecológicos que implican el uso de medios de reacción alternativos que permitan reemplazar el uso de catalizadores costosos y tóxicos, y de disolventes volátiles y peligrosos<sup>1,2,12</sup>. En la actualidad se han llevado a cabo muchas transformaciones orgánicas utilizando agua como disolvente debido a su bajo costo, no ser tóxica, económica y benigna con el medio ambiente<sup>12,16</sup>, del mismo modo se han utilizado una gran variedad de diferentes extractos acuosos de zumo o jugo de frutas<sup>12</sup>.

El jugo de fruta se obtiene por la extracción (prensado o difusión) del contenido celular de la fruta<sup>20</sup>. Este juega un papel importante como biocatalizador en muchas reacciones

químicas<sup>11</sup>, el interés en su uso ha crecido debido a su carácter ambientalmente benigno, no peligroso, alta accesibilidad, bajo costo, y las condiciones suaves a las que se pueden llevar a cabo diversas reacciones orgánicas catalizadas por estos, es decir, el jugo de frutas como biocatalizador sigue todos los parámetros de la química verde<sup>2,11,12</sup>.

Existe una gran variedad de jugos de frutas reportados como biocatalizadores con rendimientos de reacción bastante favorables y con productos de importancia debido a sus diversas actividades terapéuticas: el jugo de limón (*Citrus limonium*) en diferentes reacciones orgánicas importantes como la síntesis de benzotiazoles y benzoazoles<sup>1,11,12</sup>, triazoles<sup>11,12</sup>, síntesis de bases de Schiff, condensación de Knoevenagel<sup>2,11,12</sup>, benzopirano, condensación de indoles y aldehídos para la síntesis de bis-tris (indol) metanos<sup>11</sup>; el jugo de tamarindo (*Tamarindus indica*) en reacciones como la síntesis de bis- y tris (indol), compuestos de metanos y tetraindol; el jugo de coco fresco (*Cocos nucifera*) en la reducción de aldehídos y cetonas alifáticos y aromáticos para obtener alcoholes<sup>11,12</sup>, en la hidrólisis de ésteres, amidas y anilidas<sup>12</sup>, también se ha reportado el uso del agua de coco como biocatalizador en la reducción de aldehídos aromáticos, la descarboxilación de ácidos aromáticos sustituidos, y la síntesis de derivados de vainillina; el jugo de sandía en la eficiente síntesis multicomponente de furan-2(5H)-onas 3,4,5 sustituidas; el jugo de tomate (*Lycopersicon esculentum*) como biocatalizador de la reducción asimétrica de cetonas; el jugo de Aloe vera en la biorreducción rápida asistida por microondas de aldehídos y cetonas aromáticos y alifáticos; jugo de uva (*Vitis Linata*), jugo de limón dulce (*Citrus Limetta*), y extracto de mango inmaduro (*Mangifera indica*) en condiciones libres de solventes para la síntesis de bases de Schiff<sup>11</sup>; jugo de limón<sup>11,14</sup>, jugo de naranja, jugo de lima, jugo de amla<sup>11,14</sup>, jugo de tamarindo<sup>11,12,15</sup> y jugo de piña (*Ananas comosus*)<sup>11,12,13</sup> como biocatalizadores en la síntesis de dihidropirimidinonas o reacción de Biginelli.

## Dihidropirimidinonas

Las dihidropirimidinonas (DHPM's) son heterociclos que contiene N, y que son de interés biológico debido a sus propiedades físicas y químicas<sup>14,15</sup>, presentan una amplia gama de actividades biológicas importantes, entre sus derivados destacan las 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas también conocidas como compuestos de Biginelli, estos compuestos presentan actividades terapéuticas y farmacológicas como agentes antifúngicos, antihelmínticos, antitopoisómeros, antivirales, antibacterianos, antiinflamatorias, antitumorales<sup>14,15,19,21,22,23</sup>, agentes bloqueadores de los canales de calcio, antihipertensivos<sup>13,16,19,21,22,23</sup>, antagonistas

de neuropéptidos Y (NPY)<sup>16,19,22</sup>, antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos<sup>16,22</sup> y más recientemente se han aislado varios alcaloides marinos bioactivos con el núcleo de dihidropirimidin-5-carboxilato; los alcaloides A y B de batzelladina de la esponja *Batzella sp.*, que inhiben la unión de la glicoproteína gp-120 del VIH al receptor CD4 humano<sup>16,23</sup>.

La reacción de Biginelli, condensación de Biginelli, o síntesis de dihidropirimidinas de Biginelli consiste en la condensación de un aldehído, un  $\beta$ -cetoéster; y urea en presencia de un catalizador ácido<sup>12,13,14,16,21,22,23</sup>. Fue en 1893 en la Universidad de Florencia, cuando el químico Italiano Pietro Biginelli reportó por primera vez sobre la reacción de ciclocondensación de acetoacetato de etilo, benzaldehído y urea, catalizada por ácido. La mezcla de reacción de tres componentes en EtOH, fue calentada simplemente con una cantidad catalítica de HCl a temperatura de reflujo y el producto obtenido se precipitó al enfriarse la mezcla de reacción, este fue identificado como 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona<sup>13,21</sup>.

Las DHPM's tienen una amplia gama de actividades biológicas, por lo cual existe un gran interés en la obtención de estas, sin embargo la reacción de Biginelli presenta una serie de inconvenientes, entre estos, los tiempos de reacción largos, los bajos rendimientos de reacción obtenidos, temperaturas de reacción elevadas, condiciones de reacción estrictas<sup>13,14,16,22,23</sup>, uso de metales de transición tóxicos y peligrosos, catalizadores costosos y dañinos para el medio ambiente<sup>13,14</sup> como el  $\text{BF}_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ <sup>14,21</sup>,  $\text{BiCl}_3$ <sup>14</sup>,  $\text{LaCl}_3$ <sup>14,21</sup>,  $\text{LiClO}_4$ <sup>14,23</sup>,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ <sup>14,21</sup>,  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ <sup>13</sup>,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ <sup>21</sup>,  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ , DDQ,  $\text{InBr}_3$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{Y}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ <sup>13</sup>,  $\text{RuCl}_3$ , triflimidas metálicas  $\text{Ni}(\text{NTF}_2)_2$ , p-TSA, catalizador casi neutro  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$ ,  $\text{SiO}_2\text{-Cl}$ , KSF (montmorillonita), zeolitas como HZSM-5, HY, MCM-41<sup>13,21</sup>, disolventes volátiles, nocivos y poco amables con el medio ambiente<sup>13</sup> como EtOH,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y THF<sup>14</sup>, y el uso de irradiación de microondas e irradiación ultrasónica, lo cual resulta agresivo para el medio ambiente<sup>14, 21</sup>.

Debido al gran interés en la obtención de DHPM's, se han reportado una serie de modificaciones y adaptaciones a la reacción de Biginelli con diferentes catalizadores y disolventes, buscando facilitar las condiciones de reacción y el rendimiento de estas. En su trabajo, Sánchez<sup>19</sup> menciona una serie de reacciones llevadas a cabo por diferentes autores, para obtener dihidropirimidinonas, en donde las condiciones de reacción, los catalizadores, los disolventes, y el rendimiento obtenido son diferentes, una de ellas es la que realizaron

Heravi y sus colaboradores, en la que utilizaron como catalizador el ácido fosfotúngstico ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ) en un sistema de reflujo de ácido acético glacial durante 6-7 horas, obteniendo por este método rendimientos entre 40% y 75% dependiendo de los reactantes empleados.

Del mismo modo, en el trabajo realizado por Khabazzadeh y colaboradores, se utilizó ácido fosfotúngstico ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ) como catalizador, en este procedimiento las condiciones fueron libres de disolvente, y en un sistema a  $100^\circ C$ , con lo que obtuvieron trece estructuras diferentes con rendimientos superiores al 66% para tiempos de reacción entre 10 y 60 min. Otro trabajo mencionado con este ácido como catalizador es el que realizaron Amini y colaboradores, en el que emplearon el  $H_3PW_{12}O_{40}$  bajo condiciones libres de disolvente, calentando en un sistema a  $80^\circ C$  durante 1-1.5 horas al utilizar el ácido másico, mientras que la reacción se mantuvo durante 2 horas cuando el ácido se encontró sobre sílice, obteniendo diferentes DHPM's en donde para ambos procedimientos los rendimientos fueron superiores al 86%.

Por otro lado, el trabajo realizado por Rafiee y Jafari, comparo 3 catalizadores ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ,  $H_3PMo_{12}O_{40}$  y  $H_4SiW_{12}O_{40}$ ), utilizando 4 disolventes de reacción distintos: etanol, tolueno, acetonitrilo y cloroformo) a  $80^\circ C$  durante una hora de reacción, en su trabajo se seleccionó el acetonitrilo como disolvente de la reacción, obteniendo una serie de DHPM's con rendimientos entre el 52% y 97%.

El grupo de investigación de Sánchez<sup>19</sup> desarrolló dos métodos de obtención de DHPM's en donde emplearon como catalizador el  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ , WD (un heteropoliácido con estructura de tipo Wells-Dawson), el primero en condiciones libres de disolvente a  $80^\circ C$  durante 1.5 horas, y el segundo en un sistema de reflujo de acetonitrilo durante 8 horas, obteniendo rendimientos de buenos a excelentes.

En su estudio también se probaron cuatro catalizadores con estructura tipo Keggin ( $H_5PMo_{11}V_{0.5}Bi_{0.5}O_{40}$ ,  $H_4PMo_{11}VO_{40}$ ,  $H_6PMo_{11}BiO_{40}$ , y  $H_4PMo_{12}O_{40}$ ) en condiciones libres de disolvente a  $80^\circ C$  durante 1 hora, se encontró que el  $H_5PMo_{11}V_{0.5}Bi_{0.5}O_{40}$  además de presentar mejor actividad catalítica puede ser reciclado sin perder esta actividad, obtuvieron doce compuestos con rendimientos de 80% a 98%.

Gharib y sus colaboradores<sup>22</sup> reportaron también la reacción de Biginelli utilizando trece catalizadores (nueve de ellos con estructuras de tipo Keggin) y diez disolventes diferentes,

y utilizando sistemas libres de catalizador y en condiciones libres de disolventes. Llevaron a cabo la mezcla de reacción de aldehído (10 mmol), componentes 1,3-dicarbonil (15 mmol) y urea o tiourea (15 mmol), al terminar la reacción la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por filtración, el restante de la reacción se vertió en agua helada, posteriormente se filtró y el sólido obtenido se recrystalizó con EtOH, este se caracterizó por espectros de IR,  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, y punto de fusión que fue comparado con los reportados en la literatura, obteniendo un rendimiento del 92% para la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona. Los autores obtuvieron mejores resultados utilizando  $\text{H}_7[\text{PMo}_8\text{V}_4\text{O}_{40}]$  bajo condiciones de reflujo de agua durante 6 horas, así mismo después de cinco ciclos catalíticos bajo condiciones de reacción idénticas, el rendimiento del producto deseado siempre se mantuvo superior al 90% para los demás productos obtenidos.

Del mismo modo, Fazaeli y colaboradores<sup>21</sup> reportaron también la preparación de DHPM's utilizando  $\text{TiO}_2$ , carbosil- $\text{SiO}_2$ , KSF-montmorillonita,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  como soportes orgánicos para polioximetallatos con estructuras de tipo Keggin ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  y  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ ), en donde llevaron a cabo la mezcla de reacción de acetoacetato de etilo (1 mmol), aldehído (1 mmol) y urea (1.5 mmol), la reacción fue monitoreada por TLC y terminada la reacción se evaporó el disolvente, el residuo obtenido fue tratado con agua y el sólido resultante se trató con EtOH caliente, posteriormente se filtró y el producto obtenido se recrystalizó con EtOH, este fue caracterizado por espectros de IR,  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, y punto de fusión que fue comparado con los reportados en la literatura, en este trabajo obtuvieron los productos deseados con altos rendimientos y en tiempos de reacción cortos, además cada catalizador fue recuperado y reutilizado, y estos presentaron actividades catalíticas constantes.

Kundu y colaboradores<sup>16</sup> llevaron a cabo la síntesis de DHMP's con una mezcla de reacción de acetoacetato de etilo, benzaldehído y urea, utilizando una disolución acuosa de tetrafluoroborato de zinc como catalizador ácido a temperatura ambiente, se monitoreó la reacción por TLC durante 3 horas, el producto se vertió en agua y después fue filtrado por succión, posteriormente se recrystalizó con EtOH, y el producto obtenido se caracterizó obteniendo el punto de fusión, y los espectros de IR, y  $^1\text{H}$  RMN, con esta modificación a la reacción e Biginelli los autores demostraron la capacidad de llevar a cabo la reacción en condiciones acuosas con tetrafluoroborato de zinc con buenos rendimientos de reacción, siendo del 73% para la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona.

Romanelli y colaboradores<sup>23</sup> reportaron dos métodos para la obtención de DHPM's, el primero consistió en una mezcla de reacción de acetoacetato de etilo (2 mmol), 4-clorobenzaldehído (2 mmol) y urea (3 mmol), en presencia de un ácido de Dawson ( $P_2W_{18}O_{62}H_6 \cdot 24H_2O$ ), libre de disolventes a 80°C durante 1.5 horas, monitoreando la reacción por TLC, se dejó enfriar la mezcla y se filtró y secó al vacío (50°C), el producto obtenido se recrystalizó en MeOH o i-PrOH y se caracterizó obteniendo los espectros de IR, <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN, y punto de fusión que fue comparado con los reportados en la literatura. El segundo consistió en una mezcla de reacción con los mismos reactivos y ácido de Dawson pero esta vez en presencia de acetonitrilo como disolvente, la mezcla se calentó en un sistema de reflujo durante 8 horas, de la misma manera que en el procedimiento anterior, se monitoreó con TLC, se dejó enfriar y en este paso el producto se cristalizó espontáneamente en la solución tras enfriarse, el sólido se filtró y se recrystalizó en MeOH, y al igual que el procedimiento anterior se caracterizó a los productos obtenidos. En este trabajo los autores obtuvieron la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona con un rendimiento del 83% y 86% por los dos métodos reportados por los autores, respectivamente.

La obtención de DHPM's se ha convertido en un amplio campo de estudio, sin embargo, a pesar de estos favorables rendimientos y condiciones de reacción más factibles que la convencional, en las últimas décadas ha incrementado el interés y el esfuerzo en mejorar y modificar esta reacción, lo cual ha permitido e inspirado a los químicos orgánicos a desarrollar métodos más adecuados, simples y benignos con el medio ambiente para la obtención de DHPM's.

