



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE COPOLIMEROS CON TERMO-RESPUESTA”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

QUÍMICO

PRESENTA:

MIGUEL ÁNGEL GUERRERO GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. JAIME FLORES ESTRADA

COASESOR:

PhD. MIRIAM VERÓNICA FLORES MERINO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

AÑO 2019

Índice

Índice de figuras	v
Glosario de términos	vii
Objetivos	1
Resumen	2
Capítulo 1: Antecedentes	3
1.1 Polímeros	3
1.2 Tipos de polímeros	4
1.2.1 Homopolímeros.....	4
1.2.3 Copolímeros	4
1.3 Polímeros hidrófilos.....	4
1.4 Polietilenglicol (PEG)	5
1.5 Polímeros biodegradables	6
1.6 Polímeros degradables por hidrólisis	6
1.6.1 Poli ésteres y poli (α -ésteres)	7
1.6.2 Polilactidas.....	8
1.6.3 Policaprolactona	8
1.7 Polimerización por apertura de anillo	9
1.8 Polímeros inteligentes	9
1.8.1 Polímeros con termo-respuesta	9
1.8.2 Polímeros con respuesta al pH	12
1.9 Acarreadores de fármacos.....	13
1.9.1 Acarreadores inteligentes de fármacos.....	14

1.9.2 Polímeros como acarreadores de fármacos	15
1.10 Ácido barbitúrico	16
1.11 Reacción de Knoevenagel	19
1.12 Reacción de Hantzsch	20
1.13 Microondas.....	22
1.13.1 Microondas vs calentamiento convencional.....	24
Capítulo 2: Parte experimental	25
2.1 Instrumentación y Análisis	25
2.1.1 Espectroscopia de FT-IR	25
2.1.2 Espectrometría de masas	26
2.1.3 Reacciones con Microondas.....	26
2.2 Materiales y reactivos	26
2.2.1 Disolventes y materias primas	26
2.2.2 Polietilenglicol	26
2.2.3 Lactonas	27
2.2.4 Aldehídos.....	27
2.2.5 Purificación de vainillina.....	28
2.2.6 Ácido barbitúrico	29
2.3 Copolímeros y heterociclos	30
2.3.1 Síntesis de los copolímeros	30
2.3.2 Prueba de termo-respuesta	31
2.3.3 Reacción de esterificación con anhídrido metacrílico	31
2.3.4 Reacción de Knoevenagel	32
2.3.5 Reacciones multicomponentes	33
Capítulo 3: Resultados y Discusión de resultados	33

3.1 Materias primas sintetizadas y purificadas.....	33
3.2 Síntesis de los copolímeros y termo-respuesta	34
3.3 Reacciones multicomponente	38
3.4 Reacción de Hantzsch con aldehídos y acetato de amonio.....	41
3.5 Interpretación del espectro de masas	43
3.6 Condensación de ácido barbitúrico con aldehídos.....	45
3.7 Reacción de Knoevenagel	47
3.7.1 Interpretación y comparación de FTIR.....	52
3.8 Reacciones con arilidénmalonitrilos	53
3.8.1 Pirano[2,3-d]pirimidinas	53
3.8.2 Pirido[2,3-d]pirimidonas	58
Conclusiones.....	64
Anexos	66
Bibliografía	77

Índice de figuras

Figura 1: Estructura del Kevlar	3
Figura 2: Tipos de copolímeros	4
Figura 3: Estructura del polietilenglicol.....	6
Figura 4: Lactonas y sus respectivos polímeros lineales	7
Figura 5: Diastereoisómeros de la lactida	8
Figura 6: Polimerización de la caprolactona ROP iniciada por un alcóxido.....	9
Figura 7: Diagrama de composición vs temperatura de un polímero con termo- respuesta.....	11
Figura 8: Transición ovillo- glóbulo.....	12
Figura 9: Efecto del pH en polímeros con respuesta al pH	13
Figura 10: Estímulos comunes dentro y fuera del organismo.	15
Figura 11: Liposomas, micelas y bicapas formadas por un polímero anfifílico....	16
Figura 12: Estructura del ácido barbitúrico y del uracilo respectivamente.....	16
Figura 13: Formación de nanotubos por la asociación de ácido barbitúrico y melamina	17
Figura 14: pirano[2,3-d]pirimidinas y las pirido[2,3-d]pirimidinas.....	18
Figura 15: Reacción de condensación con malonitrilo y aldehídos.....	19
Figura 16: Mecanismo general de la reacción.	20
Figura 17: Piridina de Hantzsch, estructura de NADH	21
Figura 18: Síntesis de Hantzsch	21
Figura 19: Mecanismo de la reacción de Hantzsch	22
Figura 20: Espectro electromagnético.....	23
Figura 21: Mecanismo de calentamiento por microondas	24
Figura 22: Diferencia entre calentamiento convencional e irradiación.	25
Figura 23: Estructura de los correspondientes aldehídos.	27
Figura 24: Vainillina extraída y purificada.....	29
Figura 25: Síntesis del ácido barbitúrico.	29
Figura 26: Reacción de copolimerización por ROP.....	30
Figura 27: Síntesis de los copolímeros en atmosfera inerte.....	31
Figura 28: Reacción de acrilatación	32
Figura 29: Reacción de Knoevenagel.	32
Figura 30: Esquema ilustrado del experimento de termo-respuesta de los polímeros.....	35
Figura 31: Prueba de solubilidad de PLLA-PEG-PLLA “amorfo”	37
Figura 32: Reacción multicomponente para la obtención de las piranopirimidinas.	39
Figura 33: Reacción multicomponente de Hantzsch con acetato de amonio.	41
Figura 34: Barbitúrico en solución y el efecto de salting out.	42
Figura 35: Reacción de Knoevenagel con ácido barbitúrico.	45

Figura 36: Hidrólisis con KOH de B3.....	47
Figura 37: Reacción de Knoevenagel con malonitrilo.	47
Figura 38: Cristales de vainillina en una muestra “purificada” de C4 en microscopio a 10x.	50
Figura 39: Cristales de A4, B4 y C4.	52
Figura 40: Reacción de obtención de las piranopirimidinas con arilidenmalonitrilos.	53
Figura 41: Esquema de reacciones multicomponente reportado	56
Figura 42: Esquema de reacción con malonitrilo y ácido oleico	57
Figura 43: Esquema de la ciclación mediante ácido	57
Figura 44: Reacción multicomponente de Hantzsch con arilidénmalonitrilos.	58
Figura 45: Reacción de hidrólisis y el cristal resultante.....	60
Figura 46: FT-IR del triptófano, bandas características de aminoácidos a 2100-2500 cm ⁻¹	61
Figura 47: Síntesis y funcionalización de los polímeros con termo-respuesta.	62
Figura 48: Síntesis de los heterociclos.....	62
Figura 49: Reacción multicomponente da como producto mayoritario la condensación del ácido barbitúrico	63

Glosario de términos

PEG: Polietilenglicol.

pH: potencial de Hidrógeno, determina si una sustancia o mezcla es básica o ácida.

OH: Grupo funcional hidroxilo.

COOH: Grupo funcional ácido carboxílico

NH₂, NHR, NR₂: Grupo funcional amina (primaria, secundaria y terciaria).

C=O: Grupo funcional Carbonilo.

ROP: polimerización por apertura de anillo.

PGA: Ácido poliglicólico

PLA: Ácido poliláctico (No indica isomería)

PLLA: Ácido L-poliláctico, sus monómeros son ácido L-láctico.

PCL: Policaprolactona.

UCST: *Upper Critical Solution Temperature*, temperatura máxima crítica de solución.

LCST: *Lower Critical Solution Temperature*, temperatura mínima crítica de solución.

Salting in: Aumento de la solubilidad de una molécula o macromolécula por acción del aumento de iones en solución.

Salting out: Descenso en la solubilidad de una molécula o macromolécula por aumento de iones en solución.

FT-IR: FT-IR de transformada de Fourier.

KBr: Bromuro de potasio.

Archivo .CSV: Los archivos .CSV son un tipo de documento en formato abierto sencillo para representar datos en forma de tabla, mejor conocido como hoja de cálculo o documento de Excel.

w/w : Relación peso/peso.

v/v: Relación volumen/volumen.

ν : Longitud de onda (cm^{-1}).

NIST: Instituto Nacional de Estándares y Tecnología.

$[M]^+$: Masa del ion molecular.

$[M+1]^+$: Masa del ion molecular más uno.

MW: Radiación de microondas.

Anfifílico: Que posee tanto características hidrofílicas como hidrofóbicas.

Sn(oct): Octoato de estaño.

HCl: Ácido clorhídrico.

Objetivos

- **OBJETIVO GENERAL**

Obtener un copolímero con termo-respuesta.

- **OBJETIVOS PARTICULARES**

1.-Síntezar copolímeros tribloque mediante el uso de lactonas y PEG.

2.-Síntezar dos especies de heterociclos mediante el uso de ácido barbitúrico malonitrilo y una variedad de aldehídos de interés biológico.

3.-Funcionalizar los extremos de los polímeros con anhídrido metacrílico para una futura reacción.

4.-Unir los heterociclos a los polímeros tribloque para generar un cambio en la termo-respuesta o generar una nueva sensibilidad a un estímulo diferente (ejemplo: pH).

Resumen

En el siguiente trabajo de tesis se realizó la síntesis de varios polímeros al igual que la funcionalización de sus grupos terminales, para una futura reacción mientras a la par se investigó la síntesis de dos tipos de heterociclos con propiedades de interés farmacológico descritos en la literatura, mediante el uso de numerosos métodos de obtención ya reportados, al igual que se comparaba con los datos experimentales obtenidos; esto con la finalidad de poder anclarlos a los polímeros realizados y tratar de obtener un polímero multi-respuesta.

Los resultados presentados contrastan con los publicados en artículos, los cuales destacan el uso de aldehídos para la síntesis de estos heterociclos siendo únicamente obtenidos los productos de condensación entre el ácido barbitúrico y los respectivos aldehídos. También se puede destacar el uso de polímeros tribloque a base de polietilenglicol, ácido poliláctico y policaprolactona para generar los esqueletos con termo-respuesta.

Capítulo 1: Antecedentes

1.1 Polímeros [1]

Los polímeros son macromoléculas construidas por la unión de grandes números de unidades de moléculas pequeñas y existen muchas clases de las cuales pueden proceder de la naturaleza aunque otros son elaborados de manera sintética. Las moléculas pequeñas que se usan para la formación del polímero se conocen como monómero; y a la reacción que para unir dichas unidades se le conoce como polimerización.

Los polímeros resultantes presentan propiedades únicas con respecto a los monómeros siendo muy importante la estructura final de dicha macroestructura. Un ejemplo de esto sucede cuando las cadenas poliméricas forman una estructura cristalina ordenada en una determinada dirección donde se forman fibras de gran resistencia mecánica. Es el caso de las fibras de “poliamidas aromáticas” conocidas comercialmente como Kevlar® (Figura 1).

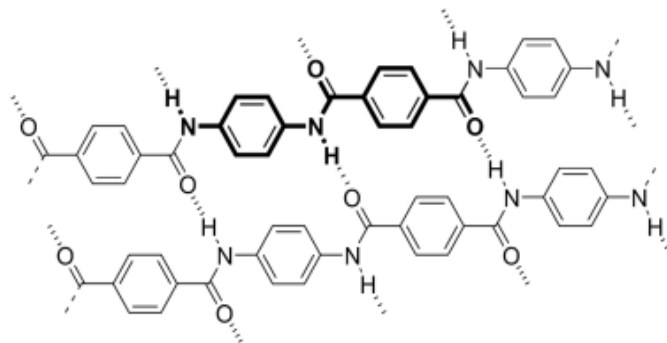


Figura 1: Estructura del Kevlar [2]

Debido a las interacciones moleculares y la aromaticidad de la estructura bencénica, estas fibras destacan por su gran resistencia mecánica y su baja densidad.

1.2 Tipos de polímeros [2]

1.2.1 Homopolímeros

Estos tipos de polímeros son el resultado de la polimerización de un solo tipo de monómero.

1.2.3 Copolímeros

Las principales estructuras de los copolímeros llegan a ser 4 con respecto a su secuencia en los monómeros u oligómeros (Figura 2): aleatorio (se caracteriza por la aleatoriedad entre los monómeros y oligómeros), alternado (se caracteriza por tener una secuencia alternada entre los monómeros), bloque (se caracteriza por la unión de dos o más polímeros en una secuencia alternada) y ramificado (se caracteriza por tener una cadena principal de un polímero de la cual se ramifica uno nuevo).

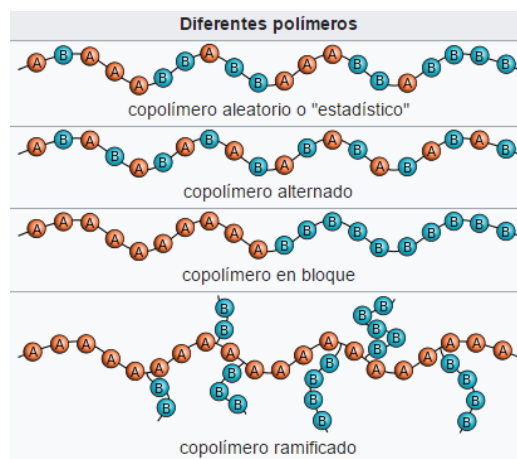


Figura 2: Tipos de copolímeros [2]

1.3 Polímeros hidrófilos

Los polímeros hidrófilos son aquellos que son afines al agua o disolventes compatibles con agua. Muchos compuestos de importancia técnica caen en esta definición al igual que varios de los polímeros de origen natural.

- Polímeros naturales, casi todos los basados en carbohidratos o proteínas usualmente de estructura química compleja.

- Polímeros semi-sintéticos, los basados en celulosas (de la madera o del algodón) que han sido modificados sus grupos funcionales con químicos de origen del petróleo.
- Polímeros sintéticos, preparados por la polimerización de monómeros de origen petroquímico.

Aunque esta no es la definición precisa de polímero “hidrófilo”. La terminología indica que es más allá, trazando una línea entre “hinchable en agua” (generalmente estos polímeros están entrecruzados) y “soluble en agua”. En términos de estructura molecular, todos los polímeros que son caracterizados por la presencia de grupos polares unidos a su esqueleto como hidroxilo (OH), carboxílico (COOH), y amino (NH₂, NHR, NR₂) son candidatos a ser hidrofílicos. También existe una compleja relación entre la estructura molecular y sus propiedades físicas (incluyendo solubilidad), por ejemplo el número de grupos funcionales, tamaño de la cadena, cantidad de entrecruzamiento intermolecular entre otros factores.

Característica de la estructura	Afinidad al agua
Aumento del tamaño de la cadena	Decrece
Aumento en la proporción de grupos polares	Aumenta
Aumento en la polaridad de los grupos funcionales	Aumenta
Aumento en el entrecruzamiento	Decrece

Tabla 1: factores de los que depende la afinidad al agua.

1.4 Polietilenglicol (PEG)

El polietilenglicol (Figura 3) es un derivado del óxido de etileno, un componente provechoso para obtener dispersiones sólidas. Tiene grupos hidroxilos (OH) como donador de electrones e hidrógenos; los hidrógenos y la polaridad de los oxígenos son responsables por las interacciones con los compuestos hidrófilos mediante puentes de hidrógeno, al igual que son responsables de su biocompatibilidad y solubilidad en varios disolventes orgánicos.

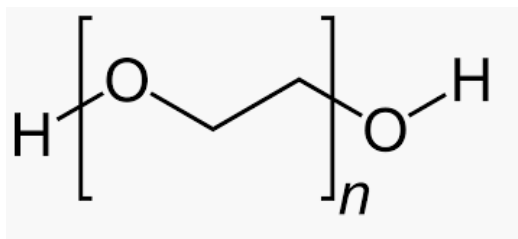


Figura 3: Estructura del polietilenglicol.

Sus propiedades más relevantes son su biocompatibilidad, baja toxicidad y su facilidad de poder ser modificado, esto lo hace un material interesante para nuevas investigaciones médicas como en investigación de tejidos, acarreador de fármacos, formulación de medicamentos o membranas [3-4].

1.5 Polímeros biodegradables [5]

Los polímeros biodegradables pueden ser derivados naturales o sintéticos pero lo que lo vuelve aptos para funciones de biomateriales y alternativas verdes a polietilenos y polímeros convencionales, es su posible degradación por medio de una ruptura por degradación por agua (hidrólisis) o degradación enzimática volviéndolos en sus estructuras monoméricas las cuales no causan ningún daño al ecosistema o sistema inmunológico.

1.6 Polímeros degradables por hidrólisis

Esta especie de polímeros como su nombre lo da a conocer, son polímeros los cuales tienen un grupo funcional propenso a la ruptura por medio de la hidrólisis; entre estos están los ésteres, orto ésteres, anhídridos, carbonatos, amidas, uretanos, ureas, etc.

Las rutas generales para la síntesis de estos poliésteres son polimerización por condensación, adición de cadena y polimerización por apertura de anillo (ROP) la cual ha sido ampliamente investigada por su capacidad de formar polímeros sensibles a la hidrólisis que incluyen a las poli (α -ésteres) y polifosfacenos.

1.6.1 Poli ésteres y poli (α -ésteres)

Esta clase de polímeros tiene un grupo funcional éster sensible a la hidrólisis entre sus enlaces, teóricamente todos los polímeros de esta clase son biodegradables, entre los más investigados se encuentran los poli(α -hidroxiácidos) que incluyen el ácido poliglicólico (PGA) o los estereoisómeros del ácido poliláctico (PLA) o la policaprolactona (PCL). La polimerización por apertura de anillo ha sido desarrollada como la ruta de polimerización más efectiva para conseguir pesos moleculares altos y una baja dispersión de estos por medio de distintos catalizadores y los correspondientes ciclos (Figura 4), al igual que varios poli ésteres han mostrado una gran biocompatibilidad lo que ayuda en la regeneración celular.

LACTONA CICLICA	HOMOPOLIMERO LINEAL
<p>Glicolida</p>	<p>Ácido poliglicólico</p>
<p>Lactida</p>	<p>Ácido poliláctico</p>
<p>Dioxanona</p>	<p>Polidioxanona</p>
<p>caprolactona</p>	<p>Policaprolactona</p>

Figura 4: Lactonas y sus respectivos polímeros lineales formados por la apertura de anillo [5]

1.6.2 Polilactidas

La lactida es una molécula quiral que existe en 2 especies ópticamente activas L-lactida y D-lactida y la meso lactida que no es ópticamente activa (Figura 5), la polimerización de estos monómeros da como resultado un polímero semicristalino siempre y cuando sea enantioméricamente puro, la polimerización de ambos monómeros (D y L) resulta en la formación de un polímero amorfo.

El PLA resulta ser *hidrofóbico*, por lo cual su degradación es más lenta que la del ácido poliglicólico, ahora el grado de degradación depende en gran medida de su grado de cristalinidad; muchos copolímeros de lactida han sido investigados como implantes bioabsorbibles [6].

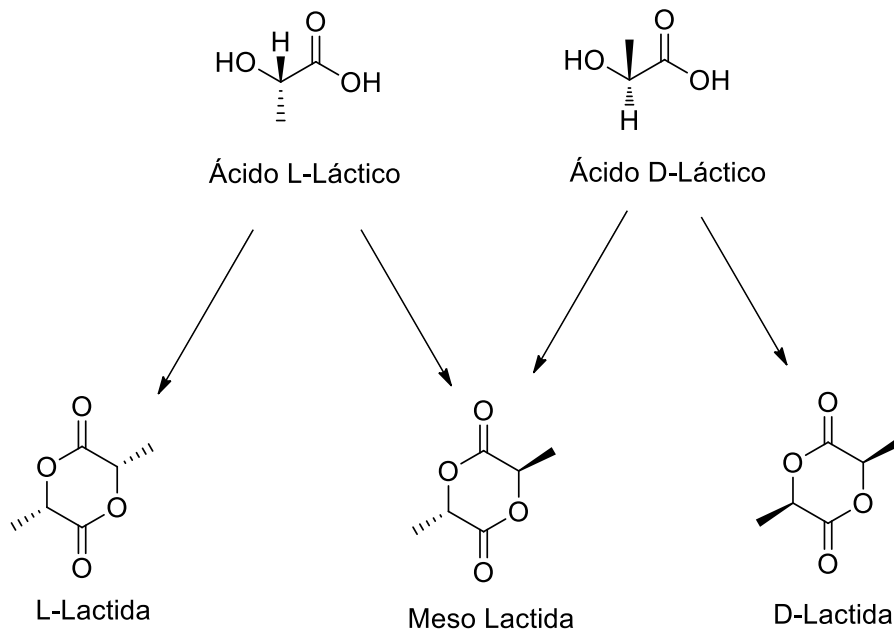


Figura 5: Diastereoisómeros de la lactida [6].

1.6.3 Policaprolactona

La policaprolactona es un polímero semicristalino el cual es soluble en gran cantidad de disolventes orgánicos, al igual que el PLA resulta ser un polímero hidrofóbico, se ha investigado a la PCL y sus distintos copolímeros como vehículo para distintos fármacos [7].

1.7 Polimerización por apertura de anillo [8]

La polimerización por apertura de anillo es de las formas más útiles en la formación de biopolímeros como lo son los casos de PLA, PGA y PCL; sin mencionar que por su mecanismo es también la mejor opción de formar copolímeros en bloque (Figura 6) este se basa en la apertura del heterociclo mediante un iniciador metálico u orgánico el cual al adicionarse al monómero o dímero lo convierte en una especie reactiva la cual ataca otro anillo liberando la tensión que poseía volviéndolo parte de un polímero lineal .

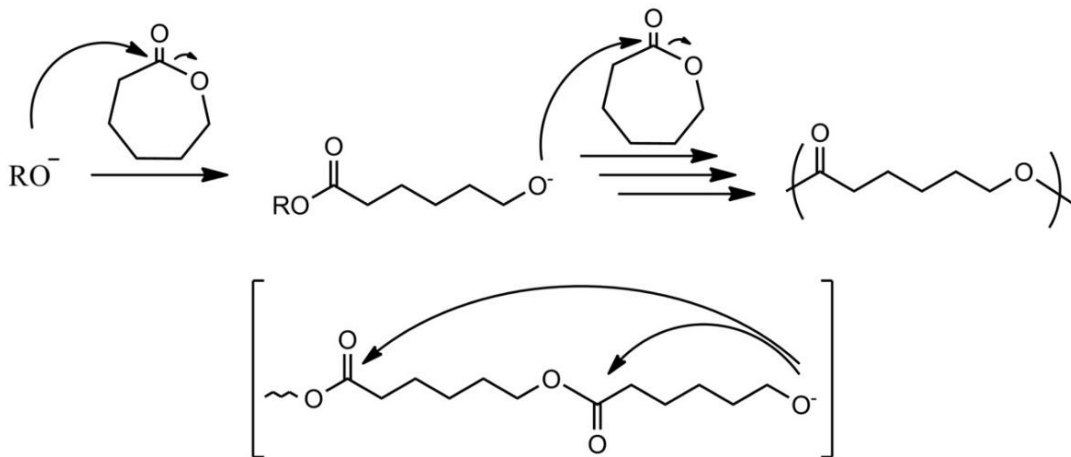


Figura 6: Polimerización de la caprolactona ROP iniciada por un alcóxido [9].

1.8 Polímeros inteligentes [10]

Los polímeros inteligentes o polímeros con respuesta, son materiales que responden de una manera dramática a un cambio en las variables del ambiente como: temperatura, pH, fuerza iónica, fuerza mecánica, campo eléctrico, campo magnético, enzimas, moléculas específicas, potencial redox, luz o una combinación de éstas. Estos cambios drásticos pueden variar una o más de las siguientes características: forma, solubilidad, formación de distintas estructuras auto ensambladas, molecular, carga eléctrica o en su *transición sol-gel*.

1.8.1 Polímeros con termo-respuesta [11-13]

Los polímeros con termo-respuesta son distintos de los termoestables, ya que los polímeros termoestables son polímeros entrecruzados en una red tridimensional volviéndolos insolubles e infusibles [2].

Los polímeros con termo-respuesta son aquellos que sufren un cambio discontinuo drástico y reversible en sus propiedades (elasticidad, solubilidad, viscosidad, polaridad, adhesión, etc.) ocasionado por la variación en la temperatura, la propiedad más común en cambiar es su solubilidad en distintos disolventes; es decir, que presenta un patrón de solubilidad extraño. Siendo que en la mayoría de los casos la solubilidad de las moléculas mejora conforme la temperatura aumenta o disminuye conforme se enfría, en estos materiales la solubilidad y afinidad al disolvente depende de la composición y temperatura exacta en la que esté el sistema.

Esto significa que la formación de una o dos fases depende de concentración y de la temperatura, al punto exacto en el que este cambio de fase se logra divisar o el punto en que la solución se vuelve turbia se llama *punto de niebla*.

Colocando estas dos variables (concentración vs temperatura) en una gráfica y al posicionar los puntos de niebla de cada composición, se pueden apreciar distintos patrones únicos para cada polímero en distintos disolventes. En el diagrama de fases para esta clase de materiales, existen en algunos casos un umbral entre la miscibilidad del polímero y del disolvente cuando presenta tanto como *temperatura máxima crítica de solución (upper critical solution temperature, UCST)* y *temperatura mínima crítica de solución (lower critical solution temperature, LCST)* (Figura 7).

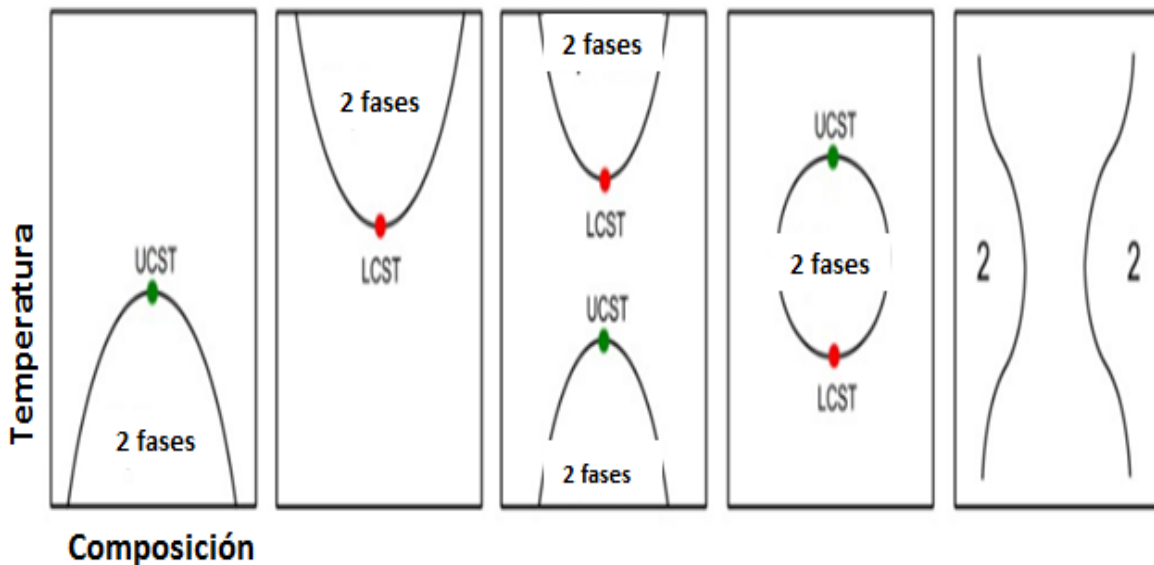


Figura 7: Diagrama de composición vs temperatura de un polímero con termo-respuesta [12].

En el diagrama anterior se encuentran dos puntos marcados como *UCST* y *LCST*, las cuales son las temperaturas en las que existe un cambio de fase; debajo de la *LCST* el polímero es soluble y por encima de esta el polímero es insoluble, la *UCST* es todo lo contrario. Este fenómeno puede ser explicado por un cambio conformacional en la macro estructura del polímero debido a que pasa de estar extendido o desenrollado a ser un glóbulo, esto se conoce como *transición ovilla glóbulo (transición coil-globule)* (Figura 8). Los polímeros pueden formar distintas interacciones débiles con el disolvente (puentes de hidrógeno en el caso de agua y alcoholes) es por eso que en la superficie del polímero el disolvente está unido por dichas interacciones dándole la forma de un hilo, pero cuando la solución es calentada o enfriada estas interacciones se rompen y el disolvente se *desorbe* de la superficie del polímero haciendo que este colapse uniéndose consigo mismo, dándole la forma de un glóbulo, estos glóbulos pueden aglomerarse hasta que sean visibles por el ojo humano dando origen a una turbidez en la solución.

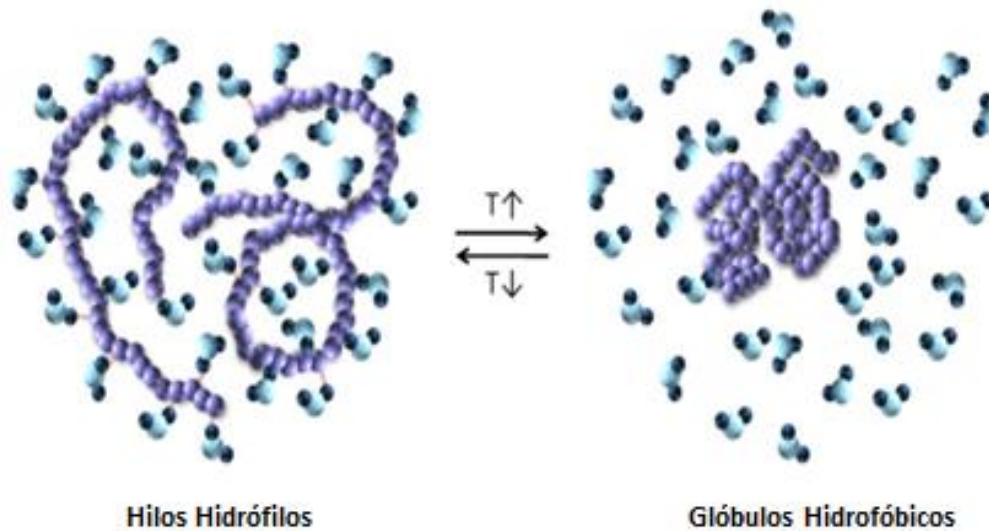


Figura 8: Transición ovillo- glóbulo [13].

La transición ovillo-glóbulo es dependiente de varios factores como: las fuerzas hidrofílicas e hidrofóbicas, el grado de polimerización, grado de cristalinidad del polímero, estructura, polaridad del disolvente, entre otras.

La transición depende de las interacciones débiles, incluso la presencia de sales puede afectar de manera significativa el cambio de la macroestructura, esto se conoce como *El efecto Hoffmeister* [13], el cual es la asociación de distintos iones con los sistemas coloidales y de macromoléculas causando dos respuestas las cuales son el aumento la solubilidad (*salting in*) y estabilidad o la reducción de dicha estabilidad en el sistema siendo el resultado más drástico la precipitación de las macromoléculas (*salting out*).

Esta clase de polímeros han sido investigados como acarreadores de fármacos en nuevas terapias [14-15] y separaciones selectivas por medio del cambio en la adhesión de superficies [16].

1.8.2 Polímeros con respuesta al pH [17]

Los polímeros que presentan respuesta al pH son un poco más sencillos de explicar ya que estos poseen grupos funcionales como ácidos carboxílicos o aminas, los cuales al variar el pH se ionizan con sus respectivas cargas (+/-);

como cualquier carga eléctrica esto genera atracciones y repulsiones entre éstas, esto se traduce en un cambio de la macroestructura y morfología (Figura 9).

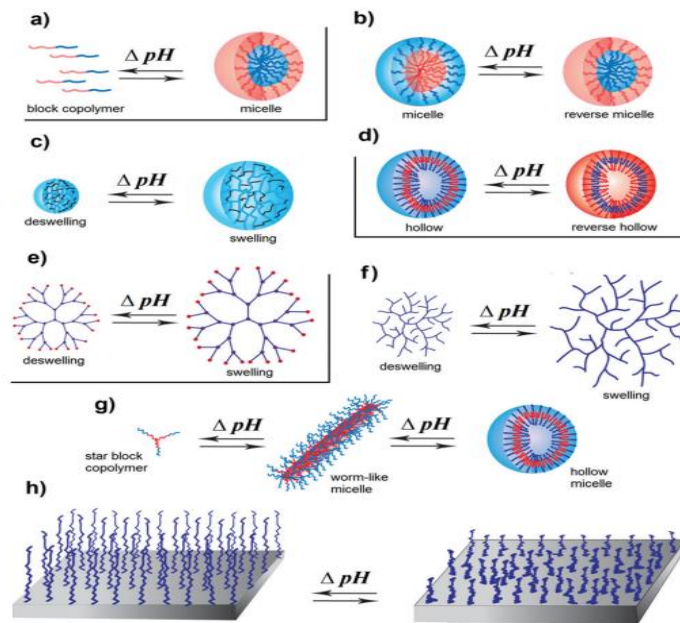


Figura 9: Efecto del pH en polímeros con respuesta al pH a) micelas reversibles, b) inversión de micelas, c) hinchamiento y deshinchamiento de nanogeles o microgeles, d) inversión de liposomas, e) hinchamiento y deshinchamiento de dendrímeros, f) hinchamiento y deshinchamiento de un polímero ramificado, g) el cambio de morfología por pH y h) cambio de morfología en “cepillos” adheridos en una superficie [17].

1.9 Acarreadores de fármacos

Los acarreadores de fármacos, mejor conocidos como vehículos o excipientes son una parte esencial de la vida cotidiana, estos abarcan una gran variedad de sistemas los cuales tienen como función proteger y transportar a través del cuerpo distintos principios activos para su correcta dosificación y absorción. Estos vehículos tienen que ser en su mayoría químicamente estables, no tóxicos, que proporcionen estabilidad al principio activo, biodegradables, biocompatibles, fáciles de esterilizar, fáciles de aplicar, y que puedan ser excretados por hígado y riñones.

1.9.1 Acarreadores inteligentes de fármacos

Los vehículos convencionales tienen sus ventajas y desventajas, entre ellas son sus efectos adversos algunos de los cuales pueden ser explicados por su biodistribución no específica, al igual que su liberación no controlada. Estas son las principales razones por las cuales en los recientes años se han investigado y desarrollado “vehículos inteligentes” para una correcta dosificación, al igual que una liberación dirigida y específica en el tejido u órgano dañado. Dentro de cualquier ser vivo existen diversas variables como lo son la temperatura, pH, fuerza iónica e inclusive distintas moléculas reductoras u oxidantes, las cuales tienen una función determinada dentro del metabolismo; estas variables ya tiene un límite determinado pero al existir una afección en el ser vivo una o más variables llegan a cambiar de manera significativa. Un ejemplo claro de esto son los tumores y el cáncer; los cuales son una alteración del tejido debido al crecimiento desmesurado de células, esto implica que los nutrientes son desviados para alimentar las células dañadas, generando un aumento de temperatura de 1 a 4 °C de lo normal, al igual que una disminución del pH en el tejido. El cambio de estas variables puede utilizarse para generar nuevas terapias usando vehículos que cambien sus propiedades con respecto a la variación de temperatura y pH provocado por el tumor o cáncer, dirigiendo el medicamento en el tejido dañado evitando daños colaterales [18-20].

Dependiendo a qué estímulo responda, es como se clasifica (Figura 10) Termorespuesta; Respuesta a: pH, potencial redox, luz, enzimas, el sonido, campo magnético, radiación, fuerza mecánica, fuerza iónica. [21]

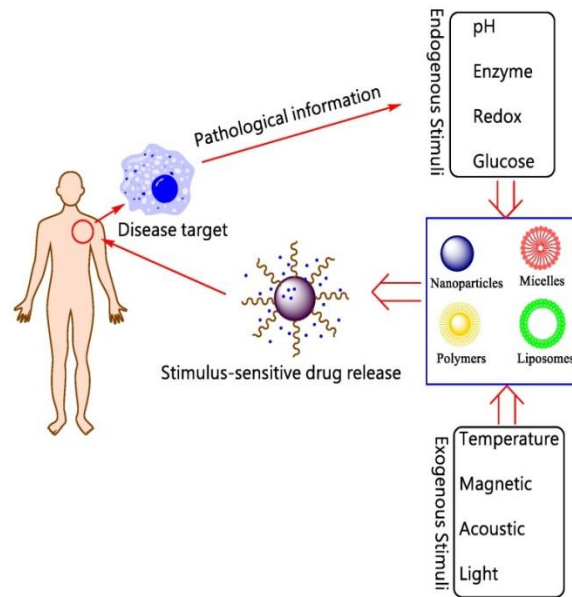


Figura 10: Estímulos comunes dentro y fuera del organismo [21].

1.9.2 Polímeros como acarreadores de fármacos

Los polímeros han sido una parte integral en el avance de nuevas tecnologías para transportar medicamentos por el cuerpo, mediante el uso de distintos fenómenos o tipos de estructura ya sea entrecruzada como un gel o hidrogel o mediante estructuras auto ensambladas o por medio de dispersiones y emulsiones.

Las estructuras auto ensambladas básicas se deben por la afinidad de ciertas partes de los polímeros con distintas sustancias o interfaces, esto es así gracias al carácter *anfifílico* de los polímeros, creando distintas estructuras ya conocidas que son: las micelas, liposomas, bicapas o geles físicos (cuando las micelas se conectan entre sí atrapando la fase dispersante) **en raros casos** (Figura 11) [22-23].

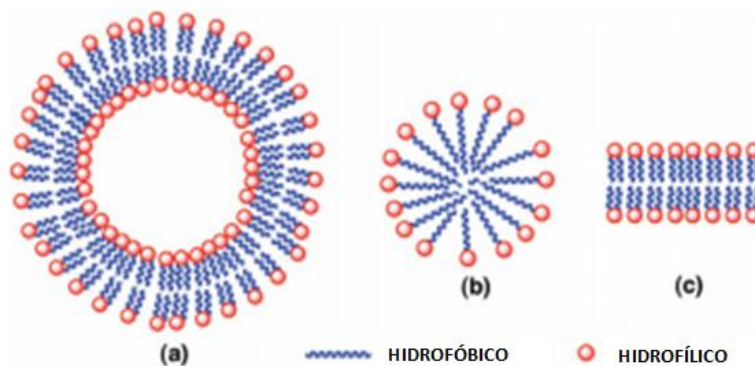


Figura 11: a) Liposomas, b) micelas y c) bicapas formadas por un polímero anfifílico [23].

1.10 Ácido barbitúrico

El ácido barbitúrico o 2,4,6-1H,3H, 5H-pirimidintriona (Figura 12) es un heterociclo perteneciente a las pirimidinas (heterociclos de 6 miembros con dos nitrógenos en posición 1 y 3) al igual que el uracilo, este esqueleto ha sido de interés en la industria farmacéutica para colorantes, sensores, ciencia de materiales, investigaciones de estructura de molecular, co-cristalización, química de coordinación, entre otros campos de investigación [24].

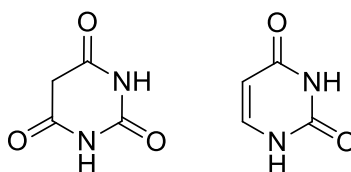


Figura 12: Estructura del ácido barbitúrico y del uracilo respectivamente.

Todo esto debido a su estructura y propiedades químicas, por ejemplo: puede generar puentes de hidrógeno con distintas moléculas, que lo vuelve en una molécula bastante interesante al igual que sus derivados o moléculas sintetizadas a partir de esta.

El ácido barbitúrico fue sintetizado por primera vez en 1864 por Adolf von Baeyer, la síntesis es a través de la condensación de malonato de dietilo y urea, los barbitúricos fueron introducidos en la década de los 90's como anti-convulsionantes, sedantes y anestésicos; aunque el ácido barbitúrico no posee

propiedades farmacológicas por sí mismo sus sales de sodio o potasio si presentan actividad.

La acidez del protón en el carbono 5 permite formar un carbanión plano estable en esa posición, por lo que distintos sustituyentes pueden ser añadidos por medio de un ataque nucleofílico.

Sus características para formar distintos tipos de estructuras con una variedad de moléculas pueden ser explicadas por la tautomerización, su carácter anfifílico en algunos casos, sus grupos funcionales, su estructura plana y su capacidad de formar múltiples puentes de hidrógeno de distintas geometrías generando una nueva red cristalina y ordenada.

Las estructuras unidas por puentes de hidrógeno vienen de los sistemas de Donador-Aceptor, siendo los enlaces C=O los grupos aceptores de hidrógenos y los enlaces N-H los donadores en el ácido barbitúrico, necesitando una estructura complementaria al sistema que posee por ejemplo la melamina, adenina o receptores de amino piridinas, esto puede resultar en co-cristales o en la formación de nanoestructuras unidas de forma no covalentemente, *su uso en sensores* (Figura 13) [24-35].

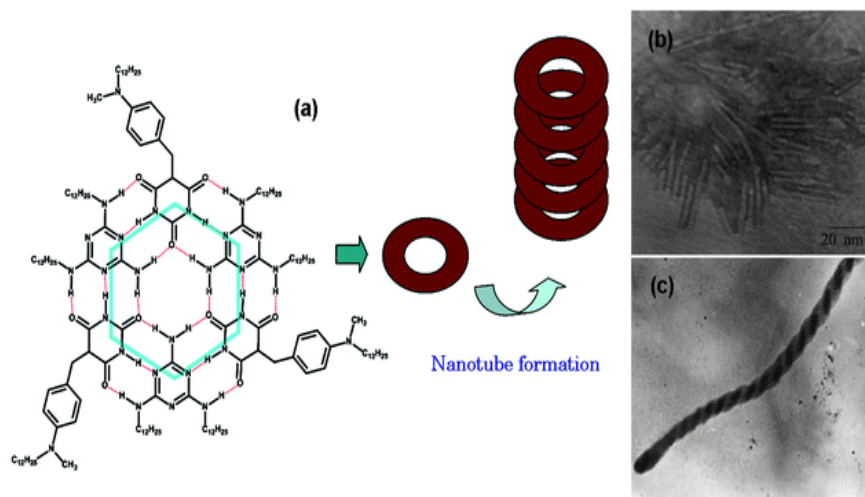


Figura 13: Formación de nanotubos por la asociación de ácido barbitúrico y melamina [35].

También se ha intentado generar sensores fluorescentes o colorimétricos debido a su tautomerización ya que puede deslocalizar sus electrones en el anillo que posee, esto ayuda en la distribución de los electrones con sistemas conjugados [32].

De igual manera se ha investigado su uso como bloque en derivados de interés farmacológico.

Algunos de los derivados más estudiados y sintetizados a partir del ácido barbitúrico son las pirano[2,3-d]pirimidinas [36-47] y las pirido[2,3-d]pirimidinas [48-52] (Figura 14) por sus propiedades farmacológicas como: anticonvulsivas, antiinflamatorias, antitumorales, fungicidas, analgésicas, anti-bacteriales y posibles anticancerígenos.

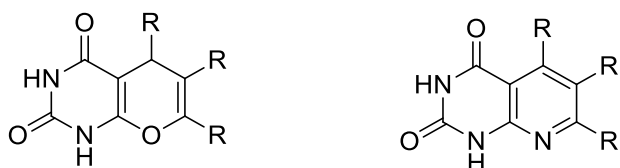


Figura 14: pirano[2,3-d]pirimidinas y las pirido[2,3-d]pirimidinas.

Estos heterociclos se han logrado sintetizar mediante la adición nucleofílica del ácido barbitúrico o del 6-aminouracilo con agentes electrofílicos o en reacciones multicomponente, una de las formas más reportadas es la reacción con ácido barbitúrico o 6-aminouracilo con aldehídos aromáticos y malonitrilo (Figura 11), en distintas condiciones como lo son en disolventes polares mediante microondas, catalizado por metales como zinc, cobre o estaño, ácido bórico, ácido para-toluensulfónico, sin catalizador o sin disolvente, con bases inorgánicas o con bases orgánicas aunque también la literatura dice que para sustituir el 6-aminouracilo o sus derivados, se condensa ácido barbitúrico con acetato de amonio como en una síntesis de Hantzsch (Figura 15).

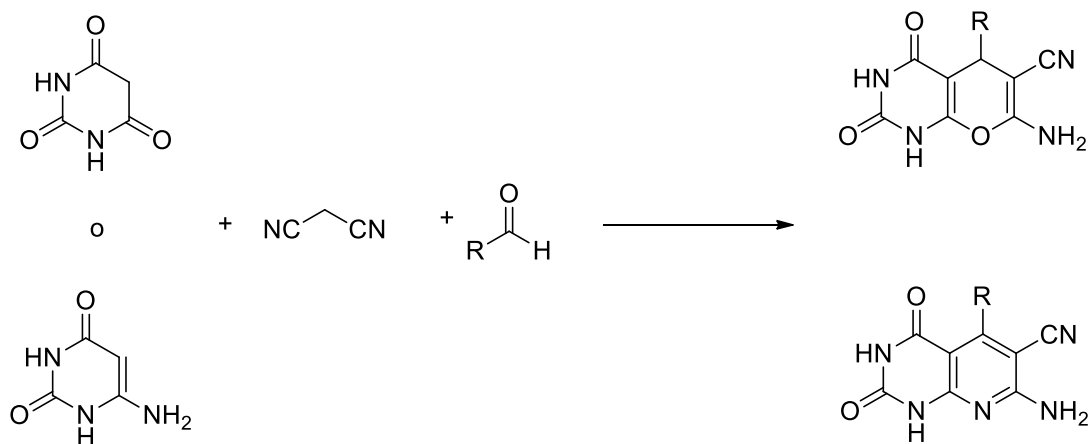


Figura 15: Reacción de condensación con malonitrilo y aldehídos.

1.11 Reacción de Knoevenagel

En química orgánica, la reacción de condensación de Knoevenagel es ampliamente usada para la formación de enlaces dobles carbono-carbono (C=C, alquenos). El producto obtenido es un compuesto carbonílico α , β -insaturado el cual normalmente es usado como intermediario en la formación de productos naturales, agentes terapéuticos, polímeros que posean diferentes grupos funcionales, insecticidas y pesticidas. La reacción típicamente es hecha usando disolventes orgánicos y catalizada por una base como piridina o piperidina. El uso de esta reacción es limitada en la industria ya que es asociada con disolventes y bases que son considerados carcinogénicos y a veces el catalizador no es reutilizable [53-56].

Se han investigado distintas formas de catalizar o realizar este tipo de reacciones como por ejemplo el uso de líquidos iónicos, extractos de plantas o el uso de microondas.

Esta reacción fue llamada así por Emil Knoevenagel en 1890. La reacción en si es una modificación de la condensación aldólica en la cual un enol reacciona con un grupo carbonilo para formar la enona conjugada.

La reacción de Knoevenagel se basa en la adición nucleofílica, siendo que un compuesto con un hidrógeno ácido es adicionado a un compuesto carbonílico seguido de una pérdida de agua para formar el enlace C=C (Figura 16).

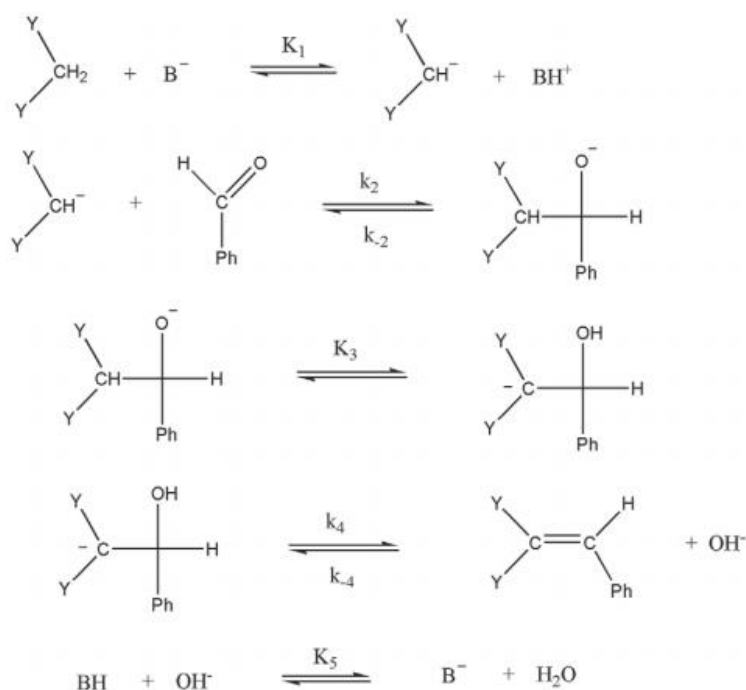


Figura 16: Mecanismo general de la reacción. (Donde “Y” equivale a grupos electroattractores como ácidos carboxílicos, nitrilos, ésteres, aldehídos, grupos nitro, etc.) [53].

1.12 Reacción de Hantzsch

Arthur Hantzsch describió la preparación de 1,4-dihidropiridinas hace ya un siglo, el inicio de la investigación de la piridina fue algo lenta hasta que se notó su semejanza con la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleotida (NADH) (Figura 17), que es un agente de transferencia de hidrógeno en varios procesos biológicos, las piridinas de Hantzsch son un subconjunto de la coenzima.

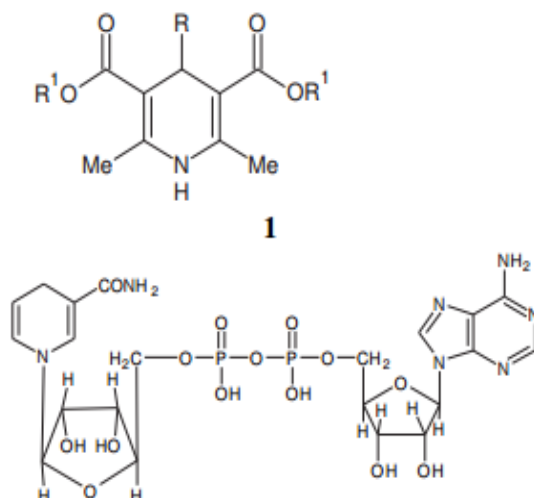


Figura 17: Piridina de Hantzsch, estructura de NADH [57].

La síntesis original reportada es una multicomponente (éster acetoacético, benzaldehído y amonio o sales de amonio) (Figura 18).

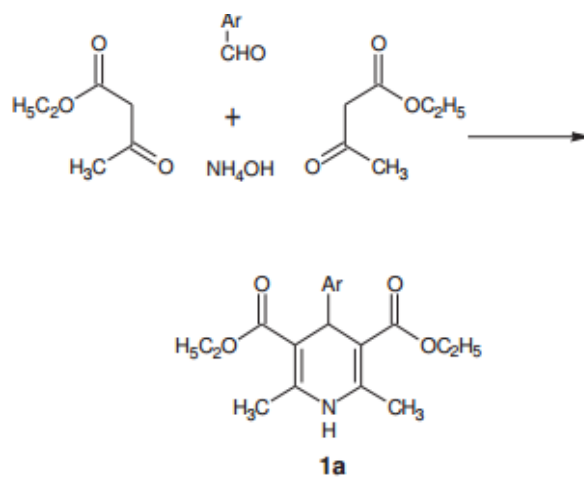
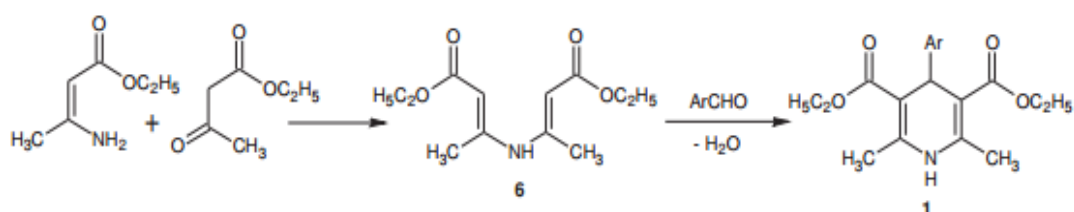


Figura 18: Síntesis de Hantzsch [57].

El progreso de la química de las piridinas de Hantzsch puede ser atribuido por su semejanza con el NADH y el interés en la actividad biológica como agentes contra la hipertensión. Esta propiedad de las moléculas llegó alrededor de 1970, lo que llevo en años posteriores a la investigación de nuevas moléculas que poseen el esqueleto de una dihidropiridina (DHP); aparte de ser un agente contra la

hipertensión se han explorado sus usos como gentes anti-tumorales, anti-inflamatorios, anti-convulsionantes entre otros.

El mecanismo de la reacción se considera como la formación de una enamina y la formación de un enlace C=C; que después se unen formando un nuevo enlace C-C, para finalizar con una ciclación dando el anillo de la DHP (Figura 19) [57-58].



Scheme 5

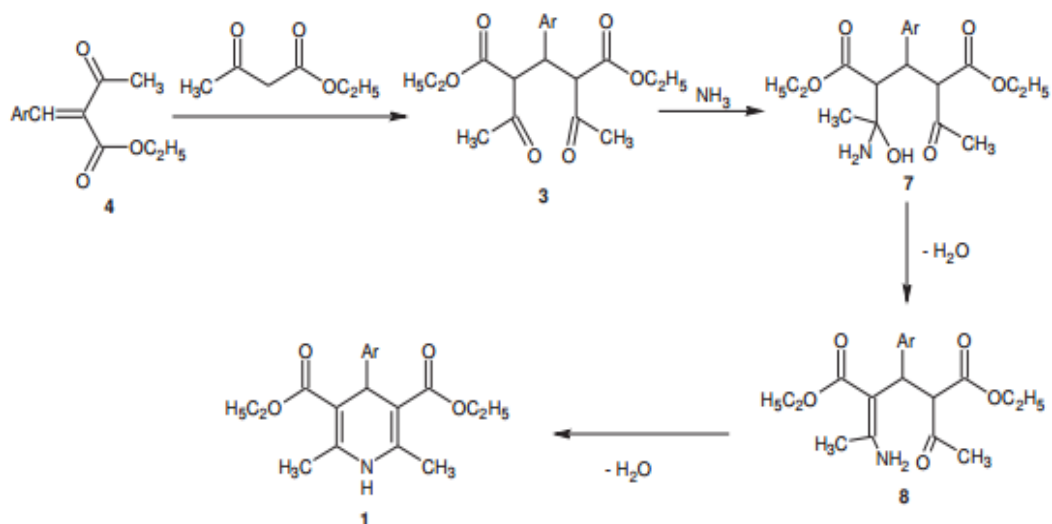


Figura 19: Mecanismo de la reacción de Hantzsch [57].

1.13 Microondas

La irradiación de microondas es una radiación electromagnética con un rango de frecuencia de 0.3 a 300 GHz, correspondiente a las longitudes de onda de 1 mm a 1 m. el umbral de esta región de radiación recae entre el FT-IR y las frecuencias de radio (Figura 20). El uso más común de la radiación de microondas es la

transmisión de información (telecomunicación) o para la transferencia de energía. Longitudes de onda entre 1 y 25 cm son ampliamente usadas en las transmisiones de radar. Todos los microondas de cocina y reactores comerciales para la síntesis química operan en la frecuencia de 2.45 GHz (correspondiente a la longitud de onda de 12.25 cm) en consecuencia de evitar la interferencia con la telecomunicación, redes inalámbricas y frecuencias de teléfono.