### **Jugo de piña como biocatalizador en la condensación de Biginelli**

El uso de jugo de frutas como biocatalizador representa una herramienta verde para la obtención de DHPM's, particularmente el uso de jugo de piña es una opción atractiva para la síntesis orgánica de estos compuestos.

La piña (*Ananas comosus*) a veces llamada el rey de la fruta, es cultivada extensamente en Hawái, Filipinas, Área del Caribe, Malasia, Australia, Tailandia, México, Kenia y Sudáfrica. Durante mucho tiempo ha sido una de las frutas tropicales y subtropicales no cítricas más populares, esto se debe en gran parte a su equilibrado y atractivo sabor ácido azucarado.

La piña tiene una gran variedad y cantidad de contenidos, en tan sólo 100 g de esta los principales son entre 85.3 - 87.0 g de agua, 0.4 – 0.7 g de proteínas, 0.2 – 0.3 g de grasas, 11.6 – 13.7 g de carbohidratos totales, 0.4 – 0.5 g de fibra, 0.3 – 0.4 g de cenizas, 17 – 18 mg de calcio, 8 – 12 mg de fósforos, 0.5 mg de hierro, 1 – 2 mg de sodio y 125 – 146 mg de potasio. Contiene también del 12 – 15% de azúcares de las cuales dos tercios están en forma de sacarosa y el resto en forma de glucosa y fructosa, y de un 0.6 – 1.2 % de ácido del cual el 87% es ácido cítrico y el 13% ácido málico. La composición del jugo de piña varía de acuerdo con el área geográfica, la forma de extracción y el procesamiento de este. El extracto de piña es ácido con un pH de 3.7, y su porcentaje de acidez es del 53.5%, por lo tanto, se ha utilizado como catalizador ácido en reacciones orgánicas, como la catálisis ácida de la ciclocondensación<sup>13</sup>.

El jugo de piña ha demostrado ser un excelente catalizador natural para la reacción de Biginelli utilizando la secuencia de reacción con tres componentes en cantidades equimolares en presencia del jugo de piña<sup>12,13</sup>.

Patil y colaboradores sintetizaron una serie de derivados de dihidropirimidinonas en presencia de jugo de piña como un catalizador natural en rendimientos de buenos a excelentes<sup>13</sup>. En su trabajo se muestra una variedad de procedimientos realizados en diferentes investigaciones para la obtención de DHPM's, en la que se compara el catalizador, el tiempo de reacción, la temperatura y el rendimiento de los productos obtenidos, destacando entre todos los procedimientos el uso de jugo de piña como biocatalizador. En este mismo trabajo se presenta una serie de 22 DHPM's obtenidas a partir de la biocatálisis con jugo de piña, mostrando la diferencia en los reactivos utilizados, el tiempo de reacción, la temperatura y el rendimiento de reacción, así como el punto de fusión encontrado y la comparación de este con los ya reportados para algunos de sus compuestos obtenidos, el rendimiento de reacción de sus productos obtenidos fue desde 60% hasta un 93%<sup>13</sup>.

En el presente trabajo se analizaron los resultados previamente obtenidos en el laboratorio de biocatálisis aplicada, para la síntesis de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona utilizando el método reportado por Patil<sup>13</sup>, el producto obtenido se caracterizó y se comparó con los espectros <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN reportados por Patil, y por los obtenidos por el programa Mestre LAB, así como el punto de fusión que también fue comparado con el reportado en la literatura.

## Objetivos

- **General**

Obtener la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona utilizando jugo de piña como biocatalizador.

- **Específicos**

Utilizar jugo de piña como biocatalizador ácido.

Obtener la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona con un buen rendimiento.

Elaborar un Modelo Experimental que pueda ser utilizado en los módulos de cuarto y/o quinto de la licenciatura de QFB.

## Metodología

- **Preparación del jugo de piña**

Se removió la parte de la corona y el tallo de una piña fresca, se eliminó la piel retirando con un cuchillo, y se cortó en trozos pequeños que fueron triturados en un exprimidor, obteniendo el jugo de piña.

Se tomó el pH del jugo obtenido, y se filtró con algodón una parte del jugo para remover los componentes que daban una consistencia espesa a este.

La reacción realizada fue:

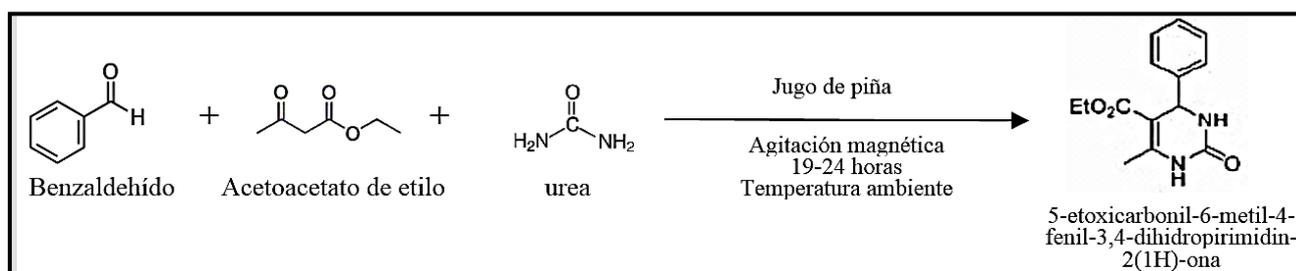


Ilustración 1. Síntesis de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona

- **Ensayos para buscar condiciones de reacción**

Se colocaron cantidades equimolares de los reactivos en presencia de jugo de piña sin filtrar, en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 20 horas con 20 minutos; se llevaron a cabo 3 reacciones con diferentes cantidades equimolares de reactivo, para conocer la cantidad ideal que permitiera obtener suficiente producto, así como las

condiciones de reacción favorables. En la tabla 1 se muestran las características de cada reacción.

Tabla 1. Cantidades sometidas a la reacción de Biginelli catalizada con jugo de piña sin filtrar

<i>Reacción</i>	<i>mmol</i>	<i>Benzaldehído (mL)</i>	<i>Acetoacetato de etilo (mL)</i>	<i>Urea (g)</i>	<i>Jugo de piña (mL)</i>
1	1.923 mmol	0.195	0.25	0.115	0.25
<b>2</b>	<b>3.846 mmol</b>	<b>0.4</b>	<b>0.5</b>	<b>0.231</b>	<b>0.6</b>
3	5.769 mmol	0.6	0.75	0.347	0.8

Los tres productos de cada mezcla de reacción se compararon por CCF con benzaldehído y acetoacetato de etilo, eligiendo una mezcla de 8:2 hexano/AcOEt como eluyente, en el siguiente orden: benzaldehído, acetoacetato de etilo, y producto.

Las cromatoplasmas en esta etapa fueron reveladas con Sulfato sérico.

Se añadió EtOH para facilitar la manipulación de las tres mezclas de reacción y con ayuda de unas pinzas de punta fina se retiraron los grandes residuos sólidos del jugo de piña, lavando con EtOH para evitar la pérdida de productos. Se colocaron las tres mezclas de reacción en un mismo recipiente siendo tratadas como una sola, posteriormente se evaporó el EtOH en un rotavapor. Se obtuvo el punto de fusión del producto obtenido después de evaporar el disolvente, y posteriormente se filtró al vacío con EtOH, obteniendo nuevamente el punto de fusión, se calculó el rendimiento de la reacción tomando en cuenta los 3 productos como uno solo. El punto de fusión fue comparado con el reportado en la literatura.

A continuación, al producto obtenido de la filtración al vacío se realizaron pruebas de solubilidad, se utilizaron 0.7 mL de cada disolvente con 10 mg del compuesto, los disolventes utilizados fueron: hexano, CHCl<sub>3</sub>, AcOEt, EtOH, y MeOH.

Finalmente se obtuvieron los espectros de IR, <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de RMN del producto obtenido; el espectro de <sup>1</sup>H obtenido fue comparado con el espectro calculado y por el reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup>, de la misma forma que con los desplazamientos obtenidos por otros autores para este mismo compuesto<sup>15,16</sup>, mientras que el espectro de <sup>13</sup>C obtenido fue comparado con el espectro calculado. Los espectros de RMN calculados se obtuvieron del programa Mestre LAB.

Se procedió a realizar las repeticiones de la reacción, en las cuales se modificaron algunas variables, como: el volumen del jugo de piña utilizado, así como la consistencia de este, es decir utilizando jugo filtrado o sin filtrar, el tiempo de reacción y el procedimiento con el que

se aisló el producto final. Las cantidades equimolares utilizadas en todas las repeticiones fueron como se muestra en la tabla 1 para la reacción 2, las reacciones se colocaron a temperatura ambiente y con agitación magnética.

- **Repeticiones**

En la primera repetición se monitoreó la reacción por CCF durante las tres primeras horas consecutivamente, a las 19 horas con 7 minutos se detuvo la reacción y se tomó una última cromatopla.

Las cantidades y el orden de adición de los reactivos fue: benzaldehído (3.846 mmol), acetoacetato de etilo (3.846 mmol), urea (3.846 mmol) y 0.6 mL de jugo de piña sin filtrar. La reacción se llevó a cabo en agitación magnética y a temperatura ambiente.

Se utilizó EtOH para facilitar el manejo del producto obtenido el cual presentó una consistencia espesa casi sólida, posteriormente el EtOH se evaporó en un rotavapor y se tomó punto de fusión, después se filtró al vacío con EtOH y se tomó punto de fusión nuevamente, se calculó el rendimiento de la reacción.

Después de realizar las pruebas de solubilidad se obtuvo el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, y fue comparado con el espectro de  $^1\text{H}$  RMN calculado por el programa Mestre LAB, y el reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup>, así como los documentados en la literatura.

En la segunda repetición, se modificaron las siguientes condiciones de reacción: volumen de jugo de piña sin filtrar añadido, el orden en el que se añadieron los reactivos, y el método con él fue tratado el producto final. En la tabla 2 se muestran los detalles de cada reacción, respecto a las variaciones realizadas en esta repetición.

Tabla 2. Reacción de Biginelli catalizada con jugo de piña sin filtrar, variando el volumen de jugo añadido y el orden de los reactivos.

<b>Reacción</b>	<b>Orden de reactivos</b>	<b>Jugo de piña</b>		<b>Método de aislamiento</b>
		<b>Inicial</b>	<b>Adicional</b>	
1	Benzaldehído, acetoacetato de etilo, urea y jugo de piña.	2 mL	-	Recristalización con EtOH
2		2 mL	-	
3	Urea, benzaldehído, acetoacetato de etilo y jugo de piña.	0.6 mL	1 mL	
4	Benzaldehído, acetoacetato de etilo, urea y jugo de piña.	2 mL	-	

En las reacciones 1, 2 y 4 de la segunda repetición, se añadieron 2 mL de volumen de jugo de piña sin filtrar mientras que para la reacción 3 además de la variación en el volumen de

jugo de piña sin filtrar que fue añadido, se modificó también el orden de los reactivos. Los productos finales de las reacciones fueron recristalizados, y después de recristalizar, en esta repetición únicamente se obtuvo el punto de fusión del producto obtenido y el rendimiento de reacción, que fue comparado con el reportado en la literatura.

En la tercera repetición se colocaron los reactivos en el siguiente orden: benzaldehído, acetoacetato de etilo y urea; y se modificaron las siguientes condiciones: volumen de jugo de piña utilizado, y jugo de piña filtrado y sin filtrar, tal como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Reacción de Biginelli catalizada con jugo de piña modificando el volumen utilizado y la consistencia de este (filtrado y no filtrado).

<i>Reacción</i>	<i>Jugo de piña (mL)</i>		<i>Agua desionizada utilizada (mL)</i>
	<i>Filtrado</i>	<i>Sin filtrar</i>	
1	0.6 mL	-	2.5
2	2 mL	-	2.0
3	-	0.6 mL	2.5
4	-	2 mL	2.0

Las 4 reacciones fueron monitoreadas por CCF, durante las 6 primeras horas consecutivas, posteriormente se permitió continuar la reacción con un total de 24 horas y 30 minutos, y se tomó una última cromatopla. Para manejar fácilmente los productos obtenidos se utilizó agua desionizada en diferente volumen para las reacciones, como se muestra en la tabla 3, se filtró al vacío y posteriormente se recristalizó con EtOH, se obtuvo el punto de fusión de los productos obtenidos, y este se comparó con el reportado en la literatura y en las repeticiones anteriores, se calculó el rendimiento de esta reacción.

En la cuarta y última repetición se utilizaron las modificaciones anteriores para comparar el rendimiento de reacción obtenido de acuerdo al método de aislamiento utilizado, esta repetición se llevó a cabo realizando dos reacciones, en las que se colocaron cantidades equimolares de los reactivos en el siguiente orden: benzaldehído (2.386 mmol), acetoacetato de etilo (2.386 mmol), urea (2.386 mmol) y 0.6 mL de jugo de piña filtrado, variando únicamente el método de aislamiento, que para la primer reacción fue filtración al vacío, mientras que para la segunda fue recristalización.

La reacción se llevó a cabo durante 22 horas y 37 minutos, y fue monitoreada por CCF durante las tres primeras horas consecutivas y con una última cromatopla al final de la reacción.

Se obtuvo el punto de fusión de ambos compuestos y se comparó con el reportado por Patil y colaboradores, así como el reportado en la literatura, se obtuvo el rendimiento en cada método de aislamiento, y se compararon entre sí, de igual manera se compararon las características físicas de los productos obtenidos.

## Resultados y discusión de resultados

- **Características del jugo de piña**

Se utilizó jugo de piña filtrado y sin filtrar, el pH del jugo de piña utilizado siempre fue de 4.

- **Ensayos para buscar condiciones de reacción.**

En este ensayo al finalizar la reacción se realizó una CCF de las tres reacciones, y como se aprecia en la Ilustración 2, la CCF indicó que los tres productos obtenidos fueron el mismo, variando únicamente en la cantidad de producto observada en los viales de cada reacción, por esta razón fueron manejados como un solo producto.

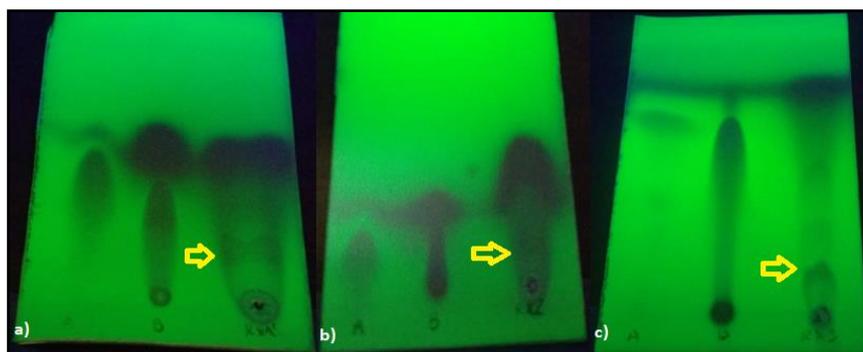


Ilustración 2. CCF de las 3 reacciones después de 22 horas y 37 minutos transcurridos (término de la reacción). Cantidades equimolares de los reactivos en cada reacción: a) reacción 1 (1.923 mmol), b) reacción 2 (3.846 mmol), y c) reacción 3 (5.769 mmol).

Estas cromatoplasmas fueron reveladas con sulfato sérico sin embargo no hubo una mejor percepción visual de los resultados, por lo cual se descartó revelar las cromatoplasmas posteriores con sulfato sérico.

Las diferencias en las características físicas del producto antes y después de filtrar al vacío fueron visiblemente notables, en la ilustración 3 podemos observar estas, en donde el producto obtenido después de evaporar el disolvente y antes de filtrarse al vacío



Ilustración 3. Producto a) antes de filtrar (sólido amarillo), b) después de filtrar (sólido blanco).

presentó una coloración amarilla y después de la filtrar al vacío presentó una coloración blanquecina, incluso después de evaporar el disolvente se distinguía un aroma bastante intenso de benzaldehído, pudiendo tener moléculas de ácido benzoico en este producto, estas mismas entre otras impurezas pudieron interferir en el punto de fusión obtenido, que como se observa en la tabla 4, antes de filtrar al vacío fue de 210°C y después de filtrar fue de 216°C. Ambos puntos de fusión obtenidos antes y después de la filtración fueron cercanos a los 207°C reportados por Patil y colaboradores<sup>13</sup>, y a 202-203°C reportados en la literatura para este compuesto<sup>15-16</sup>.

En este ensayo se obtuvo un rendimiento del 39.75% que fue el mayor de los rendimientos obtenidos en todas las reacciones como puede observarse en la tabla 4.

Tabla 4. Características físicas, punto de fusión, y rendimiento de reacción obtenido en cada procedimiento.

Reacción	Características físicas en cada método de aislamiento		Punto de fusión			Masa		Rendimiento		
			Teórico <sup>15-16</sup>	Obtenido	Patil, et al. <sup>13</sup>	Teórico	Obtenido	Teórico	Obtenido	Patil, et al. <sup>13</sup>
<b>Ensayo para obtener condiciones de reacción</b>	Antes de filtrar	Sólido color amarillo		210°C		-	-		-	
	Después de filtrar	Sólido color blanco		216°C		3,000 mg	1192.5 mg		39.75%	
<b>Repetición 1</b>	Antes de filtrar	Sólidos color amarillo		160°C		-	-			
		Sólidos color blanco		196°C					23%	
	Después de filtrar	Sólidos color blanco		210°C		1000 mg	230 mg			
<b>Repetición 2</b>	Después de recrystalizar	Consistencia chiclosa color amarillo	202-203°C	199°C – 205°C	207°C	4000 mg	520 mg	100 %	13%	82%
<b>Repetición 3</b>	Después de recrystalizar	Sólido blanco		207°C		2 g	0.03g		1.5%	
		Sólido blanco		209°C			0.02 g		1%	
<b>Repetición 4</b>	Filtración al vacío	Compuesto espeso blanco		203°C		1 g	0.23 g		23%	
	Después de recrystalizar	Compuesto muy espeso blanco		210°C			0.04		4%	

Posteriormente al realizar las pruebas de solubilidad, se observó que el compuesto no fue totalmente soluble en los disolventes empleados, sin embargo, se observó una mayor solubilidad (casi total) del compuesto con  $\text{CHCl}_3$  en comparación con los otros disolventes. Estos resultados se observan en la ilustración 4.

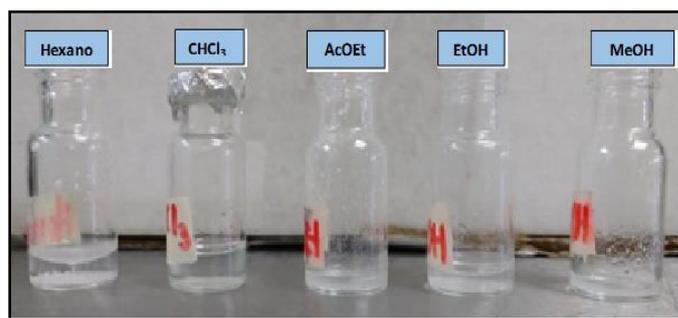


Ilustración 4. Pruebas de solubilidad.

El compuesto fue procesado con  $\text{CHCl}_3$  para obtener el espectro de IR y con cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) para obtener los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de RMN.

En la Ilustración 5 se aprecia el espectro de IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): máx 3241.46, 1699.40; que muestra una señal a  $3241.46 \text{ cm}^{-1}$  que pertenece a la región de las aminas, y una señal a  $1699.40 \text{ cm}^{-1}$  que pertenece a la región de las cetonas aromáticas, de acuerdo con las regiones de los grupos funcionales en el anexo 2, lo cual coincide con lo esperado, pues la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona tiene 2 enlaces de amina y un grupo cetona en su estructura, como se puede apreciar en la ilustración 1.

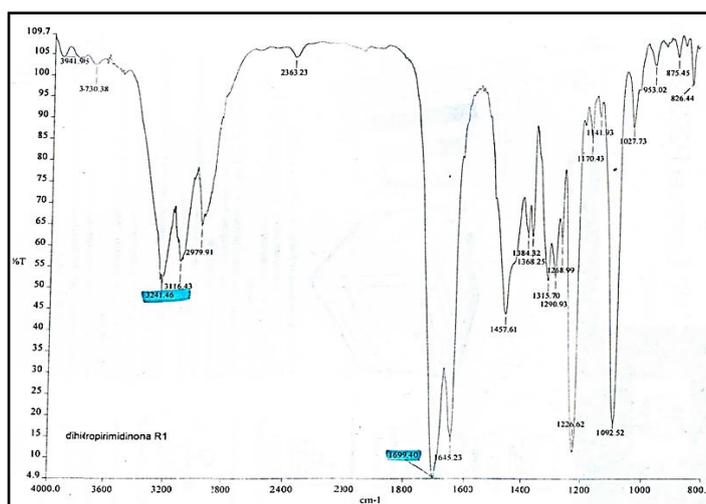


Ilustración 5. Espectro de IR ( $\text{CHCl}_3$ ) obtenido en ensayo para buscar condiciones de reacción.

En la ilustración 6 se pueden apreciar 4 espectros de  $^1\text{H}$  de RMN comparados entre sí: a) obtenido en el ensayo para buscar condiciones de reacción, b) obtenido en la primera repetición, c) calculado por el programa Mestre LAB y d) reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup>. Los 4 espectros de  $^1\text{H}$  de RMN coinciden visualmente en las señales para los H. En la tabla 5 se observan los grupos asignados de acuerdo con la señal del desplazamiento de cada H en los espectros, así mismo se presentan los desplazamientos documentados en la literatura para este tipo de hidrógeno.

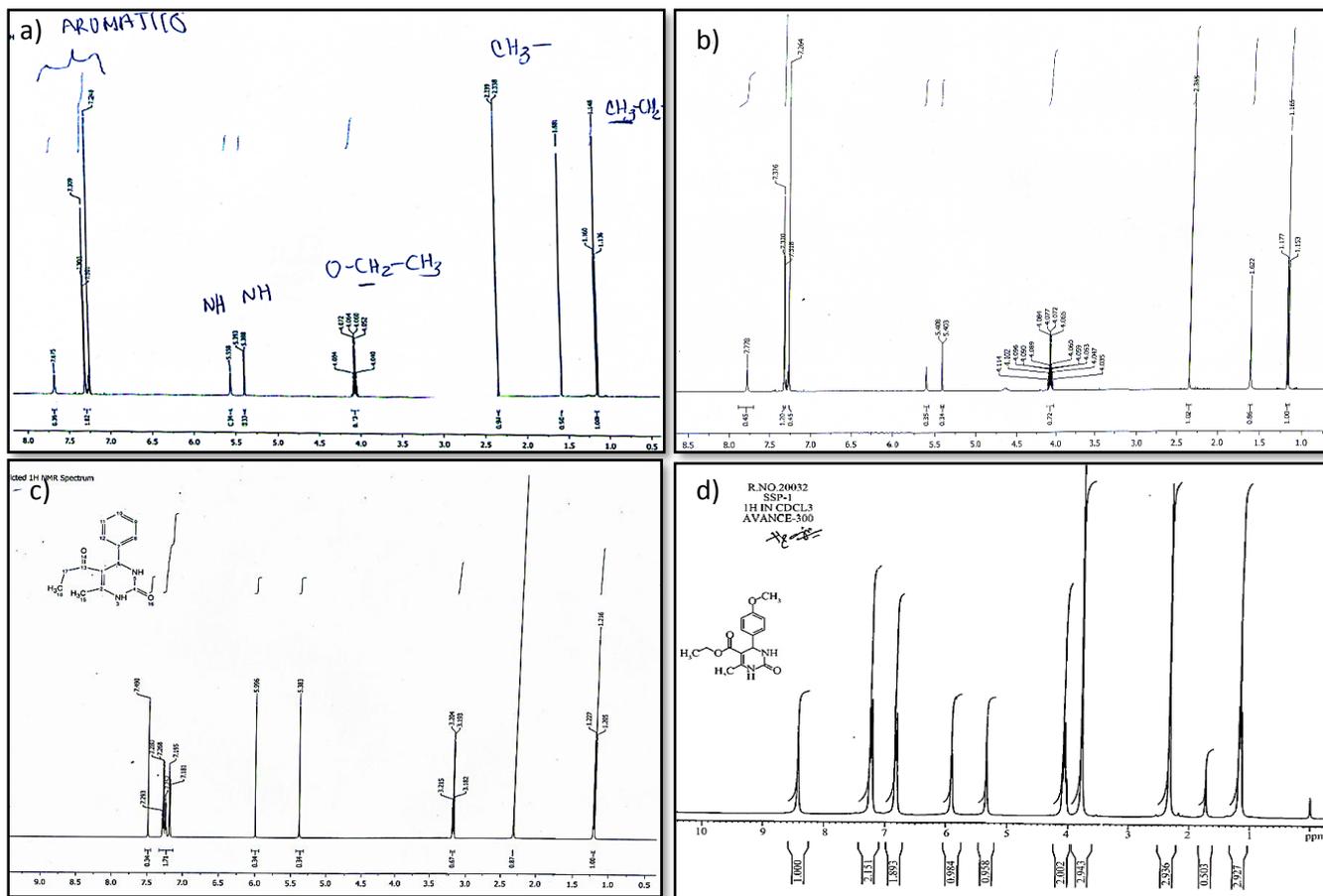


Ilustración 6. Espectros de  $^1\text{H}$  de RMN con  $\text{CDCl}_3$ , a) obtenido en ensayo, b) obtenido en repetición 1, c) calculado por el programa Mestre LAB y d) reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup>

Tabla 5. Grupos y desplazamientos en espectros de  $^1\text{H}$  RMN

Grupo	Desplazamiento $\delta$ (ppm)						
	Obtenido		Calculado	Patil y colaboradores <sup>13</sup>	Nazzarudin <sup>15</sup>	Kundu <sup>16</sup>	Reportado en literatura
	Ensayo	Repetición 1					
$\text{RCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1.148	1.165	1.216	1.14	1.12	1.04	1-2 <sup>25-27</sup>
$\text{CH}_3$	2.338	2.355	2.340	2.32	2.27	2.18	1-2 <sup>25-27</sup>
$\text{RCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	4.040	4.060	3.182 3.193 3.204 3.215	4.05	4.02	3.94	2.5-4.4 <sup>25-27</sup>
	4.052	4.065					
	4.060	4.072					
	4.064	4.077					
	4.072	4.084					
4.084	4.089						
NH	5.388	5.403	5.383	5.34	7.31	5.10	5-8.5 <sup>25,27</sup>
NH	5.558	5.7	5.996	5.90	9.37		
ArH	7.248 7.301 7.303 7.309	7.264 7.318 7.320 7.326	7.181	6.84	7.18 - 7.28	7.28- 7.16	6.5-8.3 <sup>25-27</sup>
ArH			7.195	7.21			
ArH			7.252				
ArH			7.268				
ArH			7.280				
CH	7.675	7.778	7.490	8.42	5.11	9.12	6.5-8.3 <sup>25-27</sup>

En el espectro 6-a del compuesto obtenido en el ensayo para buscar las condiciones de reacción se tuvieron las siguientes señales  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.148 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.338 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.040-4.084 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.393 (s, 1H, NH), 5.58 (s, 1H, NH), 7.248, 7.301, 7.303, 7.309 (m, 4H, Ar-H), 7.675 (s, 1H, CH). En la ilustración 7-a se pueden observar estos desplazamientos asignados en la estructura de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

Puede observarse en la ilustración 6-a que las señales en el espectro obtenido son muy cercanas a las señales del espectro calculado, de la misma forma se observa en la tabla 5 que el desplazamiento de los H es muy cercano a los reportados en previas investigaciones que sintetizaron el mismo compuesto; Patil y colaboradores<sup>13</sup> que utilizaron jugo de piña como catalizador para la síntesis de la dihidropirimidinona con el mismo procedimiento, Nazerudin que utilizó jugo de tamarindo para la síntesis de la dihidropirimidinona<sup>15</sup>, Kundu que utilizó tetrafluoroborato de zinc como catalizador para la síntesis de la dihidropirimidinona<sup>16</sup>, en esta tabla se observa también una columna en donde se tiene el desplazamiento reportado en la literatura (anexo 2 y 3), en el cual tenemos que el desplazamiento del espectro obtenido también se encuentra dentro del estimado para el tipo de H presentes en la estructura del compuesto obtenido.