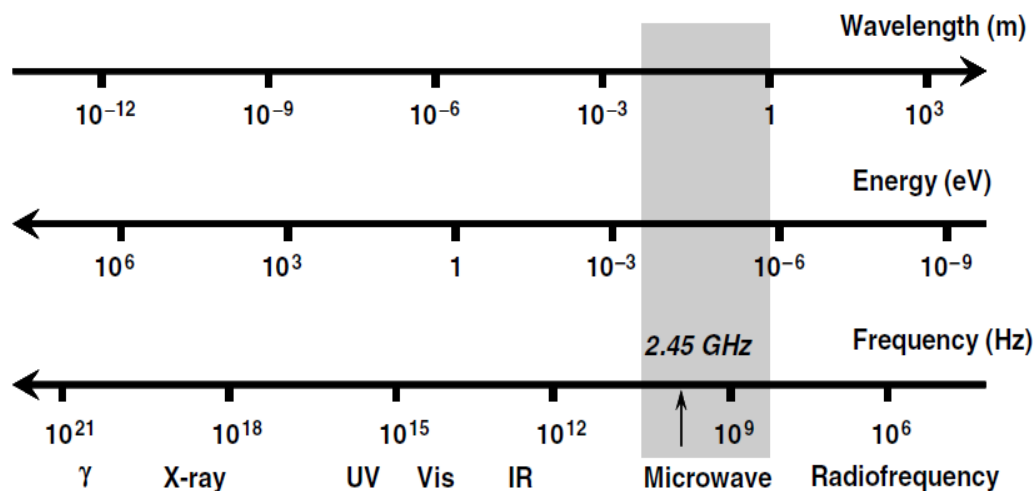


Figura 20: Espectro electromagnético [59].

La energía de la irradiación de microondas, presenta su fotón a la frecuencia de 2.45 GHz (0.0016 eV), es muy baja para romper los enlaces moleculares; por lo que queda claro que las microondas no pueden “inducir” reacciones químicas por absorción directa de la energía electromagnética. Al contrario de la radiación ultravioleta y visible (fotoquímica).

La química de microondas es basada en la eficiencia de calentamiento de los materiales por efecto del “*calentamiento dieléctrico*”. El calentamiento dieléctrico es dependiente de la capacidad específica de los materiales (ejemplo: disolventes o reactivos) de absorber la energía generada por las microondas y convertirlo en calor. Las microondas son ondas electromagnéticas que consisten en un campo eléctrico y un campo magnético; estos dos componentes generan calor por dos mecanismos principales: polarización dipolar y conducción iónica. Para las sustancias puedan generar calor cuando son irradiadas con microondas estas

deben poseer un momento dipolar. Al momento que las moléculas son irradiadas, los dipolos de la muestra son alineados con respecto al campo eléctrico, con forme el campo oscila el campo del dipolo intenta realinearse con el campo eléctrico que esta alternando, y, en este proceso, la energía es perdida en forma de calor a través de fricción molecular. La cantidad de calor generada por este proceso *es directamente relacionado con la capacidad de la matriz de alinearse con la frecuencia del campo aplicado*. Si el dipolo no tiene suficiente tiempo de realineación (alta frecuencia de irradiación) o se reorienta muy rápido (baja frecuencia de irradiación) con el campo aplicado, el calentamiento no ocurre (Figura 21) [59-60].

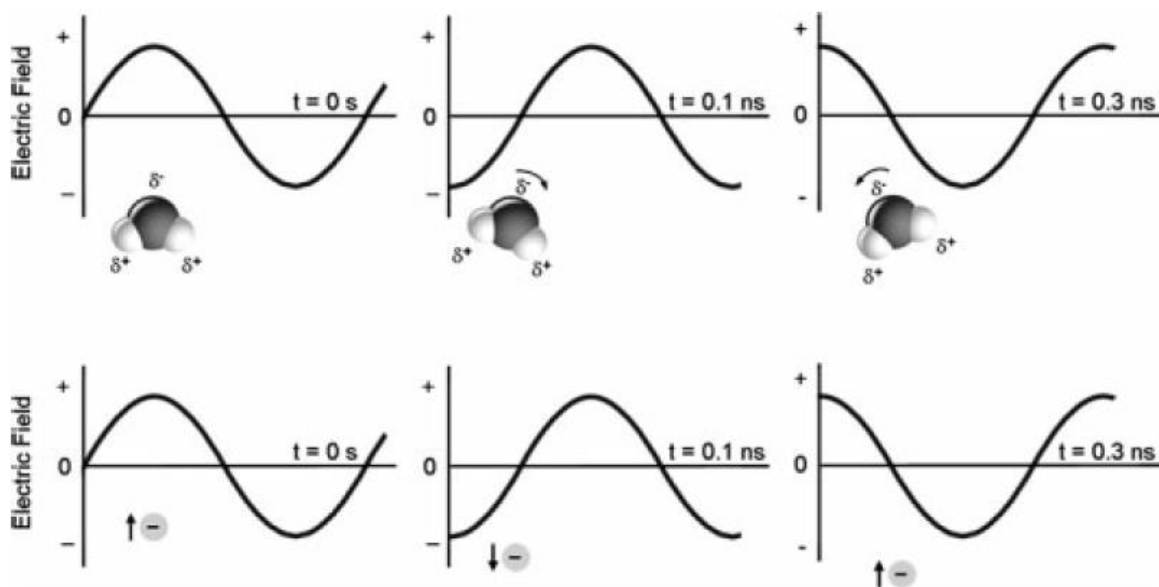


Figura 21: Mecanismo de calentamiento por microondas; a) Las moléculas se tratan de alinear con el campo eléctrico oscilatorio, b) Los iones en la solución se mueven por el campo eléctrico.

[59]

1.13.1 Microondas vs calentamiento convencional

Tradicionalmente, la síntesis orgánica es llevada a cabo mediante el calentamiento de una fuente externa de calor (ejemplo: baño María o parrilla de calentamiento). Esto es relativamente un método de transferencia de energía lento e ineficiente ya que depende de la convección y que el calor es distribuido a varios materiales.

En contraste, la irradiación de microondas produce un calentamiento interno eficiente por la interacción directa de la energía electromagnética con las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción. El calentamiento de microondas aumenta la temperatura del sistema completo simultáneamente “bulk heating” (Figura 22).

El uso de microondas en química orgánica ha tenido un gran avance debido a que: recorta tiempos de reacción, puede realizar las reacciones sin disolvente, disminución de productos secundarios, aumenta rendimientos del producto y puede facilitar la obtención de nuevos productos.

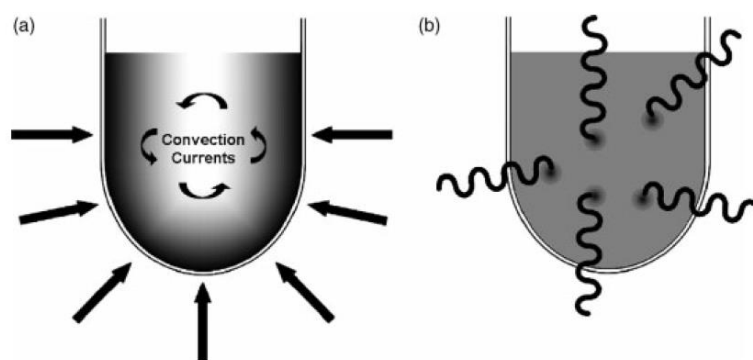


Figura 22: Diferencia entre calentamiento convencional e irradiación; a) calentamiento por convección, b) calentamiento por microondas [59].

Capítulo 2: Parte experimental

2.1 Instrumentación y Análisis

2.1.1 Espectroscopia de FT-IR

Todos los espectros fueron tomados con un espectrofotómetro *Thermo-Nicolet Avatar 380 FT-IR*, en el departamento de química analítica de la facultad de Química de la UAEMéx, las muestras fueron previamente secadas y se usó el método de pastilla de KBr, todos los espectros fueron normalizados (usando como referencia la señal con mayor transmitancia) teniendo un 100 % de transmitancia

como máximo, los espectros resultantes fueron guardados como archivos .CSV y fueron graficados en *Origin pro 8.1*.

2.1.2 Espectrometría de masas

El espectro de masas de baja resolución fue realizado en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMéx-UNAM (CCIQS); en un equipo *Shimadzu*, modelo *GCMS-QP 2010 Plus*, utilizando la técnica de ionización por impacto electrónico (EI) usando 70 electronvolts para la ionización (70 eV).

2.1.3 Reacciones con Microondas

Se usó un horno de microondas doméstico de la marca *DAEWOO KOR-1N2HS* de 240 volts, la potencia de este fue variada con los botones de “*potencia*” o los botones de “*auto descongelar*” (ejemplo: res, pollo, ensalada) estos últimos variaban la potencia en watts mientras que la del botón “*potencia*” lo variaba en porcentaje en relación de la potencia máxima.

2.2 Materiales y reactivos

2.2.1 Disolventes y materias primas

Las lactonas, el malonitrilo, el anhídrido metacrílico, el malonato de dietilo, el octoato de estaño, fueron grado reactivo de *Sigma-Aldrich*. Las sales de amonio al igual que la urea, fueron grado reactivo de *J.T. Baker*, los disolventes y los catalizadores utilizados fueron grado reactivo de la marca *Fermont*, la Vainillina tuvo que ser extraída y purificada para su uso, al igual que el sodio metálico tuvo que ser purificado con aceite mineral; el sodio fue fundido dentro de aceite mineral triturándolo para retirar los óxidos, uniendo el metal fundido como si fuera mercurio, después se dejó enfriar para solidificar (todas estas operaciones se realizaron dentro del aceite mineral) posteriormente fue lavado con hexano y preservado en aceite mineral (punto de fusión del sodio metálico 98°C).

2.2.2 Polietilenglicol

El polietilenglicol fue grado reactivo de “*polioles*” siendo su peso molecular de 2000 Daltons. Se caracterizó mediante FT-IR **ANEXO 1**.

2.2.3 Lactonas

La caprolactona no mostraba indicios de descomponerse en el ácido 6-hidroxicaproico, el cual es un sólido de bajo punto de fusión (38-40°C) mientras que la L-lactida tuvo que ser recristalizada debido a su aspecto viscoso cuando debería ser un sólido cristalino; se usó acetona recién destilada (destilación simple recolectando la fracción de entre 64-66°C) y secada con Na₂SO₄ anhidrido. Los cristales transparentes se filtraron para después ser colocados en vacío para posteriormente, lo más rápido posible, guardarlos en un vial con atmósfera inerte y en refrigeración hasta su uso posterior.

2.2.4 Aldehídos

Se usaron tres aldehídos: a) benzaldehído, b) p-dimetilamino benzaldehído, y c) vainillina (Figura 23).

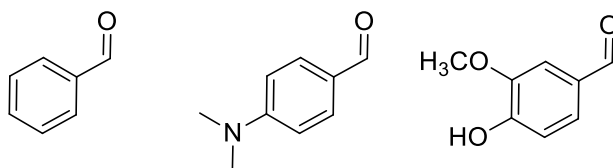


Figura 23: Estructura de los correspondientes aldehídos en orden de izquierda a derecha.

El p-dimetilamino benzaldehído no necesito purificación previa, ya que se obtuvo de *Sigma-Aldrich*, el benzaldehído grado reactivo *J.T. Baker* fue previamente destilado para su uso (poseía cristales de ácido benzoico) y la vainillina fue extraída de vainilla natural comercial para pasteles obtenida de una tienda de materias primas, *Materias primas Castillo* ubicada en Victoriano González 213, Centro, Santiago Tianguistenco, Méx. La muestra inicial es un polvo cristalino de punto de fusión de 30-50°C después de la debida purificación se caracterizó y contrastó en cromatografía de capa fina con una muestra grado reactivo de Sigma-Aldrich (sistema de hexano/acetato 9:1 o 8:2 v/v), la vainillina se caracterizó mediante punto de fusión y FT-IR.

Nota: Es importante que la muestra inicial sea vainilla natural ya que los saborizantes artificiales no poseen vainillina, sino que es la etil vainillina (punto de

fusión: 76°C) un aldehído similar a la vainillina únicamente con la diferencia que el grupo metoxi (CH₃O) es sustituido por un grupo etoxi (CH₃CH₂O), la metodología presentada de purificación funciona para la extracción de ambos aldehídos en sus respectivas matrices.

2.2.5 Purificación de vainillina

Se le realizó a la muestra una digestión ácida por 3 horas en agua y ácido sulfúrico diluido para ajustar el pH de 3-1, se mantiene la temperatura a 60°C-70°C (temperaturas superiores pueden descomponer el producto de interés en un aceite viscoso amarillento). Después de la digestión, una vez que estaba a temperatura ambiente, se realizó una extracción líquido-líquido con acetato de etilo; La fase orgánica fue destilada a presión reducida (60°C) para recuperar el acetato de etilo y evitar la descomposición del producto.

El aceite amarillento remanente de la destilación solidificaba, a este sólido blanco resultante se solubilizaba en un sistema de agua/etanol 8:2 v/v a 60-70 °C, si existía una separación de fases se le agregaba un poco más de etanol hasta que fuera una sola fase cristalina, después al enfriarse lentamente daba como resultado una emulsión de la cual cristalizaba la vainillina.

Los cristales resultantes se filtraron con ayuda de un embudo Buchner (Figura 24).

Nota: La presencia de azúcares y algunos conservadores pueden generar una emulsión en el proceso de extracción líquido-líquido; se separa fácilmente agregando NaCl.



Figura 24: Vainillina extraída y purificada.

2.2.6 Ácido barbitúrico

El ácido barbitúrico fue sintetizado por lotes conforme se requería, la síntesis implicó la reacción de malonato de dietilo con urea en metanol anhidrido y sodio metálico a reflujo por 4 horas, el precipitado blanco (barbiturato sódico) resultante se filtró y se disolvió en agua destilada, a ese sistema se le adiciono HCl (Figura 25) hasta solubilizar todo el producto blanco; así una vez solubilizado todo el producto y manteniendo el pH alrededor de 1, se calentó manteniendo una sola fase. A la solución resultante se le dejó en refrigeración para cristalizar el ácido barbitúrico (dihidratado) como cristales translúcidos, después se secaron a vacío o mediante calor a 50°C dando como resultado los cristales opacos de color blanco (ácido barbitúrico anhídrido).

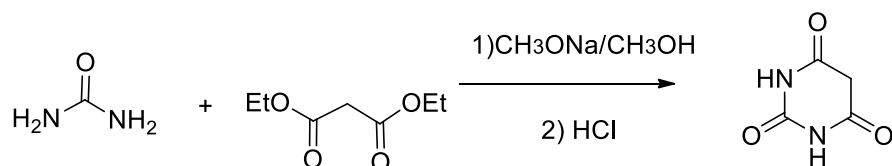


Figura 25: Síntesis del ácido barbitúrico.

2.3 Copolímeros y heterociclos

2.3.1 Síntesis de los copolímeros

Los polímeros se sintetizaron en un matraz redondo de 50 mL a partir de PEG 2000, las correspondientes lactonas en distintas cantidades estequiométricas (8:1,10:1, 20:1 y 30:1 relación mol/mol, lactona: PEG) este sistema se purgó tres veces con nitrógeno, después la atmosfera inerte (N₂) fue provista por una aguja conectada a un globo. Cuando las materias primas se fundieron en una sola fase se le agrego Sn oct como iniciador, posteriormente la temperatura de reacción fue de 130-140°C por 5 horas (Figura 26 y 27). El producto puede ser lavado con agua destilada fría se recomienda a 8-10°C o metanol frio, eliminando las trazas de PEG y el iniciador.

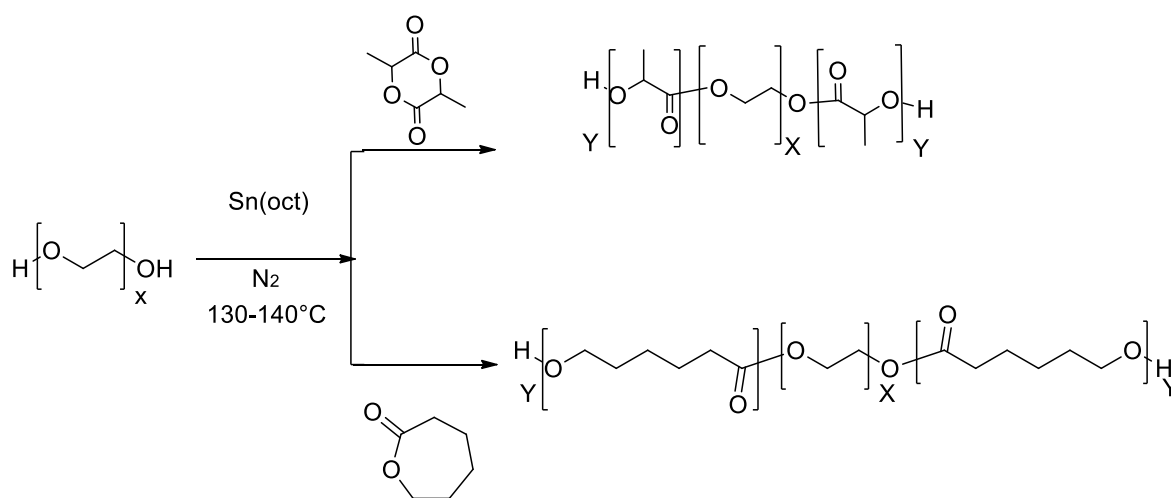


Figura 26: Reacción de copolimerización por ROP.

* Temperaturas superiores a 150°C hacen que la lactida sublime en la boca del matraz antes de que reaccione.



Figura 27: Síntesis de los copolímeros en atmosfera inerte

Los productos fueron caracterizados por FT-IR y su propiedad de termo-respuesta en agua.

2.3.2 Prueba de termo-respuesta

Todos los polímeros fueron diluidos en agua desionizada desde un porcentaje de 50% hasta un 0.1% w/w iniciando primero con intervalos de 5% hasta llegar al valor de 5% w/w después fueron intervalos de 1% hasta llegar al valor de 1% w/w y terminando con intervalos de 0.1% w/w a la temperatura inicial de 15°C aumentándolo gradualmente hasta 80°C con un agitador magnético en una parrilla de calentamiento. Cada experimento fue realizado en viales transparentes de 20 o 50 mL.

2.3.3 Reacción de esterificación con anhídrido metacrílico

La reacción de acrilatación (Figura 28) se llevó mediante microondas colocando 1%-5% de anhídrido metacrílico en relación w/w con el respectivo polímero la radiación fue variando su potencia de 100 watts hasta 1200 watts durante un intervalo de 1-6 minutos, el producto fue nuevamente lavado con metanol frio o con éter etílico y secado al vacío aunque este ya no era un sólido como tal, los productos de los copolímeros con PLA tienden a ser un poco más viscosos, mientras que los productos con PCL resultan ser sólidos blancos o ligeramente amarillentos.

Esta reacción solo se realizó con dos variantes: con ácido clorhídrico al 36% grado reactivo (1-2 gotas) como catalizador y sin catalizador. Al realizar las reacciones de esterificación con HCl se podía recortar el tiempo de irradiación manteniendo la reacción en 200-300 watts por 2-4 minutos mediante rondas de 10 segundos o menos, en las que se retiraba la reacción del microondas y se volvía a colocar; así evitando que la reacción se proyecte por culpa del sobrecalentamiento.

Los productos fueron caracterizados por FT-IR.

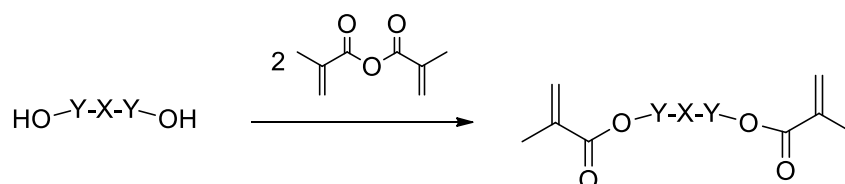


Figura 28: Reacción de acrilatación

2.3.4 Reacción de Knoevenagel

La condensación de los aldehídos con el malonitrilo (Figura 29) se llevó en las condiciones dadas con aproximadamente 20 mL de disolvente en un matraz de 25 mL equipado con un recirculador de agua, la estequiometría fue 1:1 mientras la base en cantidad catalítica 10 % mol/mol en relación base/malonitrilo y en las reacciones de microondas se varió la potencia de irradiación desde 100 watts hasta 800 watts y los métodos de purificación se explican más adelante.

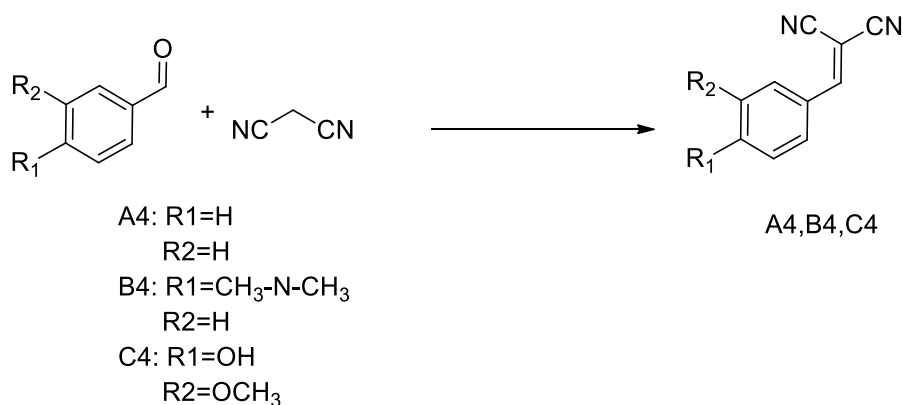


Figura 29: Reacción de Knoevenagel.

2.3.5 Reacciones multicomponentes

Estas reacciones se experimentaron con algunos métodos publicados y otros intentos desarrollados en este trabajo usando un equipo de microescala con matraces de 10-50 mL.

Capítulo 3: Resultados y Discusión de resultados

3.1 Materias primas sintetizadas y purificadas

Lactida: Cristales transparentes (Punto de fusión: 94 °C, reportado 95-97 °C).

Vainillina: Agujas transparentes (Punto de fusión de la vainillina obtenida: 81-82 °C, reportado: 81-83 °C); rendimiento en peso= 50-70%.

FTIR vainillina (**ANEXO 2**) ν (cm^{-1}): 3421(OH), 3066-2692 (CH_3), 1658 (C=O), 1519-1508 (fenilo), 1154 (C-O).

FTIR vainillina (**ANEXO 3**) [61] ν (cm^{-1}): 3471 (OH), 3019-2738(CH_3), 1666 (C=O), 1399, 1338, 1135 (fenilo).

Las 2 señales correspondientes al movimiento característico del aldehído (O=C-H, dos señales a 2800 y 2720 cm^{-1}) posiblemente fueron opacadas por etanol que quedo dentro de los cristales o por el movimiento de los C-H del grupo metoxi.

Ácido barbitúrico anhídrido: Cristales opacos blancos (Punto de descomposición: 245°C, reportado: 244-246°C)

Se caracterizó por FT-IR y se comparó con el espectro reportado en el NIST.

Soluble en: agua, etanol, metanol, isopropanol, glicerol (descompone en una solución negra), propilenglicol (descompone en una solución negra).

FTIR del ácido barbitúrico **ANEXO 16** ν (cm^{-1}): 3170(N-H), 3020(N-H), 2860(C-H), 1689 (C=O de amida).

FTIR de referencia: [62]

3.2 Síntesis de los copolímeros y termo-respuesta

Después de la respectiva purificación, los rendimientos fueron de entre 70-80% en relación al peso total, cada polímero se realizó por triplicado al igual que las pruebas termo-respuesta (Tabla 2).

MUESTRA	Rendimiento en peso
PCL-PEG-PCL (8:1) 456-2000-456	70%
PCL-PEG-PCL (10:1) 570-2000-570	76%
PCL-PEG-PCL (20:1) 1141-2000-1141	77%
PCL-PEG-PCL (30:1) 1712-2000-1712	82%
PLLA-PEG-PLLA (8:1) 576-2000-576	73%
PLLA-PEG-PLLA (10:1) 720-2000-720	80%
PLLA-PEG-PLLA (20:1) 1441-2000-1441.3	81%
PLLA-PEG-PLLA (30:1) 2161-2000-2161	84%

Tabla 2: Rendimientos promedio de los copolímeros.

En la tabla siguiente (Tabla 3) se muestran las temperaturas a la que la transición de fase (Figura 30) se llevó a cabo, ya que en casi todas las concentraciones realizadas para obtener el diagrama de fases en el punto de niebla, era a una temperatura muy similar, se optó por mostrarlo como una tabla.

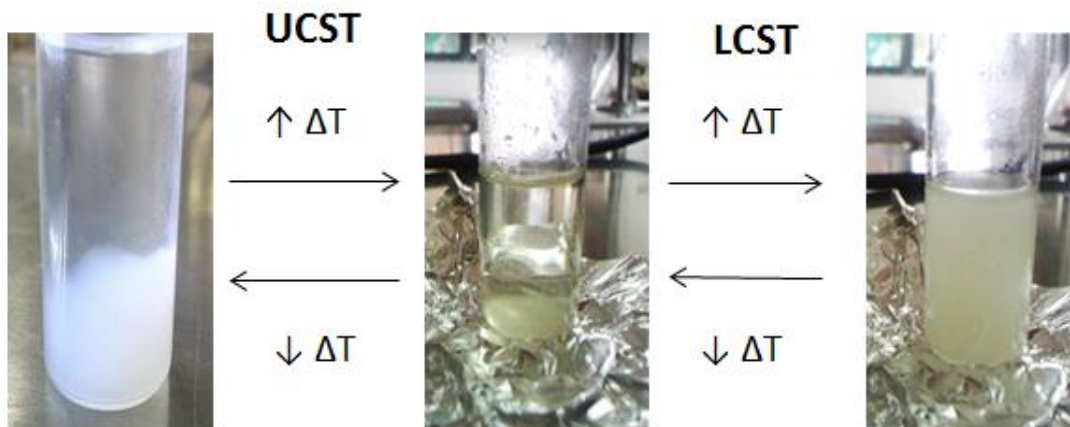


Figura 30: Esquema ilustrado del experimento de termo-respuesta de los polímeros

Los resultados representados como líneas punteadas significan que el dato no se pudo determinarse correctamente o no existe, como es el caso de las proporciones de 8:1 en el polímero PCL-PEG-PCL donde la UCST no existe.

MUESTRA	UCST	LCST
PCL-PEG-PCL (8:1) 456-2000-456	-----	68°C
PCL-PEG-PCL (10:1) 570-2000-570	30°C	67°C
PCL-PEG-PCL (20:1) 1141-2000-1141	32°C	66°C
PCL-PEG-PCL (30:1) 1712-2000-1712	-----	-----
PLLA-PEG-PLLA (8:1) 576-2000-576	43°C	57 °C
PLLA-PEG-PLLA (10:1) 720-2000-720	-----	56°C

PLLA-PEG-PLLA (20:1) 1441-2000-1441.3	-----	-----
PLLA-PEG-PLLA (30:1) 2161-2000-2161	-----	-----

Tabla 3: Temperaturas promedio 5 repeticiones de todas las concentraciones.

Las muestras de 30:1 de ambos copolímeros resultaron ser poco solubles en agua pero son posibles de dispersar en este disolvente.

La muestra de 20:1 de PLLA-PEG-PLLA logra dispersarse en agua pero siendo un sistema opaco, muy parecido al resultado final de los experimentos de termo-respuesta en cuanto a LCST se refiere; ha quedado como un resultado inconcluso en su propiedad termo-respuesta debido a que sí se observa un aumento en la turbidez pero no se logra ver en qué momento inicia exactamente el cambio (debido a lo opaco de la solución) como para determinar bien el punto de niebla.