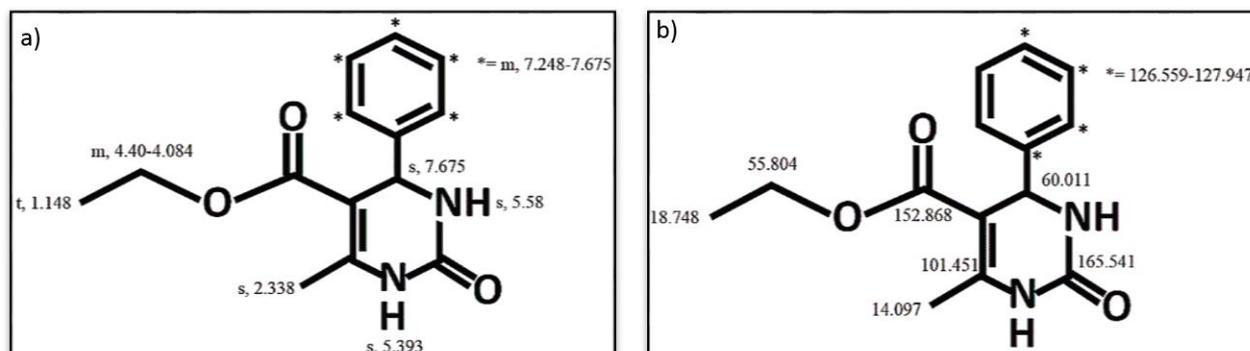


Ilustración 7. Estructura de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona con desplazamientos obtenidos (ppm) para los espectros de RMN a)  $^1\text{H}$  Y b)  $^{13}\text{C}$ .

En la Ilustración 8 se aprecian dos espectros de  $^{13}\text{C}$  de RMN comparados entre sí; los espectros de  $^{13}\text{C}$  de RMN a) obtenido y b) calculado, en los cuales el desplazamiento de los C visualmente coincide entre sí.

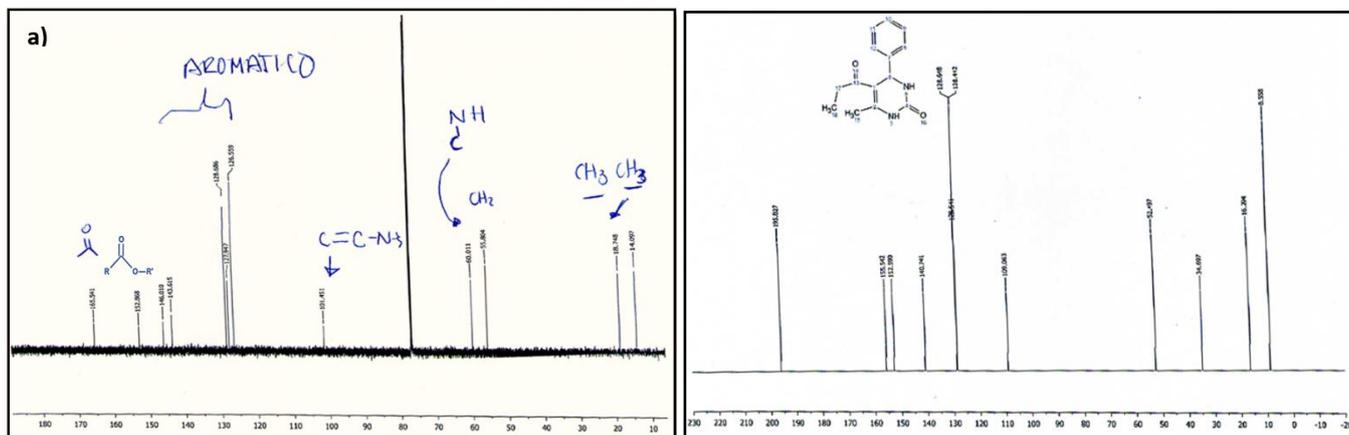


Ilustración 8. Espectros de  $^{13}\text{C}$  de RMN con  $\text{CDCl}_3$ , a) obtenido y b) calculado por el programa Mestre LAB.

En la tabla 6 se observan los tipos de carbono asignados de acuerdo con cada desplazamiento en los 2 espectros, así mismo se presentan los desplazamientos documentados en la literatura para ese tipo de carbonos.

Tabla 6. Grupos y desplazamientos en espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN

Grupo	Desplazamiento $\delta$ (ppm)		
	a) Obtenido	b) Calculado	Reportado en literatura
- $\text{CH}_3$	14.097	8.558	13-40 <sup>25-27</sup>
- $\text{CH}_3$	18.748	16.294	13-40 <sup>25-27</sup>
- $\text{CH}_2$	55.804	34.697	22-60 <sup>25, 27</sup>
- C-NH	60.011	52.497	25-60 <sup>25-27</sup>
- C=C-NH	101.451	109.063	104-150 <sup>25-27</sup>
AROMÁTICOS	126.559	128.442	110-170 <sup>25-27</sup>
	127.947	128.541	
	128.686	128.648	
	143.615	140.741	
	146.010	140.741	
ÉSTER	152.868	152.590	165-179 <sup>25-27</sup>
CETONA	165.541	155.542	13-40 <sup>25-27</sup>

Se puede observar que los desplazamientos obtenidos se encuentran muy cercanos a los desplazamientos del espectro calculado, en la misma tabla se observa una columna en donde se tiene los desplazamientos reportados en la literatura para los diferentes tipos de C en el espectro, en donde se puede apreciar que los desplazamientos obtenidos también se encuentran dentro o muy próximos de los desplazamientos reportados en la literatura (anexos 2 y 4). Teniendo en el espectro del compuesto obtenido los desplazamientos (ppm) correspondientes a los carbonos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.097 (C,  $\text{CH}_3$ ), 18.748 (C,  $\text{CH}_3$ ), 55.804 (C,  $\text{CH}_2$ ), 60.011 (C, C-NH), 101.45 (C, C=C-NH), 126.559, 128.686, 127.947, 143.615, 146.010 (C-Ar), 152.868 (C,  $\text{RCO}_2\text{R}$ ), 165.541 (C,  $\text{RCOR}$ ). En la ilustración 7-b se pueden observar estos desplazamientos asignados en la estructura de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

Los productos obtenidos en el ensayo para obtener las condiciones de reacción, fueron un compuesto espeso casi sólido, y al observar que con las cantidades colocadas en la reacción 1 el producto obtenido era una cantidad poco manejable, y que el producto obtenido con las cantidades colocadas en las reacciones 2 y 3 fueron casi el mismo, es decir, el producto de la reacción 3 no fue mayor que en la reacción 2 como se hubiera esperado, se eligió realizar todas las repeticiones con las cantidades colocadas en la reacción 2.

- **Repeticiones**

En la primera repetición se monitoreó la reacción por CCF durante las tres primeras horas, la tercer cromatoplaça tomada a la 3<sup>o</sup> hora consecutiva de la reacción indicó la presencia de un compuesto diferente a los reactivos, sin embargo la reacción aún no terminaba, pues en el punto de aplicación de la reacción en curso se observó la presencia de reactivos, teniendo señales\* a la misma distancia recorrida que los reactivos, por lo cual se dejó continuar y se tomó una última cromatoplaça con un

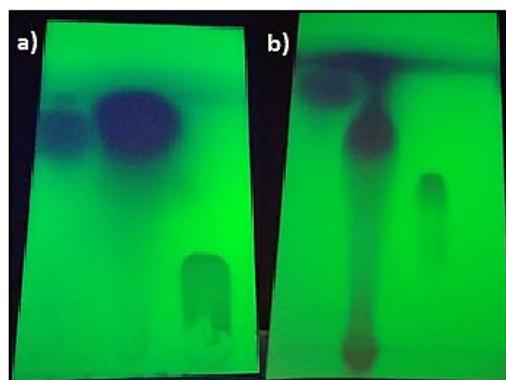


Ilustración 9. Cromatoplaças a) 3<sup>o</sup> hora de reacción y b) 19 horas con 7 minutos de reacción. Mezcla de 7:3 Hexano/AcOEt como eluyente

total de 19 horas y 7 minutos de tiempo de reacción, en esta última cromatoplaça se observó que el punto de aplicación de la reacción presentaba una distancia diferente en comparación con los reactivos: benzaldehído y acetoacetato de etilo. En la Ilustración 9 se aprecian las cromatoplaças correspondientes a la 3<sup>o</sup> hora y al finalizar la reacción, con 19 horas y 7 minutos.

Después de utilizar EtOH para facilitar el manejo del producto obtenido, y de evaporar este, se observó que el compuesto seco presentó dos tipos de sólidos, uno de color amarillo y el otro blanquecino, y después de agregar EtOH para solubilizar las impurezas, y filtrar al vacío, el producto obtenido fue un compuesto sólido blanco, al que se le tomó punto de fusión y se comparó con el reportado en la literatura, y con el reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup> para este mismo compuesto.

En esta repetición, la mezcla de sólidos amarillos y blancos obtenida antes de filtrar presentó diferentes puntos de fusión: 160°C y 196°C respectivamente, y después de filtrar al vacío

con EtOH y tomar el punto de fusión al nuevo producto que fue un sólido blanco, fue de 210°C, el cual es cercano al reportado en la literatura.

El rendimiento obtenido en esta reacción fue de 23%, menor al obtenido en el ensayo realizado anteriormente, en la tabla 4 se muestran las características físicas de los productos obtenidos, así como el punto de fusión obtenido en esta y todas las reacciones llevadas a cabo.

Al realizar pruebas de solubilidad al este producto, se obtuvo que al igual que el primer producto obtenido en el ensayo para obtener las condiciones de reacción, este fue soluble en CHCl<sub>3</sub>, por lo cual con CDCl<sub>3</sub> se obtuvo el espectro de <sup>1</sup>H RMN únicamente y se comparó con el espectro y desplazamientos obtenidos en la primera reacción llevada a cabo (ensayo para buscar condiciones de reacción), el calculado, el reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup>, y el documentado la literatura para este mismo compuesto<sup>15,16</sup>.

En el espectro del compuesto obtenido en esta primera repetición se tuvieron las siguientes señales <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.165 (s\*, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.355 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.060-4.089 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.403 (s, 1H, NH), 5.7 (s, 1H, NH), 7.264, 7.318, 7.320, 7.326 (m, 4H, Ar-H), 7.778 (s, 1H, CH). En la ilustración 6-b puede observarse que las señales en el espectro obtenido visualmente son muy cercanas a las señales del espectro obtenido en la anterior reacción, al calculado, y al reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup>, de la misma forma se observa en la tabla 5 que el desplazamiento de los H es muy cercano a los reportados en previas investigaciones que sintetizaron el mismo compuesto; Patil y colaboradores<sup>13</sup>, Nazzerudin<sup>15</sup>, Kundu<sup>16</sup>, en esta tabla se observa también una columna en donde se tiene el desplazamiento reportado en la literatura (anexo 2 y 3), en el cual tenemos que el desplazamiento del espectro obtenido para este producto al igual que el anterior, también se encuentra dentro del estimado para el tipo de H presentes en la estructura del compuesto obtenido.

En la segunda repetición los productos obtenidos después de 23 horas presentaron diferencias en cuanto a su consistencia y color, en esta repetición se modificó el volumen de jugo de piña utilizado, y los productos obtenidos al término de la reacción presentaron características físicas diferentes. En la tabla 7 se muestran las variaciones en el procedimiento y las características de los productos obtenidos.

Tabla 7. Reacción variando el volumen de jugo de piña sin filtrar añadido

Reacción	Orden de reactivos	Jugo de piña		Tiempo de reacción	Características del producto obtenido	
		Inicial	Adicional		Consistencia	color
1	Benzaldehído, acetoacetato de etilo, urea y jugo de piña.	2 mL	-	23 horas y 22 min	Líquido espeso con presencia de un compuesto casi sólido	Amarillo claro
2	Benzaldehído, acetoacetato de etilo, urea y jugo de piña.	2 mL	-		Líquido más espeso que el producto 1.	Amarillo claro
3	Urea, benzaldehído, acetoacetato de etilo y jugo de piña.	0.6 mL	1 mL	23 horas y 3 min	Compuesto sólido con poca humedad.	Blanquecino
4	Benzaldehído, acetoacetato de etilo, urea y jugo de piña.	2 mL	-	23 horas y 48 min	Compuesto líquido un poco espeso, con partículas sólidas.	Blanquecino

Como se puede apreciar en la tabla 7 las características de los productos se ven influidas tanto por el volumen de jugo de piña utilizado como por el orden en el que se colocaron los reactivos. En esta repetición en las reacciones 1, 2, y 4 se añadió inicialmente 2 mL de jugo de piña sin filtrar a diferencia de las 2 anteriores repeticiones en las que se colocó únicamente 0.6 mL de jugo de piña sin filtrar al inicio de la reacción. La consistencia de los productos 1,2 y 4 obtenidos en esta repetición, fue bastante espesa casi sólida, al igual que en las dos repeticiones anteriores, a diferencia del producto 3 obtenido en esta reacción, el cual presentó una consistencia pastosa, sin embargo, a pesar de las diferencias en cuanto a sus características físicas, en la ilustración 10 se puede apreciar que las cromatoplasmas tomadas durante el monitoreo de la reacción, indican que se trata del mismo compuesto obtenido.

Al tratarse de un mismo producto, se recolectaron los cuatro productos utilizando EtOH para facilitar su manejo, y se trataron como un solo compuesto, posteriormente se recrystalizó con EtOH: agregando 20 mL de EtOH absoluto anhidro ebuliendo y dejando en agitación magnética durante 5 minutos, observándose que el compuesto se solubilizó en este, se procedió a colocar en baño de hielo y se agitó con un agitador de vidrio, sin embargo transcurridos 5 minutos no se observó la formación de cristales, por lo cual se filtró al vacío y el producto obtenido fue un compuesto con consistencia "chiclosa" y color amarillento. Dada la consistencia del compuesto tomar el punto de fusión resultó difícil, y a diferencia de los productos anteriores en esta reacción el punto de fusión se observó en un lapso de 199°C - 205°C, el cual se puede apreciar en la tabla 4 a pesar de presentar una consistencia diferente a la de los productos anteriores, el punto de fusión se encuentra cercano a los

puntos de fusión obtenidos anteriormente, al reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup>, y al reportado en la literatura<sup>15-16</sup>.

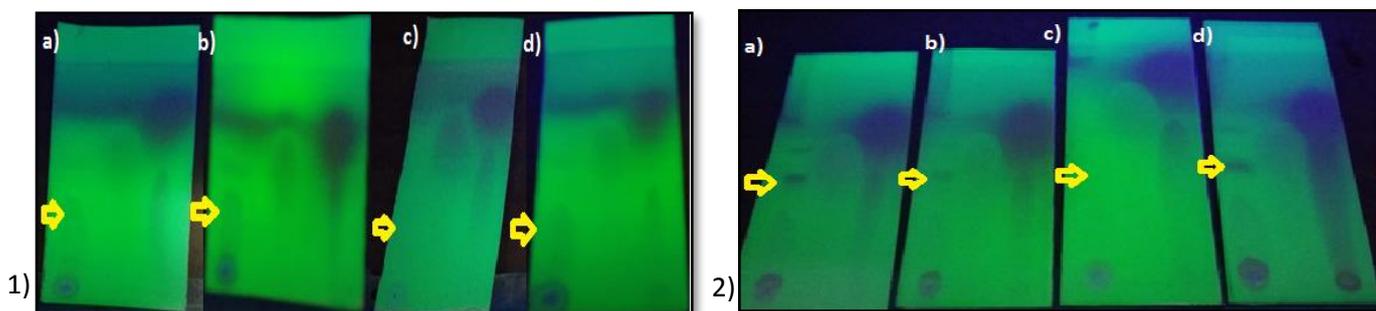


Ilustración 10. Cromatoplasmas de productos obtenidos 1) una hora después de iniciar la reacción y 2) al terminar la reacción: a) producto 1, b) producto 2, c) producto 3, d) producto 4. Puntos de aplicación: productos, acetoacetato de etilo y benzaldehído; mezcla de 8:2 hexano/AcOEt como eluyente. Las flechas indican el producto obtenido en cada reacción.

El rendimiento obtenido para esta repetición fue de 13%, en esta repetición se modificó tanto el volumen de jugo de piña utilizado como el método de aislamiento, en el cual se pudo observar la pérdida de producto. En esta repetición se pudo apreciar que el orden de los reactivos determinó la consistencia del producto obtenido al finalizar la reacción, y que un mayor volumen de jugo de piña no acelera la velocidad de la biocatálisis, esto se puede observar en la ilustración 10, en la que se tienen las cromatoplasmas de las reacciones: a) una hora después de iniciar la reacción y b) al término de la reacción. Se puede observar que aún con la diferencia de tiempo y volumen de jugo de piña añadido, la velocidad de la biocatálisis del jugo de piña en las 4 reacciones es la misma.

En la tercera repetición se modificó tanto el volumen de jugo de piña añadido como la consistencia de este, es decir filtrado o no filtrado.

En las tres primeras cromatoplasmas se observó que las reacciones 1 y 3 que contienen 0.6 mL de jugo de piña tanto filtrado como sin filtrar respectivamente, parecen avanzar más rápido que las reacciones 2 y 4, que contienen 2 mL de jugo de piña tanto filtrado como sin filtrar respectivamente, tal como se aprecia en la ilustración 11, en donde se observa que desde la primer cromatoplasma se comienza a tener la presencia de un producto diferente a los reactivos, y se mantiene así hasta el término de la reacción.

Un dato importante observado durante esta repetición fue que en la sexta cromatoplasma (11-c) la velocidad de las 4 reacciones parece ser la misma, mientras que en las dos cromatoplasmas anteriores: una y dos horas después de iniciar la reacción respectivamente, las reacciones con 0.6 mL de jugo de piña tanto filtrado como sin filtrar, parecieron llevarse

a cabo con mayor velocidad. También es importante mencionar que las características físicas de las cuatro reacciones fueron cambiando conforme avanzó el tiempo de la reacción, tal como se muestra en la tabla 8.

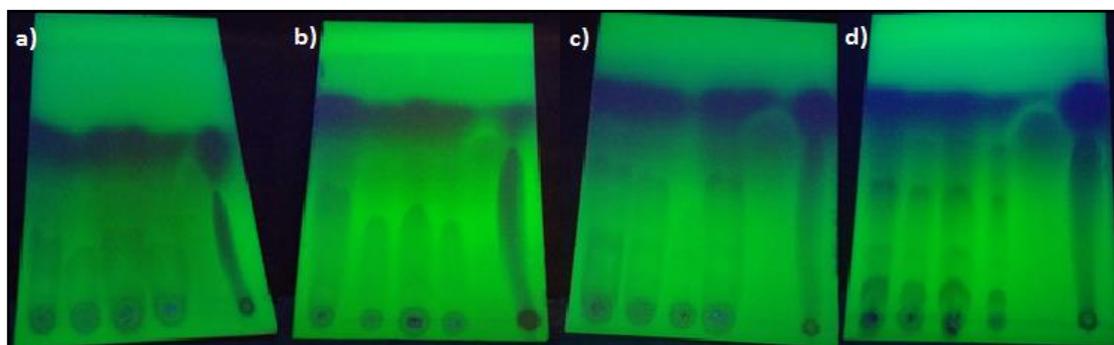


Ilustración 11. Cromatoplasmas de productos obtenidos a) una hora después de iniciar la reacción, b) segunda hora después de iniciar la reacción, c) sexta hora después de iniciar la reacción, y d) al finalizar la reacción. Puntos de aplicación: productos 1, 2, 3 y 4, acetoacetato de etilo, y benzaldehído; mezcla de 8:2 hexano/AcOEt como eluyente.

Tabla 8. Características de los productos durante y al final de la reacción.

Reacción	Jugo de piña		Hora de cromatoplasca		
	Filtrado	Sin filtrar	1 hora	4 horas	24 horas 30 min
1	0.6 mL	-	Amarillo claro	Blanco casi transparente	Blanco
2	2 mL	-	Amarillo	Amarillo blanquecino	Blanco amarillento
3	-	0.6 mL	Amarillo claro	Blanco	Amarillo blanquecino
4	-	2 mL	Amarillo	Amarillo	Amarillo

Con esto se observó que la filtración del jugo de piña influyó tanto en la fácil manipulación del jugo, así como en la coloración del producto obtenido al final de las reacciones, siendo las reacciones 3 y 4 las que presentaron colores más oscuros durante y al final de la reacción, sin embargo en la reacción 2 con jugo de piña filtrado se observó una ligera coloración amarillenta, esto se atribuye al volumen de jugo de piña filtrado utilizado, que fue de 2 mL, el cual es mayor que el volumen utilizado en la reacción 1, que al igual fue jugo de piña filtrado, pero en menor volumen y para el caso de esta reacción la coloración del producto obtenido fue blanca tal como se observa en la ilustración 12.



Ilustración 12. Coloración y consistencia de los productos obtenidos.

La cromatoplaque de la ilustración 11 señala que en las cuatro reacciones se obtuvo el mismo producto, sin embargo, se trataron como dos compuestos individuales, en el primero se unieron los compuestos 1 y 2 en los que se utilizó jugo de piña filtrado, y en el segundo los compuestos 3 y 4, en los que se utilizó jugo de piña sin filtrar.

Se utilizó agua desionizada para facilitar el manejo de los cuatro productos, lo que formó un aglomerado mucho más fácil de manipular en comparación a los productos obtenidos en las repeticiones anteriores. Después de filtrar al vacío durante 30 minutos se obtuvo una pasta blanca, posteriormente se recrystalizó con EtOH, sin embargo, al no observarse la formación de cristales se filtró al vacío, obteniendo un sólido de color blanquecino en los dos compuestos.

Se observó que los sólidos obtenidos en ambos compuestos se encontraron demasiado húmedos, de forma que no se tomó el punto de fusión hasta 24 horas después, cuando ya tenían un aspecto más seco. En la tabla 4 se observan los puntos de fusión obtenidos, que fueron de 207°C para el compuesto 1 que contuvo los productos obtenidos al utilizar jugo de piña filtrado y 209°C para el compuesto 2 que contuvo a los productos obtenidos al utilizar jugo de piña sin filtrar, los cuales son cercanos tanto a los obtenidos en las repeticiones anteriores, al reportado por Patil y colaboradores<sup>13</sup>, como a los reportados en la literatura<sup>15-16</sup>. En esta tabla también se presenta el rendimiento obtenido para ambos compuestos, el cual fue el más bajo de todas las reacciones y repeticiones realizadas, siendo de 1.5% para el compuesto 1 (utilizando jugo de piña filtrado), y de 1.0% para el compuesto 2 (utilizando jugo de piña sin filtrar), se pudo observar que aunque el manejo de los compuestos se facilitó al añadir agua desionizada, el producto final obtenido después del método de aislamiento fue escaso, por esa razón en la siguiente repetición se buscó comparar la diferencia entre la cantidad de producto obtenido de acuerdo al método de aislamiento utilizado.

En la cuarta repetición se obtuvieron dos compuestos con consistencias diferentes; en la primer hora se pudo distinguir que el agitador magnético utilizado en la reacción 1 era demasiado grande y no se estaba alcanzando una agitación adecuada en la reacción, el producto 2 presentó una consistencia más espesa que el producto 1 desde la primer hora de monitoreo, a partir de esa primer cromatoplaque de monitoreo, se cambió el agitador magnético, y se observó que el producto 1 comenzó a tener una consistencia más espesa con un agitador de tamaño más adecuado, sin embargo la consistencia de los productos finales de esta reacción fue diferente, lo cual se atribuye a la agitación magnética y el uso del agitador de tamaño adecuado. En la tabla 9 se pueden observar las características de

cada reacción y como fueron variando conforme aumentó el tiempo de reacción, en ambas reacciones se observó la presencia de un sobrenadante transparente.

Tabla 9. Características de los productos en el transcurso de la reacción.

<i>Reacción</i>	<i>Característica</i>	<i>Hora de cromatoplaça</i>			
		<i>1 hora</i>	<i>2 horas</i>	<i>3 horas</i>	<i>22 horas, 37 min</i>
1	Consistencia	Líquida	Ligeramente espesa	Espesa	Espesa
	Color	Amarillo claro	Blanco	Blanco	Blanco
2	Consistencia	Ligeramente espesa	Espesa	Muy espesa	Muy espesa
	Color	Amarillo blanquecino	Blanco	Blanco	Blanco

Se utilizó EtOH en ambos métodos de aislamiento realizados: el producto obtenido de la reacción 1, se utilizó EtOH para manipular fácilmente el compuesto de consistencia espesa que se obtuvo, posterior a evaporar el EtOH, se filtró al vacío con EtOH y se obtuvo un compuesto sólido y de color blanco, al que se tomó punto de fusión y calculó el rendimiento 75 horas después; el segundo método de aislamiento consistió en recrystallizar el producto de consistencia muy espesa que se obtuvo en la reacción 2, para manipular este compuesto de consistencia muy espesa se utilizaron 2 mL de agua desionizada obteniendo un aglomerado fácil de manipular, después de filtrar al vacío durante 30 minutos, se recrystallizó, sin embargo al no observarse la formación de cristales se filtró al vacío y en este paso se observó que la cantidad de producto obtenido fue pequeña, además se observó húmeda, por lo cual al igual que en el producto 1, se esperaron 75 horas para tomar el punto de fusión y calcular el rendimiento de la reacción. En la tabla 10 se observan los puntos de fusión obtenidos que fueron de 23% para el producto obtenido después de realizar filtración al vacío como método de aislamiento y 4% para el producto obtenido después de recrystallizar como método de aislamiento, se puede apreciar que el rendimiento obtenido en el primer producto de esta repetición fue igual al obtenido en la primera repetición, y que ambos en conjunto con el rendimiento conseguido en el ensayo para obtener las condiciones de reacción que fue de 39.75% fueron los rendimientos más altos obtenidos en todas las reacciones.

Tabla 10. Punto de fusión y rendimientos de todos los productos obtenidos.

<i>Repetición</i>	<i>Características del jugo de piña</i>	<i>Método de aislamiento</i>	<i>Características físicas</i>	<i>Punto de fusión</i>	<i>Rendimiento de la reacción</i>
Ensayo	Sin filtrar	Filtración al vacío	Sólido color blanco	216°C	39.75%
1	Sin filtrar	Filtración al vacío	Sólido color blanco	210°C	23%
2	Sin filtrar	Recristalización	Consistencia chiclosa y amarillenta	210°	13%
3	Filtrado	Recristalización	Sólido color blanco	207°C	1.5 %
	Sin filtrar		Sólido color blanco	209°C	1%
4	Filtrado	Filtración al vacío	Sólido blanco	203°C	23%
	Filtrado	Recristalización	Sólido blanco	210°C	4%

La tabla 10 muestra los rendimientos obtenidos en cada reacción realizada, así como las características del jugo de piña utilizado y el método de aislamiento empleado, se observó que el método de aislamiento es un factor relevante en el rendimiento de la reacción, puesto que, en todas las reacciones llevadas a cabo en este trabajo, al filtrar al vacío hubo menor pérdida de producto que a diferencia de la recristalización, en donde en todas las reacciones que se aislaron por este método tuvieron rendimientos demasiado bajos, también se observó que el rendimiento no está determinado por la consistencia del jugo de piña utilizado, es decir si está filtrado o no, lo único que se observó al empelar jugo de piña filtrado fue una consistencia menos espesa y un poco más manejable en comparación con las otras, los puntos de fusión de todas las reacciones llevadas a cabo fueron cercanos entre sí y con los reportados en la literatura.

## Conclusiones

Se realizó la síntesis y caracterización por P.F, IR, y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona en el ensayo para obtener las condiciones de reacción. El rendimiento obtenido en este fue de 39.75%, que es menor en comparación con el 82% obtenido por Patil y colaboradores, que utilizaron jugo de piña como biocatalizador con el mismo método.

En las repeticiones 1, 2, 3 y 4, se realizó la síntesis de este mismo compuesto, caracterizando en producto de la primera repetición por P.F y  $^1\text{H}$  de RMN, los posteriores productos se caracterizaron únicamente por PF, características físicas y CCF. El rendimiento obtenido para estas repeticiones fue de 23% para la primera (filtración al vacío), 13% para la segunda (recristalización), 1.5% y 1% para la tercera (recristalización), 23% (filtración al vacío) y 4% (recristalización) para la cuarta, con lo cual se decretó que el método de

aislamiento determina el rendimiento obtenido, pues al recrystalizar se observó una gran pérdida de producto obtenido en las repeticiones 2, 3 y 4b, mientras que al filtrar al vacío se observó un rendimiento mayor, como es el caso del ensayo y las repeticiones 1 y 4a, por lo cual se recomienda utilizar filtración al vacío para el aislamiento de este producto.

Se pudo apreciar que el orden de los reactivos determinó la consistencia del producto obtenido al finalizar la reacción, que fue: benzaldehído, acetoacetato de etilo, urea y el jugo de piña, ya que en la reacción en la que se colocó en el orden: urea, benzaldehído, acetoacetato de etilo y el jugo de piña, el producto obtenido tuvo una consistencia pastosa, aunque al realizar la identificación se comprobó tener el mismo compuesto que en todas las reacciones.