Los productos de PCL-PEG-PCL resultaron tener una mejor solubilidad que los productos de PLLA-PEG-PLLA siendo solubles hasta en una concentración de 40-50 % w/w después de enfriar estas soluciones de PLC-PEG-PCL. Existe la posibilidad de que gelifique en concentraciones superiores de 20% w/w siempre y cuando se mantenga disperso el copolímero en la solución; al enfriarse de otra manera simplemente se separa en una fase opaca que tiende a estar en la parte inferior del vial.

Los productos referentes a PLLA-PEG-PLLA son menos solubles, logran una solución opaca siendo que hasta concentraciones menores de 7% w/w se logre ver una diferencia entre la solución a temperatura ambiente y la LCST, pero aún así en concentraciones superiores los copolímeros son afines al agua, ya que se trató de extraer los copolímeros con extracciones líquido-líquido (cloroformo/agua, acetato de etilo/agua y diclorometano/agua) sin un resultado aceptable siendo que los copolímeros daban dos posibles resultados: se quedaban en la fase acuosa o se quedaban en la interfase ligeramente hacia la fase acuosa.

Aunque este fenómeno puede ser explicado por la cristalinidad del PLLA ,ya que al estar en una forma ordenada no permitió la unión del agua con el PEG; en otro experimento a los productos de PLLA-PEG-PLLA se les hizo pasar vapor de acetona o se solubilizaron en acetona y se secaron a vacío, para lograr la fase amorfa del copolímero [63], siendo sólidos o líquidos viscosos; esto llevó como resultado a que los productos 8:1, 10:1 y 20:1 aumentaran su solubilidad en agua y en alcoholes de manera drástica pero todo a temperatura ambiente, al intentar buscar una termo-respuesta a temperatura similar de las LCST de los demás productos de PLLA la solución vuelve a ser opaca; el problema es que en estos casos el cambio era irreversible únicamente en agua, mientras que en metanol y etanol anhidridos la solución se mantiene como una sola fase incluso al calentar arriba de 70°C (Figura 31).

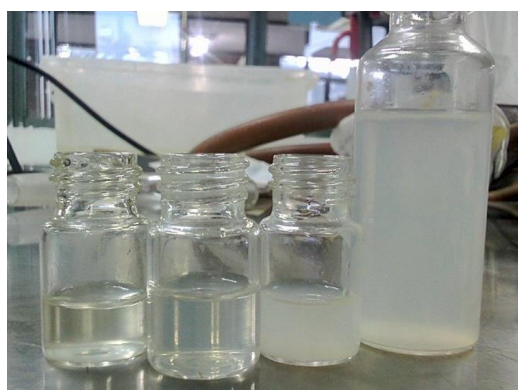


Figura 31: Prueba de solubilidad de PLLA-PEG-PLLA “amorfo”; Izquierda a derecha; PLLA-PEG-PLLA en metanol después de calentar 70° C y enfriar (temperatura de la solución 20°C), PLLA-PEG-PLLA en agua sin calentar (temperatura de la solución 20°C), PLLA-PEG-PLLA después de calentar hasta su LCST en agua (temperatura de la solución 20°C), PLLA-PEG-PLLA “sin tratar con acetona” en agua (temperatura de la solución 30°C) misma cantidad de PLLA-PEG-PLLA 10:1.

Los espectros de FTIR no muestran gran variación entre ellos excepto por la *localización* del grupo carbonilo (**ANEXOS 4 Y 5**) (Tabla 4).

Grupo funcional	Región en FT-IR (cm ⁻¹)	
	PLLA-PEG-PLLA	PCL-PEGPCL

OH	3650-3060	3650-3060
C-H	3020-2580,1460(CH ₂)	3020-2580,1460(CH ₂)
C=O	1751	1720
C-O	1300-1100,3 bandas	1300-1100, 3 bandas

Tabla 4: Comparación de bandas de FT-IR.

La reacción de esterificación mediante microondas mostro que los productos de PCL-PEG-PCL son estables a la radiación de microondas no habiendo una gran variación en sus propiedades termo-respuesta exceptuando que aumentaba un poco (1-2°C) su UCST y ya no resultaba tan fácil solubilizarlos en agua (posiblemente por el aumento de la cadena hidrofóbica).

Mientras que los productos de PLLA-PEG-PLLA resultaron ser sensibles a microondas debido a que una exposición prolongada (tiempos superiores a 5 minutos) descomponía parcial o completamente el producto dando como resultado una plasta negra de la cual podía extraerse el producto final con acetona o diclorometano, filtrando y secando a vacío.

Al usar HCl en cantidad catalítica (0.2-0.4 mL) se podía evitar el uso prolongado de la irradiación previniendo la descomposición de ambos productos; al igual que la calidad del producto mejoraba bastante siendo comprobada por sus respectivos espectros de FT-IR (**Anexos 6 y 7**) aunque se tiene que ser cuidadoso con este método ya que se puede sobrecalentar y proyectar la reacción.

En los espectros de FT-IR desaparecieron las señales de O-H respectivos de los alcoholes terminales de cada polímero, aunque que la banda de estiramiento del enlace C=O se ensancha tal vez debido a la aparición de dos tipos de C=O, el carbonilo conjugado con una doble ligadura y el carbonilo respectivo de cada parte hidrofóbica (PLLA y PCL).

3.3 Reacciones multicomponente

Primero se sintetizaron los compuestos de pirano[2,3-d]pirimidinas (Figura 32) debido a que son los que poseen mayor número de reportes usando las siguientes materias primas: ácido barbitúrico, malonitrilo y aldehídos.

Las condiciones de reacción se muestran en la siguiente tabla (Tabla 5).

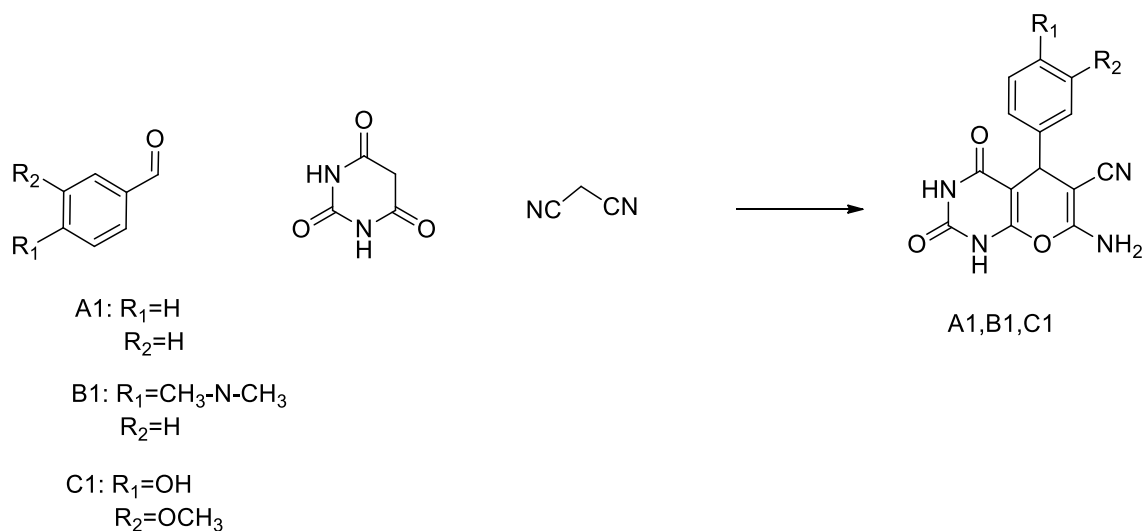


Figura 32: Reacción multicomponente para la obtención de las piranopirimidinas.

Catalizador	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Referencia
Sin catalizador	Sin disolvente	90°	4 horas	37
Sin catalizador	Etanol	Reflujo	24 horas	37
Alumbre de potasio [KAl(SO ₄) ₂ ·12H ₂ O]	Etanol/agua	Reflujo	24 horas	38
Trietilamina	Etanol	Reflujo	30 minutos	39 y 45
Trietanolamina	Etanol	Reflujo	30 minutos	40
Sin catalizador	Glicerol	Microondas (500 watts)	5 minutos	41
B(OH) ₃	THF/agua	Reflujo	24 horas	42

Ácido p-toluensulfónico	Etanol/agua	Reflujo	24 horas	43
K ₂ CO ₃	Etanol/agua	Reflujo	24 horas	44 y 45
NaOH	Etanol/agua	Reflujo	24 horas	45
Acetato de sodio	Etanol/agua	Reflujo	24 horas	45 y 46
ZnO	Etanol/agua	Reflujo	24 horas	47
SSA (Silica sulfuric acid)	Etanol	Reflujo	5 horas	--

Tabla 5: Condiciones de reacción ensayadas

Todos estos intentos dieron como resultado precipitados coloridos (en ese momento no se pudo determinar el rendimiento debido a que se desconocía la identidad de los productos generados); estos productos serían identificados con FT-IR pero todos los espectros presentaban señales similares al **Anexo 17** (los FT-IR al no tener una diferencia muy grande deben tener los mismos grupos funcionales del ácido barbitúrico), exceptuando el uso de bases inorgánicas las cuales solo daban un precipitado blanquecino (barbituratos).

3.4 Reacción de Hantzsch con aldehídos y acetato de amonio

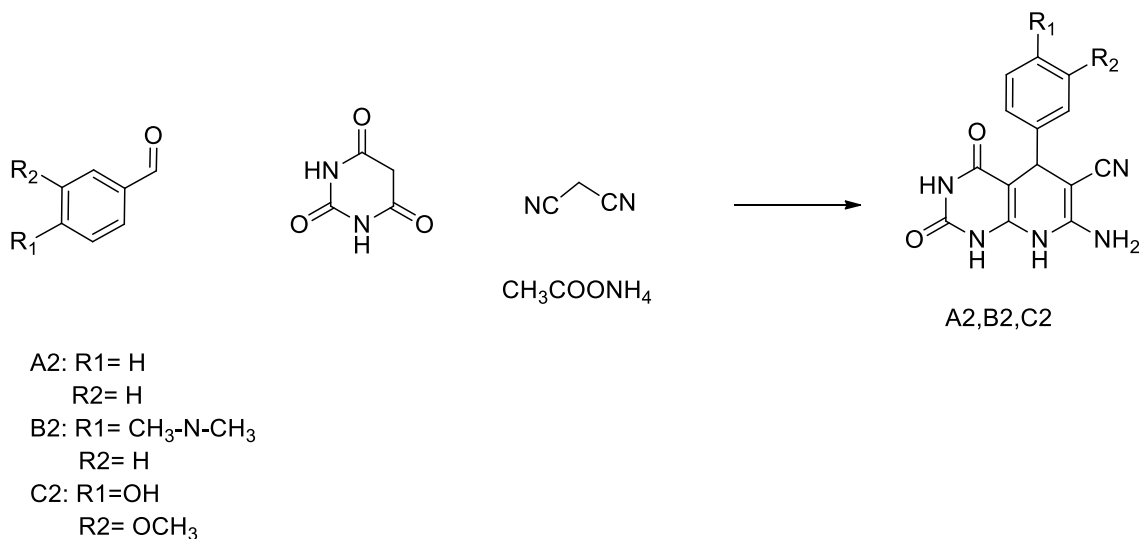


Figura 33: Reacción multicomponente de Hantzsch con acetato de amonio.

Todos los intentos con acetato de amonio en los disolventes: etanol, metanol, agua glicerol, propilenglicol, alcohol isopropílico; no dieron un resultado favorable. Ya que el ácido barbitúrico precipitaba casi cuantitativamente (casi todo el ácido barbitúrico salía del medio de reacción) cuando se intentaba realizar la reacción (Figura 34).

Solo en un sistema resulto dar múltiples productos, cuando no llegaba a descomponerse, sin embargo fue muy difícil repetir este resultado; El sistema de glicerol en microondas resulto que después de acidificar la reacción, los productos se separaron usando un cartucho de sílica gel previamente estabilizado con metanol, usando acetona/agua como eluyente ,los productos eran muy coloridos y fue fácil separarlos, siendo más notorio el producto mayoritario que posteriormente seria identificado como B3 (sólido insoluble) y el producto B1(soluble en la fase móvil) entre otros productos que no fueron identificados.

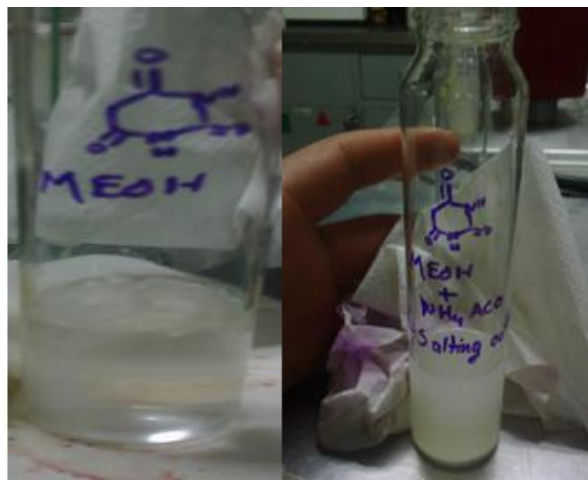


Figura 34: Barbitúrico en solución y el efecto de salting out.

Se pensó que el acetato de amonio provocaba un efecto de *salting out* en el ácido barbitúrico, por lo que se realizaron soluciones en agua desionizada y se le añadieron distintas sales de amonio (Tabla 6).

Fuente de amonio	Resultado
NH_4NO_3	No presenta salting out.
NH_4Cl	No presenta salting out. Disminuye el pH de la solución.
NH_4OH (NH_3 en agua)	No presenta salting out pero puede descomponer las Knoevenagel de los arilidenmalonitrilo.
$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	Turbio, al pasar el tiempo separa el barbitúrico de los siguientes disolventes de manera no cuantitativa: etanol, metanol, agua, glicerol, propilenglicol, alcohol isopropílico
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	Turbio, separa el barbitúrico de manera no cuantitativa de los siguientes disolventes : etanol, metanol, agua glicerol, propilenglicol, alcohol isopropílico
$\text{CH}_3\text{COO NH}_4$	Separa casi cuantitativamente el barbitúrico de disolventes como etanol, metanol, agua, glicerol, propilenglicol, alcohol isopropílico, solo necesita trazas para realizar el salting out

Tabla 6: ensayos con sales de amonio

Los resultados contradicen un poco algunas bibliografías en las cuales se usa acetato de amonio como fuente de amonio en reacciones multicomponentes en derivados de ácido barbitúrico [48-53] en especial a la referencia [49] la cual indica que las moléculas deseadas son sintetizadas por esta metodología específica (acetato de amonio como fuente de amonio, en metanol a reflujo y sin catalizador).

Posteriormente usando NH_4NO_3 y NH_4Cl como fuentes de amonio, de todas las reacciones se obtuvo un precipitado, como lo marcan la bibliografía, el problema radica en que estos precipitados ya no eran solubles en disolventes como agua, metanol o etanol al igual que sus propiedades eran muy similares a los precipitados resultantes en las síntesis de las piranopirimidinas.

Además de descomponer a temperaturas superiores de 230°C ; en base al FT-IR de uno de los precipitados (**Anexo 17**) se concluyó que no eran los productos deseados. Dado que el espectro de FT-IR no mostró gran variación con respecto al ácido barbitúrico revelando únicamente vibraciones de enlaces N-H, C-H y una señal grande alrededor de 2300 cm^{-1} , la cual se sugiere corresponde al CO_2 , este producto se mandó a espectrometría de masas.

3.5 Interpretación del espectro de masas

Nuestro espectro de masas **Anexo 18** muestra los siguientes picos:

m/z (%abundancia relativa): 259(100), 260(14 aproximadamente), 258(65), 242(3), 215(22), 197(28), 196(33), 188(2), 172(12), 159(7), 144(18), 129(13), 115(7), 101(9), 85(7), 73(17), 57(9), 43(17), 41(12).

En general el ion molecular refleja la estabilidad química de la molécula. Por ejemplo en los hidrocarburos el $[\text{M}^+]$ es de abundancia muy baja mientras que en los sistemas aromáticos y heterociclos normalmente indica el 100% de abundancia [64].

Una ventaja que se presenta en la molécula es la falta de halógenos y la aparición de un pico $[\text{M}+1]^+$ que es 260(14) siendo este pico atribuido por la abundancia isotópica de los átomos presentes, (abundancia isotópica de 1.1% para el C y

0.36% para el nitrógeno) al igual que nuestro ion molecular es número impar lo que con la *regla del nitrógeno* sugiere que tiene un número impar de nitrógenos.

Si solamente hay presentes C, H, N, O, F, P, I y no hay interferencia de otros iones entonces podemos asumir que:

$$\frac{[(M + 1)^+]}{[M^+]} = 1.1\% * \#C + 0.36\% * \#N$$

$$\frac{[(M + 1)^+]}{[M^+]} = \text{la abundancia con respecto a el ion molecular.}$$

#C=número de carbonos

#N=número de nitrógenos

Con esta lógica podemos deducir que nuestra molécula problema con relación 100:14 en abundancia relativa de $[M^+]$ y $[M+1]^+$ posee 13 carbonos y 3 nitrógenos.

Siendo postulada la estructura B3.

El mecanismo propuesto (**Anexo 19**) usando la estructura B3 puede explicar varios de los fragmentos representativos. En un trabajo de química orgánica de la UNAM [65] donde se sintetizó B3, el cual proponemos es nuestro producto mayoritario, se presentaron los siguientes datos para el espectro de masas:

m/z (%abundancia relativa): 259(100), 242(5),258(66), 215(22), 172 (10), 144(12), 129(8),101(5).

Las abundancias y los picos principales son muy similares lo cual puede confirmar nuestra propuesta del producto mayoritario en las reacciones multicomponentes.

Aunque no presentan datos de los picos 197 y 196, lo curioso de estas señales es que la abundancia relativa entre estos dos picos es “inusual” (sus abundancias relativas son muy similares) para ser una ruptura, lo cual pudiera indicar que no es parte del mecanismo de fragmentación de la molécula inicial si no otro producto, posiblemente B4 el cual tiene un peso molecular de 197 g/mol, siendo

una especie de ion molecular oculto dentro del espectro de B3; B4 sería una posibilidad ya que su estructura se estabilizaría por la pérdida de un protón y su estructura conjugada. Esta hipótesis pudiera ser respaldada por el espectro de masas de B4 reportado por el NIST [66].

3.6 Condensación de ácido barbitúrico con aldehídos

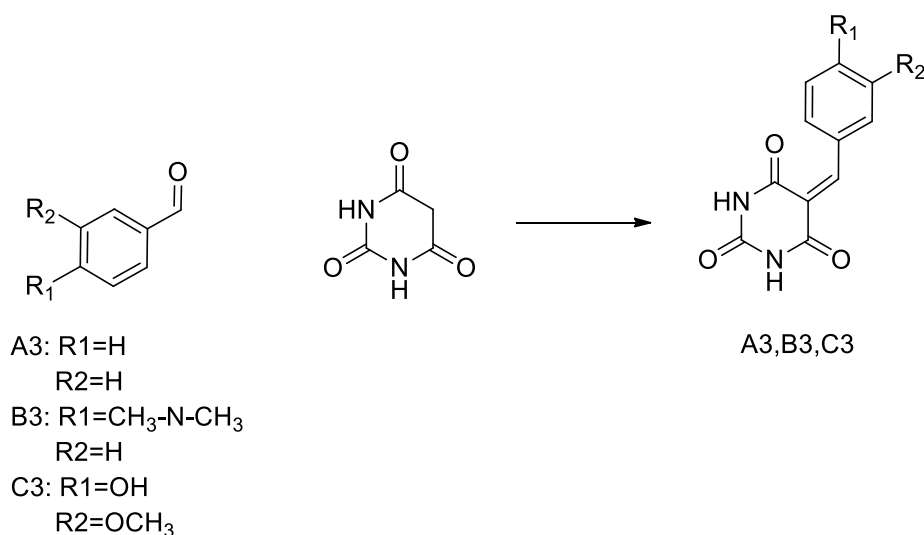


Figura 35: Reacción de Knoevenagel con ácido barbitúrico.

Estos compuestos fueron sintetizados usando como materia prima el ácido barbitúrico y los respectivos aldehídos en etanol/agua 8:2 (v/v) variando solamente 2 condiciones, pH y tiempo de reacción, todo esto a reflujo; los productos finales precipitaban teniendo puntos de descomposición alrededor o superiores a los 240°C [65,67,68]. Fueron sintetizados con la esperanza de poder ser utilizados para una ciclación posterior, haciéndolos reaccionar con el malonitrilo; debido a que eran más sencillos de realizar que las Knoevenagel con los aldehídos y malonitrilo, al igual que era importante tenerlos de referencia para ser identificados como posibles impurezas en las siguientes reacciones.

A3=sólido blanco, punto de descomposición de 260°C

B3=sólido rojo ladrillo, punto de descomposición de 280°C

C3= sólido amarillo/naranja, punto de descomposición de 300°C

Los resultados mostraron que la reacción es muy rápida siendo necesarios unos 7 minutos, siempre y cuando se mantenga el pH neutro y se rehidrate el ácido barbitúrico antes de la reacción; manteniendo el pH alcalino y las bases orgánicas aceleran reacción sin inconvenientes, pero usando bases inorgánicas como (NaOH y KOH) forman los respectivos barbituratos los cuales ya no son solubles en el medio de reacción.

Por el contrario, al disminuir el pH con HCl o H₂SO₄ o una sal como NH₄Cl la reacción se alentaba siendo necesario incluso unas horas o un día en raros casos.

La reacción de los aldehídos con ácido barbitúrico resulto ser *casi cuantitativa* por lo que podía usarse como referencia en la determinación de rendimientos o pureza de las siguientes reacciones.

Estos productos resultaron ser insolubles en los disolventes que se intentaron para la reacción posterior con malonitrilo, como por ejemplo: Alcohol isopropílico, ácido acético, polietilenglicol 2000 (a temperaturas superiores de 60°C), propilenglicol, glicerol, ZnCl₂-urea, ácido láctico, diclorometano, acetato de etilo, éter etílico, cloroformo y DMSO.

Sin embargo, podían ser identificados por su reacción con KOH en agua (Figura 36), dando un color específico o una forma de cristalizar específica, la cual no pasaba de simples placas, esto fue muy útil como una prueba cualitativa para estos compuestos en futuras reacciones.

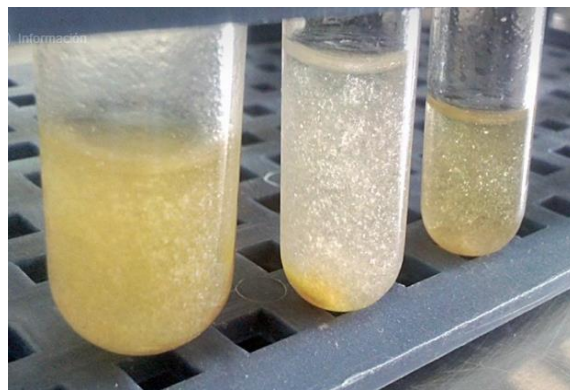


Figura 36: Hidrólisis con KOH de B3, en este caso los pequeños cristales eran la forma de identificarlo de las reacciones.

3.7 Reacción de Knoevenagel

Dados los resultados de los intentos con aldehídos, se decidió sintetizar los arilidénmalonitrilos (Figura 37) necesarios para los siguientes pasos, usando métodos reportados [69-75].

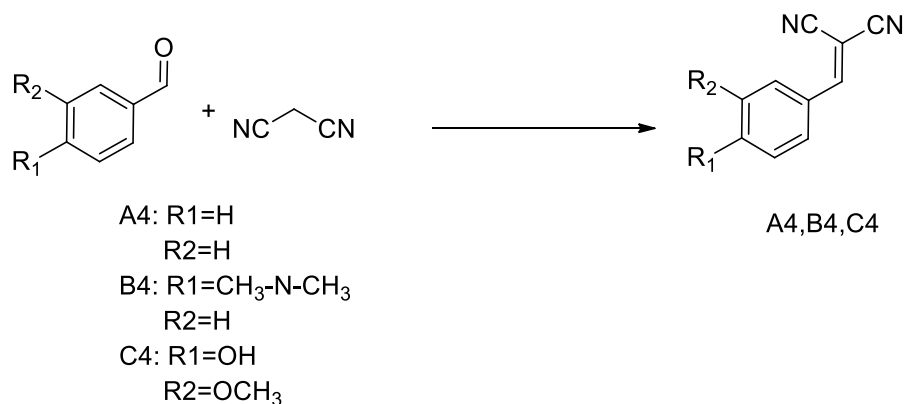


Figura 37: Reacción de Knoevenagel con malonitrilo.

Base	Temperatura	Disolvente	Tiempo	Rendimiento promedio
Trietilamina	Temperatura ambiente	Etanol	2-4 horas	10%
		Metanol	2-4 horas	12%
		Agua/etanol	2-4 horas	6%

		8:2 v/v		
		Glicerol	2-4 horas	5%
		Sin disolvente	30 minutos	20%
	50°-80°C	Etanol	2-4 horas	45%
		Metanol	2-4 horas	40%
		Agua/etanol 8:2 v/v	2-4 horas	40%
		Glicerol	2-4 horas	43%
Trietanolamina	Temperatura ambiente	Etanol	2-4 horas	13%
		Metanol	2-4 horas	14%
		Agua/etanol	2-4 horas	9%
		Glicerol	2-4 horas	12%
		Sin disolvente	30 minutos	15%
	50-80°C	Etanol	2-4 horas	36%
		Metanol	2-4 horas	35%
		Agua/etanol 8:2 v/v	2-4 horas	22%
		Glicerol	2-4 horas	25%
		Sin disolvente	20 minutos	52%
CH ₃ COO NH ₄	Microondas (100-500 watts)	Sin disolvente	10-40 segundos	90%
		Glicerol	10-40 segundos	50%
	50-80°C	Etanol	2-4 horas	50%
		Metanol	2-4 horas	51%

		Agua/etanol 8:2 v/v	2-4 horas	30%
		Glicerol	2-4 horas	25%
		Sin disolvente	2-4 horas	40%
sin base	Microondas (500-800 watts)	Sin disolvente	40-80 segundos	60% (Los productos llegan a descomponer)
		Glicerol	40-80 segundos	50% (Los productos llegan a descomponer)
	70-90°C	Etanol	2-4 horas	5%
		Metanol	2-4 horas	6%
		Agua/etanol 8:2 v/v	2-4 horas	No hay reacción
		Glicerol	2-4 horas	6%
		Sin disolvente	10 minutos	30%

Tabla 7: Condiciones de reacción (rendimiento del producto aislado y/o por diferencia en la reacción de condensación con barbitúrico)

Las reacciones con bases orgánicas mostraron un bajo rendimiento siendo usadas en cantidades catalíticas (10-20% mol/mol) lo que indicaría tal vez que son necesarias cantidades estequiométricas para la conversión completa de los productos aunque no es una buena opción debido a que es un poco difícil retirarlas de estos mediante simple cristalización.

Los productos realizados por microondas podían descomponerse por lo que la potencia final del microondas en las reacciones de los 3 productos en las condiciones de microondas, acetato de amonio y sin disolvente fueron: A4 (100-

200 watts, 10-15 segundos), B4 (500 watts, 30 segundos), C4 (300-500 watts 30-41 segundos, cuando descompone suele dar un olor parecido al guaiacol).

La purificación varió para cada uno de los productos, en la bibliografía se menciona que los productos pueden ser recristalizados de un sistema hexano/acetato de etilo [64] o directamente de acetona/metanol 1:1 v/v como en el caso de C4 [75] si bien esto no es falso, la pureza obtenida por ambos métodos no es la indicada, ya que los aldehídos remanentes quedan dentro de los cristales o cristalizan junto con ellos dando la impresión de que el producto está completamente puro hasta que se ven los cristales en microscopio (Figura 38) y logran verse distintas tonalidades o colores, incluso hay casos en los que quedan trazas de acetato de amonio, lo cual como se ha mencionado antes, provoca el *salting out* del ácido barbitúrico.