Se comprobó que un mayor volumen de jugo de piña no acelera la velocidad de la biocatálisis, ya que al utilizar 0.6 mL (filtrado y sin filtrar) y 2 mL de jugo de piña (filtrado y sin filtrar), la reacción pareció ser más rápida las primeras horas de reacción en las que se añadió los 0.6 mL, que en las que se añadieron 2 mL de jugo de piña en las mismas condiciones, sin embargo posteriormente todas las reacciones se llevaron a cabo con la misma velocidad, por lo que se concluye que la velocidad de la reacción no está determinada por un mayor volumen de jugo de piña. De igual forma se obtuvo que la consistencia del jugo de piña no determina la velocidad ni el rendimiento de la reacción, pues al utilizar jugo de piña filtrado únicamente se tuvo un compuesto más manejable que los demás, pero la cantidad de este y el rendimiento de la reacción, no fueron mayores.

Se pudo observar que el manejo de los compuestos se facilitó al añadir agua desionizada por lo que se sugiere utilizar este tipo de agua al manipular estos productos. También se sugiere utilizar un agitador magnético de tamaño adecuado según el material en el que se lleve a cabo la reacción, pues se observó que la agitación magnética es fundamental para que se pueda llevar a cabo la reacción y para la obtención de un producto de consistencia más sólida y manejable que a comparación del producto obtenido si la agitación magnética no es la adecuada, el cual tiene una consistencia pastosa.

Se utilizó  $\text{CHCl}_3$  como disolvente para la caracterización de los productos por IR, y RMN, debido a que en este se observó una mayor solubilidad del producto al realizar las pruebas de solubilidad.

Se recomienda utilizar reactivos puros al realizar esta reacción, pues los reactivos utilizados en el presente trabajo, no fueron puros, teniendo que el benzaldehído utilizado contenía ácido benzoico, a lo cual también se atribuyen los bajos rendimientos obtenidos.

Con estos resultados se elaboró un método experimental para llevar a cabo la síntesis de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona, con las condiciones más favorables de acuerdo a lo observado en este trabajo. El método experimental elaborado se encuentra en el anexo 5.

### Referencias bibliográficas

1. Patil M, Ubale P, Karhale S, & Helavi V. Lemon Juice: An Environmentally Benign Catalyst for Synthesis of Benzothiazoles and Benzoxazole Derivatives in Aqueous Medium. *Der Chemica Sinica*. 2017; 8(1):198-205.
2. Mohammed A. Lemon Juice catalyzed Ultrasound assisted synthesis of Schiff's base: A Total Green approach. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci*. 2015; 4(10): 79-85.
3. Schmermund L, Jurkaš V, Özgen F, D. Barone G, Büchschütz H, Winkler C, Schmidt S, Kourist R, & Kroutil W. *ACS Catalysis*. 2019; 9 (5), 4115-4144. DOI: 10.1021/acscatal.9b00656
4. Sheldon, R & Pereira, P. Biocatalysis engineering: the big picture. *Chem. Soc. Rev.*2017; 46, 2678-2691. DOI: 10.1039/c6cs00854b.
5. Poppe L, & Vértessy B. The Fourth Wave of Biocatalysis Emerges- The 13th International Symposium on Biocatalysis and Biotransformations. *ChemBiochem: a European journal of chemical biology*. 2018; 19(4), 284–287. DOI: 10.1002/cbic.201700687
6. Demmel G, Bordon D, Vázquez A, Decarlina M, Ruiz G, Cantero J, Rossi L, & Aimar M. Optimisation, scope and advantages of the synthesis of chiral phenylethanols using whole seeds of *Bauhinia variegata* L. (Fabaceae) as a new and stereoselective bio-reducer of carbonyl compounds. *Biocatalysis and Biotransformation*. 2020; 1-15. DOI: 10.1080/10242422.2020.1789115
7. Decarlina M, Aimar M, Vázquez A, Vero S, Rossi L, & Yang P. Fungi isolated from food samples for an efficient stereoselective production of phenylethanols. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2017; 12, 275–285. DOI: 10.1016/j.bcab.2017.10.014
8. Chanysheva A, Vorobyova T, & Zorin V. Relative reactivity of substituted acetophenones in enantioselective biocatalytic reduction catalyzed by plant cells of *Daucus carota* and *Petroselinum crispum*. *Tetrahedron*. 2019; 75, 1-6. DOI: 10.1016/j.tet.2019.130494

9. Solís A, Martínez R, Cervantes F, Pérez H, Manjarrez N, & Solís M. Reduction of substituted benzaldehydes, acetophenone and 2-acetylpyridine using bean seeds as crude reductase enzymes. *Biocatalysis and Biotransformation*. 2019; 37(2), 152-157. DOI: 10.1080/10242422.2018.1510492
10. Yilmaz D, Şahin E, & Dertli E. Highly Enantioselective Production of Chiral Secondary Alcohols Using *Lactobacillus paracasei* BD101 as a New Whole Cell Biocatalyst and Evaluation of Their Antimicrobial Effects. *Chem. Biodiversity*. 2017; 14, 1-8. DOI: 10.1002/cbdv.201700269
11. Suman, Anjani, Suprita, Sheetal, Susheel G, & Rajvir S. Green and Environmentally Benign Organic Synthesis by Using Fruit Juice as Biocatalyst: A Review. *IRJPAC*. 2018; 16(1): 1-15. DOI: 10.9734/IRJPAC/2018/40536
12. Rammohan P. Fruit Juice: A Natural, Green and Biocatalyst System in Organic Synthesis. *OJOC*. 2013; 1(4):47-56. DOI: 10.12966/ojoc.10.02.2013
13. Patil S, Jadhav S, & Mane S. Pineapple Juice as a Natural Catalyst: An Excellent Catalyst for Biginelli Reaction. *IJOC*. 2011; 1, 125-131. DOI: 10.4236/ijoc.2011.13019
14. Pramanik P, & Hussain A. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. *RJPBCS*. 2014; 5(5): 444-449.
15. Nazerudin G, & Shaikh Y. Tamarind juice catalyzed one pot synthesis of dihydropyrimidinone and thione under ultrasound irradiation at ambient conditions: A green approach. *Der Pharmacia Sinica*. 2014; 5(6):64-68.
16. Kundu S, Majee A, & Hajra. Environmentally benign aqueous zinc tetrafluoroborate-catalyzed one-pot Biginelli condensation at room temperature. *Indian Journal of Chemistry*. 2019; 48, 408-412.
17. Bennamane M, Razi S, Zeror S, & Aribi-Zouioueche L. Preparation of chiral phenylethanols using various vegetables grown in Algeria. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2018; 14, 52–56. DOI: 10.1016/j.bcab.2018.02.003
18. Bordon D, Villalba L, Aimar M, Cantero, J, Vázquez A, Formica S, Krapacher C, & Rossi L. Weeds as biocatalysts in the stereoselective synthesis of chiral phenylethanols used as key intermediates for pharmaceuticals. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2015; 4, 4493–499. DOI: 10.1016/j.bcab.2015.08.001
19. Sanchez L. Síntesis de heterocilos mediante reacciones multicomponente, empleando heteropolícompuestos como catalizadores. *Inv. Jov*. 2014; 1, 17-23.

20. Danalache F, Mata P, D. Alves V, Moldão M. Chapter 10 Enzyme-Assisted Extraction of Fruit Juices. En Fruit Juices, Chennai: Academic Press, Elsevier. 2018; pp. 183-200. DOI: 10.1016/b978-0-12-802230-6.00010-2
21. Fazaeli R, Tangestaninejad S, Aliyan H, & Moghadam M. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones using facile and reusable polyoxometalate catalysts for the Biginelli reaction. *Applied Catalysis A: General*. 2006; 309, 44-51. DOI:10.1016/j.apcata.2006.04.043
22. Gharib A, Jahangirm, Roshani M, Scheeren J, Moghadaszadeh S, & Rezaee A. Catalytic Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under Green Conditions and by Keggin type Heteropolyacid catalyst  $H_7[PMo_8V_4O_{40}]$ . *GUJSci*. 2012; 25(4): 823-833.
23. Romanelli G, Sathicq A, Autino J, Baronetti G, & Thomas H. Solvent-Free Approach to 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H) (thio)ones: Biginelli Reaction Catalyzed by a Wells–Dawson Reusable Heteropolyacid. *Synthetic Communications*. 2007; 37: 3907–3916. DOI: 10.1080/00397910701572332
24. Watson, D. (2012). *Infrared spectrophotometry*. En Pharmaceutical Analysis. A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists (p. 123): Elsevier.
25. Laurella, S. (2017). *El espectro  $^1H$  RMN*. En Resonancia Magnética Nuclear (p.56): Universidad Nacional de Plata.
26. Lambert, J., & Mazzola, E. (2014). *The Chemical Shift*. En Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods (p. 70): Pearson Education.
27. Simpson, J. (2008).  *$^1H$  and  $^{13}C$  Chemical Shifts*. En Organic Structure Determination Using 2-D NMR Spectroscopy (p. 92): Elsevier.

## Anexos

### Anexo 1. Características de equipos, reactivos y disolventes utilizados:

- **Características de reactivos y disolventes**

- Acetoacetato de etilo: Merck -Schuchardt, 98%, densidad (d 20°/4°) 1.028-1.030.
- Benzaldehído. Reactivo J. T. Baker': 99%. Visualmente se observa la presencia de ácido benzoico.
- Urea: sin datos del reactivo.
- EtOH absoluto anhidro: J. T. Baker': 99.90%.

- **Rotavapor utilizado.**
  - Modelo: Rotavapor Digital D402-2
  - Condiciones utilizadas: 40°C a 44 rpm.
- **Equipos utilizados, así como disolventes utilizados.**
  - IR: CHCl<sub>3</sub>
  - RMN: Mestre LAB, CDCl<sub>3</sub>

## Anexo 2. Tabla de IR

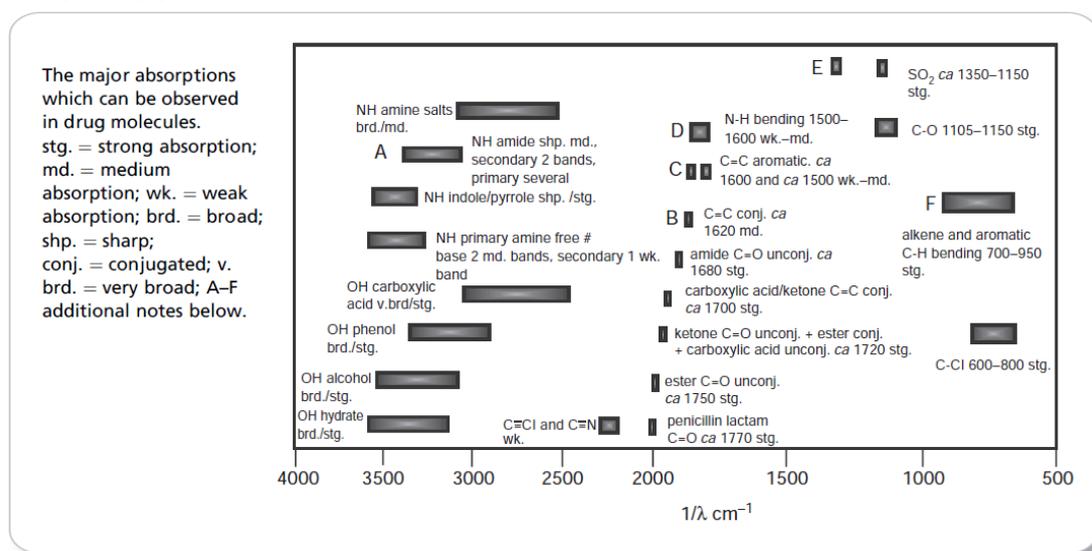


Ilustración 13. Tomado de Infrared spectrophotometry. En *Pharmaceutical Analysis. A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists* (p. 123), por Watson, D, 2012. Elsevier.

## Anexo 3. Tablas de RMN de <sup>1</sup>H.

**Table 4.3** <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C chemical shifts in and near heteroatom-containing functional groups.

Group name	Structure	<sup>1</sup> H shift (ppm)	<sup>13</sup> C shift (ppm)
Hydroxyl	R—OH	0.5–3.0	–
Methoxy	R—OCH <sub>3</sub>	3.2–3.3	55–61
Primary ether	R <sub>1</sub> —O—CH <sub>2</sub> —R <sub>2</sub>	3.3–3.4	72–75
Secondary ether	R <sub>1</sub> —O—CH—R <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	3.5–3.6	66–73
Tertiary ether	R <sub>1</sub> —O—C—R <sub>2</sub> R <sub>3</sub> R <sub>4</sub>	–	71–75
Aldehyde	HC=O	9–10	191–206
Ketone	R <sub>1</sub> —(C=O)—R <sub>2</sub>	–	192–215
Carboxylic acid	R <sub>1</sub> —CO <sub>2</sub> H	11–12	177–185
Ester	R <sub>1</sub> —CO <sub>2</sub> —R <sub>2</sub>	–	165–179
Primary amino	R—NH <sub>2</sub>	0.5–2.0	–
Secondary amino	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> —NH	1.8–4.0	–
Primary amide	R <sub>1</sub> —(C=O)—NH <sub>2</sub>	5–7	168–177
Secondary amide	R <sub>1</sub> —(C=O)—NH—R <sub>2</sub>	6–8.5	161–177
Tertiary amide	R <sub>1</sub> —(C=O)—N—R <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	–	169–173

Ilustración 14. Rangos generales de desplazamiento químico de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para grupos funcionales. Tomado de <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Chemical Shifts. En *Organic Structure Determination Using 2-D NMR Spectroscopy*. (p. 92), por Simpson, H, 2008. Elsevier.

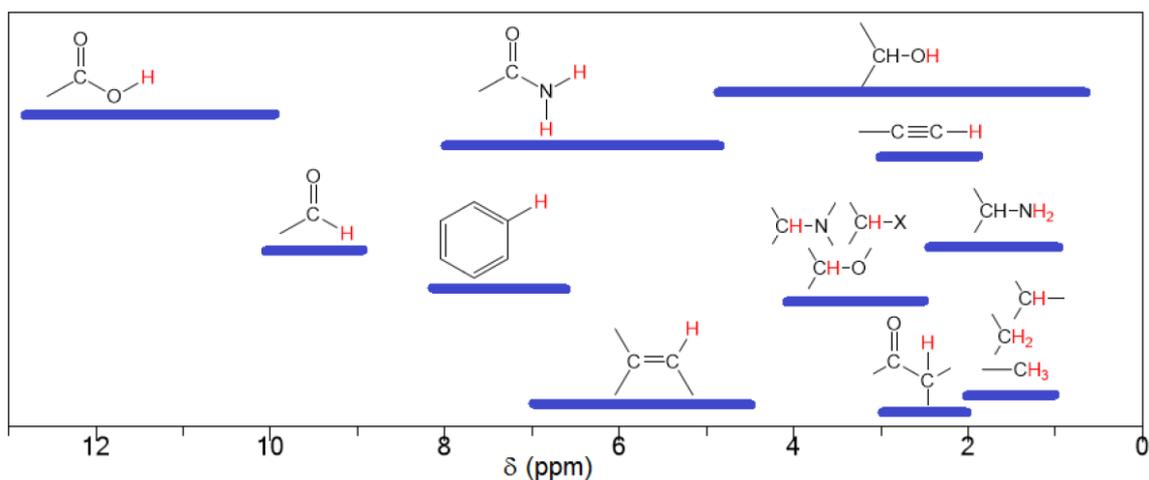


Ilustración 15. Rangos generales de desplazamiento químico de  $^1\text{H}$  para grupos funcionales. Tomado de El espectro  $^1\text{H}$  RMN. En Resonancia Magnética Nuclear (p. 56), por Laurella, S, 2017. Universidad Nacional de la Plata.

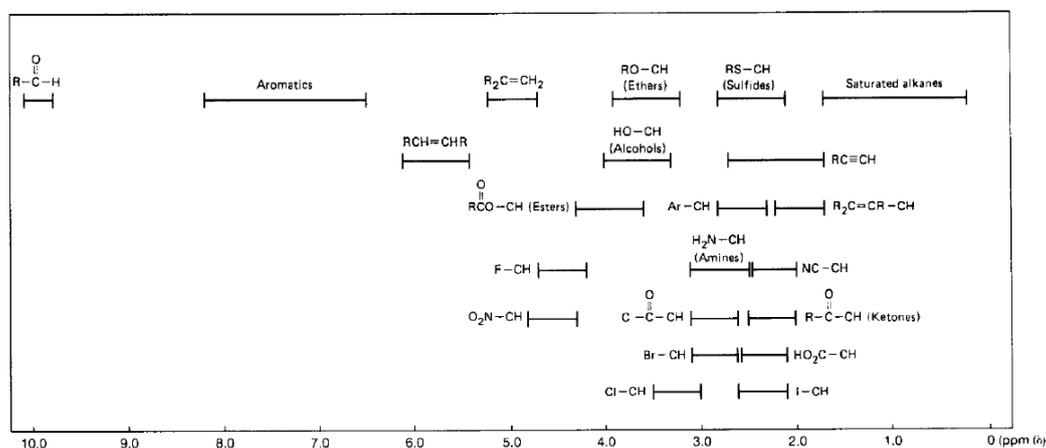


Ilustración 16. Rangos generales de desplazamiento químico de  $^1\text{H}$  para grupos funcionales. Tomado de The Chemical Shift. En Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods. (p. 70), por Lambet, J., & Mazzola, E., 2014. Pearson Education.

#### Anexo 4. Tablas de RMN de $^{13}\text{C}$ .

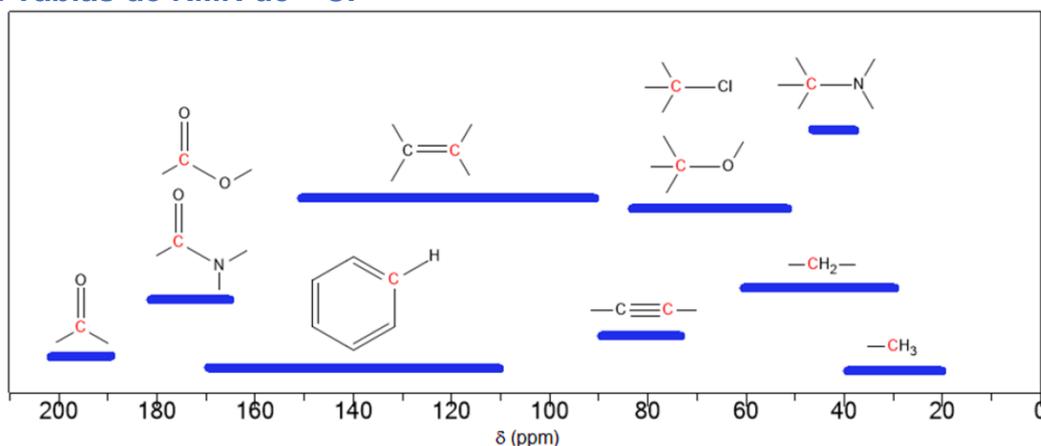


Ilustración 17. Rangos generales de desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  para grupos funcionales. Tomado de El espectro  $^{13}\text{C}$  RMN. En Resonancia Magnética Nuclear (p. 97), por Laurella, S, 2017. Universidad Nacional de la Plata.

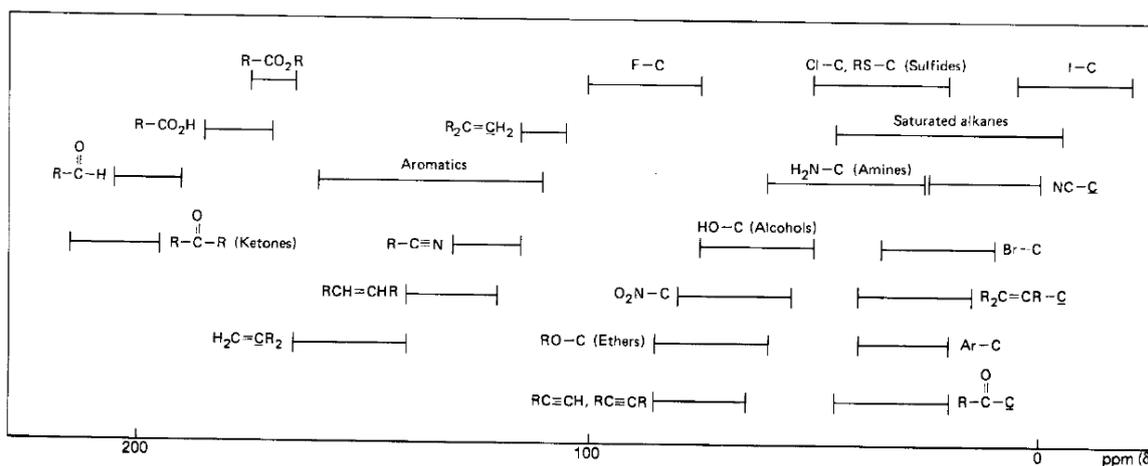


Ilustración 18. Rangos generales de desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  para grupos funcionales. Tomado de Carbon Chemical Shifts and Structure. En Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods. (p. 81), por Lambert, J., & Mazzola, E., 2004. Pearson Education.

## Anexo 5.

### Modelo Experimental

**Título:** Obtención de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona con jugo de piña como biocatalizador

#### Objetivos

- **General**

Obtener la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona utilizando jugo de piña como biocatalizador.

- **Específicos**

Utilizar jugo de piña como biocatalizador ácido.

Obtener la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona con un buen rendimiento.

#### Antecedentes

Las biotransformaciones representan una herramienta valiosa para la síntesis de compuestos químicos<sup>1</sup>, en una biotransformación, un sustrato específico es transformado en otro producto por un biocatalizador<sup>2</sup>, las características más importantes de los biocatalizadores son su bajo costo, alta eficiencia, quimio y regio selectividad<sup>3,4</sup>, biocompatibilidad, biodegradables, no peligrosos y no tóxicos<sup>1</sup>.

La biocatálisis utiliza biocatalizadores en nuevos procesos de fabricación en la industria farmacéutica, polimérica, maderera, de papel, y textil entre otras; empleando enzimas y sistemas de células enteras con la finalidad de sintetizar compuestos químicos<sup>2</sup>.

Los sistemas biocatalíticos ofrecen procesos más benignos para el medio ambiente que las rutas convencionales, debido a que utilizan agua como disolvente, y generalmente se llevan a cabo a temperatura ambiente lo cual implica operaciones de eficiencia energética<sup>5</sup>, síntesis más cortas, selectividades más altas, y generación de menos residuos tóxicos<sup>1</sup>. El uso de catalizadores naturales, disolventes benignos y las condiciones generalmente suaves y amables con el medio ambiente, han convertido a la biocatálisis en una herramienta verde y reconocida por la química orgánica sintética en los últimos 20 años<sup>6</sup>.

En la actualidad existen varios reportes que informan la posibilidad de utilizar microorganismos, frutas y vegetales o partes de estos: raíz, semillas, tubérculos y extractos como biocatalizadores, obteniendo una excelente enantioselectividad y un alto rendimiento<sup>3,4,5,7,8,9,10,11,12</sup>.

### **Jugo de fruta como biocatalizador**

En las últimas décadas, la investigación orgánica se ha centrado principalmente en desarrollar procesos más ecológicos que implican el uso de medios de reacción alternativos que permitan reemplazar el uso de catalizadores costosos y tóxicos, y de disolventes volátiles y peligrosos<sup>10, 13,14</sup>. En la actualidad se han llevado a cabo muchas transformaciones orgánicas utilizando agua como disolvente debido a su bajo costo, no ser tóxica, económica y benigna con el medio ambiente<sup>10,15</sup>, del mismo modo se han utilizado una gran variedad de diferentes extractos acuosos de zumo o jugo de frutas<sup>10</sup>.

El jugo de fruta se obtiene por la extracción (prensado o difusión) del contenido celular de la fruta<sup>16</sup>. Este juega un papel importante como biocatalizador en muchas reacciones químicas<sup>9</sup>, el interés en su uso ha crecido debido a su carácter ambientalmente benigno, no peligroso, alta accesibilidad, bajo costo, y las condiciones suaves a las que se pueden llevar a cabo diversas reacciones orgánicas catalizadas por estos, es decir, el jugo de frutas como biocatalizador sigue todos los parámetros de la química verde<sup>9,10,14</sup>.

### **Dihidropirimidinonas**

Las dihidropirimidinonas (DHPM's) son heterociclos que contiene N, y que son de interés biológico debido a sus propiedades físicas y químicas<sup>12,17</sup>, presentan una amplia gama de actividades biológicas importantes, entre sus derivados destacan las 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas también conocidas como compuestos de Biginelli, estos compuestos presentan actividades terapéuticas y farmacológicas como agentes antifúngicos, antihelmínticos, antitopoisómeros, antivirales, antibacterianos, antiinflamatorias, antitumorales<sup>12,17,18,19,20,21</sup>, agentes bloqueadores de los canales de calcio, antihipertensivos<sup>11,15,18,19,20,21</sup>, antagonistas de neuropéptidos Y (NPY)<sup>15,18,20</sup>, antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos<sup>15,20</sup> y más recientemente se han aislado varios alcaloides marinos bioactivos con el núcleo de dihidropirimidin-5-carboxilato; los alcaloides A y B de batzelladina de la esponja *Batzella sp.*, que inhiben la unión de la glicoproteína gp-120 del VIH al receptor CD4 humano<sup>15,21</sup>.

La reacción de Biginelli, condensación de Biginelli, o síntesis de dihidropirimidinas de Biginelli consiste en la condensación de un aldehído, un  $\beta$ -cetoéster; y urea en presencia de un catalizador ácido<sup>10,11,12,15,19,20,21</sup>. Fue en 1893 en la Universidad de Florencia, cuando el químico Italiano Pietro Biginelli reportó por primera vez sobre la reacción de ciclocondensación de acetoacetato de etilo, benzaldehído y urea, catalizada por ácido. La mezcla de reacción de tres componentes en EtOH, fue calentada simplemente con una cantidad catalítica de HCl a temperatura de reflujo y el producto obtenido se precipitó al enfriarse la mezcla de reacción, este fue identificado como 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona<sup>11,19</sup>.

Las DHPM's tienen una amplia gama de actividades biológicas, por lo cual existe un gran interés en la obtención de estas, sin embargo la reacción de Biginelli presenta una serie de inconvenientes, entre estos, los tiempos de reacción largos, los bajos rendimientos de reacción obtenidos, temperaturas de reacción elevadas, condiciones de reacción estrictas<sup>11,12,15,20,21</sup>, uso de metales de transición tóxicos y peligrosos, catalizadores costosos y dañinos para el medio ambiente<sup>11,12</sup> como el  $\text{BF}_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ <sup>12,19</sup>,  $\text{BiCl}_3$ <sup>12</sup>,  $\text{LaCl}_3$ <sup>12,19</sup>,  $\text{LiClO}_4$ <sup>12,21</sup>,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ <sup>12,19</sup>,  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ <sup>11</sup>,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ <sup>19</sup>,  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ , DDQ,  $\text{InBr}_3$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{Y}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ <sup>11</sup>,  $\text{RuCl}_3$ , triflimidas metálicas  $\text{Ni}(\text{NTF}_2)_2$ , p-TSA, catalizador casi neutro  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$ ,  $\text{SiO}_2\text{-Cl}$ , KSF (montmorillonita), zeolitas como HZSM-5, HY, MCM-41<sup>11,19</sup>, disolventes volátiles, nocivos y poco amables con el medio ambiente<sup>11</sup> como EtOH,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y THF<sup>12</sup>, y el uso de irradiación de microondas e irradiación ultrasónica, lo cual resulta agresivo para el medio ambiente<sup>12, 19</sup>.

Debido al gran interés en la obtención de DHPM's, se han reportado una serie de modificaciones y adaptaciones a la reacción de Biginelli con diferentes catalizadores y disolventes, buscando facilitar las condiciones de reacción y el rendimiento de estas.

### **Jugo de piña como biocatalizador en la condensación de Biginelli**

El uso de jugo de frutas como biocatalizador representa una herramienta verde para la obtención de DHPM's, particularmente el uso de jugo de piña es una opción atractiva para la síntesis orgánica de estos compuestos. El empleo de jugos de frutas en procesos de síntesis resulta benéfico, puesto que estos son biodegradables y amables con el medio ambiente<sup>9</sup>, además de ser más económicos en comparación con los catalizadores empleados de forma convencional en la reacción de Biginelli<sup>11,12</sup>.

El extracto de piña es ácido con un pH de 3.7, y su porcentaje de acidez es del 53.5%, por lo tanto, se ha utilizado como catalizador ácido en reacciones orgánicas, como la catálisis ácida de la ciclocondensación<sup>11</sup>. El jugo de piña ha demostrado ser un excelente catalizador natural para la reacción de Biginelli utilizando la secuencia de reacción con tres componentes en cantidades equimolares en presencia del jugo de piña<sup>10,11</sup>.