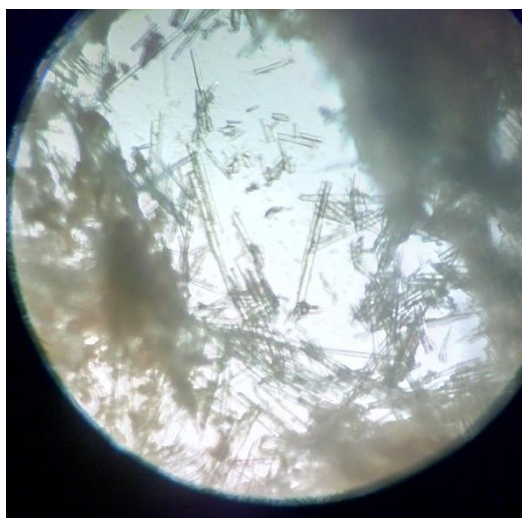


Figura 38: Cristales de vainillina en una muestra “purificada” de C4 en microscopio a 10x.

Así que se desarrollaron métodos de cristalización para cada uno de los productos (Figura 39).

El producto crudo A4 se fundió dentro de agua para lavarlo completamente sin sobrepasar los 87°C, el sólido resultante se filtró y se recristalizó en etanol o metanol, dejando que cristalizará a temperatura ambiente sin que se sature la solución, ya que la saturación puede ocasionar que el disolvente quede ocluido al

igual que el benzaldehído. Otra manera de purificarlo fue mediante cambio de disolvente; el producto es solubilizado en acetona y se le inyecta poco a poco agua destilada desde el fondo del vial usando una jeringa y tratando que los disolventes no se mezclen. De esta manera los cristales aparecen en la interfase mientras que la acetona e impurezas se van separando en la parte superior, después se filtran los cristales en forma de aguja.

El producto crudo B4 se precipitó y lavó con agua destilada para posteriormente ser recristalizado en etanol 2 veces.

El producto crudo C4 se lavó con agua destilada y después se hizo reaccionar con glicerol 20 % en peso del peso total del crudo de reacción, en etanol y 0.2 mL de HCl concentrado a reflujo en un tiempo de 2-3 horas posteriormente cuando estuvo a la temperatura de 20 °C se le goteó agua (anti disolvente) hasta el primer punto de niebla que posteriormente desaparece, esta fue la única manera en que cristalizó uniformemente, aunque es un poco difícil ya que con poca agua no cristaliza el producto; mientras que con un exceso de agua el producto precipita ocluyendo el medio de cristalización en una plasta amarilla, los puntos de fusión y bandas de FT-IR se compararon con los datos reportados en [74] y A4 se comparó con el espectro de IR de fase condensada reportado por Sigma-Aldrich [77], en caso de ser necesario se usaba un poco de carbón activado para limpiar los cristales como en el caso de A4 y C4 .

A4: Punto de fusión 85°C, cristales en forma de aguja blancos/translúcidos.

B4: Punto de fusión 181°C, cristales naranjas en forma de agujas o hilos.

C4: Punto de fusión 135°C, cristales amarillos en forma de agujas.



Figura 39: Cristales de A4 (primera cristalización), B4 y C4.

NOTA: Los productos después de la reacción con microondas se deben dejar enfriar a temperatura ambiente para que solidifiquen, de lo contrario puede descomponer el producto.

NOTA: El producto A4 (benzilidenmalonitrilo) es un producto altamente irritante, en especial cuando se funde o entra en contacto con la piel.

3.7.1 Interpretación y comparación de FTIR

FTIR A4 **ANEXO 8** ν (cm^{-1}): 3093-3023(=C-H y C-H aromáticos) ,3016-2931(C-H), 2221 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1795-1986 (sobretonos aromáticos, presenta mucho ruido), 2 bandas 1592-1565 (C=C, fenilo), 846, 755, 675, 618,518 (C-H del anillo aromático, sistema monosustituido).

FTIR A4 (**ANEXO 9**) disponible en Sigma-Aldrich, bibliografía [77].

FTIR B4 (**ANEXO 10**) ν (cm^{-1}): 3094-3066(=C-H y C-H aromáticos), 2923(CH_3), 2356, 2329 (CO_2), 2206 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1604 (C=C), 1276 (C-N), 816, 729 (C-H del anillo aromático, presentan mucho ruido).

FTIR B4 en la bibliografía [74] ν (cm^{-1}): 2925.81 (C-H), 2206.41 (s, $\text{C}\equiv\text{N}$), 1612.36 (s, C=C), 1566.09 (s, C=C, Ph).

FTIR C4 (**ANEXO 11**) ν (cm^{-1}): 3421(OH), 4 bandas en 3151, 3116, 3019, 3077(=C-H y C-H aromáticos), 2973(CH_3), 2217($\text{C}\equiv\text{N}$), 4 bandas en 2040, 1978, 1924, 1882 (sobre tonos aromáticos), 1585 (C=C, fenilo), 1164 y 1025 (C-O), 845,821,729 (C-H del anillo aromático, sistema 1,2,4 trisustituido).

FTIR C4 en bibliografía [74] ν (cm^{-1}): 3309.62 (OH), 3024.16 (C-H), 2231.40 (s, $\text{C}\equiv\text{N}$), 1604.66 (s, C=C), 1564.16 (s, C=C, fenilo), 1191.93 (s, C-O éter).

FTIR C4 en bibliografía [76] ν (cm^{-1}): 3345.5 (OH), 2212 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1571 (C=C, fenilo), 1193 y 1028.6 (C-O).

FTIR C4 (**ANEXO 12**) disponible en la bibliografía [78].

3.8 Reacciones con arilidénmalonitrilos

3.8.1 Pirano[2,3-d]pirimidinas

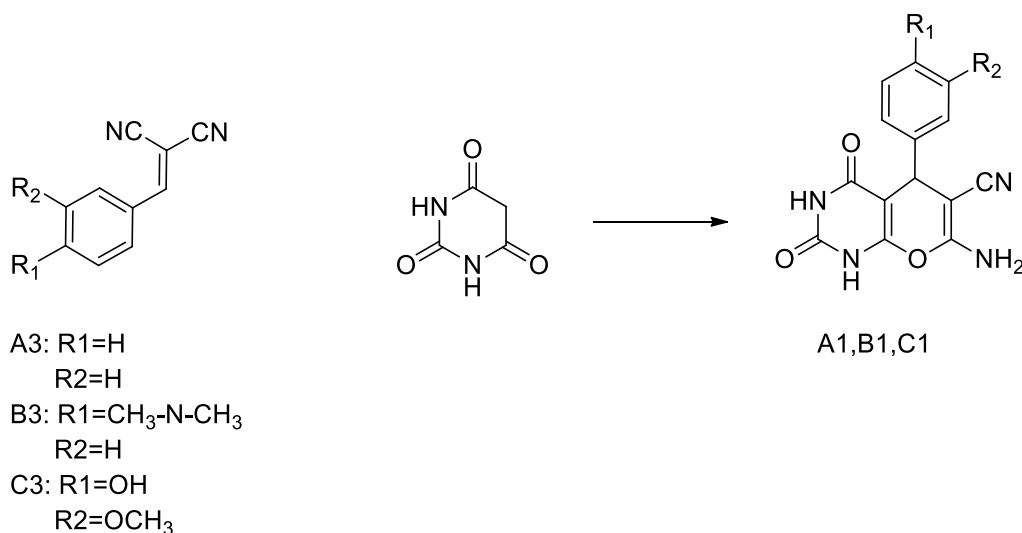


Figura 40: Reacción de obtención de las piranopirimidinas con arilidénmalonitrilos.

Se volvieron a utilizar los mismos catalizadores *que cuando se intentaron con los aldehídos* y usando algunos metales o inclusive un disolvente eutéctico de ZnCl_2 -urea

Catalizador	Disolvente	Temperatura	Tiempo
-------------	------------	-------------	--------

Sin catalizador	Sin disolvente	90°	4 horas
Sin catalizador	Etanol	Reflujo	24 horas
Sin catalizador	Agua	Microondas (100 watts)	2 minutos
Alumbre de potasio [KAl (SO ₄) ₂ .12H ₂ O]	Etanol/agua	Reflujo	24 horas
Trietilamina(1 equivalente)	Metanol anhídrido	40°C	24 horas
Trietanolamina (1 equivalente)	Metanol anhídrido	40°C	24 horas
Sin catalizador	Glicerol	Microondas (500watts)	5 minutos
B(OH) ₃	THF/agua	Reflujo	24 horas
B(OCH ₃) ₂	Metanol	Reflujo	24 horas
Ácido p-toluensulfónico	Etanol/agua	Reflujo	24 horas
K ₂ CO ₃	Etanol/agua	Reflujo	24 horas
Acetato de sodio	Etanol/agua	Reflujo	24 horas
ZnO	Etanol/agua	Reflujo	24 horas
SSA (Silica sulfuric acid)	Etanol	Reflujo	5 horas

Tabla 8: Condiciones de reacción repetidas.

En estas opciones ninguna dio un resultado favorable exceptuando el uso de bases orgánicas que fueron trietilamina y trietanolamina en un matraz redondo esmerilado con tapa, la reacción es fácil de seguir mediante el cambio de color, al ser tratada la reacción con HCl terminando el tiempo, la solución cambiaba nuevamente de color dando lugar a la aparición de un precipitado al dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mejor opción de extraerlo fue quitar el disolvente mediante vacío, para posteriormente ser lavado con agua y metanol frío.

Se intentó eliminar el disolvente mediante calentamiento del medio de reacción pero al hacer esto el color cambia nuevamente o el precipitado cambia su color o punto de fusión.

A1: precipitado blanco/rosado. Punto de descomposición 220°C

B1: precipitado amarillo (cristalino). Punto de descomposición 250°C

C1: precipitado amarillo/naranja. Punto de descomposición: 260°C

Al calentar el primer precipitado pero sin medio ácido no presentaba ningún cambio con respecto a su estado original.

El precipitado amarillo B1 resultante se caracterizó por FT-IR **Anexo 13**

IR B1 **ANEXO 13** ν (cm^{-1}): 3546-3437 (NH_2 asimétrico), 3185-3060 (2NH), 2212 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1710-1600 (C=O, de amidas).

Las reacciones realizadas sin bases orgánicas no dieron ningún indicio de que los arilidénmalonitrilos reaccionaran con el ácido barbitúrico, al adicionar $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ el ácido barbitúrico pudo ser extraído con facilidad por medio de filtración, al igual que dejando el filtrado a vacío se obtenía nuevamente los arilidénmalonitrilos.

En los intentos con bases orgánicas no presentaron indicios de que los arilidénmalonitrilos reaccionaran antes de la adición del HCl para descomponer y formar los productos de condensación con el ácido barbitúrico como lo muestra [79] y [80], la cual es una investigación marcada como “withdrawn” (que está retirado de las bases de ELSEVIER por incumplir alguna norma ética como datos inventados, ser publicado dos veces en distintas revistas, ser un duplicado de otro trabajo o por contener errores), marca de manera similar que los arilidénmalonitrilos se descomponen al intentar condensarse con el ácido barbitúrico.

Aunque esto, dados nuestros datos experimentales, pudiera ser explicado por la mala preparación y purificación de los arilidénmalonitrilos; como se muestra en la

imagen siguiente (Figura 41), ellos llegaron a una conclusión similar a la nuestra en la que los productos de condensación con el ácido barbitúrico no son buena opción como intermediarios sintéticos.

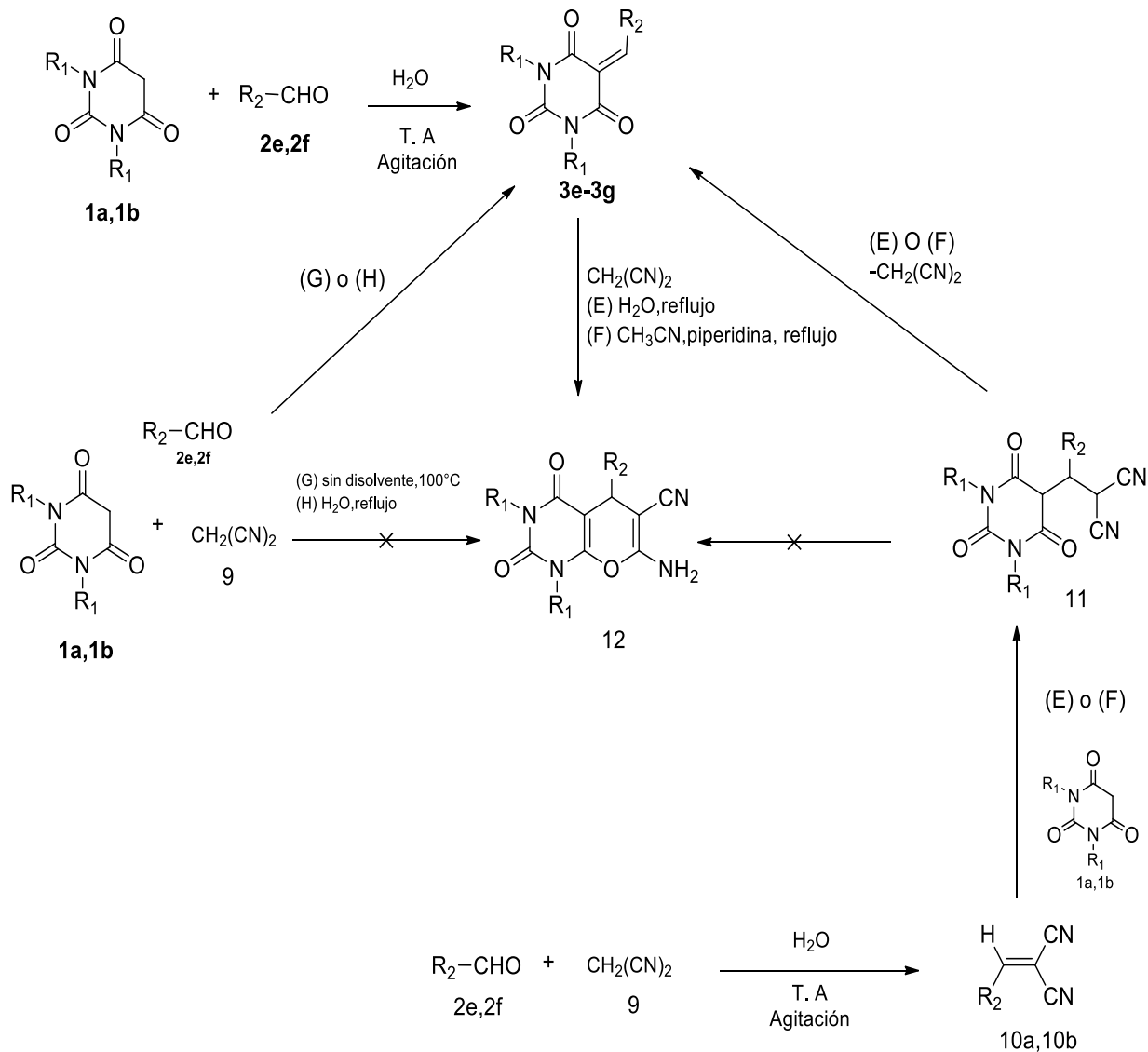


Figura 41: Esquema de reacciones multicomponente reportado [79].

Al igual que en [67] donde se usó como catalizador el ácido oleico muestran que no fue posible la ciclación con malonitrilo (Figura 42).

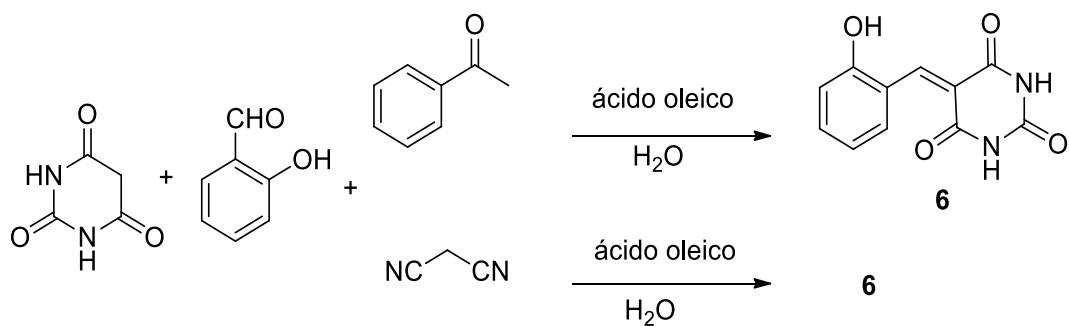


Figura 42: Esquema de reacción con malonitrilo y ácido oleico [67].

Solo un artículo [81] muestra que después de la adición del ácido barbitúrico se necesita acidificar para finalizar la reacción de ciclación (Figura 443).

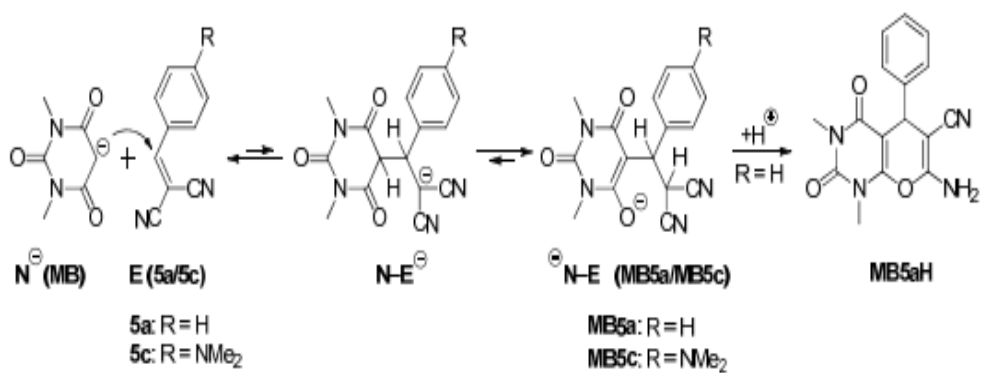


Figura 43: Esquema de la ciclación mediante ácido [81].

Lo cual concuerda con nuestros datos experimentales.

3.8.2 Pirido[2,3-d]pirimidonas

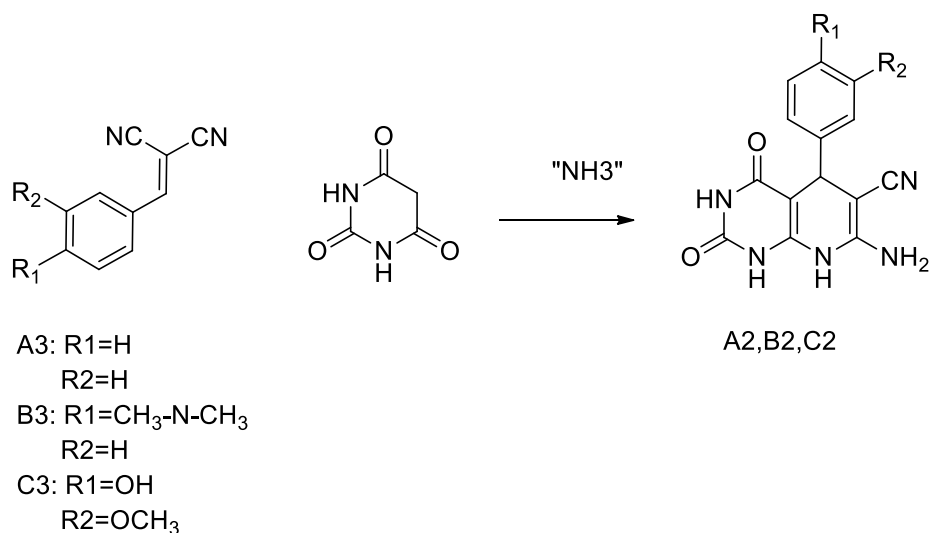


Figura 44: Reacción multicomponente de Hantzsch con arilidénmalonitrilos.

Se utilizaron como fuentes de amonio nitrato de amonio y cloruro de amonio, al igual que solo se usó esta vez como disolventes: etanol, metanol, isopropanol, y mezclas con un poco de agua.

Catalizador	Calor	Tiempo
Sin catalizador	Reflujo	24 horas
	Microondas (100 watts)	5 minutos
ZnCl ₂	Reflujo	24 horas
ZnO	Reflujo	24 horas
CuCl ₂	Reflujo	24 horas
CuSO ₄	Reflujo	24 horas
AlCl ₃ .6(H ₂ O)	Reflujo	24 horas
Al ₂ (SO ₄) ₃	Reflujo	24 horas
Urea	Reflujo	24 horas
Ácido p- toluensulfónico	Reflujo	24 horas
Ácido	Reflujo	24 horas

tricloroacético		
Ácido láctico	Reflujo	24 horas
HCl	Reflujo	24 horas
H ₂ SO ₄	Reflujo	24 horas
Alumbre de potasio[KAl ₂ ·12H ₂ O]	Reflujo	24 horas
FeCl ₃	Reflujo	24 horas
FeO	Reflujo	24 horas
Al ₂ O ₃	Reflujo	24 horas
B(OH) ₃	Reflujo	24 horas
B(OCH ₃)	Reflujo	24 horas
Tween 80	Reflujo	24 horas

Tabla 9: Condiciones de reacción para las piridopirimidinas.

No existió evidencia de que dieran algún resultado positivo exceptuando las condiciones de NH₄Cl, AlCl₃ hexahidratado y el uso de 4-(dimetilamino) benzilidenmalonitrilo en etanol o metanol a reflujo por 24 horas dando la aparición de un producto muy similar a B3.

El problema radica en que después de algunos intentos exitosos no fue posible reproducir la reacción, lo que pudiera implicar 2 opciones: que en realidad una impureza no identificada era la que promovía la reacción o que posiblemente no era el producto deseado.

Producto propuesto de ser B2: precipitado rojizo, punto de descomposición 285°C.

Después de varios lavados con agua y etanol calientes, se caracterizó por FT-IR (**Anexo 14**) siendo extraño las señales representativas de una amina primaria, las señales de N-H del ácido barbitúrico, un grupo C≡N y un ensanchamiento en la

región entre $1600-1700\text{ cm}^{-1}$ siendo por señales de carbonilo de amida similares al **Anexo 13** (piranopirimidina).

El producto rojo se hidrolizó con KOH para determinar si no era en realidad el producto B3 o B1, para sorpresa si reaccionó de manera similar a B3 al inicio, cambiando el color de la solución pero sin dar los pequeños cristales característicos de B3, al paso de 2 días cristalizó de manera muy uniforme un solo cristal (Figura 45).

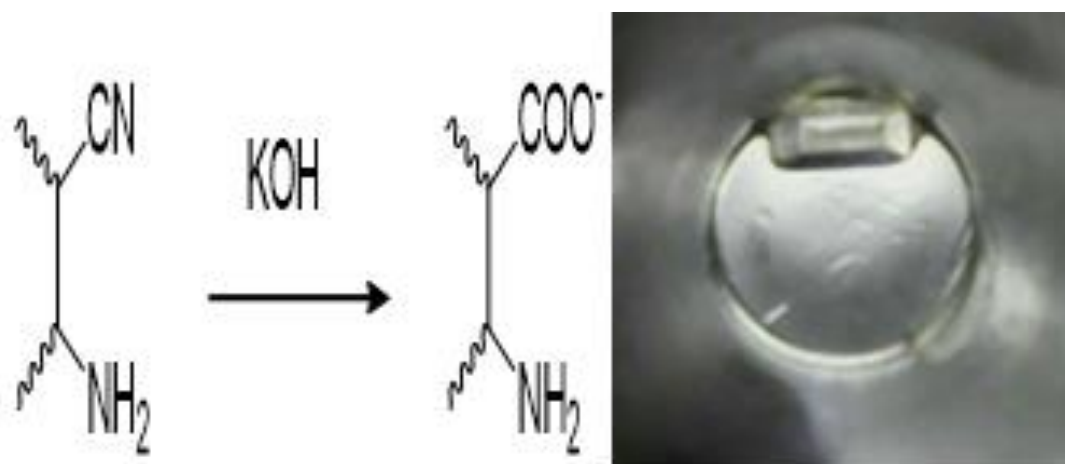


Figura 45: Reacción de hidrólisis y el cristal resultante.

Se caracterizó por FT-IR dando como resultado el **Anexo 15** (propuesta de piridopirimidina).

Este cristal dio unas bandas características de sales de ácidos carboxílicos (1754 , 1381 , 810 cm^{-1}) al igual que las señales NH en la región superior de 3000 cm^{-1} fueron solapadas; el cambio drástico de estos picos señala que sucedió la hidrólisis del grupo nitrilo.

Aunque el traslapamiento de las señales de la amina primaria podría indicar una distorsión por un grupo funcional vecino, en [82] donde se trabajó con distintas sales de amino ácido benzoico indica que las sales que contienen aminas primarias y sales de ácidos carboxílicos llegan a traslaparse. Las señales N-H pueden deformarse debido a su orientación y posibilidades de generar puentes de

hidrógeno, ya que estos llegan a limitar el movimiento de los hidrógenos con respecto a los nitrógenos.

Al igual que la aparición de nuevas bandas correspondientes a 2388 y 2062 cm^{-1} las cuales no pertenecen a una contaminación con CO_2 , aunque en publicaciones más especializadas en el aspecto de la investigación de aminoácidos por medio de FT-IR o donde se hace su mención marcan que la aparición de estas dos señales son el resultado de la vibración de asimétrica de tanto el ion COO^- y del ion de amonio o amina (Figura 46) [83], al igual que se plantea que no sea una sola señal si no el conjunto de vibraciones combinadas con el oxígeno del agua presente en algunas cristalizaciones, la amina, el ion COO^- y otros iones [83-86].

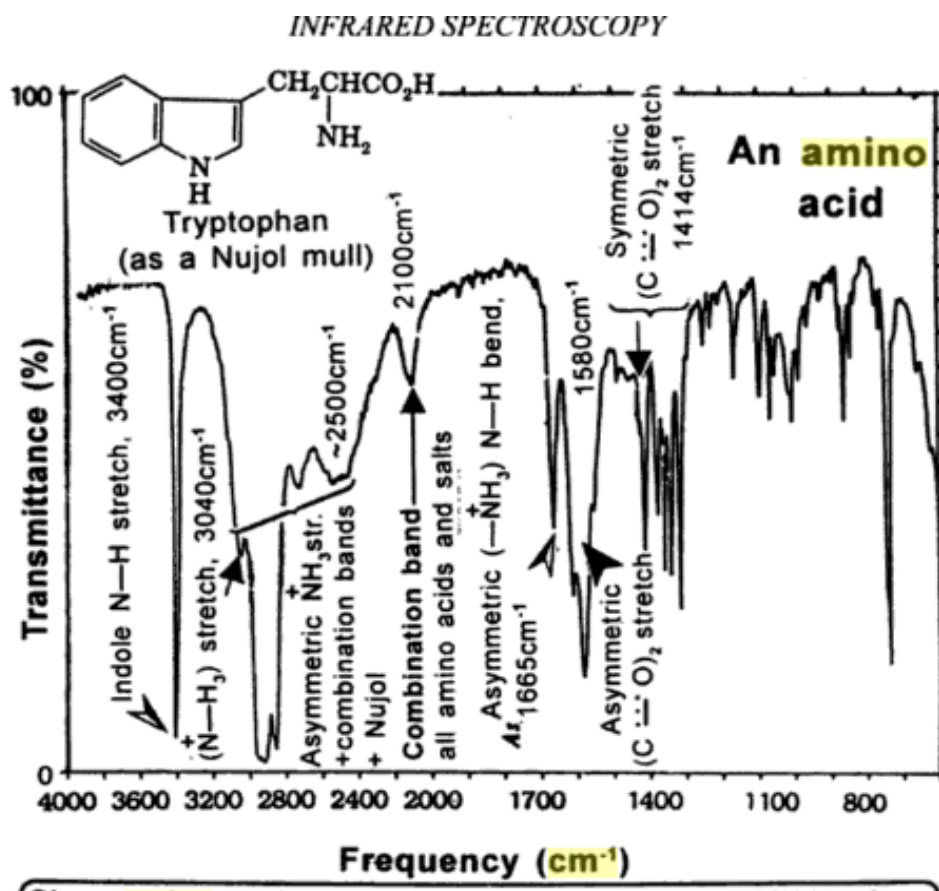


Figura 46: FT-IR del triptófano, bandas características de aminoácidos a $2100\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ [83].

En resumen las mejores opciones de obtención de los copolímeros y de los heterociclos están ilustradas en las Figuras 47, 48 y 49.

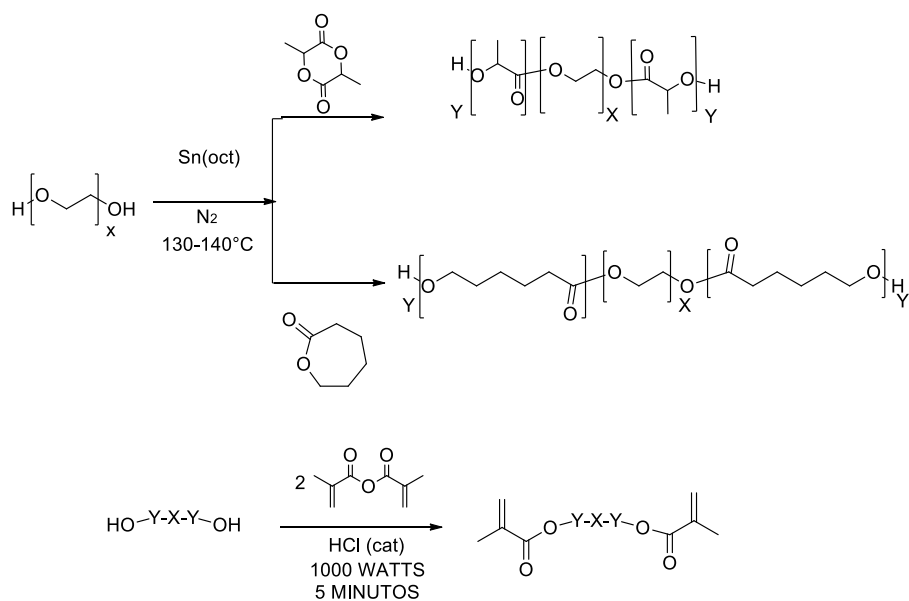


Figura 47: Síntesis y funcionalización de los polímeros con termo-respuesta.

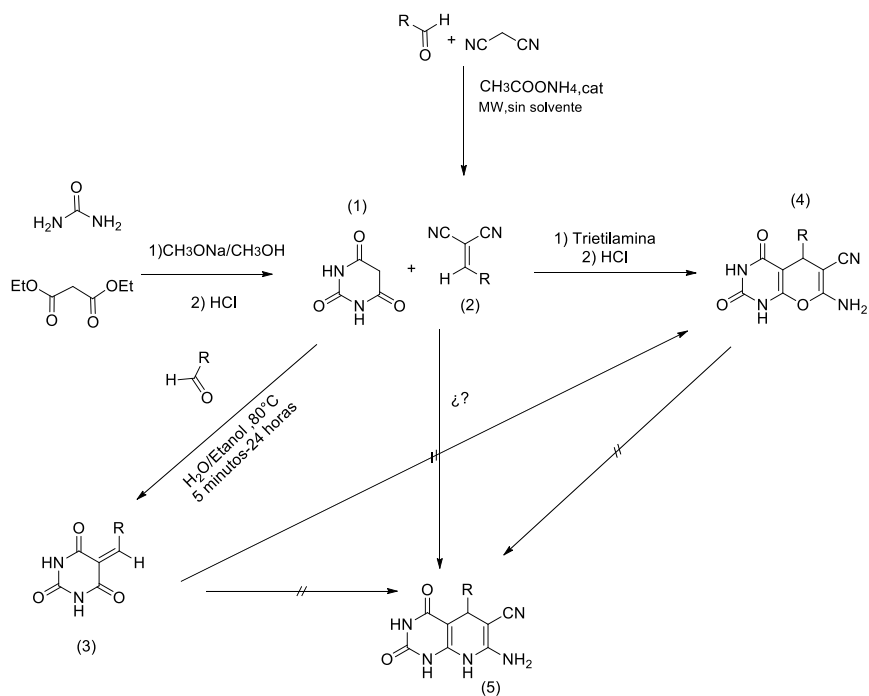


Figura 48: Síntesis de los heterociclos.

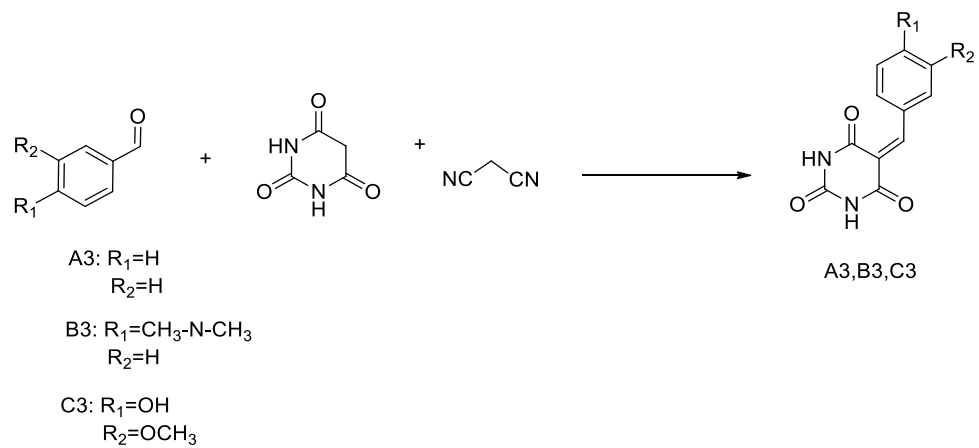


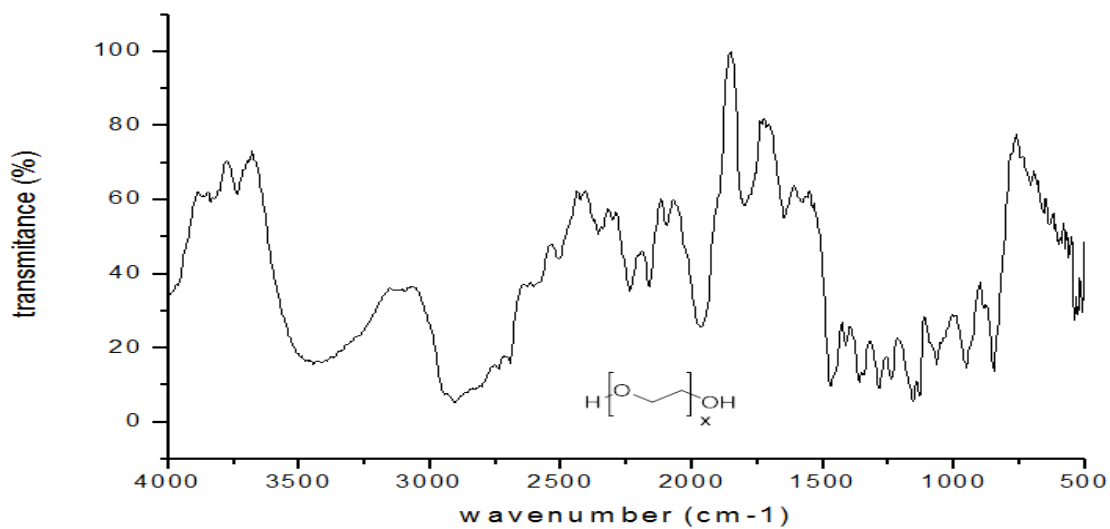
Figura 49: Reacción multicomponente da como producto mayoritario la condensación del ácido barbitúrico

Conclusiones

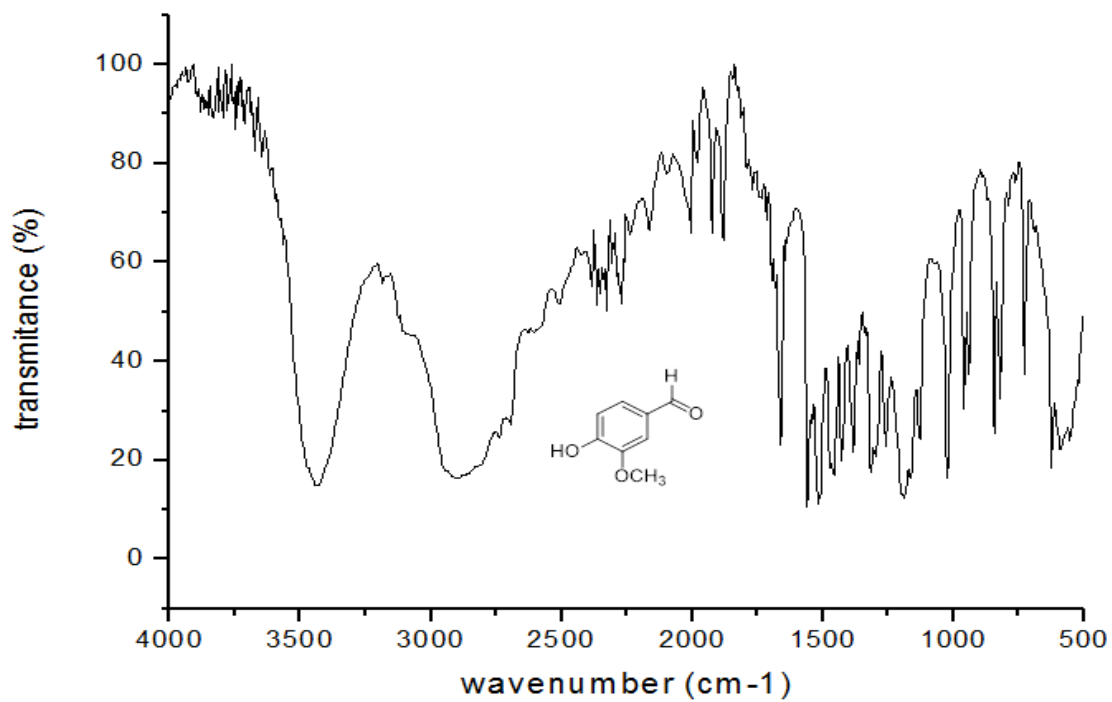
- Es posible realizar un polímero con termo-respuesta tribloque mediante el uso de PEG 2000 y lactonas (caprolactona o L-lactida).
- La modificación de los grupos terminales (esterificación) de los polímeros presentados y la naturaleza de la parte hidrofóbica llega a afectar su solubilidad y por tanto su UCST.
- La LCST de los polímeros en este trabajo no varía en gran medida aumentando la fracción hidrofóbica, pero si varia o genera una UCST.
- El ácido barbitúrico resultó tener un inesperado efecto de *salting out* con varias de las sales de amonio.
- Las reacciones multicomponentes con los respectivos aldehídos, el ácido barbitúrico y malonitrilo, son afectadas por el pH y únicamente da como resultado los productos de condensación de ácido barbitúrico y aldehído.
- Los productos de condensación entre aldehídos y el ácido barbitúrico trabajados aquí, no resultaron ser útiles como intermediarios sintéticos.
- La síntesis de las pirano[2,3-d]pirimidinas y de las pirido[2,3-d]pirimidinas necesito forzosamente la formación de los arilidénmalonitrilos para ser llevada a cabo.
- La forma más efectiva de sintetizar los arilidénmalonitrilos resultó ser la reportada en [74], mediante el uso de microondas, sin didisolvente y con acetato de amonio como catalizador.
- No hubo indicios de que el producto resultante de la adición del ácido barbitúrico y los arilidénmalonitrilos descompusiera nuevamente para dar los arilidénmalonitrilos o los arilidenbarbitúricos.
- La síntesis de los arilidénmalonitrilos por medio acuoso no resulta ser muy adecuada en cuestión de rendimiento y pureza de los productos, por lo que pudiera afectar sus usos posteriores dando falsos positivos como posiblemente paso en las referencias [77-78].
- La síntesis de las pirano[2,3-d]pirimidinas necesita ser tratada con algún ácido después de la adición del ácido barbitúrico y los arilidénmalonitrilos mediante bases orgánicas para dar el producto final.

- Los productos pirano[2,3-d]pirimidinas son sensibles a un aumento de temperatura en medio ácido, siendo la mejor opción de purificar mediante secado a vacío.
- Si el producto de los intentos con NH_4Cl y AlCl_3 hexahidratado se comprobara como B2 (pirido[2,3-d]pirimidina), esto implicaría que existe la posibilidad de realizar una nueva ruta de obtención de las pirido[2,3-d]pirimidinas a partir del ácido barbitúrico.
- No se pudo realizar el último paso del proyecto (la unión de los heterociclos con los polímeros) debido a la dificultad en la síntesis de los heterociclos, sin embargo los demás objetivos se lograron cumplir.

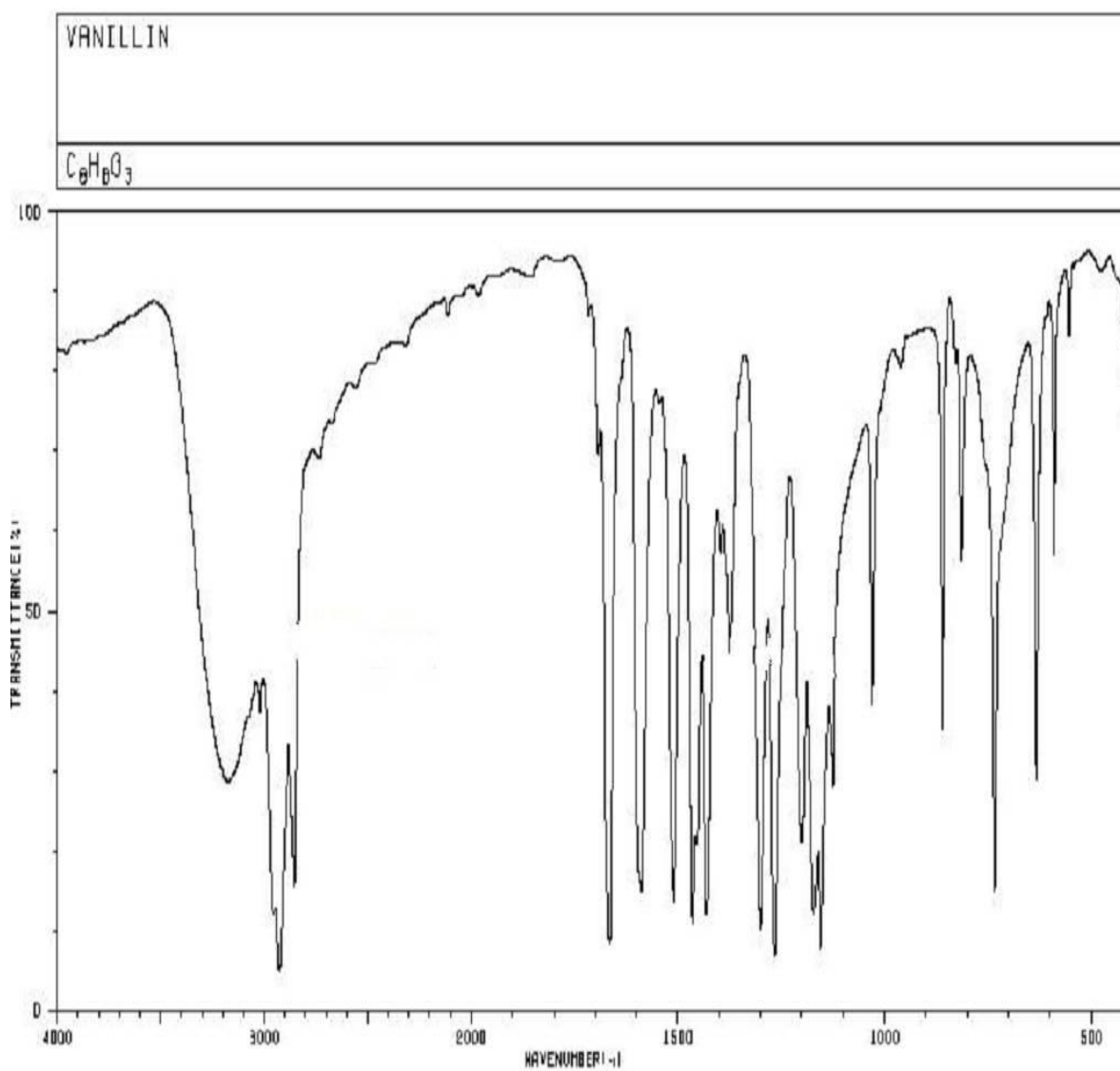
Anexos



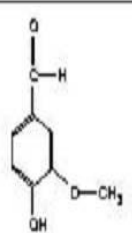
Anexo 1: FT-IR de PEG



Anexo 2: FT-IR de la vainillina

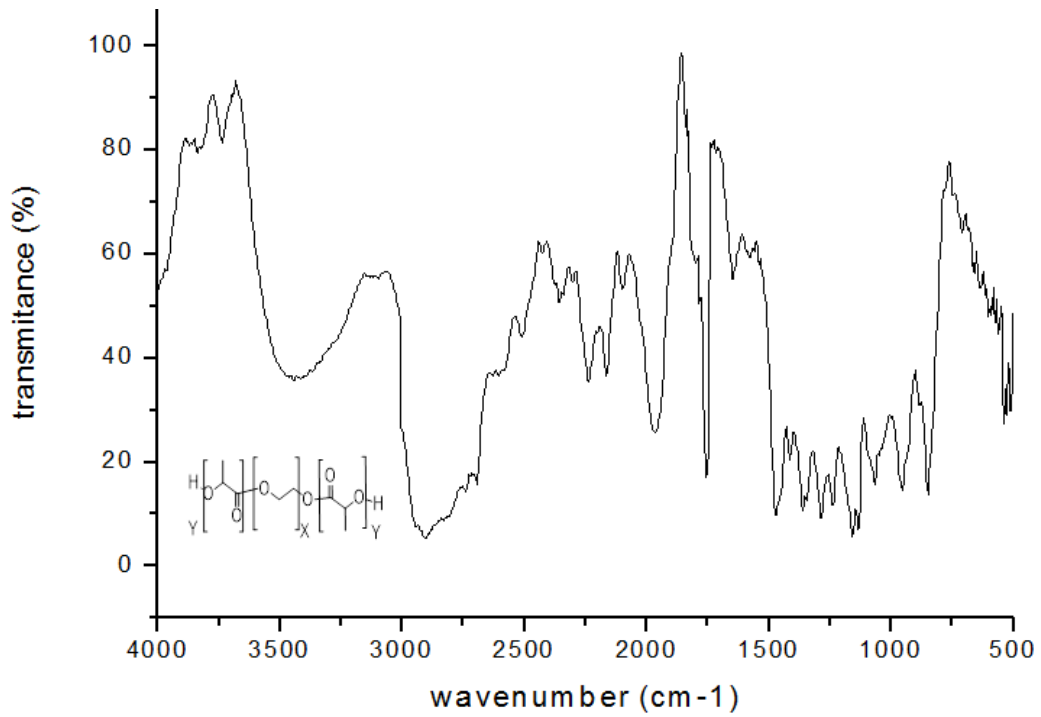


3174	27	1984	86	1466	20	1172	11	813	63
3019	36	1716	84	1431	11	1155	7	734	14
2956	11	1693	66	1397	55	1125	26	633	27
2925	4	1666	7	1374	44	1030	36	691	66
2855	14	1588	14	1301	9	960	77	554	81
2736	86	1511	19	1266	6	860	34		
2112	84	1466	10	1201	20	828	77		

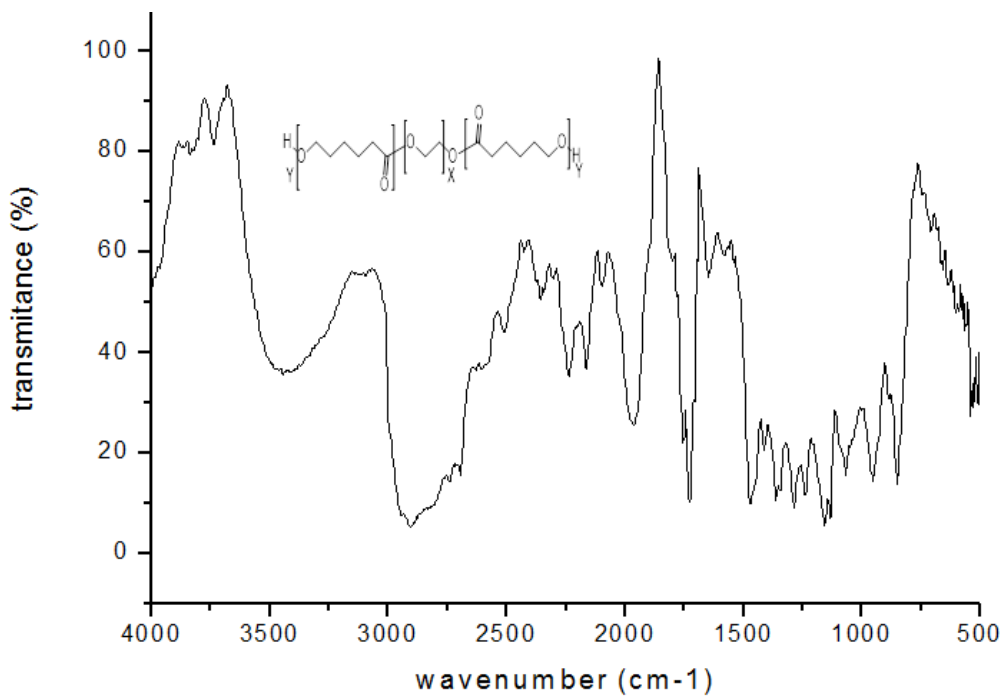


盖德化工网

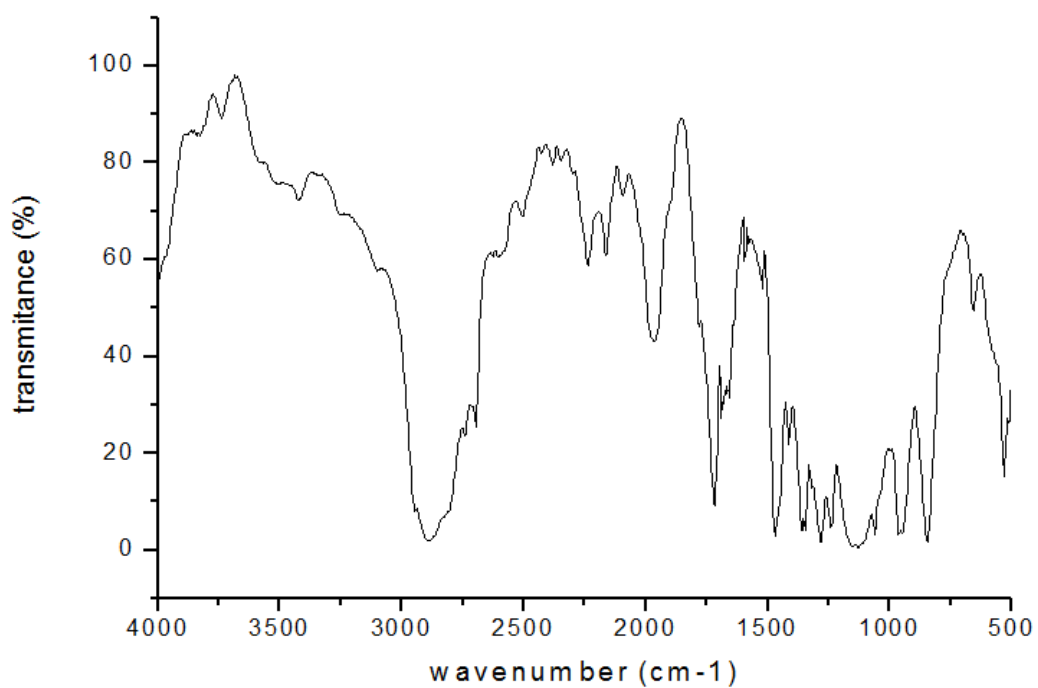
ANEXO 3: FT-IR Vainillina [61].



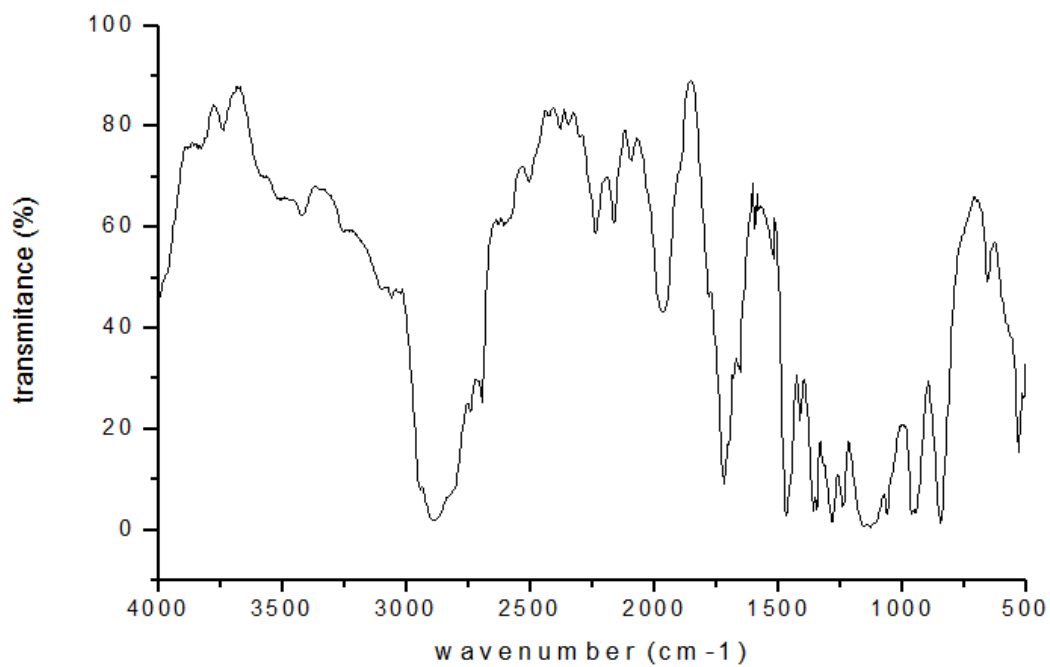
Anexo 4: FT-IR de PLLA-PEG-PLLA



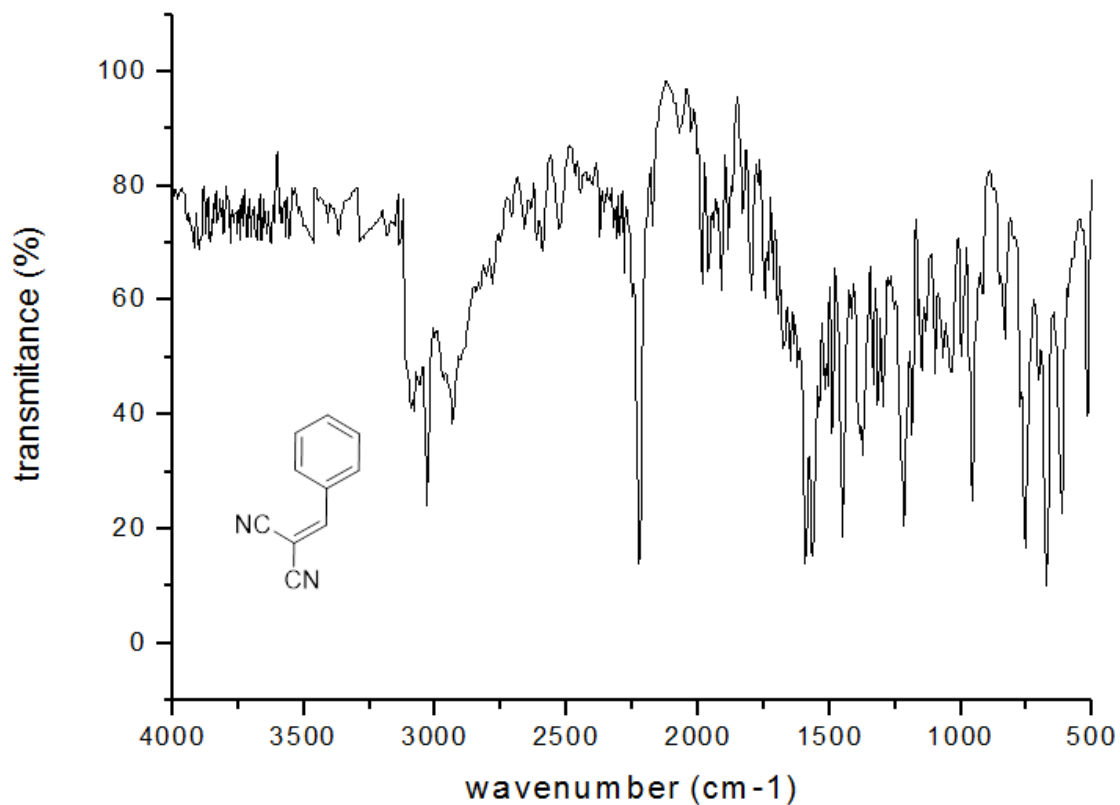
Anexo 5: FT-IR de PCL-PEG-PCL



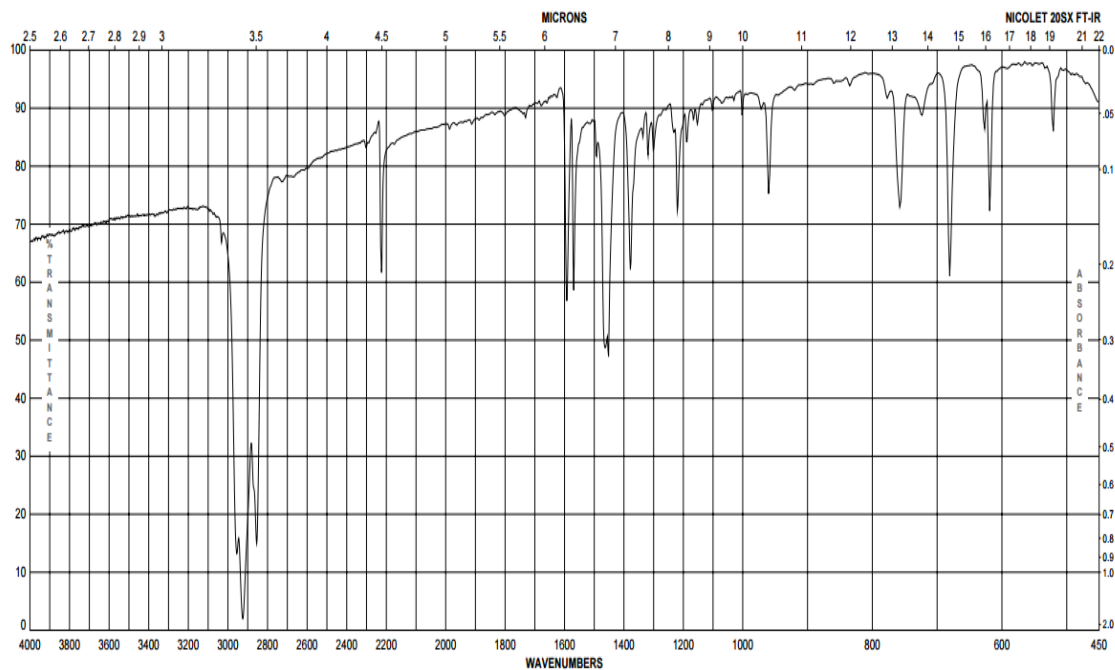
Anexo 6: FT-IR de PLLA-PEG-PLLA dimetacrilado



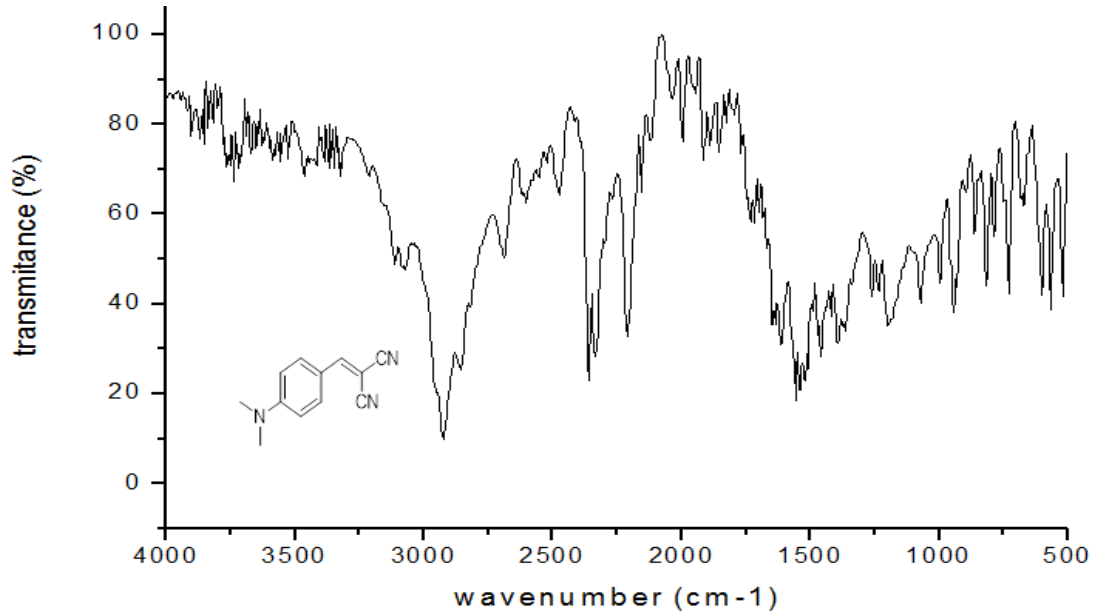
Anexo 7: FT-IR del PCL-PEG-PCL dimetacrilado.



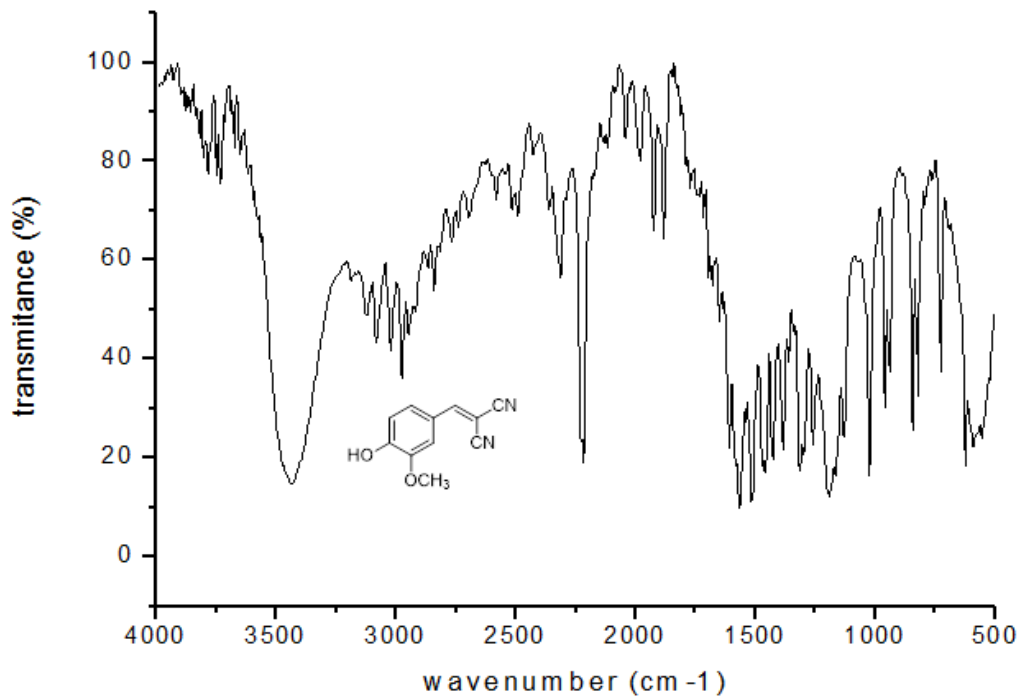
Anexo 8: FT-IR del benzilidenmalonitrilo



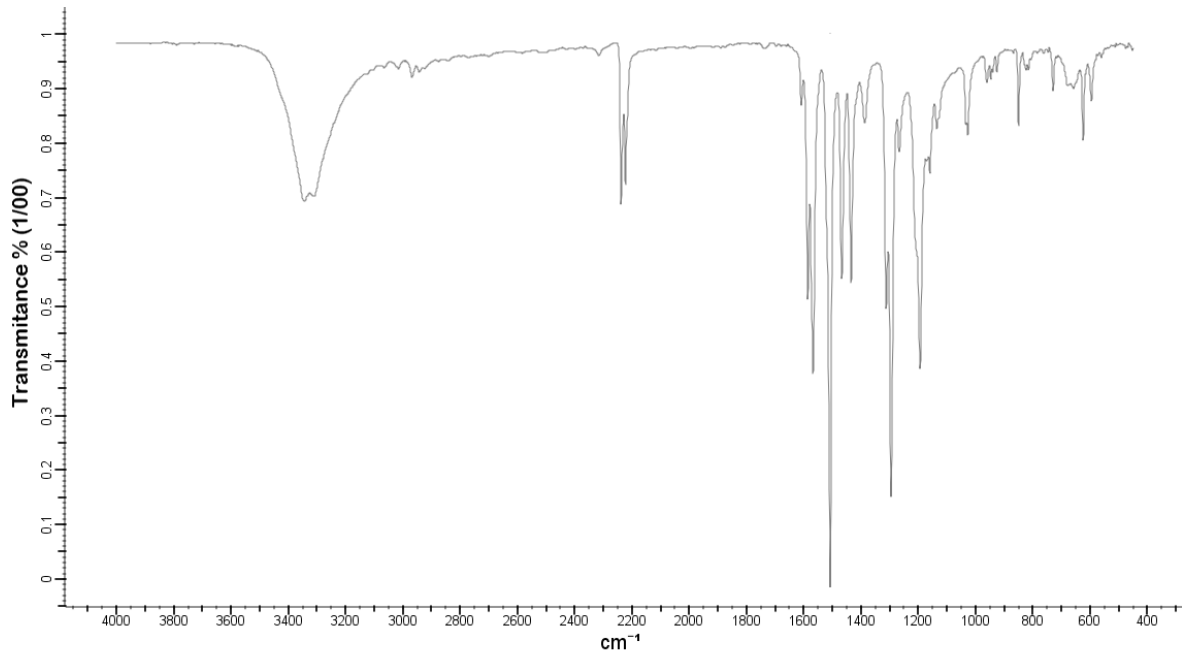
Anexo 9: FT-IR del benzilidenmalonitrilo



Anexo 10: FT-IR del 2-(4-dimetilanibenziliden)malonitrilo.

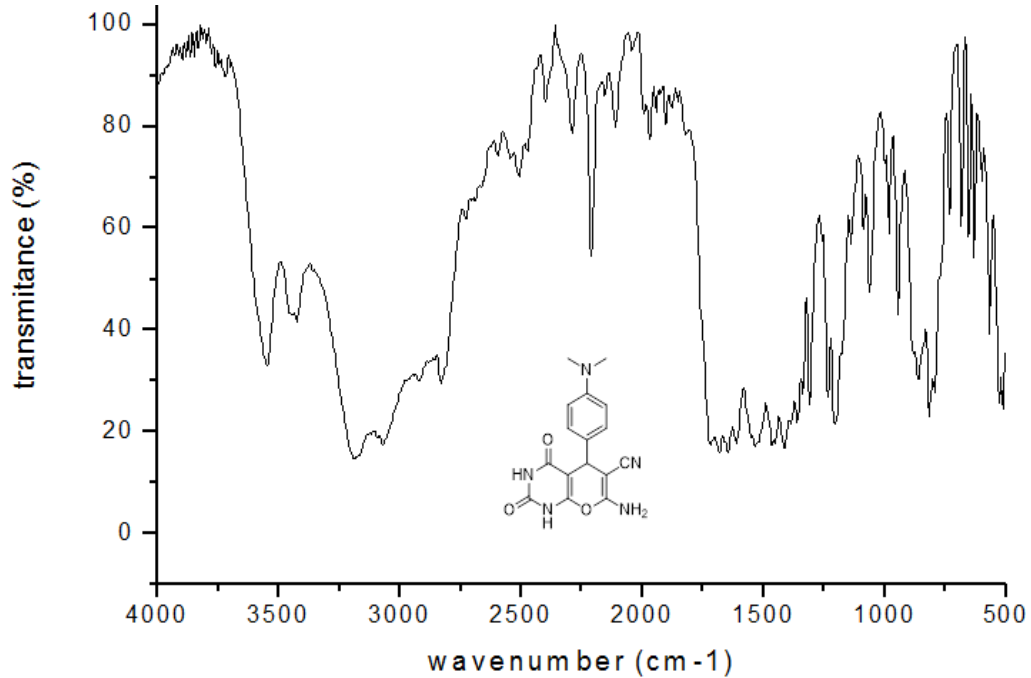


Anexo 11: FT-IR de 4-hidroxi-3-metoxibenzilidenmalonitrilo

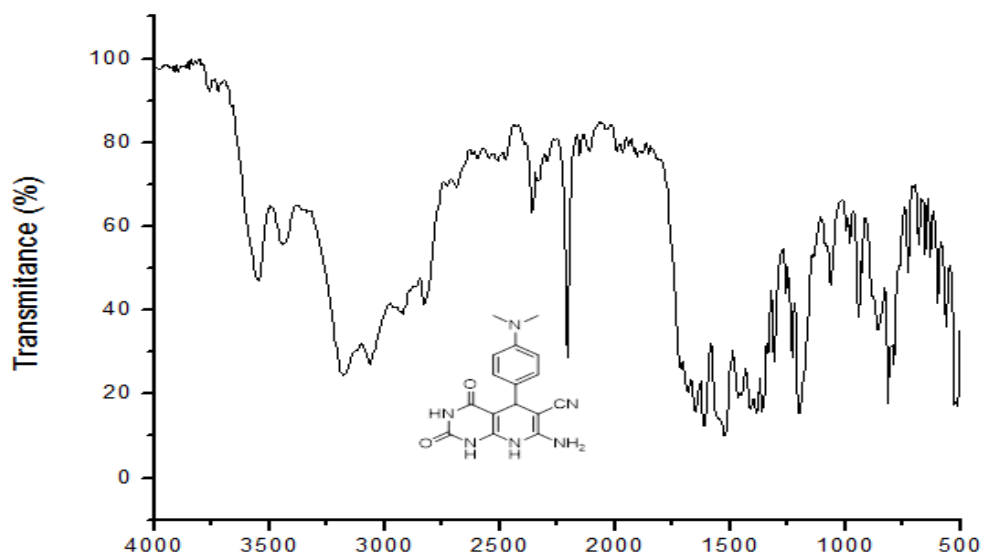


Copr. © 1980, 1981-2018 Bio-Rad. All Rights Reserved.

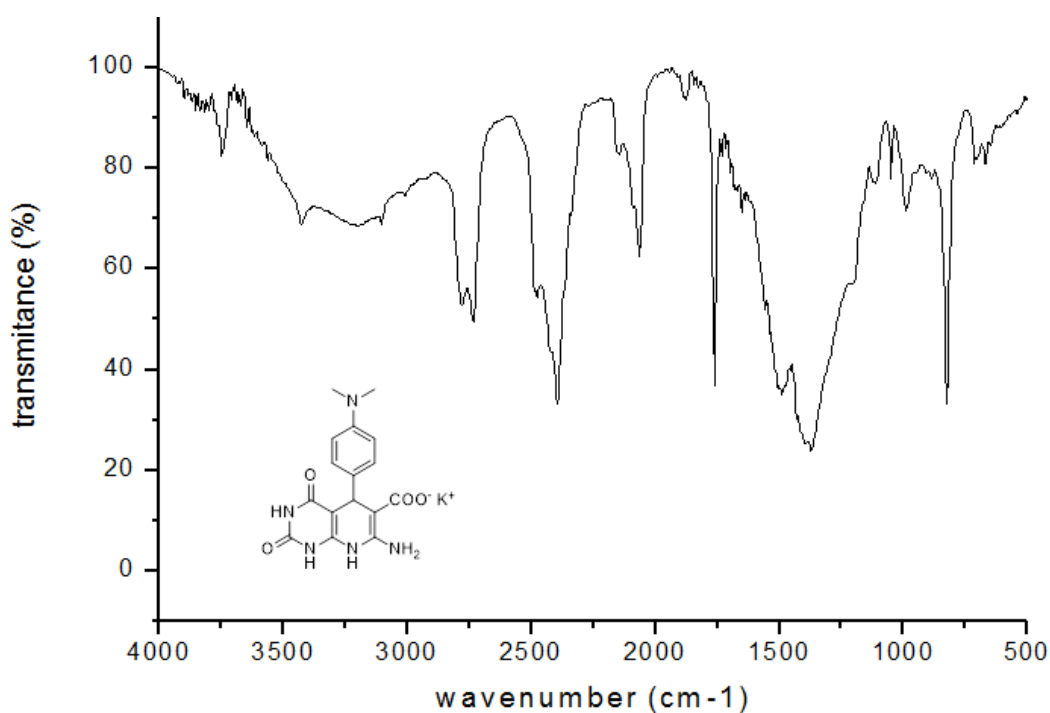
Anexo 12: FT-IR 4-hidroxi-3-metoxibenzilidenmalonitrilo



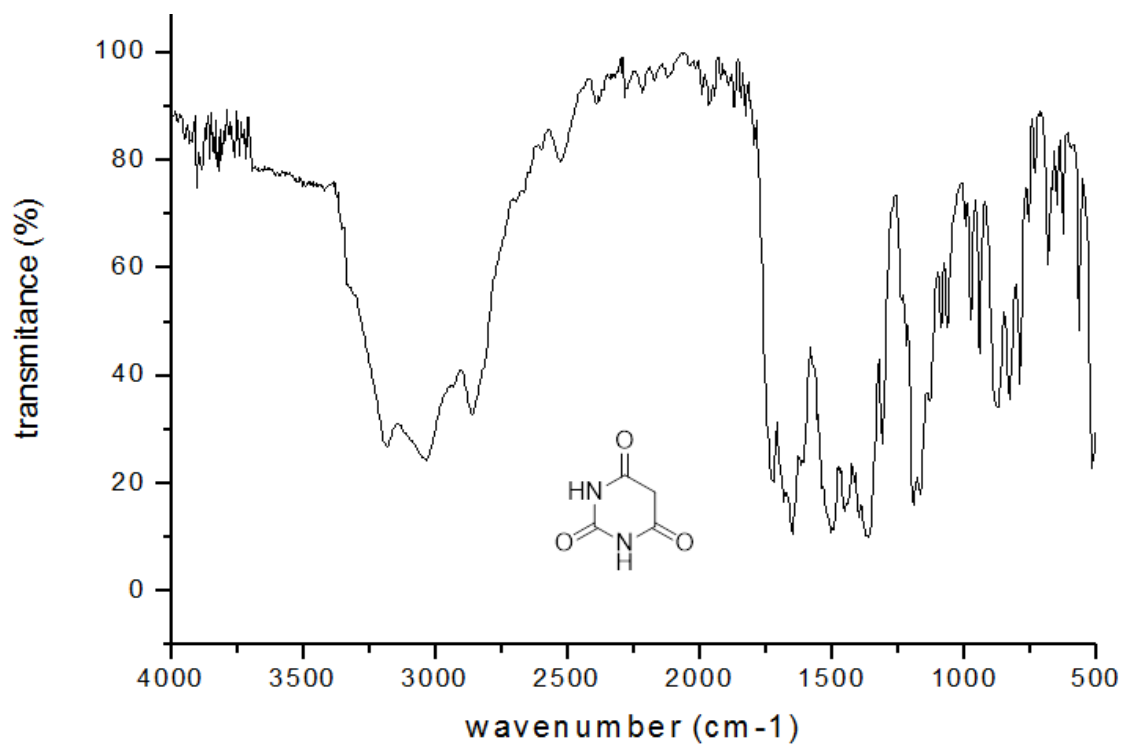
Anexo 13: FT-IR de 7-amino-5-(4-(dimetilamino)fenil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirano[2,3-b]pirimidina-6-carbonitrilo



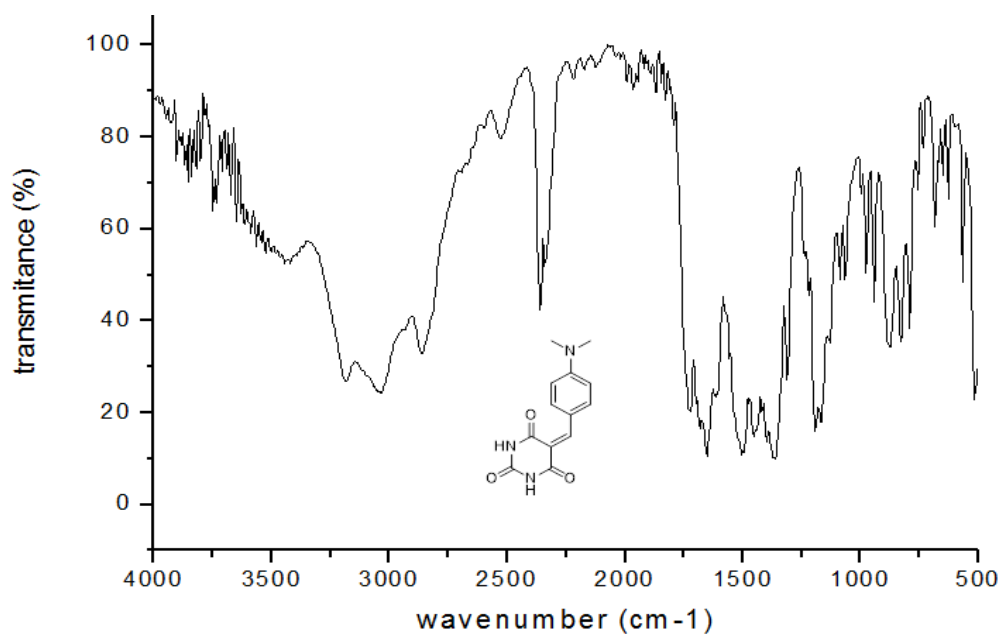
Anexo 14: FT-IR de lo que se sospecha pudiera ser 7-amino-5-(4-(dimetilamino)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahidro-1H-pirido[2,3-b]pirimidina-6-carbonitrilo



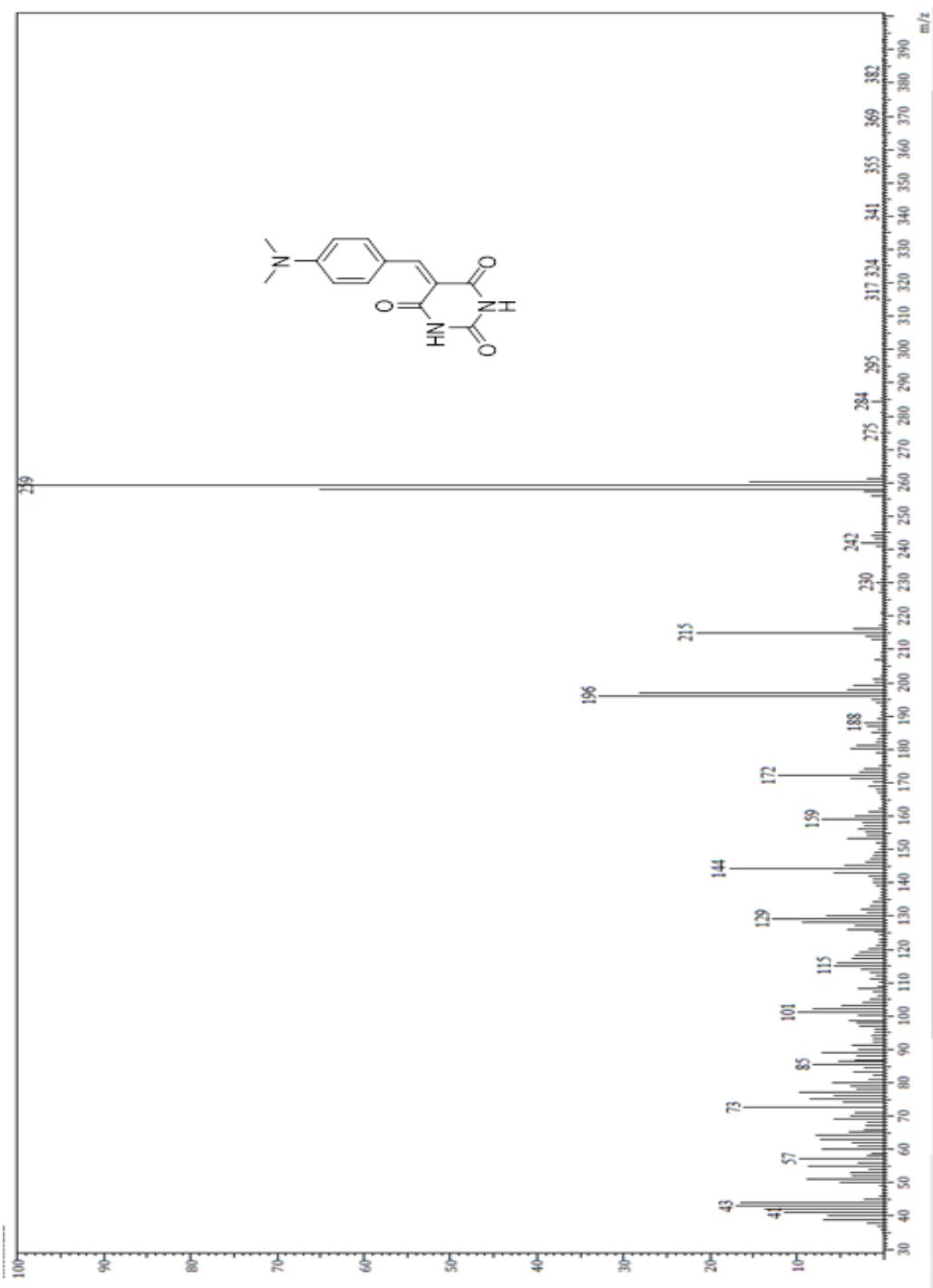
Anexo 15: FT-IR de 7-amino-5-(4-(dimetilamino)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahidro-1H-pirido[2,3-b]pirimidina-6-carboxilato de potasio



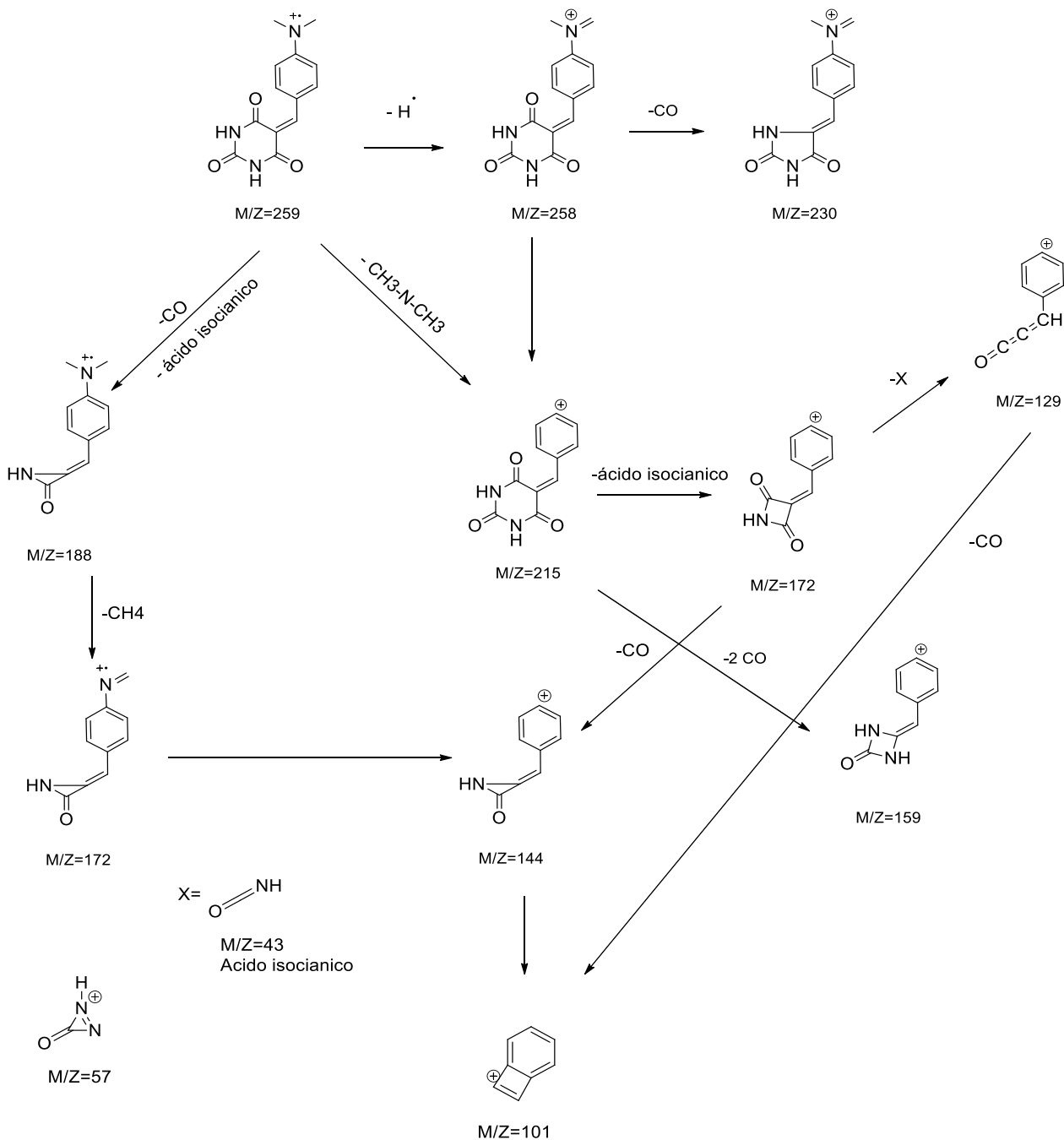
Anexo 16: FT-IR del ácido barbitúrico



Anexo 17: FT-IR del 5-(4-(dimetilamino)benziliden)pirimidina-2,4,6-triona



Anexo 18: Espectrometría de masas del 5-(4-(dimetilamino)benziliden)pirimidina-2,4,6-triona



Anexo 19: mecanismo de fragmentación propuesto de 5-(4-(dimetilamino)benziliden)pirimidina-2,4,6-triona

Bibliografía

- [1] Martínez, G. (1984). Polímeros. Consultado en http://vinculacion.dgire.unam.mx/vinculacion-1/sitio_LCDC/PDF-LCDC/REVISTA-DE-CIENCIAS-QUIMICA/Doc6.pdf
- [2] Castaños, E. (2016). Copolímeros – Lidia con la Química. Consultado de <https://lidiakonlaquimica.wordpress.com/tag/copolimeros/>
- [3] Hutanu, D. (2014). Recent Applications of Polyethylene Glycols (PEGs) and PEG Derivatives. *Modern Chemistry & Applications*, 02(02). doi: 10.4172/2329-6798.1000132
- [4] Fan, X., Su, Y., Zhao, X., Li, Y., Zhang, R., & Ma, T. et al. (2016). Manipulating the segregation behavior of polyethylene glycol by hydrogen bonding interaction to endow ultrafiltration membranes with enhanced antifouling performance. *Journal Of Membrane Science*, 499, 56-64. doi: 10.1016/j.memsci.2015.10.026
- [5] Nair, L., & Laurencin, C. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress In Polymer Science*, 32(8-9), 762-798. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017
- [6] Lopes, M., Jardini, A., & Filho, R. (2012). Poly (Lactic Acid) Production for Tissue Engineering Applications. *Procedia Engineering*, 42, 1402-1413. doi: 10.1016/j.proeng.2012.07.534
- [7] Guarino, V., Gentile, G., Sorrentino, L., & Ambrosio, L. (2017). Polycaprolactone: Synthesis, Properties, and Applications. *Encyclopedia Of Polymer Science And Technology*, 1-36. doi: 10.1002/0471440264.pst658
- [8] Nuyken, O., & Pask, S. (2013). Ring-Opening Polymerization—An Introductory Review. *Polymers*, 5(2), 361-403. doi: 10.3390/polym5020361

[9] Anionic addition polymerization. (2014). Consultado de https://en.wikipedia.org/wiki/Anionic_addition_polymerization#/media/File:Wiki65656.tif

[10] Aguilar, M., Elvira, C., & Gallardo, A. (2006). Smart Polymers and Their Applications as Biomaterials. Consultado de https://www.researchgate.net/publication/228365910_Smart_Polymers_and_Their_Applications_as_Biomaterials

[11] Bordat, A., Boissenot, T., Nicolas, J., & Tsapis, N. (2018). Thermoresponsive polymer nanocarriers for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 138 (2019) doi: 10.1016/j.addr.2018.10.005

[12] Temperature-responsive polymer. (2012). Consultado de https://en.wikipedia.org/wiki/Temperatureresponsive_polymer#/media/File:Temperature_dependence_of_interaction_parameter_x.tif

[13] Weber, C., Hoogenboom, R., & Schubert, U. (2012). Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s. *Progress In Polymer Science*, 37(5), 686-714. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.10.002

[14] May, J., Hysi, E., Wirtzfeld, L., Undzys, E., Li, S., & Kolios, M. (2016). Photoacoustic Imaging of Cancer Treatment Response: Early Detection of Therapeutic Effect from Thermosensitive Liposomes. *PLOS ONE*, 11(10), e0165345. doi: 10.1371/journal.pone.0165345

[15] Landon, C. (2011). Nanoscale Drug Delivery and Hyperthermia: The Materials Design and Preclinical and Clinical Testing of Low Temperature-Sensitive Liposomes Used in Combination with Mild Hyperthermia in the Treatment of Local Cancer. *The Open Nanomedicine Journal*, 3(1), 24-37. doi: 10.2174/1875933501103010038

[16] Zhang, Z. Switchable and responsive surfaces and materials for biomedical applications

- [17] Kocak, G., Tuncer, C., & Bütün, V. (2017). pH-Responsive polymers. *Polymer Chemistry*, 8(1), 144-176. doi: 10.1039/c6py01872f
- [18] Zhang, X., Lin, Y., & Gillies, R.(2010). Tumor pH and Its Measurement. *Journal Of Nuclear Medicine*, 51(8), 1167-1170. doi: 10.2967/jnumed.109.068981.
- [19] Boyer, M., & Tannock, I.(1992). Regulation of Intracellular pH in Tumor Cell Lines: Influence of Microenvironmental Conditions. *Cancer Research*, 52, 4441-4447. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/52/16/4441.full.pdf>.
- [20] Boyer, M., Barnard, M., Hedley, D., & Tannock, I. (1993). Regulation of intracellular pH in subpopulations of cells derived from spheroids and solid tumours. *British Journal Of Cancer*, 68(5), 890-897. doi: 10.1038/bjc.1993.451.
- [21] Liu, D., Yang, F., Xiong, F., & Gu, N. (2016). The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential. *Theranostics*, 6(9), 1306-1323. doi: 10.7150/thno.14858.
- [22] Tiwari, G., Tiwari, R., Bannerjee, S., Bhati, L., Pandey, S., Pandey, P., & Sriwastawa, B. (2012). Drug delivery systems: An updated review. *International Journal Of Pharmaceutical Investigation*, 2(1), 2. doi: 10.4103/2230-973x.96920
- [23] Azagarsamy, M., Gomez-Escudero, A., Yesilyurt, V., Vachet, R., & Thayumanavan, S. (2009). Amphiphilic nanoassemblies for the detection of peptides and proteins using fluorescence and mass spectrometry. *The Analyst*, 134(4), 635. doi: 10.1039/b818484d.
- [24] Mahmudov, K., Kopylovich, M., Maharramov, A., Kurbanova, M., Gurbanov, A., & Pombeiro, A. (2014). Barbituric acids as a useful tool for the construction of coordination and supramolecular compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 265, 1-37. doi: 10.1016/j.ccr.2014.01.002.
- [25] Jeffrey, G., Ghose, S., & Warwicker, J. (1961). The crystal structure of barbituric acid dihydrate. *Acta Crystallographica*, 14(8), 881-887. doi: 10.1107/s0365110x61002539.

- [26] Gelbrich, T., Rossi, D., Häfele, C., & Griesser, U. (2011). Barbiturates with hydrogen-bonded layer and framework structures. *Crystengcomm*, 13(17), 5502. doi: 10.1039/c1ce05430a.
- [27] Gryl, M., Krawczuk, A., & Stadnicka, K. (2008). Polymorphism of urea–barbituric acid co-crystals. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 64(5), 623-632. doi: 10.1107/s0108768108026645.
- [28] Yan, T., Schröter, K., Herbst, F., Binder, W., & Thurn-Albrecht, T. (2016). Unveiling the molecular mechanism of self-healing in a telechelic, supramolecular polymer network. *Scientific Reports*, 6(1). doi: 10.1038/srep32356.
- [29] Wang, E., Lam, J., Hu, R., Zhang, C., Zhao, Y., & Tang, B. (2014). Twisted intramolecular charge transfer, aggregation-induced emission, supramolecular self-assembly and the optical waveguide of barbituric acid-functionalized tetraphenylethene. *Journal Of Materials Chemistry C*, 2(10), 1801. doi: 10.1039/c3tc32161d.
- [30] Sun, X., Silly, F., Maurel, F., & Dong, C. (2016). Supramolecular chiral host–guest nanoarchitecture induced by the selective assembly of barbituric acid derivative enantiomers. *Nanotechnology*, 27(42), 42LT01. doi: 10.1088/0957-4484/27/42/42lt01.
- [31] Zhang, X., Yan, Y., Hang, Y., Wang, J., Hua, J., & Tian, H. (2017). A phenazine-barbituric acid based colorimetric and ratiometric near-infrared fluorescent probe for sensitively differentiating biothiols and its application in TiO₂ sensor devices. *Chemical Communications*, 53(42), 5760-5763. doi: 10.1039/c7cc01925d.
- [32] Yin, G., Ma, Y., Xiong, Y., Cao, X., Li, Y., & Chen, L. (2016). Enhanced AIE and different stimuli-responses in red fluorescent (1,3-dimethyl)barbituric acid-functionalized anthracenes. *Journal Of Materials Chemistry C*, 4(4), 751-757. doi: 10.1039/c5tc03629a.

- [33] Lin, X., Suzuki, M., Gushiken, M., Yamauchi, M., Karatsu, T., & Kizaki, T. et al. (2017). High-fidelity self-assembly pathways for hydrogen-bonding molecular semiconductors. *Scientific Reports*, 7(1). doi: 10.1038/srep43098.
- [34] MacNevin, C., Watanabe, T., Weitzman, M., Gulyani, A., Fuehrer, S., & Pinkin, N. et al. (2019). Membrane-Permeant, Environment-Sensitive Dyes Generate Biosensors within Living Cells. *Journal Of The American Chemical Society*, 141(18), 7275-7282. doi: 10.1021/jacs.8b09841
- [35] Roy, B., Bairi, P., & Nandi, A. (2014). Supramolecular assembly of melamine and its derivatives: nanostructures to functional materials. *RSC Adv.*, 4(4), 1708-1734. doi: 10.1039/c3ra44524k.
- [36] Bararjanian, M., Balalaie, S., Movassag, B., & Amani, A. (2009). One-pot synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidinone derivatives catalyzed by L-proline in aqueous media. *Journal Of The Iranian Chemical Society*, 6(2), 436-442. doi: 10.1007/bf03245854.
- [37] Mashkouri, S., Reza Naimi-Jamal, M. (2009). Mechanochemical Solvent-Free and Catalyst-Free One-Pot Synthesis of Pyrano[2,3-d]Pyrimidine-2,4(1H,3H)-Diones with Quantitative Yields. *Molecules*, 14(1), 474-479. doi: 10.3390/molecules14010474
- [38] Mobinikhaledi, A., Foroughifar, N., & Bodaghi Fard, M. (2013). Eco-friendly and Efficient Synthesis of Pyrano[2,3- d] pyrimidinone and Tetrahydrobenzo[b]pyran Derivatives in Water. *Synthesis And Reactivity In Inorganic, Metal-Organic, And Nano-Metal Chemistry*, 40, 179–185. doi: 10.1080/15533171003629121 (alum)
- [39] Ajmal R., B., Rupali S., S., Jyotsna S., M., & Rajendra, S. (2014). Triethylamine: an efficient N-base catalyst for synthesis of annulated uracil derivatives in aqueous ethanol. Consultada de https://www.jmaterenviromsci.com/Document/vol5/vol5_N5/202-JMES-954-2014-Bhat.pdf

[40] Dileep Kumar, Y., & M. A., Q. (2014). Choline chloride.ZnCl₂: green, effective and reusable ionic liquid for synthesis of 7-amino-2, 4-dioxo-5-phenyl-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-pyrano [2, 3-d] pyrimidine-6-carbonitrile derivative. Consultada de https://www.jmaterenvironsci.com/Document/vol5/vol5_N4/132-JMES-950-2014-Yadav.pdf

[41] Safaei, H., Shekouhy, M., Rahmanpur, S., & Shirinfeshan, A. (2012). Glycerol as a biodegradable and reusable promoting medium for the catalyst-free one-pot three component synthesis of 4H-pyrans. *Green Chemistry*, 14(6), 1696. doi: 10.1039/c2gc35135h

[42] Khazaei, A., Nik, H., & Moosavi-Zare, A. (2015). Water Mediated Domino Knoevenagel-Michael-cyclocondensation Reaction of Malononitrile, Various Aldehydes and Barbituric Acid Derivatives Using Boric Acid Aqueous Solution System Compared with Nano-titania Sulfuric Acid. *Journal Of The Chinese Chemical Society*, 62(8), 675-679. doi: 10.1002/jccs.201500115

[43] Yousefi, A., Yousefi, R., Panahi, F., Sarikhani, S., Zolghadr, A., Bahaoddini, A., & Khalafi-Nezhad, A. (2015). Novel curcumin-based pyrano[2,3-d]pyrimidine anti-oxidant inhibitors for α -amylase and α -glucosidase: Implications for their pleiotropic effects against diabetes complications. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 78, 46-55. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.03.060

[44] Heydari, R., Rahimi, R., Kangani, M., Yazdani-Elah-Abadi, A., & Lashkari, M. (2017). K₂CO₃: A Mild and Efficient Catalyst for the Synthesis of Pyran Annulated Heterocyclic Systems by Grinding Method Under Solvent-Free Conditions. *Acta Chemica Iasi*, 25(2), 163-178. doi: 10.1515/achi-2017-0014

[45] Bhat, A., Shalla, A., & Dongre, R. (2017). Synthesis of new annulated pyrano[2,3-d]pyrimidine derivatives using organo catalyst (DABCO) in aqueous media. *Journal Of Saudi Chemical Society*, 21, S305-S310. doi: 10.1016/j.jscs.2014.03.008

[46] Malek Taher M., Mohyeddin S., Mir R., Nourallah H., Jasem A. & Moheb S. (2013). A green and novel three-component one-pot synthesis of tetrahydrobenzopyran, pyrano[2,3-d]pyrimidine, and 3,4-dihydropyrano[c]chromene derivatives using sodium acetate. *Iranian Journal of Organic Chemistry*, 6(1).

[47] Maleki, N., Shakarami, Z., Jamshidian, S., & Nazari, M. (2016). Clean Synthesis of Pyrano[2,3- D]Pyrimidines Using ZnO Nano-Powders. *Acta Chemica Iasi*, 24(1), 20-28. doi: 10.1515/achi-2016-0002

[48] Gopal, K., Balaji, M., Madhav, W., Ravi, B., & M.S., S. (2007). Solvent-free One-pot Synthesis Of Polyhydropyridopyrimidine Derivatives Via Hantzsch Condensation Using Sulphamic Acid Catalyst. *Organic Chemistry An Indian Journal*, 3(3), 104-106. Consultado en <https://www.tsijournals.com/articles/solventfreeonepot-synthesisof-polyhydropyridopyrimidine-derivatives-viahantzschcondensationusing-sulphamicacidcatalyst.pdf>

[49] Gupta, S., Gupta, P., Sachar, A., & Sharma, R. (2010). ChemInform Abstract: Synthetic Studies of Some Varied Structural Systems of Biologically Potent Polynitrogen Heteropolycyclics. *Cheminform*, 42(3). doi: 10.1002/chin.201103177. Consultado en <http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/10181/1/IJCB%2049B%289%29%201243-1256.pdf>

[50] Heravi, M., & Daraie, M. (2016). A Novel and Efficient Five-Component Synthesis of Pyrazole Based Pyrido[2,3-d]pyrimidine-diones in Water: A Triply Green Synthesis. *Molecules*, 21(4), 441. doi: 10.3390/molecules21040441

[51] Gupta, S., Gupta, P., Sachar, A., & Sharma, R. (2010). Facile and one pot synthetic routes for various novel, differently fused and promising heteropolycyclics. *Journal Of Heterocyclic Chemistry*. doi: 10.1002/jhet.342

[52] Sadegh-Samiei, S., & Abdolmohammadi, S. (2018). Efficient synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylic acids catalyzed by a TiO₂/SiO₂

nanocomposite in aqueous media at room temperature. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 73(9), 641-645. doi: 10.1515/znb-2018-0076.

[53] Khare, R., Pandey, J., Smriti, S., & Ruchi, R. (2019). The Importance and Applications of Knoevenagel Reaction (Brief Review). *Oriental Journal Of Chemistry*, 35(1), 423-429. doi: 10.13005/ojc/350154.

[54] van Schijndel, J., Canalle, L., Molendijk, D., & Meuldijk, J. (2017). The green Knoevenagel condensation: solvent-free condensation of benzaldehydes. *Green Chemistry Letters And Reviews*, 10(4), 404-411. doi: 10.1080/17518253.2017.1391881.

[55] Knoevenagel Condensation Reaction. Consultado de <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/chemistry/knoevenagel-condensation-reaction.html>.

[56] Ricardo Menegatti (2012). Green Chemistry – Aspects for the Knoevenagel Reaction, *Green Chemistry - Environmentally Benign Approaches*, Dr. Mazaahir Kidwai (Ed.), ISBN: 978-953-51-0334-9, InTech, Consultado de: http://cdn.intechopen.com/pdfs/33320/InTech-Green_chemistry_aspects_for_the_knoevenagel_reaction.pdf.

[57] Saini, A., Kumar, S., & Sandhu, J. (2008). ChemInform Abstract: Hantzsch Reaction: Recent Advances in Hantzsch 1,4-Dihydropyridines. *Cheminform*, 39(51). doi: 10.1002/chin.200851244

[58] Shen, L., Cao, S., Wu, J., Zhang, J., Li, H., Liu, N., & Qian, X. (2009). A revisit to the Hantzsch reaction: Unexpected products beyond 1,4-dihydropyridines. *Green Chemistry*, 11(9), 1414. doi: 10.1039/b906358g.

[59] Kappe, C., Dallinger, D., & Murphree, S. (2012). Practical microwave synthesis for organic chemists (pp. 11-21). Weinheim: Wiley-VCH.

[60] Hoz, A., & Loupy, A. (2012). *Microwaves in organic synthesis* (2nd ed., pp. 1-25). Weinheim: Wiley-VCH.

[61] Vanillin | 121-33-5 - Guidechem. Consultado de <https://www.guidechem.com/reference/dic-2599.html>

[62] Barbituric acid FTIR, NIST. Consultado en <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C67527&Type=IR-SPEC&Index=1>.

[63] Naga, N., Yoshida, Y., Noguchi, K., & Murase, S. (2013). Crystallization of Amorphous Poly(Lactic Acid) Induced by Vapor of Acetone to Form High Crystallinity and Transparency Specimen. *Open Journal Of Polymer Chemistry*, 03(02), 29-33. doi: 10.4236/ojpchem.2013.32006

[64] McLafferty, F. (1969). Interpretación de los espectros de masas. España: Reverte.

[65] Alcerreca, G., Sanabria, R., Miranda, R., Arroyo, G., Tamariz, J., & Delgado, F. (2000). Preparation of Benzylidene Barbituric Acids Promoted by Infrared Irradiation in Absence of Solvent. *Synthetic Communications*, 30(7), 1295-1301. doi: 10.1080/00397910008087151

[66] Benzene, 1-dimethylamino-4-(2,2-dicyanoethenyl), mass spectra, NIST. Consultado en <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C2826280&Units=SI&Mask=200#Mass-Spec>

[67] Ganesan, A., Kothandapani, J., & Subramaniapillai, S. (2016). Extending the scope of oleic acid catalysis in diversity-oriented synthesis of chromene and pyrimidine based scaffolds. *RSC Advances*, 6(25), 20582-20587. doi: 10.1039/c6ra02507b también dio la condensación del ácido barbitúrico.

[68] Ali Bamanie, F., Shehata, A., & Moustafa, M. (2012). Green chemistry 1: Simple and Efficient Synthesis -in Water- and Antibacterial Activity of 5-Arylidene Derivatives of Thiobarbituric and Barbituric acids. Consultado de https://www.researchgate.net/profile/Mohamed_Moustafa11/publication/52007207_Green_chemistry_1_Simple_and_Efficient_Synthesis_in_Water_and_Antibacterial_Activity_of_5-

Arylidene_Derivatives_of_Thiobarbituric_and_Barbituric_acids/links/0fcfd510cbbf7da251000000.pdf

[69] Ren, Z., Cao, W., & Tong, W. (2002). The Knoevenagel condensation reaction of aromatic aldehydes with malononitrile by grinding in the absence of solvents and catalysts. *Synthetic Communications*, 32(22), 3475-3479. doi: 10.1081/scc-120014780

[70] Ren, Y., & Cai, C. (2007). Knoevenagel Condensation of Aromatic Aldehydes with Active Methylene Compounds using a Catalytic Amount of Iodine and K₂CO₃ at Room Temperature. *Synthetic Communications*, 37(13), 2209-2213. doi: 10.1080/00397910701397375

[71] M. Saeed Abaee, Mohammad M. Mojtahedi, M. Mehdi Zahedi. (2006). Efficient MgBr₂.OEt₂ - catalyzed Knoevenagel condensation. Consultado de <http://www.arkat-usa.org/get-file/22840/>

[72] Gawande, M., & Jayaram, R. (2006). A novel catalyst for the Knoevenagel condensation of aldehydes with malononitrile and ethyl cyanoacetate under solvent free conditions. *Catalysis Communications*, 7(12), 931-935. doi: 10.1016/j.catcom.2006.03.008

[73] Yasuhiro Uozumi, Guanshuo Shen. (2017). Knoevenagel Condensation Catalyzed by Nickel Ferrite Nanoparticles. *Synfacts*, 13(02), 0213-0213. doi: 10.1055/s-0036-1589851

[74] Bhuiyan, M., Ashrafal Alam, M., Hossain, M., & Mahmud, M. (2012). Microwave Assisted Knoevenagel Condensation: Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Arylidene-malononitriles. Consultado de https://www.researchgate.net/publication/257837038_Microwave_Assisted_Knoevenagel_Condensation_Synthesis_and_Antimicrobial_Activities_of_Some_Arylidene-malononitriles

[75] Guan-Wu, W.(2004). Solvent-free and aqueous Knoevenagel condensation of aromatic ketones with malononitrile. Consultado de <http://www.arkat-usa.org/get-file/19026/>

[76] M. Asiri, A., A. Baghaffar, G., Al-Harby, A., & M. Zayed, M. (2009). Synthesis of Some Vanillin Derivatives and their Use as an Optical Sensor for the Detection of Volatile Organic Compounds. Consultado de https://www.kau.edu.sa/Files/320/Researches/52437_22744.pdf.

[77] Benzylidenemalononitrile 98%, FTIR condensed phase. Consultado en <https://www.sigmaaldrich.com/spectra/ftir/FTIR001187.PDF>

[78] Vanillylidenemalononitrile FTIR KBr, SpectraBase,BIO-Rad. Consultado de https://spectrabase.com/spectrum/6nqHUjsjYRA?a=SPECTRUM_6nqHUjsjYRA

[79] Pałasz, A. (2012). Synthesis of fused uracils: pyrano[2,3-d]pyrimidines and 1,4-bis(pyrano[2,3-d]pyrimidinyl)benzenes by domino Knoevenagel/Diels-Alder reactions. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 143(8), 1175-1185. doi: 10.1007/s00706-012-0781-x

[80] Madkour, H., Mahmoud, M., Nassar, M., & Habashy, M. (2000). Behaviour of Some Activated Nitriles Toward Barbituric Acid, Thiobarbituric Acid and 3-Methyl-1-Phenylpyrazol-5-one. *Molecules*, 5(12), 746-755. doi: 10.3390/50500746 ,version pdf: www.mdpi.com/1420-3049/5/5/746/pdf

[81] Schade, A., Tchernook, I., Bauer, M., Oehlke, A., Breugst, M., Friedrich, J., & Spange, S. (2017). Kinetics of Electrophilic Alkylations of Barbiturate and Thiobarbiturate Anions. *The Journal Of Organic Chemistry*, 82(16), 8476-8488. doi: 10.1021/acs.joc.7b01223

[82] Andreeva, O., & Burkova, L. (2017). IR spectroscopy studies of sodium salts of some aminobenzoic acid derivatives. *Russian Journal Of Physical Chemistry B*, 11(3), 411-418. doi: 10.1134/s1990793117030149 cambios en el espectro NH2 COO

[83] P S, K. (2007). Spectroscopy of Organic Compounds (p.123-124). New Age International.

[84] Anfinsen, C. (1968). Advances in protein chemistry (p. 298). New York: Academic Press.

[85] Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., & Dunmur, R. (2008). Spectroscopic methods in organic chemistry (p. 67). Stuttgart: Thieme.

[86] Levina, E., Vener, M., Koloskov, O., & Mai, B. (2016). Classical MD simulations of the IR spectra of amino acids with neutral residues in water. Reassignment of the band around 2300 cm⁻¹. Сорбционные И Хроматографические Процессы, 4, 556-562. Consultado de <http://www.sorpchrom.vsu.ru/articles/20160420.pdf>.