Patil y colaboradores sintetizaron una serie de derivados de dihidropirimidinonas en presencia de jugo de piña como un catalizador natural en rendimientos de buenos a excelentes<sup>11</sup>. En su trabajo se presenta una serie de 22 DHPM's obtenidas a partir de la biocatálisis con jugo de piña, mostrando la diferencia en los reactivos utilizados, el tiempo de reacción, la temperatura y el rendimiento de reacción, así como el punto de fusión encontrado y la comparación de este con los ya reportados para algunos de sus compuestos obtenidos, el rendimiento de reacción de sus productos obtenidos fue desde 60% hasta un 93%<sup>11</sup>.

### Reacción y estequiometría

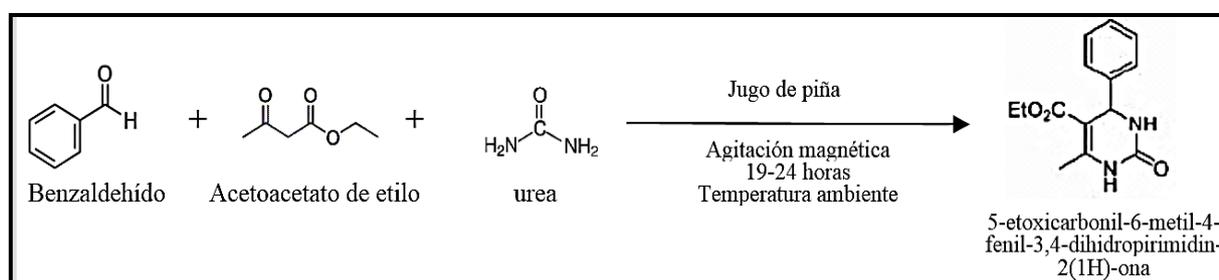


Ilustración 19. Síntesis de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona

Tabla 11. Cantidades sometidas a la reacción de Biginelli catalizada con jugo de piña filtrado

<i>mmol</i>	<i>Benzaldehído (mL)</i>	<i>Acetoacetato de etilo (mL)</i>	<i>Urea (g)</i>	<i>Jugo de piña (mL)</i>
3.846 mmol	0.4	0.5	0.231	0.6

## Parte experimental:

Material	Reactivos	Equipos
1 piña fresca Cuchillo Viales Algodón Espátula Papel pH Pinzas de punta fina Agitador magnético Espátula Pipetas de 1 mL Matraz Kitasato Embudo de Büchner Papel filtro Tijeras Agitador de vidrio Cromatoplasmas en capa fina Vasos de precipitado	Acetoacetato de etilo Benzaldehído Urea EtOH Acetato de etilo Hexano CHCl <sub>3</sub> Agua destilada (opcional)	Extractor de jugo Balanza Parrilla de agitación magnética Rotavapor Aparato de Fisher-Johns Equipo de RMN Equipo de IR.

## Procedimiento:

- **Preparación del jugo de piña**

Remover la parte de la corona y el tallo de una piña fresca, eliminar la piel con un cuchillo, y cortar en trozos pequeños que deberán ser triturados en un exprimidor para obtener el jugo de piña.

Tomar el pH del jugo obtenido, y filtrar con algodón el jugo para remover los componentes sólidos que den una consistencia espesa.

- **Síntesis de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona**

Colocar cantidades equimolares (3.846 mmol) de los reactivos benzaldehído, acetoacetato de etilo y urea en presencia de 0.6 mL de jugo de piña filtrado, con agitación magnética dejar a temperatura ambiente durante 20-24 horas.

Monitorear la reacción por CCF utilizando una mezcla de 8:2 hexano/AcOEt como eluyente. Agregar EtOH\* para facilitar la manipulación de los productos obtenidos y posteriormente evaporar el EtOH en un rotavapor, filtrar al vacío con EtOH y obtener el punto de fusión,

calcular el rendimiento de la reacción y comparar con el punto de fusión y rendimiento reportados en la literatura.

- **Caracterización de la 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona.**

Obtener los espectros de IR,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de RMN del producto obtenido con  $\text{CHCl}_3$  como disolvente; y comparar con los espectros reportados en la literatura.

\* Se puede utilizar también agua destilada para facilitar la manipulación del producto obtenido.

### **Cuestionario:**

¿Qué es la biocatálisis?

¿Qué es un biocatalizador?

¿Por qué es benéfico utilizar jugo de fruta como biocatalizador?

¿Qué son los compuestos de Biginelli y qué actividades biológicas tienen?

¿En qué consiste la reacción de Biginelli? Escríbela

## Diagrama de flujo

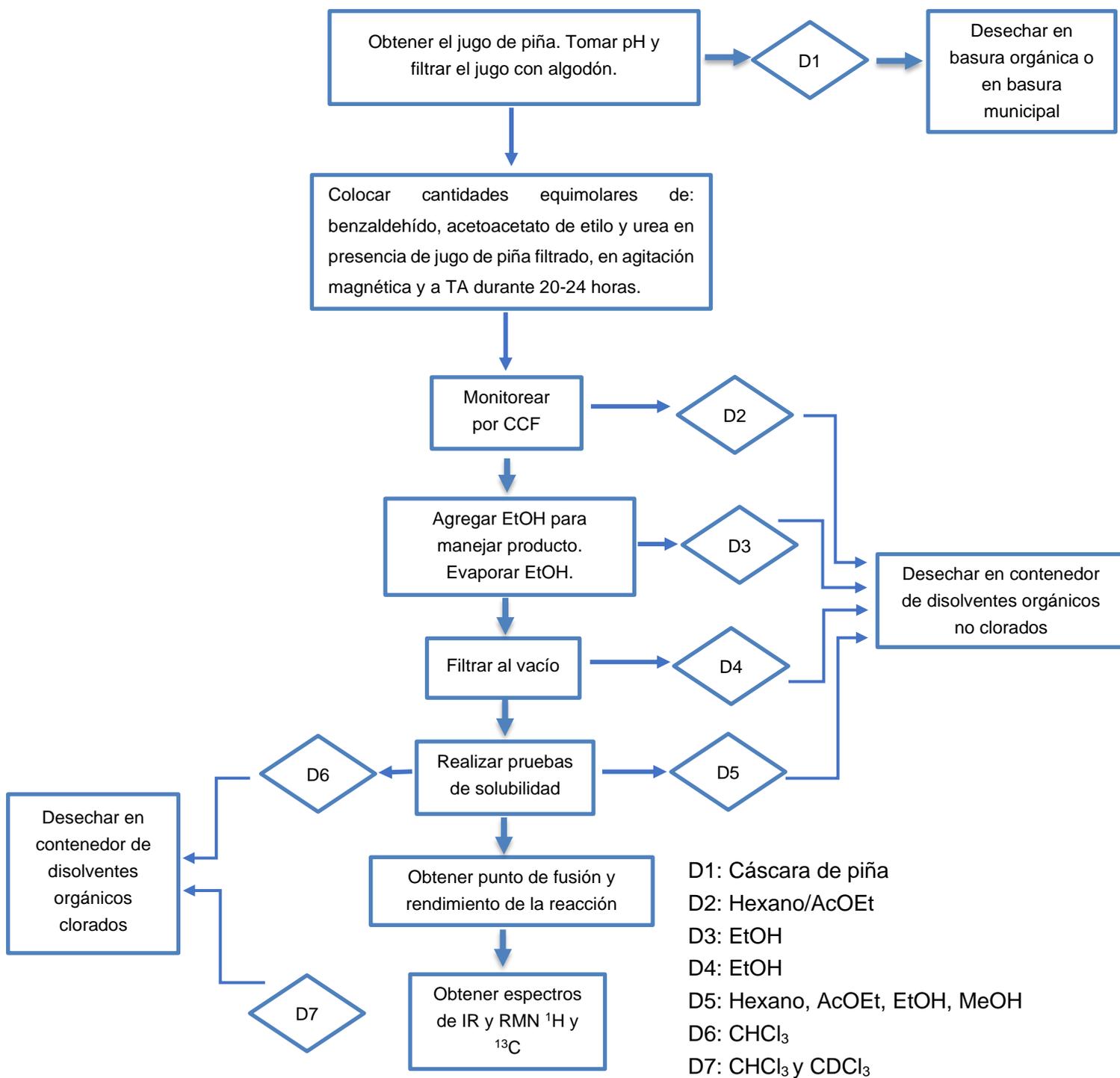


Ilustración 2. Diagrama de flujo que incluye disposición de residuos.

## Referencias bibliográficas

1. Sheldon, R & Pereira, P. Biocatalysis engineering: the big picture. *Chem. Soc. Rev.* 2017; 46, 2678-2691. DOI: 10.1039/c6cs00854b.
2. Poppe L, & Vértessy B. The Fourth Wave of Biocatalysis Emerges- The 13th International Symposium on Biocatalysis and Biotransformations. *Chembiochem: a European journal of chemical biology.* 2018; 19(4), 284–287. DOI: 10.1002/cbic.201700687
3. Solís A, Martínez R, Cervantes F, Pérez H, Manjarrez N, & Solís M. Reduction of substituted benzaldehydes, acetophenone and 2-acetylpyridine using bean seeds as crude reductase enzymes. *Biocatalysis and Biotransformation.* 2019; 37(2), 152-157. DOI: 10.1080/10242422.2018.1510492
4. Yilmaz D, Şahin E, & Dertli E. Highly Enantioselective Production of Chiral Secondary Alcohols Using *Lactobacillus paracasei* BD101 as a New Whole Cell Biocatalyst and Evaluation of Their Antimicrobial Effects. *Chem. Biodiversity.* 2017; 14, 1-8. DOI: 10.1002/cbdv.201700269
5. Demmel G, Bordon D, Vázquez A, Decarlini M, Ruiz G, Cantero J, Rossi L, & Aimar M. Optimisation, scope and advantages of the synthesis of chiral phenylethanols using whole seeds of *Bauhinia variegata* L. (Fabaceae) as a new and stereoselective bio-reducer of carbonyl compounds. *Biocatalysis and Biotransformation.* 2020; 1-15. DOI: 10.1080/10242422.2020.1789115
6. Schmermund L, Jurkaš V, Özgen F, D. Barone G, Büchschütz H, Winkler C, Schmidt S, Kourist R, & Kroutil W. *ACS Catalysis.* 2019; 9 (5), 4115-4144. DOI: 10.1021/acscatal.9b00656
7. Decarlini M, Aimar M, Vázquez A, Vero S, Rossi L, & Yang P. Fungi isolated from food samples for an efficient stereoselective production of phenylethanols. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology.* 2017; 12, 275–285. DOI: 10.1016/j.bcab.2017.10.014
8. Chanysheva A, Vorobyova T, & Zorin V. Relative reactivity of substituted acetophenones in enantioselective biocatalytic reduction catalyzed by plant cells of *Daucus carota* and *Petroselinum crispum*. *Tetrahedron.* 2019; 75, 1-6. DOI: 10.1016/j.tet.2019.130494
9. Suman, Anjani, Suprita, Sheetal, Susheel G, & Rajvir S. Green and Environmentally Benign Organic Synthesis by Using Fruit Juice as Biocatalyst: A Review. *IRJPAC.* 2018; 16(1): 1-15. DOI: 10.9734/IRJPAC/2018/40536
10. Rammohan P. Fruit Juice: A Natural, Green and Biocatalyst System in Organic Synthesis. *OJOC.* 2013; 1(4):47-56. DOI: 10.12966/ojoc.10.02.2013

11. Patil S, Jadhav S, & Mane S. Pineapple Juice as a Natural Catalyst: An Excellent Catalyst for Biginelli Reaction. *IJOC*. 2011; 1, 125-131. DOI: 10.4236/ijoc.2011.13019
12. Pramanik P, & Hussain A. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. *RJPBCS*. 2014; 5(5): 444-449.
13. Patil M, Ubale P, Karhale S, & Helavi V. Lemon Juice: An Environmentally Benign Catalyst for Synthesis of Benzothiazoles and Benzoxazole Derivatives in Aqueous Medium. *Der Chemica Sinica*. 2017; 8(1):198-205.
14. Mohammed A. Lemon Juice catalyzed Ultrasound assisted synthesis of Schiff's base: A Total Green approach. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci*. 2015; 4(10): 79-85.
15. Kundu S, Majee A, & Hajra. Environmentally benign aqueous zinc tetrafluoroborate-catalyzed one-pot Biginelli condensation at room temperature. *Indian Journal of Chemistry*. 2019; 48, 408-412.
16. Danalache F, Mata P, D. Alves V, Moldão M. Chapter 10 Enzyme-Assisted Extraction of Fruit Juices. En Fruit Juices, Chennai: Academic Press, Elsevier. 2018; pp. 183-200. DOI: 10.1016/b978-0-12-802230-6.00010-2
17. Nazerudin G, & Shaikh Y. Tamarind juice catalyzed one pot synthesis of dihydropyrimidinone and thione under ultrasound irradiation at ambient conditions: A green approach. *Der Pharmacia Sinica*. 2014; 5(6):64-68.
18. Sanchez L. Síntesis de heterocilos mediante reacciones multicomponente, empleando heteropolícompuestos como catalizadores. *Inv. Jov*. 2014; 1, 17-23.
19. Fazaeli R, Tangestaninejad S, Aliyan H, & Moghadam M. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones using facile and reusable polyoxometalate catalysts for the Biginelli reaction. *Applied Catalysis A: General*. 2006; 309, 44-51. DOI:10.1016/j.apcata.2006.04.043
20. Gharib A, Jahangirm, Roshani M, Scheeren J, Moghadaszadeh S, & Rezaee A. Catalytic Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(IH)-ones under Green Conditions and by Keggin type Heteropolyacid catalyst  $H_7[PMO_8V_4O_{40}]$ . *GUJSci*. 2012; 25(4): 823-833.
21. Romanelli G, Sathicq A, Autino J, Baronetti G, & Thomas H. Solvent-Free Approach to 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H) (thio)ones: Biginelli Reaction Catalyzed by a Wells–Dawson Reusable Heteropolyacid. *Synthetic Communications*. 2007; 37: 3907–3916. DOI: 10.1080/00397910701572332

Vo. Bo. del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académico

  
**LILIANA HERNANDEZ VAZQUEZ 27790**  
Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

**FIRMAS**

  
**HECTOR MANUEL LUNA CONTLA 6252**  
Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico