



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**MANUAL DE PRÁCTICAS DE QUÍMICA ORGÁNICA III  
CLAVE 1628**

**SEMESTRE 2022-1**

**PROGRAMA EXPERIMENTAL DE QUÍMICA ORGÁNICA III (1628) QA.**  
**SEMESTRE 2022/01**

<b>FECHA</b>	<b>ACTIVIDAD</b>	
23 de agosto	<b>INICIO DE CLASES .</b>	
25 de agosto	<b>Sesión 1.</b>	<b>P R E S E N T A C I Ó N D E L C U R S O -</b> Criterios de evaluación. <b>Taller: Aromaticidad</b> <b>Taller: Reacciones de compuestos carbonílicos con amoniaco y aminas</b>
1o de septiembre	<b>Sesión 2.</b>	<b>Taller: Formación de heterociclos mediante la reacción de Maillard.</b>
8 de septiembre	<b>Sesión 3.</b>	<b>Taller: Química sustentable 12 principios y fuentes alternas para realizar síntesis</b>
15 de septiembre		<b>Día festivo</b>
22 de septiembre	<b>Sesión 4.</b>	<b>Síntesis de pirroles.</b> Síntesis del 2,5-dimetilpirrol
<b>ANILLOS HETEROCÍCLICOS DE 5 MIEMBROS CON UN HETEROÁTOMO</b>		
29 de septiembre		<b>Síntesis de indoles.</b> Obtención de 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol.
<b>ANILLOS HETEROCÍCLICOS DE 5 MIEMBROS CON 2 HETEROÁTOMOS</b>		
6 de octubre	<b>Sesión 5.</b>	<b>Síntesis de imidazoles.</b> Obtención de 2,4,5-trifenilimidazol.
13 de octubre	<b>Sesión 6.</b>	<b>Reacciones de azoles.</b> Obtención de furoína.
20 de octubre	<b>Sesión 7.</b>	
<b>ANILLOS HETEROCÍCLICOS DE 6 MIEMBROS CON 1 HETEROÁTOMOS</b>		
27 de octubre	<b>Sesión 8.</b>	<b>Síntesis de piridinas.</b> Obtención de 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.
<b>ANILLOS HETEROCÍCLICOS DE 6 MIEMBROS CON 2 HETEROÁTOMOS</b>		
3 de noviembre	<b>Sesión 10.</b>	<b>Método de caso.</b>
10 de noviembre	<b>Sesión 11.</b>	<b>Método de caso.</b>
17 de noviembre	<b>Sesión 12.</b>	<b>Método de caso.</b>
24 de noviembre	<b>Sesión 13.</b>	<b>Entrega de calificaciones.</b>
10 de diciembre	<b>FIN DEL CICLO ESCOLAR</b>	

Días de asueto **27 de agosto, 12 de octubre** Personal administrativo  
Días feriados: 15-16 de septiembre, 1 y 2 de noviembre, 15 de noviembre.

Atentamente.  
Dra. Cristina del Carmen Jiménez Curiel.

Manual elaborado con la colaboración de los Maestros y Doctores que imparten y han impartido laboratorio en el Laboratorio 2F del edificio A, segundo piso y el apoyo en especial de:

Blas Flores Pérez.  
Héctor García Ortega.  
Irma Gavilán García.  
Gema Susana Cano Díaz.  
Cristina del Carmen Jiménez Curiel.  
Fernando León Cedeño.  
Martha Menes Arzate.  
Margarita Romero Ávila.  
Guillermina Salazar Vela.  
Marcos Soto Hernández.

Y con los resultados de estudiantes que por generaciones han tomado laboratorio en el laboratorio 2F.

Los procedimientos experimentales han sido modificados en base al manual elaborado por el Dr. Fernando León Cedeño, en el que se han introducido diversos procedimientos de Química Verde, los cuales fueron previamente probados por las coordinadoras de este Laboratorio Dra. Martha Menes Arzate y Dra. Cristina del Carmen Jiménez Curiel, con las aportaciones de los profesores del Laboratorio:

Q. Guillermina Salazar Vela.  
M. en C. Blas Flores Pérez  
Dr. Ramón Marcos Soto Hernández.

Los diagramas de flujo de tratamiento de los residuos y de los desechos, fueron capturados de los proporcionados y elaborados por la Dra. Irma Cruz Gavilán García y la M. en C. Gema Susana Cano Díaz.

Ultima revisión realizada por el Doctor Fernando León Cedeño el día 15 de agosto del 2021.

## PROCESAMIENTO DE LOS ALIMENTOS

Cuando se elaboran alimentos es común emplear procesos térmicos como la cocción, el tostado, el freído, la esterilización buscando que permitan mediante reacciones químicas como la reacción de Maillard, la caramelización y la oxidación de lípidos, obtener productos que presenten una alta calidad, una vida útil prolongada y que sean seguros para el consumo. Así como modificar las propiedades sensoriales de los alimentos mejorando el sabor, el color y el aroma de éstos.

La reacción de Maillard puede producir efectos tanto favorables en el pan, cereales, galletas, cerveza, café y chocolate, como desfavorables en la leche, los jugos de frutas, los jarabes, el huevo y la carne.

### La reacción de Maillard.

Louis Camille Maillard durante el trabajo experimental de su segundo Doctorado, observó que al calentar diferentes aminoácidos con glicerol se formaban péptidos. Posteriormente, en 1912 reemplazó el glicerol por la glucosa, y en lugar de obtener péptidos, la mezcla de reacción se tornó café después de un periodo corto de calentamiento formándose dióxido de carbono.<sup>2</sup>

La reacción de Maillard, también conocida como glicación no enzimática de proteínas se lleva a cabo entre un azúcar reductor (monosacárido, disacárido o polisacárido/cetosa o aldosa) y un grupo amino libre, proveniente de un aminoácido, péptido o una proteína. La reacción de Maillard es responsable de la apariencia y el sabor de los alimentos. Se vincula con el aroma, el color y el sabor del tostado de café y cacao en grano. El asado de la carne, el horneado de los pasteles, el pan y las galletas.<sup>3</sup>

La reacción de Maillard implica en tres etapas distintas:<sup>4</sup>

1. La condensación entre un grupo carbonilo y un grupo amino eliminación de dos moléculas de agua y producción de *N*-glicosilaminas inestables que experimentan transposición de Amadori y forman cetosaminas.
2. Las cetosaminas pueden reaccionar en tres formas:
  - (1) deshidratación de dos moléculas de agua para producir reductonas (caramelo y un poderoso antioxidante)
  - (2) fisión hidrolítica de una cadena corta lo que produce diacetilo, acetona, piruvato entre otros, que sufrirán además la degradación de Strecker con aminoácidos para formar aldehídos
  - (3) deshidratación de la base de Schiff de tres moléculas de aguas en las que los productos reaccionan con grupos amino.
3. Los compuestos producidos en la segunda etapa pueden reaccionar entre sí y con grupos amino para dar lugar a las melanoidinas y a compuestos avanzados de la reacción de Maillard.

En los alimentos la reacción de Maillard depende de varios factores como: el tipo de azúcar, el tipo de residuo de aminoácido, la temperatura, el pH, la presencia de agua de soluciones reguladoras y la presencia de oxígeno, así como de la naturaleza del alimento.<sup>5</sup>

Uno de los primeros hallazgos claves fue en la década de 1920 cuando Amadori identificó los *N*-glicósidos como productos lábiles de las bases de Schiff, posteriormente les asignó

el término "productos Amadori" a los primeros productos estables de la reacción de Maillard. Años más tarde, Heyns identificó el análogo del producto Amadori como "producto Heyns" de cetosis.

### **Bibliografía.**

1. Maillard, L. C. (1911). Condensation des acides amines en presence de la glycerine; Cycloglycylglycine et polypeptides. *CR Hebd. Seances Acad. Sci*, 153, 1078 - 1080.
2. Maillard, L. C. (1912). Action des acides amines sur les sucres; formation des melanoidines par voie methodique. *Comptes R. Acad. Sci. (Paris)*, 154, 66 - 68.
3. Hodge, J. E. (1978). Hodge J E. Dehydrated foods: chemistry of browning reactions in model systems. *J. Agr. Food Chem.* 1: 928 - 43, 1953.
4. Newton, A. E., Fairbanks, A. J., Golding, M., Andrewes, P., & Gerrard, J. A. (2012). The role of the Maillard reaction in the formation of flavour compounds in dairy products—not only a deleterious reaction but also a rich source of flavour compounds. *Food & function*, 3(12), 1231 - 1241.
5. Scalone, G. L. L., Cucu, T., De Kimpe, N., & De Meulenaer, B. (2015). Influence of free amino acids, oligopeptides, and polypeptides on the formation of pyrazines in Maillard model systems. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(22), 5364 - 5372.
6. Hemmler, D., Roullier-Gall, C., Marshall, J. W., Rychlik, M., Taylor, A. J., & Schmitt-Kopplin, P. (2017). Evolution of complex Maillard chemical reactions, resolved in time. *Scientific reports*, 7(1), 1 - 6.
7. Lee, Y. Y., Tang, T. K., Phuah, E. T., Alitheen, N. B. M., Tan, C. P., & Lai, O. M. (2017). New functionalities of Maillard reaction products as emulsifiers and encapsulating agents, and the processing parameters: a brief review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(5), 1379 - 1385.
8. Lund, M. N., & Ray, C. A. (2017). Control of Maillard reactions in foods: Strategies and chemical mechanisms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(23), 4537 - 4552.

## Índice.

<b>Práctica 1.</b> <b>Síntesis de Pirroles.</b> Obtención del 1-fenil-2,5-dimetilpirrol.	<b>8</b>
<b>Práctica 2.</b> <b>Síntesis de Indoles.</b> Obtención del 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol.	<b>17</b>
<b>Práctica 3.</b> <b>Síntesis de Imidazoles.</b> Obtención de 2,4,5-trifenilimidazol.	<b>23</b>
<b>Práctica 4.</b> <b>Reacciones de azoles.</b> Obtención de furoína.	<b>28</b>
<b>Práctica 5 y 5a continuación.</b> <b>Síntesis de 1,4-Dihidropiridinas y de piridinas.</b> Síntesis de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina y de la obtención de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.	<b>33</b>
<b>Práctica 6.</b> <b>Síntesis de Pirimidinas.</b> Obtención de 5-carbetoxi-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.	<b>40</b>
<b>Química verde o sustentable.</b>	<b>44</b>
<b>Método de caso 1.</b>	<b>48</b>
<b>Método de caso 2.</b>	<b>55</b>
<b>Método de caso 3.</b>	<b>61</b>

## Práctica No. 1. Síntesis de pirroles. Obtención del 1-fenil-2,5-dimetilpirrol.

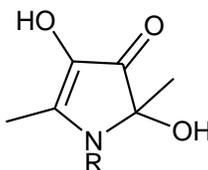
### Objetivos.

1. Ilustrar la reacción de Paal-Knorr.
2. Obtener el 1-fenil-2,5-dimetilpirrol a través de una reacción de condensación entre un compuesto 1,4-dicarbonílico y la anilina.
3. Revisar el interés en química de alimentos de los derivados de pirrol.

### Información.

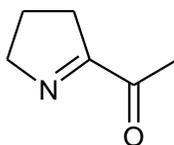
Las 1,4-dicetonas se ciclizan con facilidad para formar anillos heterocíclicos de 5 miembros con 1 heteroátomo, por medio de la reacción de Paal-Knorr. Así la acetilacetona (2,5-hexanodiona) en presencia de anilina (o derivados de la misma) forma el 1-fenil-2,5-dimetilpirrol correspondiente.

Los derivados de pirrolinona se forman por medio de la reacción de aminas primarias con el producto de degradación de azúcar, 1-desoxiglucodiosulosa.



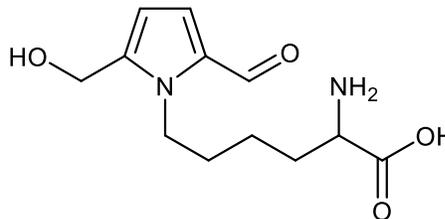
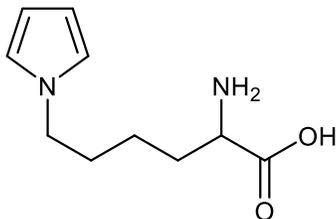
Uno de los compuestos responsables del sabor en la costra del pan blanco es la 2-acetil-1-pirrolina. Es la responsable del aroma a palomitas de maíz y del aroma de la carne cocida.

### 2-acetil-1-pirrolina

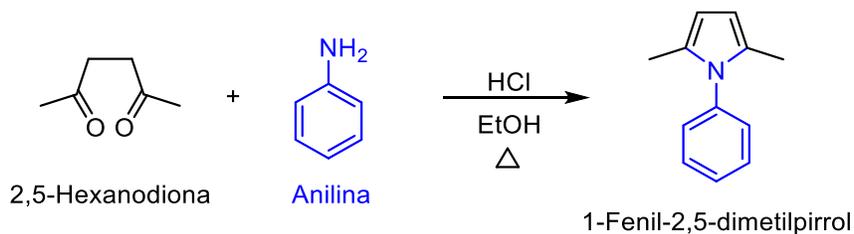


Así mismo se han realizado estudios experimentales que describen la formación de  $\epsilon$ -(2-formil-5-hidroximetil-pirrol-1-il)-L-norleucina, en la reacción de Maillard entre la L-lisina y la D-glucosa. En las mieles, en la tercera etapa de la reacción de Maillard los compuestos dicarbonílicos reaccionan con grupos amino o guanidino de las proteínas para formar productos finales de glicación avanzada (AGE).

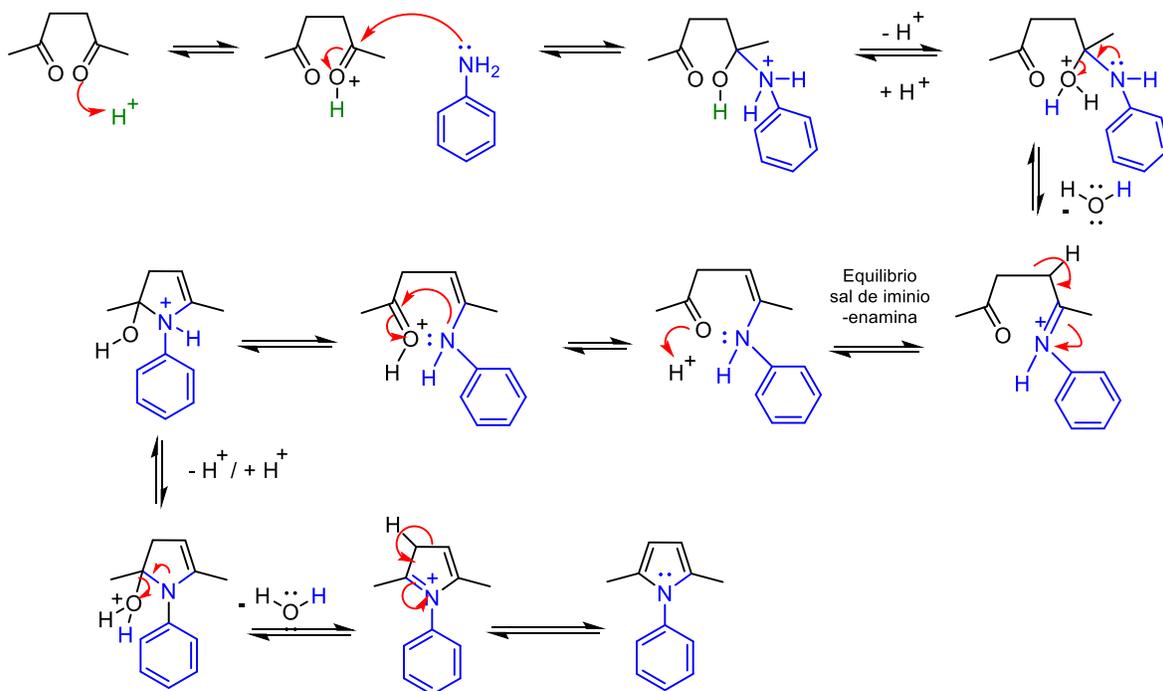
Derivados de lisina con un resto pirrol como la pirralina y la *N*- $\epsilon$ -pirrolilnorleucina se forman durante la reacción de 3-desoxiosonas y compuestos amino.



## Reacción.



## Mecanismo de reacción.



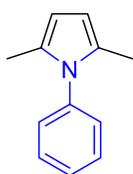
Reactivos
Acetonilacetona (2,5-hexanodiona) (QP)
Anilina recién destilada (QP)
Ácido clorhídrico (38%) (RA)
Ácido clorhídrico diluido (6 mL de agua y 0.4 mL de ácido clorhídrico concentrado)
Etanol (disolvente) (QP)
Etanol (disolvente para recristalizar) (QP)

## Procedimiento.

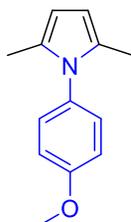
En un matraz Quickfit de fondo plano se colocan **(2 mmol)** de anilina, **(2 mmol)** de 2,5-hexanodiona. Efectúe los cálculos necesarios para las demás aminas, y **1 gota de ácido clorhídrico concentrado**, **2 mL** de etanol, se adiciona un agitador magnético. Se adapta un refrigerante de agua en posición de reflujo, y se calienta de esta manera durante **25**

**minutos.** Al finalizar el tiempo de calentamiento, se vierte la mezcla de reacción caliente en un matraz Erlenmeyer que contenga **6 mL de agua** y **0.4 mL de ácido clorhídrico concentrado**. Se aísla el producto por filtración y se lava con agua (se emplea un volumen total aproximado de 25 mL). El producto se purifica por par de disolventes etanol-agua. Se deja secar el producto al vacío. Se obtiene el producto con un rendimiento del (75%). Determine el peso en gramos del producto. Se determinó el punto de fusión que fue de 50-51°C ¿Corresponde al reportado en la literatura? Analice los resultados de la **tabla 1**.

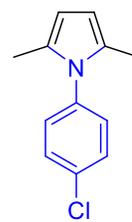
1. Discuta la ruta de síntesis del esquema 7 del siguiente artículo: Li, H., Guo, H., Fang, Z., Aida, T. M., & Smith, R. L. (2020). Cycloamination strategies for renewable N-heterocycles. *Green Chemistry*, 22(3), 582 - 611. O la formación de pirralina en el artículo: Yu, H., Zhong, Q., Xie, Y., Guo, Y., Cheng, Y., & Yao, W. (2020). Kinetic study on the generation of furosine and pyrraline in a Maillard reaction model system of d-glucose and l-lysine. *Food chemistry*, 317, 126458.



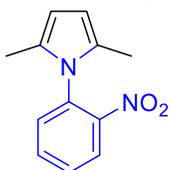
2,5-dimetil-1-fenil-pirrol  
punto de fusión **49-50°C**  
MM 171.10 g/mol



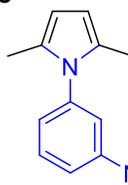
2,5-dimetil-1-(p-metoxifenil)-pirrol  
punto de fusión **54-55°C**  
MM 201.27g/mol



2,5-dimetil-1-(p-clorofenil)-pirrol  
punto de fusión **43-44°C**  
MM 205.69 g/mol



2,5-dimetil-1-(o-nitrofenil)-pirrol  
punto de fusión **88-90°C**  
MM 216.24 g/mol



2,5-dimetil-1-(m-nitrofenil)-pirrol  
punto de fusión **84-85°C**  
MM 216.24 g/mol

Equipo	Masa (g)	Observaciones	P.F. (°C)	Aspecto del producto
1	0.2601	Se tuvieron pérdidas del producto al filtrar	50	Cristales blancos
2	0.2481	Se perdió producto al filtrar y al recrystalizar usamos exceso de etanol.	49 - 50	Sólido blanco
3	0.2894	Se perdió producto al adicionar carbón activado, el producto siguió rosa pero más claro.	48 - 49	Cristales ligeramente rosas
4	0.3016	Se perdió producto al filtrar	49 - 50	Cristales blancos
5	0.1603	Se adicionó mucho etanol al recrystalizar.	48 - 49	Sólido poco rosado
6	0.0487	Se adicionó más ácido clorhídrico concentrado, no sólo una gota.	47 - 48	Sólido rosa.
7	0.2116	Se perdió producto al filtrar.	47 - 49	Cristales ligeramente rosas
8	0.3219	Se perdió producto al recrystalizar.	49 - 50	Cristales color blanco
9	0.3136	Se perdió producto al filtrar por colocar mal el papel filtro y al recrystalizar usamos exceso de etanol.	49 - 50	Cristales color blanco

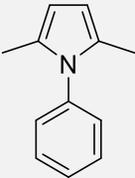
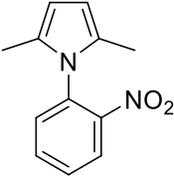
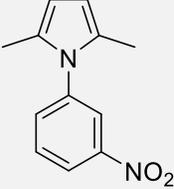
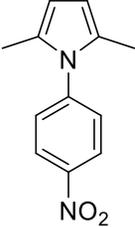
**Tabla 1. Resultados obtenidos experimentalmente del 1-fenil-2,5-dimetil-pirrol.**

En el laboratorio 203, de la División de Posgrado de Química Orgánica se llevó a cabo la síntesis de pirroles 2,5-dimetil-1-arilsustituídos. Explica conforme a los resultados mostrados en la **tabla 2**. ¿cómo influye el sustituyente en la amina en el rendimiento de la reacción?

### Procedimiento general para la obtención de pirroles 2,5-dimetil-1-arilsustituidos.<sup>1</sup>

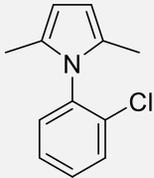
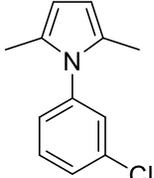
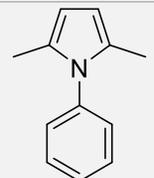
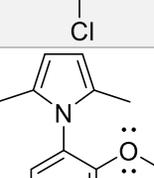
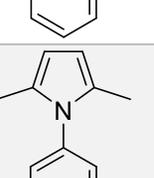
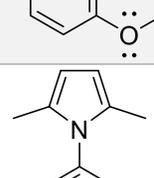
En un matraz de fondo redondo, se colocan 1.94 g (2.00 mL) de 2,5-hexanodiona (acetoniacetona), 17 mmol de la anilina aromática correspondiente, 1 o 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado, 15 mL de alcohol etílico y piedras de ebullición. Se adapta un refrigerante de agua en posición de reflujo, y se calienta a ebullición por 2 horas. Al finalizar el tiempo de calentamiento, se vierte la solución caliente en un matraz Erlenmeyer que contenga una mezcla de 50 mL de agua y 3 mL de ácido clorhídrico concentrado.<sup>2</sup> Se aísla el producto y se purifica por recristalización o por cromatografía en columna según sea el caso, se determina el punto de fusión del producto y se caracteriza.

Nota: Las reacciones pueden realizarse en ausencia de disolvente (alcohol etílico), pero los rendimientos obtenidos disminuyen ya que el disolvente ayuda a tener los reactivos en solución.

Amina	Pirrol obtenido	Purificación	Rendimiento	Punto de fusión (°C)
Anilina		Recristalización por par de disolventes, utilizando etanol-agua (50 mL – 5 mL)	80.40	49
<i>o</i> -nitroanilina		Cromatografía en columna utilizando alúmina básica.	1.87	88 - 90
<i>m</i> -nitroanilina		Recristalización por par de disolventes, utilizando etanol-agua (15 mL – 2 mL)	89.08	84 - 85
<i>p</i> -nitroanilina		Recristalización Etanol-agua (50 mL en 5 mL)	69.57	148 - 149

<sup>1</sup> Gómez Dueñas Juan. Tesis: Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. "Estudio de la reacción de Paal-Knorr para la síntesis de pirroles. Estudio del efecto de la basicidad de aminas aromáticas en la obtención de pirroles 2,5-dimetil-1-aril sustituidos." 1995. págs. 65 – 70.

<sup>2</sup> Wolthuis, E., Jagt, D. V., Mels, S., & Boer, A. D. (1965). Reactions of benzyne with pyrroles. *The Journal of Organic Chemistry*, 30(1), 190 - 193.

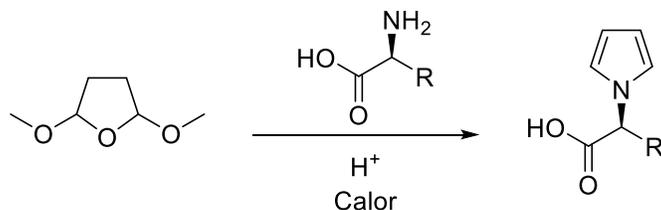
<b><i>o</i>-cloroanilina</b>		Cromatografía en columna utilizando alúmina básica.	86.88	Líquido
<b><i>m</i>-cloroanilina</b>		Recristalización Etanol-agua (30 mL en 3 mL)	83.25	44 -45
<b><i>p</i>-cloroanilina</b>		Recristalización Etanol-agua (30 mL en 3 mL)	94	43 - 44
<b><i>o</i>-anisidina</b>		Recristalización Etanol-agua (25 mL en 2 mL)	98.68	63 - 64
<b><i>m</i>-anisidina</b>		Cromatografía en columna utilizando alúmina básica.	46.62	Líquido
<b><i>p</i>-anisidina</b>		Recristalización Etanol-agua (20 mL en 2 mL)	83.64	55

**Tabla 2. Síntesis de pirroles 2,5-diarilsustituídos con sustituyentes activantes y desactivantes. Resultados obtenidos en el laboratorio 203.**

Durante su trabajo experimental para elaborar su tesis, una alumna de la Licenciatura Química de Alimentos llevó a cabo la siguiente reacción mediante el procedimiento que se describe a continuación:<sup>3</sup>

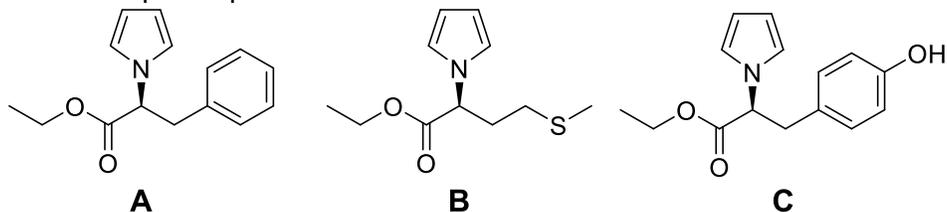
<sup>3</sup> Amezcua Velázquez Jessica. Tesis: Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México.

“Obtención de derivados pirrólicos a partir de la reacción entre derivados aminados y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano” 2018. págs. 22, 26, 27 - 29.



En una parrilla de calentamiento, se colocó un matraz de bola de una boca provisto con un agitador magnético sobre un recipiente con baño de arena. En el matraz se adicionaron 70 mL de etanol (EtOH), 10% *p*-TsOH de la masa total de los reactivos, la cantidad calculada del derivado aminado para que la reacción fuera 1:1 con el 2,5-DMTH. A dicho matraz se le acopló una trampa Dean-Stark y un refrigerante. La reacción se mantuvo en calentamiento a reflujo con agitación constante. Al coleccionar cierta cantidad de agua, ésta se retiró de la trampa. Después de las 24 horas de reacción, se realizó una cromatografía en placa fina para darle seguimiento a la reacción. En dicha placa, se aplicaron las 2 materias primas ( $\alpha$ -aminoácido o anilina y 2,5-DMTH) y el compuesto obtenido. Se realizaron placas que se eluyeron con una mezcla de disolventes orgánicos para encontrar la mezcla adecuada para separar el compuesto. Dichas placas se revelaron con luz UV y en cámaras de yodo. Al ver que ya no había reactivos en la mezcla de reacción, se evaporó el EtOH y se purificó la mezcla sólida en columna por medio de una cromatografía flash a gradiente debido a que por cromatografía en capa fina era evidente la dificultad para separar la mezcla de compuestos.

Dentro de los productos que obtuvo se encuentran los 3 (**A**, **B** y **C**) que se muestran a continuación, selecciona uno de ellos y propón el mecanismo que permitió su formación y de la metodología que empleó señala cuál fue la función tanto de los reactivos y de cada operación unitaria que empleó.



#### Antecedentes.

1. Importancia de la síntesis de Paal-Knorr.
2. Mecanismo de reacción más probable en la reacción de ciclación.
3. Métodos de obtención de la acetilacetona.
4. Propiedades y toxicidad de los reactivos y del producto obtenido.
5. Importancia en química de alimentos de los derivados del pirrol.

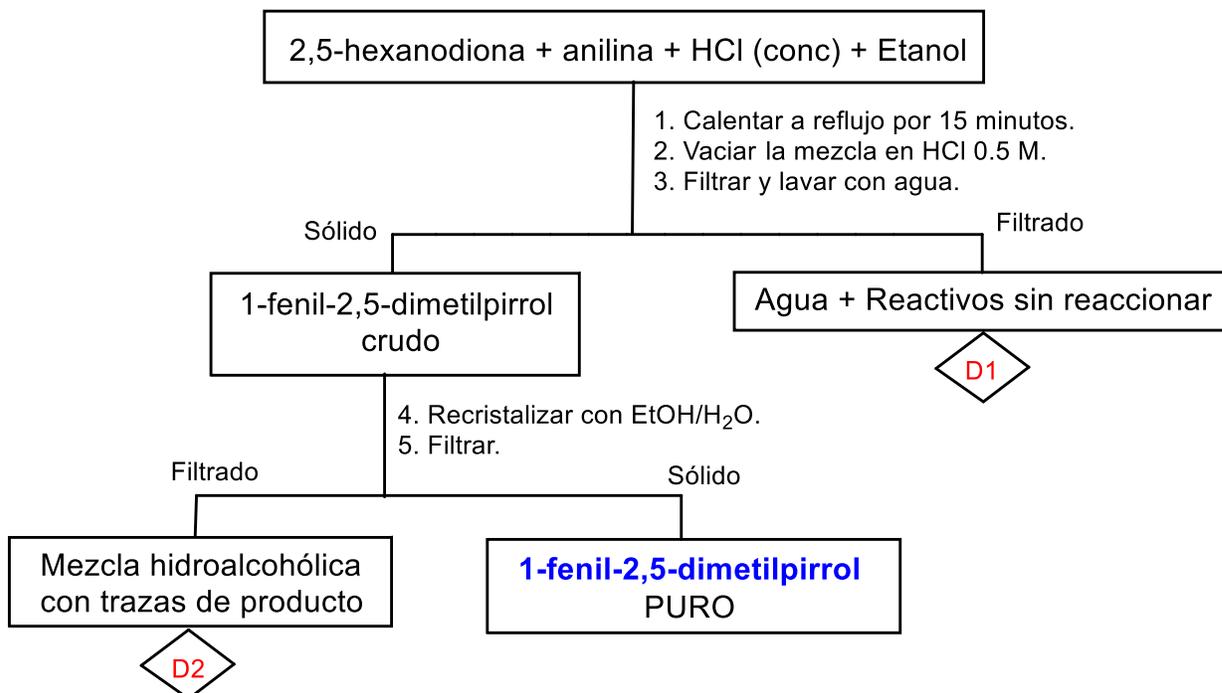
#### Bibliografía.

1. Al-Awar, R., & Wahl, G. H. (1990). Microscale synthesis of heterocyclic compounds. *Journal of Chemical Education*, 67(3), 265.
2. Shaw, D. J., & Wood, W. F. (1992). Preparation of 2, 5-dimethyl-1-phenylpyrrole. *Journal of Chemical Education*, 69(12), A313.
3. Acheson, R. M.; *Química Heterocíclica*, págs. 120 - 121, Ed. Publicaciones Cultural, México, 1981.
4. Paquette, L. A.; *Fundamentos de Química Heterocíclica*, págs. 119 - 120, Ed. Limusa, México, 1987. 5.
5. Ávila, G. *Química Orgánica. Experimentos con un enfoque ecológico*. pp. 468 - 477.

6. Henle, T., & Bachmann, A. (1996). Synthesis of pyrroline reference material. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 202(1), 72 - 74.
7. Yaylayan, V. A., & Keyhani, A. (2001). Elucidation of the mechanism of pyrrole formation during thermal degradation of <sup>13</sup>C-labeled l-serines. *Food chemistry*, 74(1), 1 - 9.  
[https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00332-0](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00332-0)
8. Hellwig, M., & Henle, T. (2010). Formyline, a new glycation compound from the reaction of lysine and 3-deoxypentose. *European Food Research and Technology*, 230(6), 903 - 914.
9. Hellwig, M., & Henle, T. (2012). Quantification of the Maillard reaction product 6-(2-formyl-1-pyrrolyl)-l-norleucine (formyline) in food. *European Food Research and Technology*, 235(1), 99 - 106.
10. Ortega-García, H. Química Heterocíclica Aromática. Primera aproximación, pág 3. Ed. Universidad Nacional Autónoma de México, 2016. Primera edición.
11. Hellwig, M., Witte, S., & Henle, T. (2016). Free and protein-bound Maillard reaction products in beer: method development and a survey of different beer types. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(38), 7234 - 7243.
12. Hellwig, M., Beer, F., Witte, S., & Henle, T. (2018). Yeast metabolites of glycated amino acids in beer. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(28), 7451-7460.
13. Liang, Z., Chen, X., Yang, Z., Lai, Y., Yang, Y., Lei, C., & Zeng, Y. (2019). Pyrroline Formation Modulated by Sodium Chloride and Controlled by Encapsulation with Different Coating Materials in the Maillard Reaction. *Biomolecules*, 9(11), 721.
14. Li, H., Guo, H., Fang, Z., Aida, T. M., & Smith, R. L. (2020). Cycloamination strategies for renewable N-heterocycles. *Green Chemistry*, 22(3), 582 - 611.
15. Yu, H., Zhong, Q., Xie, Y., Guo, Y., Cheng, Y., & Yao, W. (2020). Kinetic study on the generation of furosine and pyrroline in a Maillard reaction model system of d-glucose and l-lysine. *Food chemistry*, 317, 126458.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126458>.
16. Fu, Y. Q., Wang, J. Q., Chen, J. X., Wang, F., Yin, J. F., Zeng, L., ... & Xu, Y. Q. (2020). Effect of baking on the flavor stability of green tea beverages. *Food Chemistry*, 331, 127258.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127258>.



## Obtención de 1-fenil-2,5-dimetilpirrol.



**D1:** Determinar pH, decolorar, neutralizar de ser necesario. Observar si hay formación de precipitado, de ser así, separarlo por filtración y enviarlo a incineración, el filtrado desecharlo al drenaje.

**D2:** Guardar el etanol para destilarlo al final del semestre, solo si la cantidad de etanol es considerable.

## Práctica No. 2. Síntesis de indoles. Obtención del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

### Objetivos.

1. Ilustrar la síntesis de indoles de Fischer.
2. Preparar el 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, a partir de la fenilhidrazona de la ciclohexanona en presencia de un catalizador ácido.
3. Revisar la importancia en química de alimentos de los derivados del indol.

### Información.

La preparación de indoles por calentamiento de la fenilhidrazona de un aldehído (o de una cetona o de un cetoácido) en presencia de un catalizador ácido, se conoce como la síntesis de indoles de Fischer.

Esta reacción generalmente incluye una condensación intramolecular, seguida de la eliminación de amoníaco.

La facilidad de la reacción varía considerablemente. En particular cuando se hace reaccionar a la fenilhidrazona de la ciclohexanona (la cual se forma *in situ* a partir de la fenilhidrazina y de la ciclohexanona) en presencia del ácido acético y bajo calentamiento a reflujo, se forma con facilidad el 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

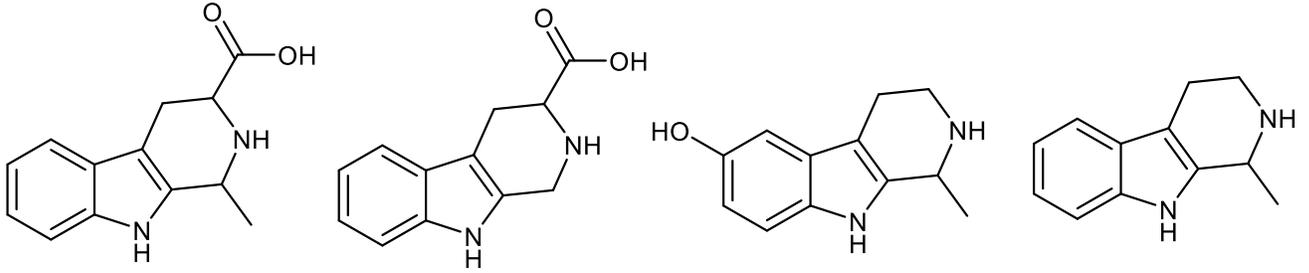
Al calentar los alimentos, los aldehídos reaccionan con aminoácidos cíclicos o aminas, tales como el triptófano, triptamina, serotonina, fenilalanina, tirosina y dopamina, dando lugar a las  $\beta$ -carbolinas y tetrahidro- $\beta$ -carbolinas, que pueden fungir como neuromoduladores a través de efectos sobre la monoaminooxidasa (MAO).

El ácido 3-carboxílico de la 1,2,3,4-tetrahidrocarbolina puede formarse a partir de L-triptófano y aldehídos. Esta reacción se produce fácilmente en alimentos y es dependiente de la temperatura y el pH. Durante la cocción y el ahumado de la carne y del pescado pueden formarse las  $\beta$ -carbolinas mutagénicas: norharman y harman y su concentración depende del tiempo y de la temperatura de calentamiento. Las  $\beta$ -carbolinas también están presentes en bebidas alcohólicas.

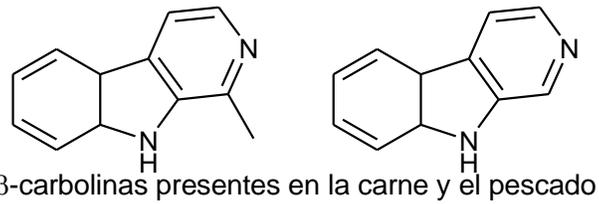
Las tetrahidro- $\beta$ -carbolinas se han encontrado en chocolates y cocoas. El ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -carbolina-3-carboxílico y el ácido 3-carboxílico de la 1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -carbolina se forman fácilmente durante el procesamiento y almacenamiento de los alimentos. La concentración de este tipo de compuestos es directamente proporcional a los tiempos de calentamiento de los alimentos y a las altas temperaturas. Los bajos niveles de aldehídos en la carne y el pescado crudos hacen que el nivel de THC-3-COOHs sea bajo.

Se ha relacionado la presencia de las  $\beta$ -carbolinas, 1-metil-9H-pirido[3,4b] indol y 9H-pirido[3,4b] indol, como agentes causales en enfermedades como el Parkinson y el cáncer.

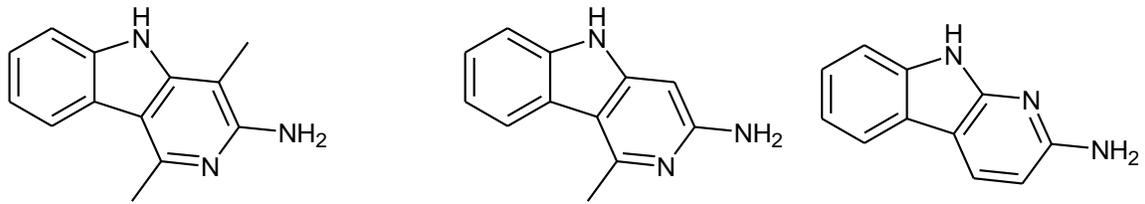
Tetrahydrocarbolidinas presentes en el chocolate y la cocoa



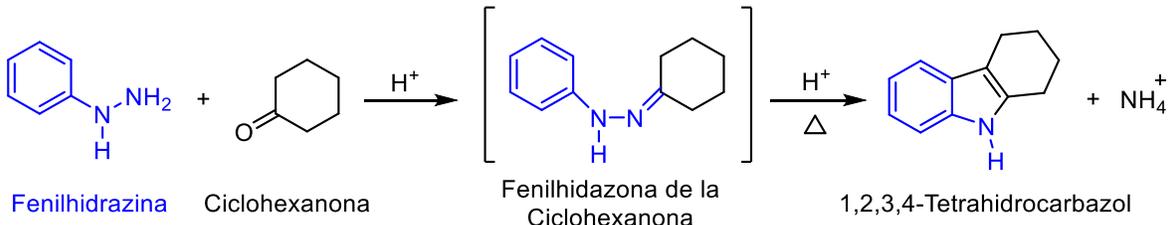
$\beta$ -carbolidinas norharman y harman



$\beta$ -carbolidinas presentes en la carne y el pescado

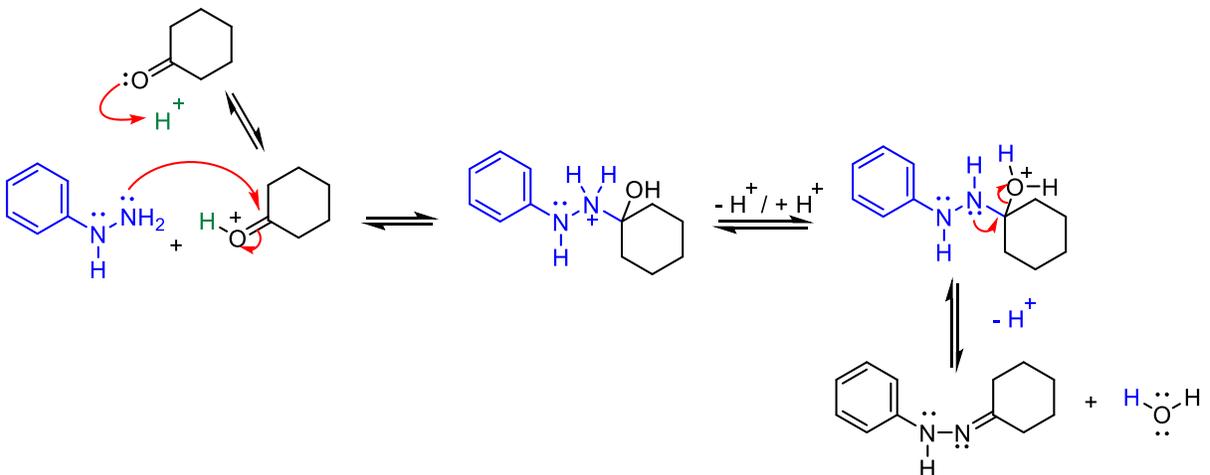


**Reacción.**

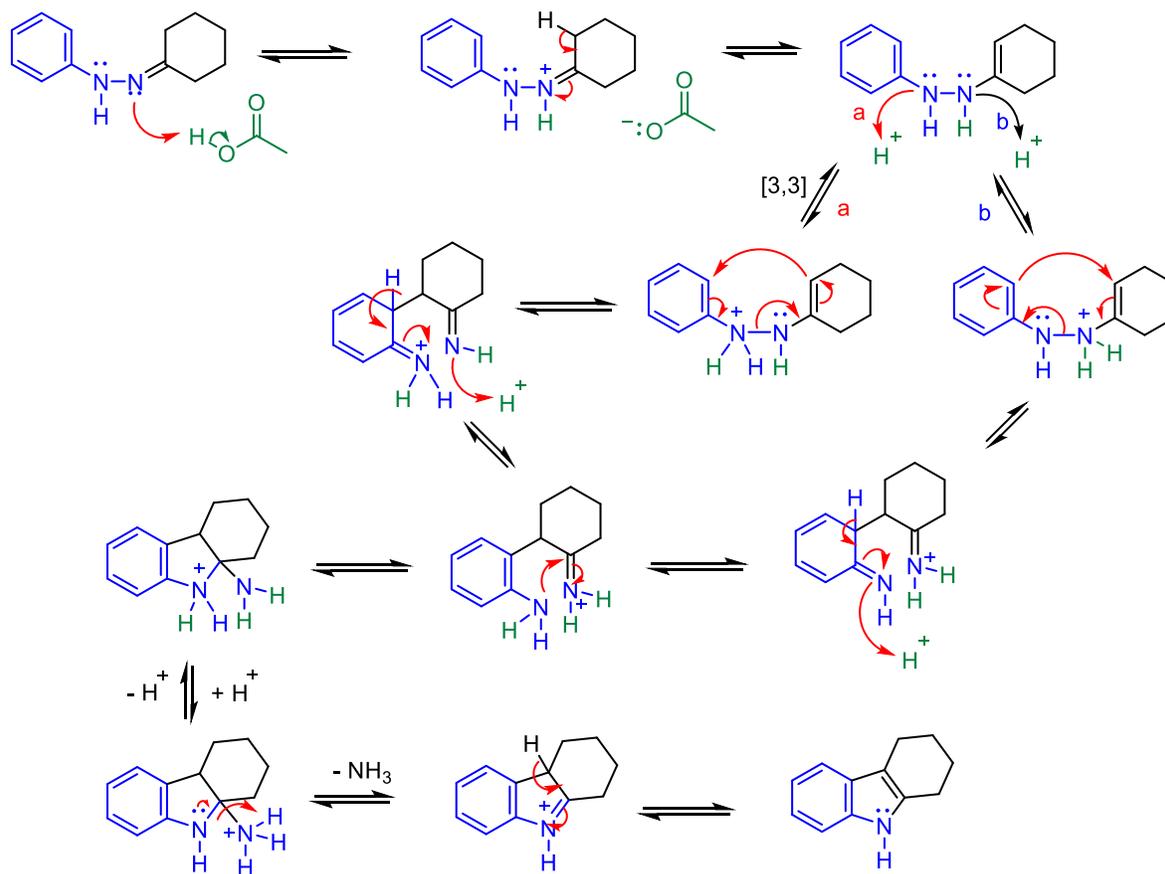


**Mecanismo de reacción.**

Formación de la Fenilhidazona de la ciclohexanona



### Formación del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol



Reactivos
Fenilhidrazina (QP)
Ciclohexanona (QP)
Metanol (QP)
Ácido acético glacial (RA)

### Procedimiento.

En un matraz de fondo redondo de 25 mL con fondo plano, se colocan **0.26 mL** de ciclohexanona, **1.8 mL** de ácido acético glacial y **0.24 mL** de fenilhidrazina, se introduce el agitador magnético, se adapta el refrigerante de agua en posición de reflujo y se calienta la mezcla con una ebullición suave por un tiempo de 20 min. Se deja enfriar la mezcla de reacción para lo cual se levante el sistema. Se adicione agua fría (5 mL), al producto que se aísla por filtración al vacío. Se lava precipitado con 2 porciones más de agua destilada fría de 5 mL cada una. Se deja secar mientras se calienta el etanol a ebullición con el cual se recrystalizará por par de disolventes con agua. El producto crudo se purifica por recrystalización por par de disolventes etanol-agua. El producto puro se aísla por medio de una filtración al vacío. Se determina el punto de fusión 119-120°C sólido blanco.

Analiza los resultados de la **tabla 3** y calcula el rendimiento en porciento de producto obtenido.

<b>Equipo</b>	<b>Masa (g)</b>	<b>Observaciones</b>	<b>P.F. (°C)</b>	<b>Aspecto del producto</b>
1	0.3377	Se perdió producto al recrystalizar	118 -119	Cristales color blanco
2	0.3144	Se utilizó carbón activado porque el producto se veía ligeramente naranja	116 - 117	Cristales color crema
3	0.3457	Se utilizó la mínima cantidad de etanol hirviendo y posteriormente se adicionó agua gota a gota hasta observar la turbidez, se eliminó la misma y se dejó enfriar la solución a t. amb. antes de introducir en hielo	118 - 119	Cristales color blanco
4	0.4100	Se recrystalizó por par de disolventes con la mínima cantidad de etanol	117 - 118	Cristales blancos en forma de agujas pequeñas.
5	0.3256	Se recrystalizó de etanol – agua, pero no se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente se introdujo en hielo una vez que se eliminó la turbidez	116 - 117	Sólido color gris
6	0.1732	Se utilizó un exceso de disolvente y fue necesario inducir la cristalización	118 - 119	Sólido ligeramente naranja.
7	0.3988	Se perdió producto al filtrar.	118 - 119	Cristales pequeños en forma de aguja color blanco
8	0.1095	Se recrystalizó de metanol en lugar de etanol como disolvente ideal	117 – 118	Cristales color blanco
9	0.3995	Se secó en la estufa el producto porque se había obtenido más del 100% del	118 - 119	Cristales pequeños color blanco

		rendimiento posteriormente se volvió a pesar		
--	--	--	--	--

**Tabla 3. Resultados obtenidos experimentalmente del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.**

#### Antecedentes.

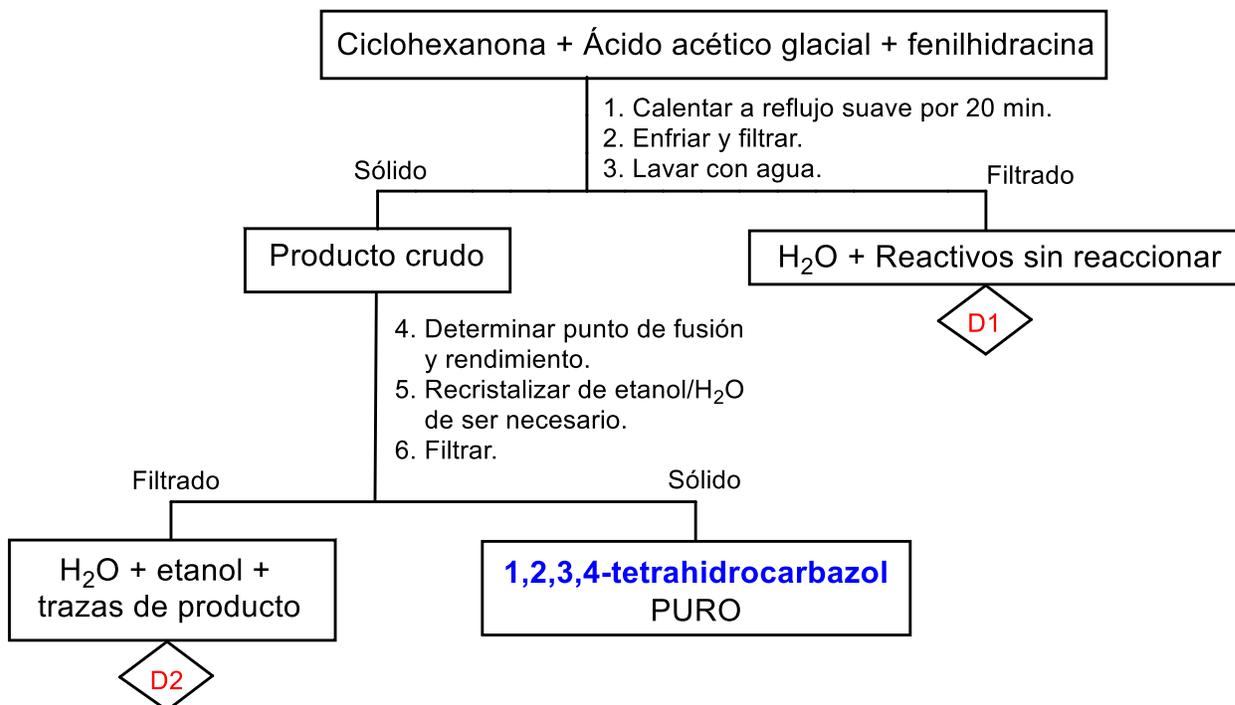
1. Métodos generales de preparación de indoles.
2. Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
3. Propiedades y toxicidad de los reactivos y del producto obtenido.
4. Importancia interés en química de alimentos de los derivados del indol.

#### Bibliografía.

1. Vogel, A. I.; *Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5<sup>TH</sup>. Ed., págs. 1161-1162, Ed. Longman, London **1989**.
2. Paquette, L. A.; *Fundamentos de Química Heterocíclica*, págs. 169-171. Ed. Limusa, México, **1987**,
3. Acheson, R. M.; *Química Heterocíclica*, págs. 216-218, Ed. Publicaciones Cultural, México, **1981**.
4. Allen, C. F. H., & Wilson, C. V. (**1943**). The use of N15 as a tracer element in chemical reactions. The mechanism of the Fischer indole synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 65(4), 611-612.
5. Herraiz, T. (**2000**). Tetrahydro-beta-carboline-3-carboxylic acid compounds in fish and meat: possible precursors of co-mutagenic beta-carbolines norharman and harman in cooked foods. *Food Additives & Contaminants*, 17(10), 859-866.
6. Herraiz, T. (**2000**). Tetrahydro-β-carbolines, potential neuroactive alkaloids, in chocolate and cocoa. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(10), 4900 - 4904.
7. James-Molina, G., Ramírez-Chavarín, L., & Pérez-Yescas, W. (**2002**). Jorge A. Haro-Castellanos, Atilano Gutiérrez-Carrillo, 3 Artemisa Romero-Martínez, 2. *Revista de la Sociedad Química de México*, 46(2), 79-82.
8. Nemet, I., & Varga-Defterdarović, L. (**2007**). Methylglyoxal-derived β-carbolines formed from tryptophan and its derivatives in the Maillard reaction. *Amino acids*, 32(2), 291 - 293.
9. Nishimagi, R., & Kita, K. (2012). Influence of β-Carboline produced from glucose and tryptophan on protein synthesis of chicken embryo myoblasts. *The Journal of Poultry Science*, 011114.
10. Nami, N., Tajbakhsh, M., & Vafakhah, M. (**2019**). Application and comparison of the catalytic activity of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> MNPs, Kaolin and Montmorillonite K10 for the synthesis of indole derivatives. *Eurasian Chemical Communications*, 1(1), 93 -101.
11. Xue, C., Chen, Q., He, Z., Wang, Z., Qin, F., Yang, T., Chen, J. & Zeng, M. (**2020**). Non-precursors amino acids can inhibit β-carbolines through free radical scavenging pathways and competitive inhibition in roast beef patties and model food systems. *Meat Science*, 169, 108203.



## Obtención del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.



**D1:** Neutralizar, decolorar de ser necesario y eliminar en el drenaje con suficiente agua.

**D2:** Guardar el etanol para destilarlo al final del semestre, solo si la cantidad de etanol es considerable.

### Práctica No. 3. Síntesis de azoles-1,3. Obtención de 2,4,5-trifenilimidazol.

#### Objetivos.

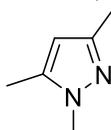
1. Preparar 2,4,5-trifenilimidazol mediante la reacción de un compuesto 1,2-dicarbonílico, un aldehído y amoníaco.
2. Revisar la importancia en química de alimentos de los imidazoles.

#### Información.

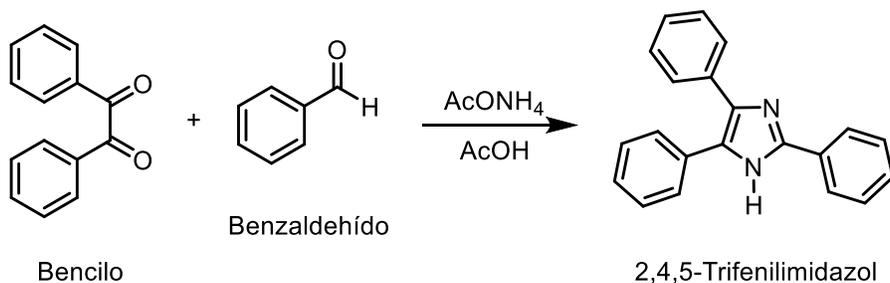
El anillo imidazólico es particularmente importante ya que se encuentra en el aminoácido esencial histidina y en su producto de descarboxilación, la histamina (Gilchrist 1995). Esta última posee propiedades farmacológicas potentes que incluyen la estimulación de glándulas y tejido liso, así como la dilatación de capilares; la histamina está relacionada con muchos estados patológicos, incluyendo a las alergias. El imidazol 1,3-disustituído se forman por reacciones de  $\alpha$ -aminoácidos con azúcares (Davidek *et al.*, 1990). Formando compuestos que poseen aroma y/o sabor. No existe ningún método general para la síntesis de imidazoles, pero se utilizan diversas reacciones de ciclación para producir imidazoles sustituidos o fusionados (Gilchrist 1995). Una de las reacciones más comunes de síntesis de imidazoles sustituidos es la reacción de Radziszewski descubierta simultáneamente por Japp, la cual consiste en hacer reaccionar compuestos 1,2-dicarbonílicos con aldehídos y amoníaco (basada en la síntesis de Debus entre glicoxal y amoníaco), para formar el anillo imidazólico con los sustituyentes correspondientes. En el caso específico de los anillos 2,4,5-trisustituidos como el 2,4,5-trifenilimidazol, la reacción se lleva a cabo entre  $\alpha$ -dicetonas y algún aldehído de mayor peso molecular y amoníaco.

Se han realizado estudios modelo de la formación de pirazoles durante la reacción de Maillard.

1,3,5-trimetilpirazol



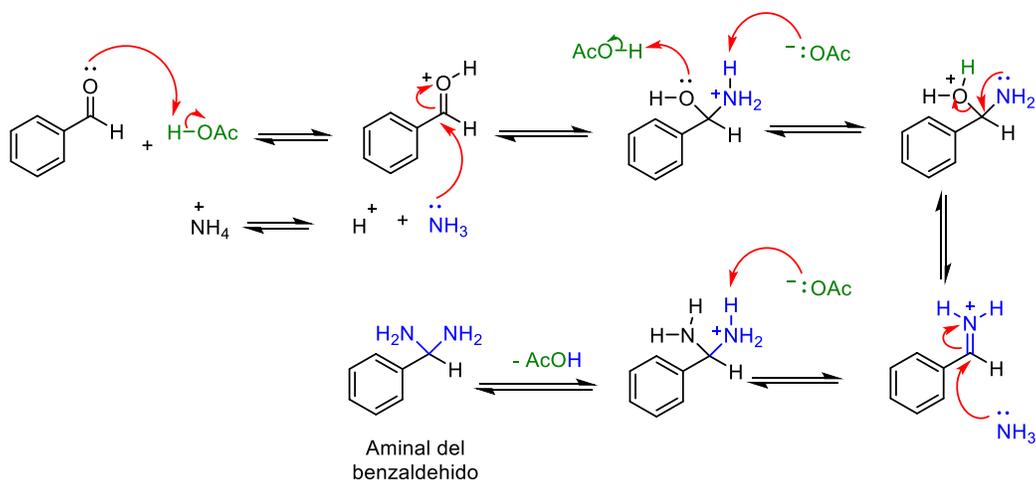
#### Reacción.



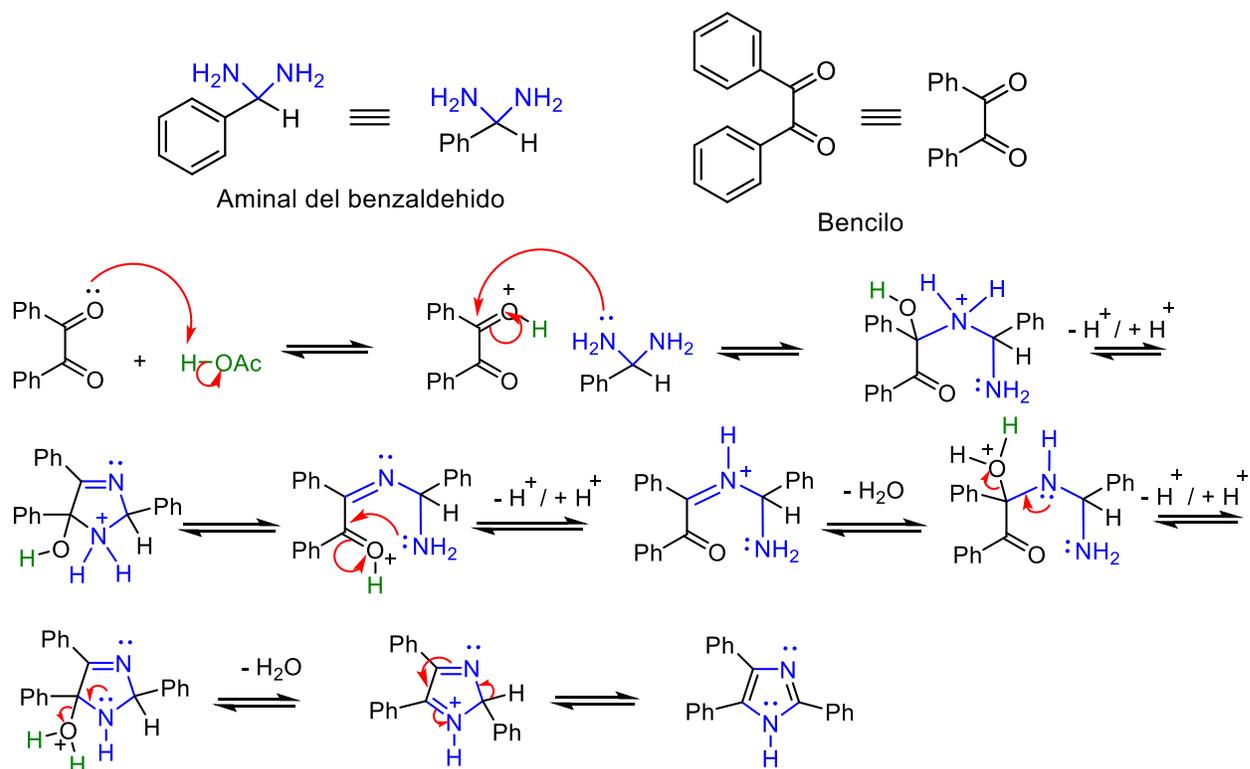
Reactivos
Bencilo (QP)
Benzaldehído (QP)
Acetato de amonio (QP)
Ácido acético
Etanol

## Mecanismo de reacción.

Formación del aminor del benzaldehído.



Condensación entre el aminor y el bencilo.



## Procedimiento.

En un matraz de bola de fondo plano de 25 mL, se colocan **1 mmol** de bencilo, 1mmol de benzaldehído, **10 mmol** de acetato de amonio y **1.5 mL** de ácido acético, mezclar hasta la

disolución total de los sólidos, una vez disueltos estos, calentar la mezcla a **reflujo durante 40 min.** Terminado el tiempo de calentamiento enfriar, verter la mezcla de reacción en hielo (aproximadamente 10 g de hielo no es necesario pesarlo), filtrar el sólido al vacío y lavarlo con 10 mL de agua. Purificar el producto por recristalización de etanol/agua aislándolo posteriormente por filtración al vacío. Una vez seco, determinar el punto de fusión (reportado: 274-278 °C) y el rendimiento.

Un estudiante de la Facultad de Química probó los tres métodos siguientes para sintetizar el 2,4,5-trifenilimidazol y obtuvo los resultados que se muestran en la **tabla 4**.

**Procedimiento A** En un matraz Quickfit se adicionaron 0.21 g de bencilo (0.00099 mol), 0.21 mL de benzaldehído (0.0011 mol), 0.770 g (0.0099mol) de acetato de amonio, 1.5 mL de ácido acético, se calentó a reflujo variando el tiempo de calentamiento (30 min, 60 min y 80 min). Posteriormente, se adicionaron 10 mL de agua, se enfrió, se filtró, y se recristalizó de etanol-agua.

**Procedimiento A1 y A2** En un matraz Quickfit se adicionaron 0.21 g de bencilo (0.00099 mol), 0.21 mL de benzaldehído (0.002 mol), (A1) o 0.12 mL de benzaldehído (0.0011 mol) A2, 0.39 g de acetato de amonio (0.005 mol), 0.042 g de fosfato monobásico de sodio (0.0003 mol), se calentó la mezcla 30 o 60 minutos a reflujo. Se adicionó agua, se filtró el sólido y se recristalizó de etanol-agua.

Intento	Rendimiento (%)	Aspecto	Color	P.F. °C	Método	Tiempo de reflujo (min)
1	73	Sólido	Blanco	278-280	A	30
2	76	Sólido	Blanco	278-280	A	30
3	76	Sólido	Blanco	278-280	A	30
1	93	Sólido	Amarillo	275-277	A	60
2	95	Sólido	Amarillo	275-277	A	60
3	96	Sólido	Amarillo	275-277	A	60
1	80	Sólido	Blanco	279-280	A	80
2	82	Sólido	Blanco	279-280	A	80
3	85	Sólido	Blanco	279-280	A	80
1	37	Cristalino	Blanco	276-278	A1	30
2	40	Cristalino	Blanco	276-278	A1	30
3	42	Cristalino	Blanco	276-278	A1	30
1	85	Cristalino	Blanco	269-271	A1	60
2	83	Cristalino	Blanco	269-271	A1	60
3	100	Cristalino	Amarillo	269-271	A1	60
1	75	Sólido	Blanco	>290	A2	30
2	77	Sólido	Blanco	>290	A2	30
3	74	Sólido	Blanco	280-282	A2	30

**Tabla 4. Resultados obtenidos experimentalmente de la síntesis de 2,4,5-trifenilimidazol mediante los métodos A, A1 y A2.**

¿Cómo optimizarías los procedimientos de síntesis del 2,4,5-trifenilimidazol que el estudiante realizó tomando en cuenta que solamente tienen un máximo 3 horas para entregar el 2,4,5-trifenilimidazol? ¿cuáles fueron las fallas que tuvo en los procedimientos que realizó? Propón una nueva síntesis que justifique porqué es mejor a las ya probadas.

**Antecedentes,**

1. Métodos generales de preparación de imidazoles.
2. Fundamento químico y de obtención de imidazoles a partir de compuestos 1,2-dicarbonílicos.
3. Propiedades de reactivos y producto.
4. Interés en química de alimentos de los azoles-1,3.

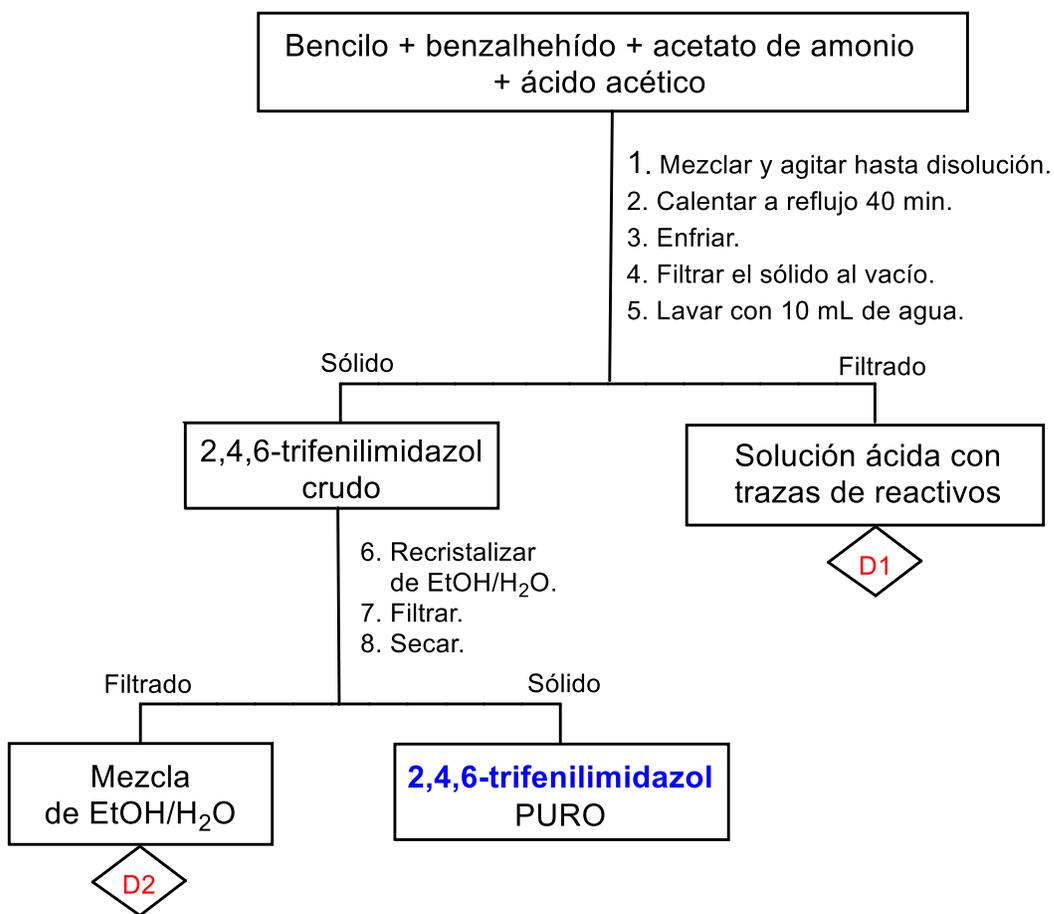
### Bibliografía.

1. Acheson, R.M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*; John Willey & Sons, 3rd. ed.; Londres, **1976**.
2. Fitton, A.O. y Smalley, R.K. *Practical Heterocyclic Chemistry*; Academic Press; Londres, **1968**.
3. Gilchrist, T.L. *Química Heterocíclica*; Addison-Wesley Iberoamericana, 2nd. ed.; USA, pp. 302-305, **1995**.
4. Davidek, T., Velisek, J., Davidek, J., & Pech, P. (**1991**). Glycylglycine-derived 1, 3-disubstituted imidazole in nonenzymic browning reactions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39(8), 1374-1377.
5. Yaylayan, V. A., & Haffenden, L. J. (**2003**). Mechanism of imidazole and oxazole formation in [<sup>13</sup>C-2]-labelled glycine and alanine model systems. *Food chemistry*, 81(3), 403-409.
6. Kidwai, M., Saxena, S., & Rastogi, S. (**2005**). An Efficient Synthesis of 2, 4, 5-Trisubstituted and 1, 2, 4, 5-Tetrasubstituted-1H-imidazoles. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 26(12), 2051-2053.
7. Shelke, K. F., Sapkal, S., Sonal, S., Madje, B. R., Shingate, B. B., & Shingare, M. S. (**2009**). An efficient synthesis of 2, 4, 5-triaryl-1H-imidazole derivatives catalyzed by boric acid in aqueous media under ultrasound-irradiation. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 30(5), 1057-1060.
8. Heravi, M. M., Zakeri, M., Karimi, N., Saeedi, M., Oskooie, H. A., & Tavakoli-Hosieni, N. (**2010**). Acidic ionic liquid [(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>HMIM][HSO<sub>4</sub>]: a green media for the simple and straightforward synthesis of 2, 4, 5-trisubstituted imidazoles. *Synthetic Communications®*, 40(13), 1998-2006.
9. Karimi-Jaberi, Z., & Barekat, M. (**2010**). One-pot synthesis of tri- and tetra-substituted imidazoles using sodium dihydrogen phosphate under solvent-free conditions. *Chinese Chemical Letters*, 21(10), 1183-1186.
10. Moon, J. K., & Shibamoto, T. (**2011**). Formation of carcinogenic 4 (5)-methylimidazole in Maillard reaction systems. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(2), 615-618.
11. Chawla, A.; Sharma, A.; and Sharma, A.k.; *Der Pharma Chemica*, (**2012**), 4(1), 116-140 (<http://derpharmachemica.com/archive.html>).
12. Maleki, B., Keshvari, H., & Mohammadi, A. (**2012**). Ammonium chloride: an effective catalyst for the one-pot synthesis of 2, 4, 5-trisubstituted imidazoles. *Orient J Chem*, 28, 1207-1212.
13. Marzouk, A. A., Abbasov, V. M., Talybov, A. H., & Mohamed, S. K. (**2013**). Synthesis of 2, 4, 5-triphenyl imidazole derivatives using diethyl ammonium hydrogen phosphate as green, fast and reusable catalyst. *World J Org Chem*, 1(1), 6-10.
14. Maleki, B., & Sedigh Ashrafi, S. (**2014**). N-Bromosuccinimide catalyzed three component one-pot efficient synthesis of 2, 4, 5-triaryl-1H-imidazoles from aldehyde, ammonium acetate, and 1, 2-diketone or  $\alpha$ -hydroxyketone. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 58(1), 76-81.
15. Wu, C., Wang, L., Li, H., & Yu, S. (**2020**). Combination of solid-phase extraction with microextraction techniques followed by HPLC for simultaneous determination of 2-methylimidazole and 4-methylimidazole in beverages. *Food chemistry*, 305, 125389.

16. Dhungel, P., Bhattacharjee, A., Hrynets, Y., & Betti, M. (2020). The effect of amino acids on non-enzymatic browning of glucosamine: Generation of butterscotch aromatic and bioactive health compounds without detectable levels of neo-formed alkylimidazoles. *Food chemistry*, 308, 125612.



## Obtención de 2,4,5-trifenilimidazol.



**D1 y D2:** Adsorber con carbón activado, filtrar, neutralizar y desechar, el sólido se empaqueta para incineración.

## Práctica 4. Reacciones de azoles 1,3. Obtención de furoína.

### Objetivos.

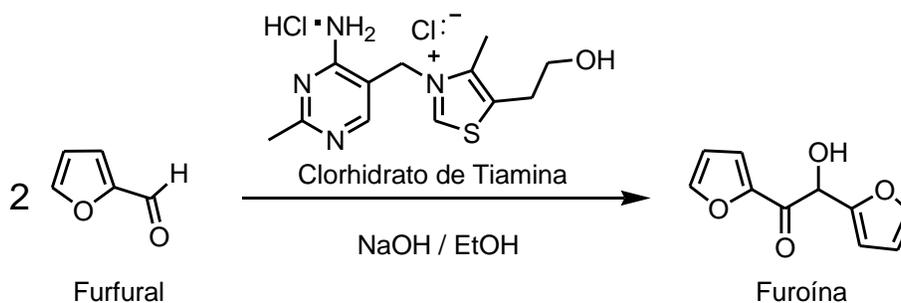
1. Que el alumno lleve a cabo la condensación benzoínica, utilizando como catalizador a la tiamina (vitamina B<sub>1</sub>).
2. Ilustrar una reacción característica de los azoles-1,3.
3. Ilustrar como actúa una coenzima.

### Información.

Esta reacción de condensación del furfural es muy importante, ya que gracias a la sal de tiazolio ocurre una inversión en la polaridad del grupo carbonilo (umpolung). Una vez que se adiciona el anión de la sal de tiazolio al grupo carbonilo, ocurre un equilibrio ácido-base a través del cual se genera un carbanión (sobre el átomo de carbono del que era el grupo carbonilo), y este es el que actúa ahora sobre el grupo carbonilo de la otra molécula de furfural para formar el enlace carbono-carbono y que se forme así la furoína.

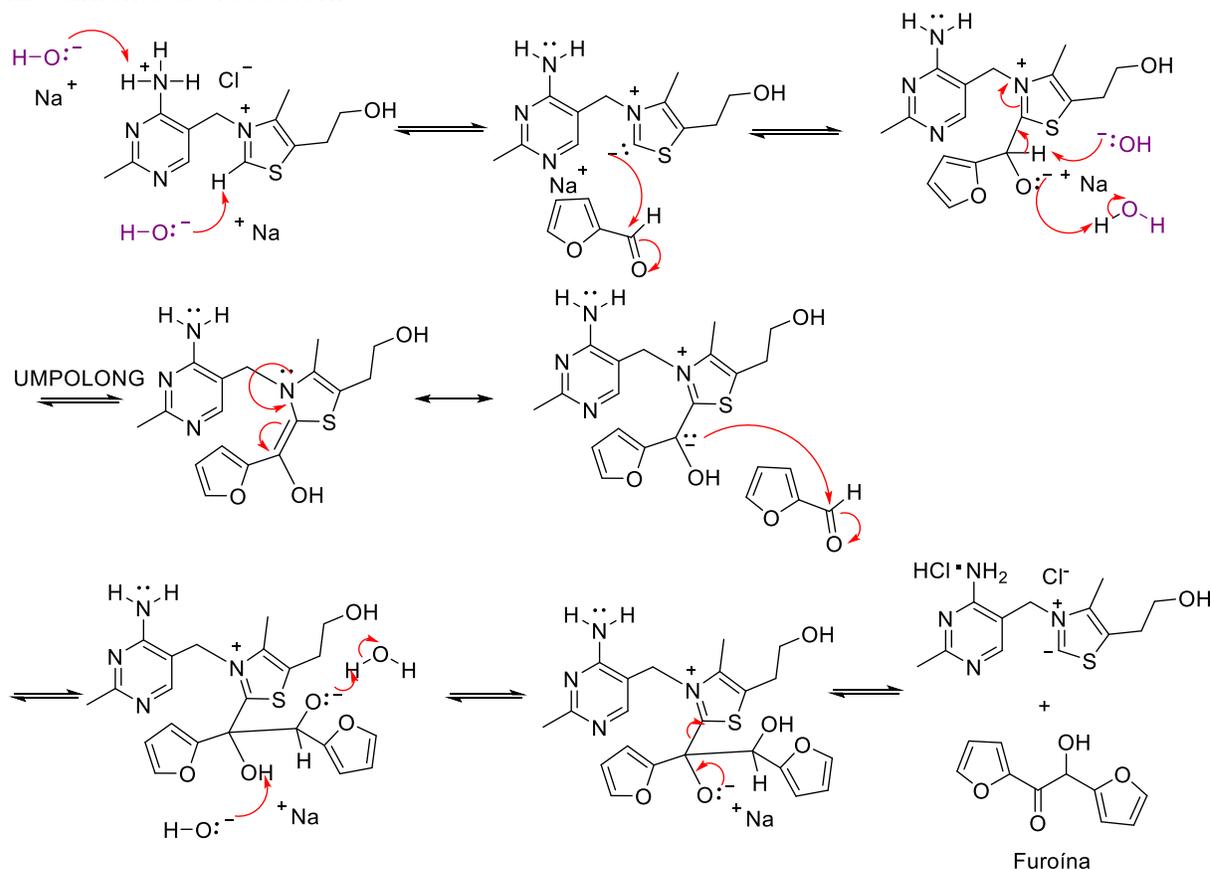
En la literatura está descrito que en medios básicos la tiamina se descompone, ya que el anión hidroxilo más que actuar como base y abstraer el protón, puede actuar como nucleófilo y se adiciona al grupo iminio presente en la tiamina<sup>2</sup>. Se ha descrito que se puede utilizar una amina terciaria en esta reacción de condensación<sup>3</sup>, pero la reacción necesita etanol absoluto como disolvente y una atmósfera inerte (nitrógeno o argón). Por esta razón, en esta práctica es importante tratar de evitar esta reacción lateral, para lo cual es necesario cuidar el orden de adición de los reactivos (sobre todo del hidróxido de sodio) y la temperatura de la reacción.

### Reacción.



Reactivos
Clorhidrato de la tiamina (vitamina B <sub>1</sub> ) (QP)
Furfural (QP)
Etanol (QP)
Hidróxido de sodio (QP)

## Mecanismo de reacción.



## Procedimiento.

En un frasco ámbar con tapa, coloque **0.3 g** del clorhidrato de la tiamina (Vitamina B<sub>1</sub>) en 1.0 mL de agua destilada, y una vez que este disuelta, adicione a la solución 3 mL de etanol. La disolución se enfría utilizando un baño de hielo, coloque dentro del frasco el agitador magnético. Es importante que la disolución este fría para que la reacción proceda y no se descomponga el catalizador. Una vez que la disolución este fría, se adiciona LENTAMENTE y bajo agitación magnética (a través de una pipeta de 1 mL a la cual se le adapta una jeringa de plástico de 2 mL), **0.9 mL** de una solución de hidróxido de sodio al 8%, por un PERIODO DE 7 A 10 MINUTOS. La solución adquiere un color amarillo. A la solución anterior, manteniendo la agitación vigorosa, se le adicionan **0.75 mL** de furfural. Una vez que se termina la adición, se continúa la agitación por 15 minutos a temperatura ambiente. (PRECAUCIÓN: Para realizar esta práctica con éxito, es muy importante seguir todos los pasos anteriores, sobre todo el enfriamiento y la adición de los reactivos). Se tapa el frasco y se deja reposar a temperatura ambiente por 1 semana. El producto sólido impuro se aísla por medio de una filtración al vacío, utilizando un embudo Bunsen y un matraz Kitasato. El producto crudo se coloca en un vaso de precipitados de 50 mL y se purifica por medio de una recrystalización de etanol al 95% o se lava con etanol helado. El producto puro se aísla por medio de una filtración al vacío. Los cristales se dejan secar, se calcula el rendimiento y se reporta el punto de fusión del producto (reportado: 135 °C).

Equipo	Masa (g)	Observaciones	P.F. (°C)	Aspecto del producto
1	0.8700	No se recrystalizó.	135 -136	Cristales blancos en forma de aguja.
2	0.7989	No se recrystalizó.	135 - 136	Cristales blancos en forma de aguja.
3	0.6226	No se recrystalizó.	134 - 135	Cristales pequeños color blanco.
4	0.2752	Se recrystalizó con carbón activado para recrystalizar porque el producto crudo tenía color.	135 - 136	Cristales blancos en forma de aguja.
5	0.4600	Se empleó un exceso de hidróxido de sodio.	168 - 169	Cristales largos en forma de aguja color amarillo.
6	0.3798	No se adicionó lentamente el hidróxido de sodio a la tiamina.	134 - 135	Sólido blanco.
7	0.4577	Se adicionó el hidróxido de sodio rápido.	134 - 135	Cristales pequeños en forma de aguja color blanco
8	0.5100	No se recrystalizó.	135 – 136	Cristales color blanco
9	0.3578	Se recrystalizó porque el producto crudo estaba ligeramente amarillo con carbón activado.	135- 136	Cristales pequeños color blanco.

**Tabla 5. Resultados obtenidos experimentalmente de la síntesis de furoína.**

### Cuestionario.

1. Proponga un mecanismo de reacción detallado que explique la condensación benzoínica, utilizando tiamina e hidróxido de sodio.
2. ¿Cuál es el objeto de utilizar hidróxido de sodio en la reacción?
3. Escriba la estructura del producto que se formaría si el hidróxido de sodio no se adiciona lentamente a la solución de la tiamina, y proponga un mecanismo para explicar la formación de este producto.

### Bibliografía.

1. Pavia, D. L.; Lampman, G M.; Kriz, G S.; Engel, R. G; *Introduction to Organic Laboratory Techniques*, 3<sup>rd</sup>. Ed., pags. 292-307, Ed. Saunders College Publishing, **1988**.
2. Hartman, W. W., & Dickey, J. B. (1933). The preparation of furil. *Journal of the American Chemical Society*, 55(3), 1228-1229.
3. Maier, G. D., & Metzler, D. E. (1957). Structures of Thiamine in Basic Solution1. *Journal of the American Chemical Society*, 79(16), 4386-4391.

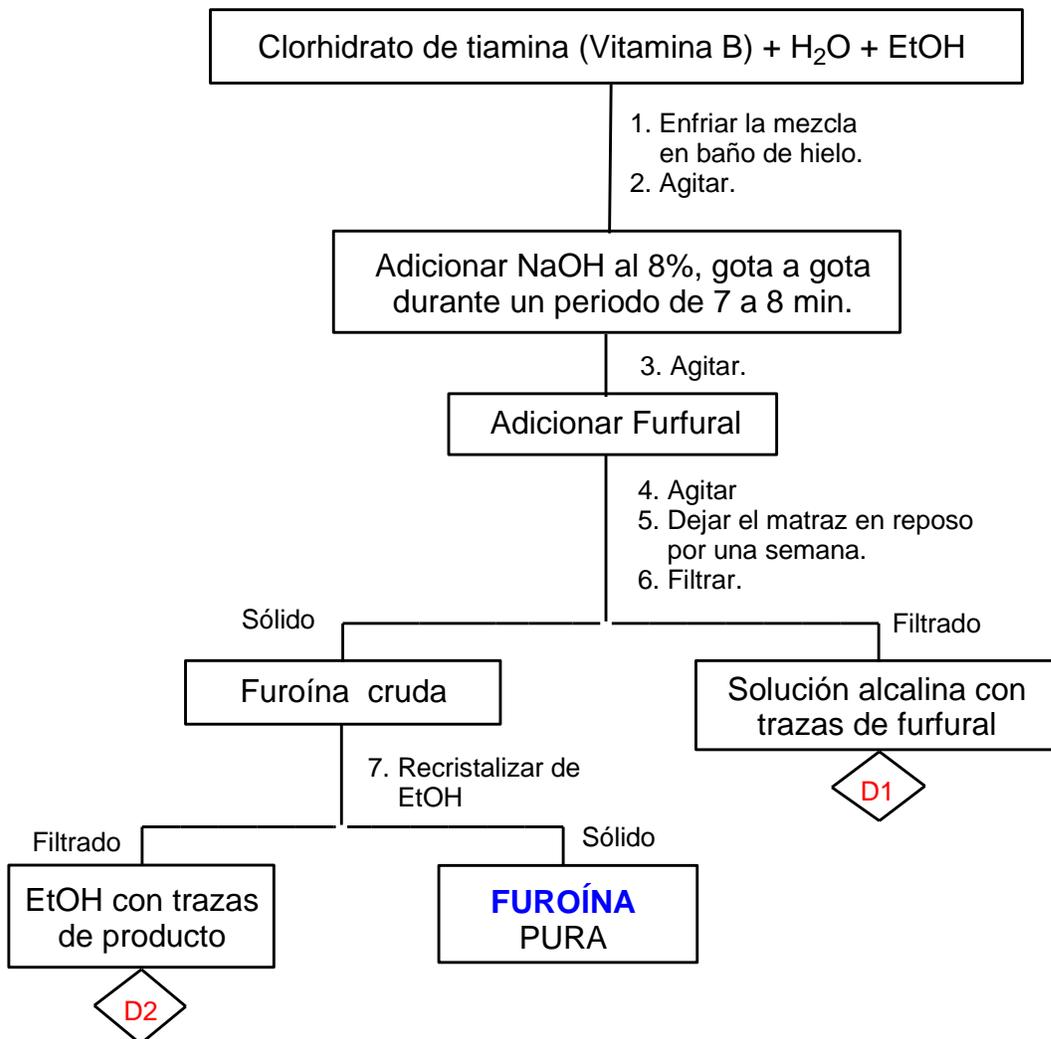
4. Yano, Y., Tamura, Y., & Tagaki, W. (1980). Structural aspects of catalytic activities of thiazolium salts in benzoin condensation reaction in methanol. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 53(3), 740 - 744.
5. Doxsee, K.M., Hutchison, J.E. *Green Organic Chemistry-Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*. Thomson Brooks/Cole; 201-205.
6. R. S. Pimpim, C. C. C. Rubega , R. V. F. de Bravo & C. Kascheres (1997) An Efficient One-Step Thiamine Catalyzed Synthesis of Fural and Its Analogues, *Synthetic Communications*, 27:5, 811- 815, DOI: 10.1080/00397919708004200
7. Skobridis, K., Theodorou, V., & Weber, E. (2006). A very simple and chemoselective air oxidation of benzoin to benzil using alumina. 10, 102 - 106.
8. Fan, W., Verrier, C., Queneau, Y., & Popowycz, F. (2019). 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) in organic synthesis: a review of its recent applications towards fine chemicals. *Current organic synthesis*, 16(4), 583-614.

#### **Antecedentes.**

1. Reacción de condensación aldólica.
2. Fundamento químico y mecanismo de reacción.
3. Propiedades de reactivos y producto.
4. Interés en química de alimentos de los azoles-1,3.



## Obtención de furoína.



**D1:** Filtrar y mandar a incineración. Neutralizar. En caso de presentar color decolorar con carbón activado y desechar al drenaje con abundante agua.

**D2:** Filtrar si es necesario y recuperar en etanol por destilación al final del semestre. Sólo si la cantidad de etanol es considerable.

**Práctica 5. Obtención de la 1,4-dihidropiridinas.** Síntesis de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

### Objetivos.

1. Ilustrar la síntesis de Hantzsch, obteniendo una piridina sustituida.
2. Obtener un intermediario, una 1,4-dihidropiridina, la cual se va a utilizar como sustrato en una reacción de oxidación para obtener la piridina correspondiente.
3. Revisar el interés en la química de alimentos de este tipo de compuestos.

### Información.

La síntesis de Hantzsch es un procedimiento versátil para obtener piridinas. La reacción consiste en tratar un compuesto 1,3-dicarbonílico ( $\beta$ -cetoéster) con un aldehído y amoniaco para obtener una 1,4-dihidropiridina, que al tratarse con un agente oxidante apropiado, forma la piridina correspondiente. Los oxidantes usados para la aromatización de la 1,4-dihidropiridina son:  $O_2$ ,  $NaNO_2/AcOH$ ,  $NaNO_2/HCl$ ,  $HNO_3$ ,  $Fe(NO_3)_3$ ,  $KMnO_4$ , DDQ (Diclorodicianoquinona), entre otros.

Por medio de la síntesis de Hantzsch se pueden obtener como intermediario una 1,4-dihidropiridinas sustituidas. Se ha demostrado en esta síntesis, desarrollada por Arthur Hantzsch, que se forma una 1,4-dihidropiridina por la adición 1,4- de Michael entre una enamina y una enona.

### Procedimientos.

#### Convencional.

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adicionan los siguientes reactivos: **0.96 mL** acetoacetato de etilo, 0.62 mL de hidróxido de amonio (**Nota 1**) y **0.28 mL** de formaldehído acuoso (formalina) al 37% y **1 mL** de etanol (**Nota 2**), se le adapta un refrigerante de agua en posición de reflujo. La mezcla de reacción se agita bajo una agitación magnética vigorosa y se calienta a reflujo por 30 minutos, se levanta el sistema y se deja enfriar a temperatura ambiente, posteriormente, se introduce en un baño de hielo y se filtra el producto a vacío (**Nota 3**). El producto crudo se purifica por recristalización con la mínima cantidad de etanol caliente. El producto puro se aísla por medio de una filtración al vacío. El producto puro tiene un punto de fusión de (183-184 °C).

Se realizó el mismo procedimiento utilizando como aldehído en lugar de formaldehído 0.31 mL de furfural.

#### Química verde.

En un frasco ámbar con tapa, se adicionan los siguientes reactivos: 0.7 mL (0.26 g, 9.34 mmol) de formaldehído acuoso (formalina) al 37%, 2.5 mL (2.5525 g, 19.61 mmol) de acetoacetato de etilo y 3.1 mL (0.6235 g, 17.78 mmol) de hidróxido de amonio concentrado (28%). Las paredes del frasco se lavan con 0.95 mL de etanol. Una vez que ya esté preparada la mezcla de reacción, el frasco se tapa y se deja reposar durante una semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca dentro de un vaso de precipitados de 50 mL y se deja enfriar utilizando un baño de hielo. La suspensión resultante se filtra, y el sólido se lava cuidadosamente con 3 porciones (de 1 mL cada una) de etanol frío. El producto crudo se purifica por recristalización con la mínima cantidad de etanol caliente. El

producto puro se aísla por medio de una filtración al vacío. Se calcula el rendimiento y se reporta el punto de fusión del producto (reportado: 183-184 °C).  
 Calcula los gramos que obtuvo cada equipo de 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

Equipo	Rendimiento (%)	Observaciones	P.F. (°C)	Aspecto del producto
1	63	Se perdió producto al recrystalizar y precipitó al filtrar al vacío.	182 - 184	Sólido cristalino amarillo.
2	62	Se utilizó exceso de disolvente al crystalizar.	183 - 184	Cristales amarillos.
3	61	Se perdió producto al filtrar.	183 - 184	Cristales amarillos.
4	59	Se recrystalizó con exceso de etanol y se perdió producto al filtrar.	192 - 195	Cristales amarillos.
5	80	Se recrystalizó con la mínima cantidad de disolvente en caliente y se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente antes de introducir en hielo.	182 - 184	Cristales color amarillo.
6	70	Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente después de disolver en caliente y de haber filtrado también en caliente.	183 - 184	Sólido amarillo.
7	75	Se recrystalizó con la mínima cantidad de etanol caliente.	183 - 184	Cristales amarillos.
8	34	Se utilizó un exceso de disolvente al recrystalizar y se introdujo directamente en hielo.	192 - 194	Sólido amarillo.
9	33	Se calentó la mezcla de la reacción, pero no a temperatura de reflujo.	183 - 184	Sólido amarillo.

**Tabla 6. Resultados obtenidos experimentalmente de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina al calentar a reflujo durante 30 minutos.**

### Notas.

1. También puede emplearse hidróxido de amonio como fuente de nitrógeno en lugar de acetato de amonio.
2. La reacción es exotérmica.
3. Se obtiene una segunda cosecha de producto menos puro, agregando agua a las aguas madres, filtrando el precipitado y recristalizando de la manera ya indicada.

Busque en la biblioteca digital dos artículos recientes y compárelos con el método que se propone en el protocolo:

### Bibliografía.

1. Norcross, B. E., Clement, G., & Weinstein, M. (1969). The Hantzsch pyridine synthesis: a factorial design experiment for the introductory organic laboratory. *Journal of Chemical Education*, 46(10), 694.
2. Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., & Reddy, P. T. (2001). Unprecedented synthesis of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines under Biginelli reaction conditions. *Synthetic Communications*, 31(3), 425-430.
3. Anniyappan, M., Muralidharan, D., & Perumal, P. T. (2002). Synthesis of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines under microwave irradiation. *Synthetic Communications*, 32(4), 659-663.
4. Huang, Y. (2007). Hantzsch 1, 4-dihydropyridine-An effective and convenient reducing agent. *Synlett*, 2007(14), 2304-2305.
5. Cheung, L. L., Styler, S. A., & Dicks, A. P. (2010). Rapid and convenient synthesis of the 1, 4-dihydropyridine privileged structure. *Journal of Chemical Education*, 87(6), 628-630.
6. Allais, C., Grassot, J. M., Rodriguez, J., & Constantieux, T. (2014). Metal-free multicomponent syntheses of pyridines. *Chemical reviews*, 114(21), 10829-10868.
7. Shabalala, N., Maddila, S., & Jonnalagadda, S. B. (2016). Catalyst-free, one-pot, four-component green synthesis of functionalized 1-(2-fluorophenyl)-1, 4-dihydropyridines under ultrasound irradiation. *New Journal of Chemistry*, 40(6), 5107-5112.
8. Rekunge, D. S., Khatri, C. K., & Chaturbuj, G. U. (2017). Sulfated polyborate: An efficient and reusable catalyst for one pot synthesis of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines derivatives using ammonium carbonate under solvent free conditions. *Tetrahedron Letters*, 58(12), 1240-1244.

**Práctica 5a. Continuación. Obtención de piridinas.** Síntesis de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.

**Objetivos.**

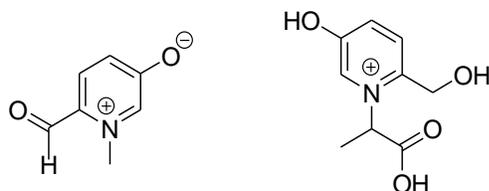
1. Obtener una piridina por medio de la oxidación de una 1,4-dihidropiridina.
2. Aislar una piridina en función de sus propiedades ácido-base.
3. Revisar la importancia en química de alimentos de este tipo de compuestos.

**Información.**

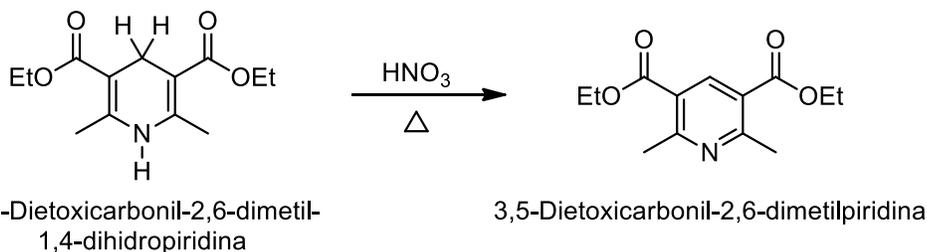
La 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina se oxida con nitrito de sodio, ácido nítrico y ácido acético (o bien otros agentes oxidantes como el oxono o el percarbonato de sodio), para formar la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.

Cuando se calientan pentosas, hexosas y disacáridos con aminas primarias se forman 1-alkil-3-oxopiridiniobetainas. La sal de *N*-(1-carboxetil)-6-(hidroximetil)piridinio-3-ol, Alapiridaina, fue el primer producto de reacción de Maillard no volátil reportado en la literatura que incrementa el sabor dulce.

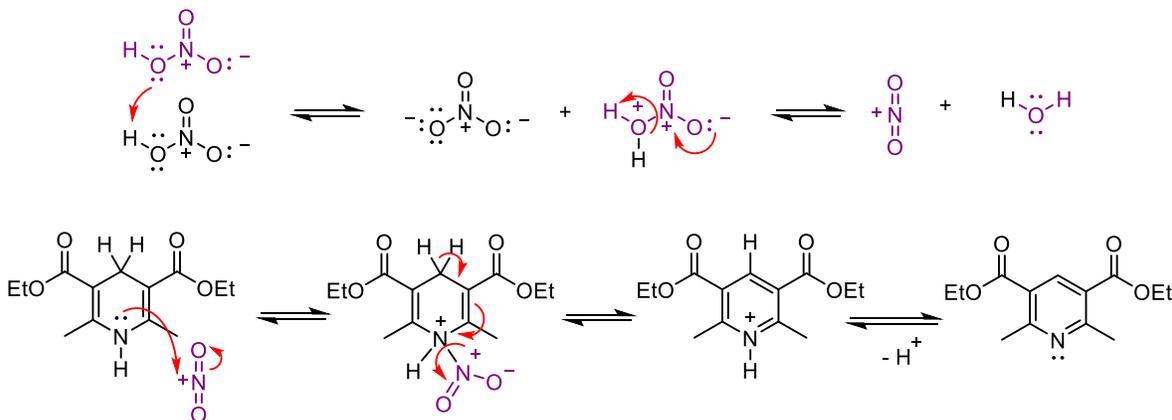
1-alkil-3-oxopiridiniobetaina      Alapiridaina



**Reacción.**



**Mecanismo de reacción.**



Reactivos
Ácido nítrico conc. (RA)
Ácido nítrico al 20 o 30 % (RA)
Peróxido de hidrógeno
Carbonato de sodio (QP)
Etanol

### Procedimiento.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, con dos bocas (juntas esmeriladas 14/20), adicione **0.5 g** de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (la cual se obtuvo de acuerdo con la técnica anterior). Adapte un refrigerante de agua en posición de reflujo, coloque a éste una trampa que permita burbujear los gases generados en peróxido de hidrogeno o solución diluida de permanganato de potasio. Una vez montado el equipo adicione por la boca del matraz **0.5 mL** de ácido nítrico concentrado. (**Nota 1**), con agitación magnética caliente la mezcla de reacción de 40 a 50 °C de 20 a 30 minutos (**Nota 2**). Vierta la solución en 13 mL de hielo-agua contenidos en un vaso de precipitado. Lleve la solución cuidadosamente a pH ligeramente básico con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (**Nota 3**). Filtre la suspensión resultante, lave el producto obtenido con agua fría y se seca al aire. El producto crudo se purifica por una recristalización por de disolventes utilizando metanol-agua o etanol-agua. El producto puro se aísla por medio de una filtración al vacío. El producto puro tiene como forma cristalina agujas blancas largas, con un punto de fusión de 70-71 °C.

### Notas.

1. Procure que no se escapen los gases nitrosos generados al ambiente.
2. El punto final de la oxidación se observa por la desaparición del color amarillo de la disolución debido a la 1,4-dihidropiridina, la cual al oxidarse a la piridina correspondiente desaparece.
3. Se debe de tener cuidado al neutralizar la mezcla de reacción, porque se puede formar espuma abundante debido al gas que se desprende.

Equipo	Gramos obtenidos (g)	Observaciones	P.F. (°C)	Aspecto del producto
1	0.350	No se recristalizó	69 - 71	Sólido blanco.
2	0.335	No se recristalizó.	70	Sólido blanco.
3	0.4308	Se recristalizó por par de disolventes etanol – agua.	70 - 71	Cristales blancos pequeños.
4	0.3598	Se recristalizó por par de disolventes utilizando etanol – agua.	71	Cristales blancos pequeños.
5	0.4998	Se recristalizó utilizando etanol – agua y se esperó que la solución llegara a temperatura ambiente antes de introducir en hielo.	70 -71	Cristales blancos pequeños.

6	0.4979	Se recrystalizó utilizando etanol – agua.	69 - 70	Cristales blancos,
7	0.4613	No se recrystalizó.	67 - 69	Sólido blanco.
8	0.4867	Se recrystalizó usando la técnica de par de disolventes metanol - agua	70 - 71	Cristales blancos.
9	0.4897	Se recrystalizó etanol – agua filtrando en caliente.	70 - 71	Cristales blancos pequeños.

**Tabla 7. Resultados obtenidos de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina partiendo de 0.5 gramos de 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.**

#### Antecedentes.

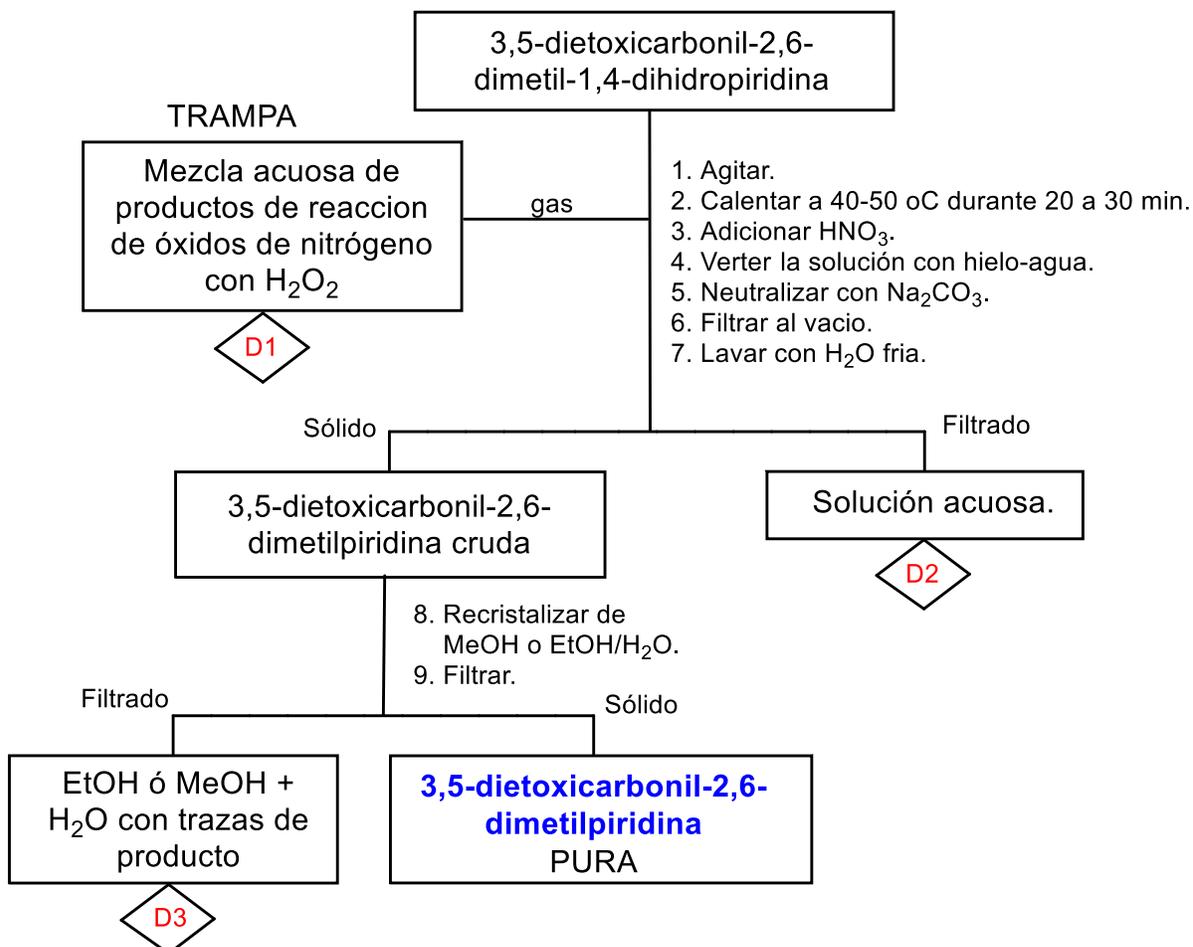
1. Métodos generales de preparación de piridinas.
2. Síntesis de Hantzsch.
3. Fundamento químico, estequiometría y mecanismo de reacción.
4. Análisis del procedimiento en la formación de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina y de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.
5. Importancia en química de alimentos de algunos derivados de la piridina.

#### Bibliografía.

1. Norcross, B. E., Clement, G., & Weinstein, M. (1969). The Hantzsch pyridine synthesis: a factorial design experiment for the introductory organic laboratory. *Journal of Chemical Education*, 46(10), 694.
2. Pachmayr, O., Ledl, F., & Severin, T. (1986). Bildung von 1-Alkyl-3-oxypyridiniumbetainen aus Zuckern. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 182(4), 294-297.
3. Ottinger, H., Soldo, T., & Hofmann, T. (2003). Discovery and structure determination of a novel Maillard-derived sweetness enhancer by application of the comparative taste dilution analysis (cTDA). *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(4), 1035-1041.
4. Safaiee, M., Ebrahimghasri, B., Zolfigol, M. A., Baghery, S., Khoshnood, A., & Alonso, D. A. (2018). Synthesis and application of chitosan supported vanadium oxo in the synthesis of 1, 4-dihydropyridines and 2, 4, 6-triarylpyridines via anomeric based oxidation. *New Journal of Chemistry*, 42(15), 12539-12548.



## Obtención de 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.



**D1:** Filtrar la solución, el sólido se empaca para incineración y el líquido se desecha neutro.

**D2:** Decolorar con carbón activado si es necesario. Filtrar y desecha neutra la solución. El sólido de empaca para incineración.

**D3:** Guardar para recuperar por destilación al final del semestre.

**Práctica 6. Síntesis de pirimidinas.** Obtención de la 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.

**Objetivos.**

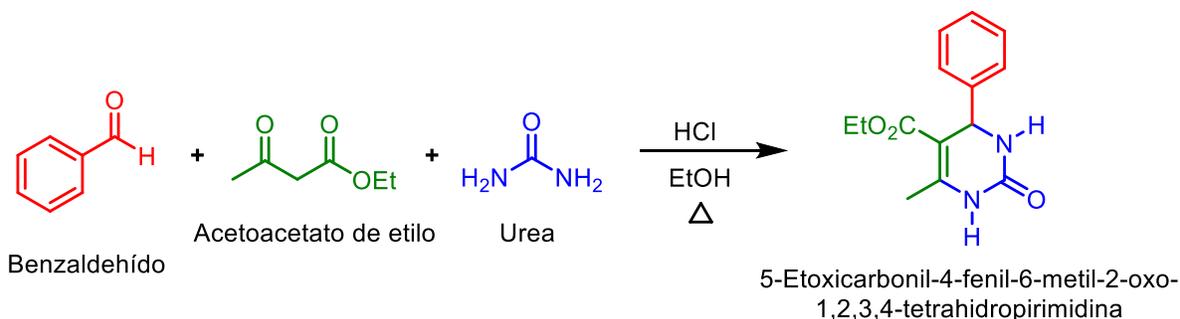
1. Llevar a cabo la síntesis de una pirimidina.
2. Ilustrar la formación de la 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.
3. Revisar el interés en química de alimentos de las pirimidinas.

**Información.**

La reacción de Biginelli es una reacción de 3 componentes muy versátil para obtener pirimidinas. La reacción consiste en hacer reaccionar un aldehído con un β-cetoéster y urea utilizando alcohol como disolvente, para que la reacción se lleve a cabo se requiere de catálisis ácida.

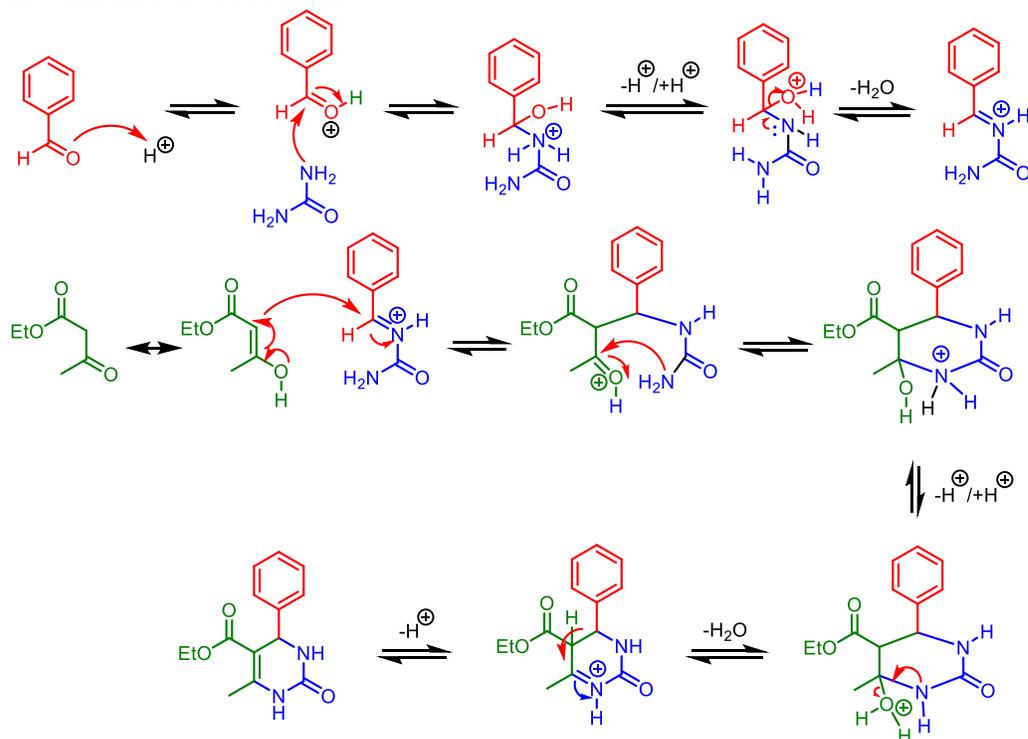
Los catalizadores más comúnmente utilizados para realizar la reacción de Biginelli son HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH, AcOH/HCl, dioxano/HCl, ácido tartárico/MeOH.

**Reacción.**



Reactivos
Benzaldehído (QP)
Acetoacetato de etilo (QP)
Urea (QP)
Ácido clorhídrico concentrado (QP)
Etanol

### Mecanismo de reacción.



### Procedimiento.

En un frasco vial se colocan 0.13 mL, de benzaldehído, 0.5 mL de etanol, 0.242 mL de acetoacetato de etilo, 0.075 g de urea y una gota de HCl. Agitar y dejar reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 7 días. Pasado este tiempo, con etanol muy frío transferir el contenido del matraz al embudo Büchner mediante filtración al vacío, dejar secar y determinar punto de fusión y rendimiento. Si los cristales son blancos no hay necesidad de recrystalizar el producto. El punto de fusión es 208-210°C.

Analice los resultados de la siguiente tabla, calcule el peso en gramos que obtuvo cada equipo conforme a los resultados reportados en porciento.

Equipo	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
1	65	200 -202
2	76	210 -211
3	57.3	209 - 211
4	63.2	210 - 211
5	43.2	210 - 212
6	59.6	209 - 211
7	74	211- 212

**Tabla 8.** Resultados de la síntesis de 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.

### Antecedentes.

1. Métodos generales de obtención de pirimidinas.
2. Fundamento químico y mecanismo de la reacción.

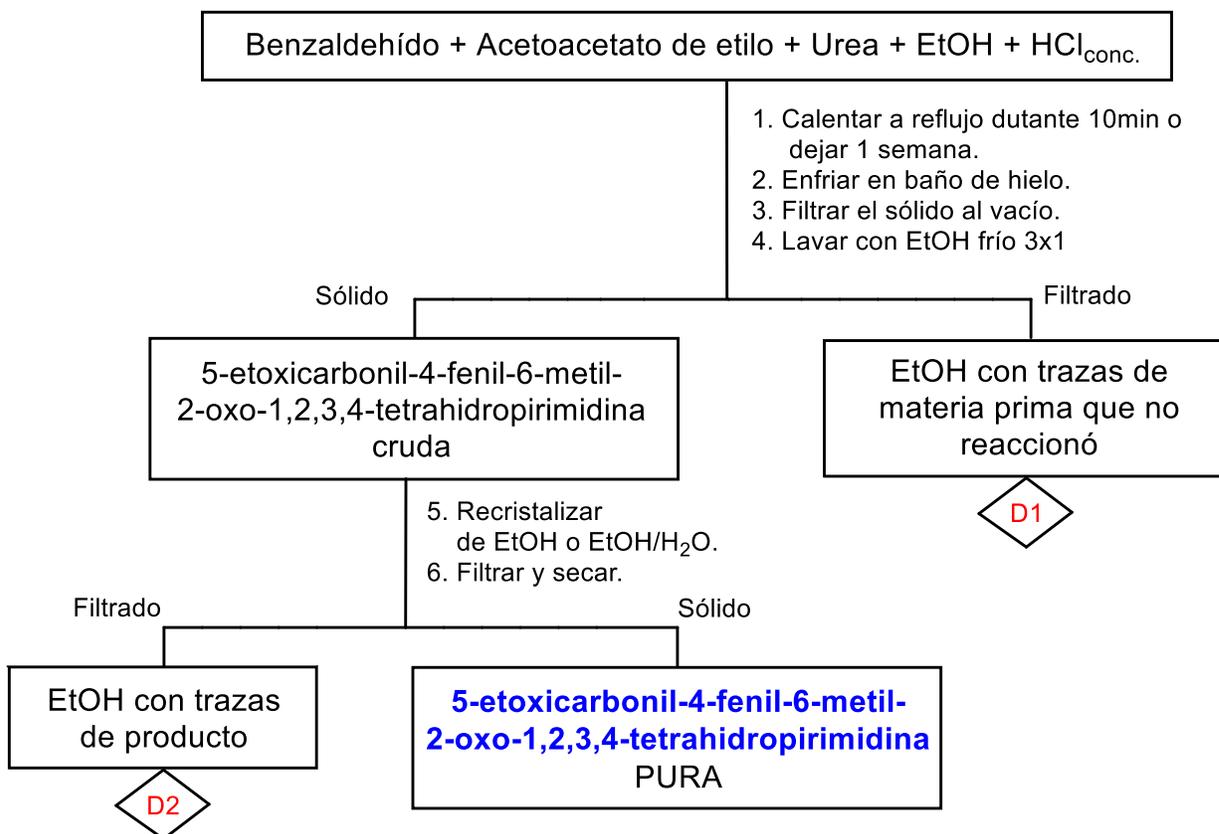
3. Propiedades de los reactivos y del producto obtenido.
4. Interés en química de alimentos de las pirimidinas.

### Bibliografía.

1. Guillén, M. D., & Manzanos, M. J. (1999). Extractable components of the aerial parts of *Salvia lavandulifolia* and composition of the liquid smoke flavoring obtained from them. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(8), 3016 - 3027.
2. Klampfl, C. W., Himmelsbach, M., Buchberger, W., & Klein, H. (2002). Determination of purines and pyrimidines in beer samples by capillary zone electrophoresis. *Analytica Chimica Acta*, 454(2), 185 - 191.
3. Rovnyak, G. C., Atwal, K. S., Hedberg, A., Kimball, S. D., Moreland, S., Gougoutas, J. Z., ... & Malley, M. F. (1992). Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 4. Basic 3-substituted-4-aryl-1, 4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters. Potent antihypertensive agents. *Journal of medicinal chemistry*, 35(17), 3254 - 3263.
4. (a) Biginelli, P. (1891). Ueber aldehyduramide des acetessigäthers. II. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 24(2), 2962-2967. (b) Biginelli, P. (1893). Aldehydureidderivate des Acet-und Oxalessigäthers. *Ber Deutsch Chem Ges*, 26, 447 - 450.
5. Ryabukhin, S. V., Plaskon, A. S., Ostapchuk, E. N., Volochnyuk, D. M., & Tolmachev, A. A. (2007). N-Substituted ureas and thioureas in biginelli reaction promoted by chlorotrimethylsilane: convenient synthesis of N1-Alkyl-, N1-Aryl-, and N1, N3-Dialkyl-3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1H)-(thi) ones. *Synthesis*, 2007(03), 417 - 427.
6. Capanec, I., Litvić, M., Bartolinčić, A., & Lovrić, M. (2005). Ferric chloride/tetraethyl orthosilicate as an efficient system for synthesis of dihydropyrimidinones by Biginelli reaction. *Tetrahedron*, 61(17), 4275 - 4280.
7. Bose, A. K., Manhas, M. S., Pednekar, S., Ganguly, S. N., Dang, H., He, W., & Mandadi, A. (2005). Large scale Biginelli reaction via water-based biphasic media: a green chemistry strategy. *Tetrahedron Letters*, 46(11), 1901 - 1903.
8. Bose, A. K., Pednekar, S., Ganguly, S. N., Chakraborty, G., & Manhas, M. S. (2004). A simplified green chemistry approach to the Biginelli reaction using 'Grindstone Chemistry'. *Tetrahedron Letters*, 45(45), 8351 - 8353.
9. León-Cedeño, F.; **Anuario Latinoamericano de Educación Química, 2008-2009**, XXIV, 133 - 143
10. León-Cedeño, F. (2009). Implementation de algunas de las técnicas de la Química Verde (o Química Sustentable) en docencia. *Educación química*, 20(4), 441 - 446.
11. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; **Green Chemistry: Theory and Practice**, p.30. Oxford University Press: New York, 1998.
12. Rios-Quiroz, H.J.; León-Cedeño, F.; La reacción de Biginelli empleando técnicas de la química sustentable, trabajo presentado en el **29º Congreso Nacional de Educación Química (2010)**.
13. Nazeruddin, G. M., Mulani, S. S., Shaikh, Y. I., Shaikh, S. S., & Khursheed, A. (2017). A Simple, convenient Grape Juice Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidinone/thione by Grindstone Technique: A Green chemistry Approach. *Int. J of Scientific Research in Science and Technology*, 46 - 50.
14. Hellwig, M., Witte, S., & Henle, T. (2016). Free and protein-bound Maillard reaction products in beer: method development and a survey of different beer types. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(38), 7234 - 7243.



## Obtención de 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.



**D1:** Filtrar si es necesario y empacar el sólido para incineración, neutralizar con NaOH. Si la cantidad de EtOH es mayor de 20% guardar para su recuperación.

**D2:** Guardar para destilar al final del semestre.

## QUÍMICA VERDE O SUSTENTABLE.

Es el diseño, desarrollo e implementación de productos químicos o procesos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas.

Paul T. Anastas, John C. Warner, 1998.

### Objetivo de la química verde:

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

### 12 principios de Química Verde. Definidos originalmente por Anastas y Warner (1988).

#### 1. Prevención:

Es preferible evitar la producción de un residuo que reciclarlo, tratarlo o disponer de él una vez que se haya formado.

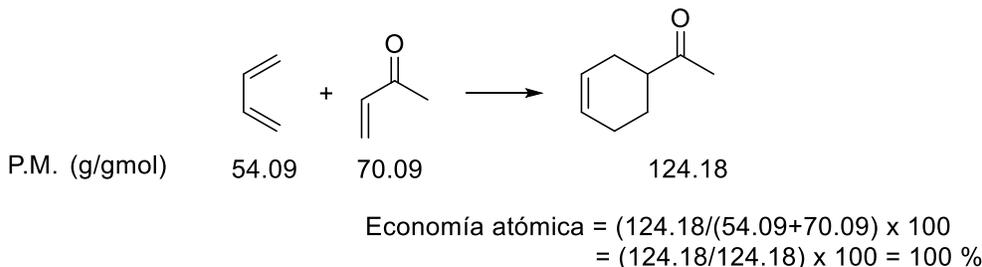
#### 2. Economía atómica:

Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que se incorporen al máximo los reactivos en el producto final, minimizando la formación de subproductos, lo que favorece también al principio 1.

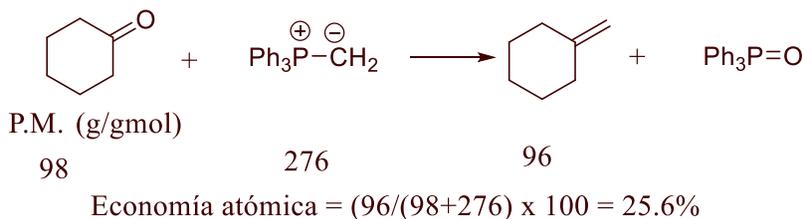
La economía atómica se refiere a la relación del peso molecular del producto de una reacción o proceso respecto a la suma de los pesos moleculares de todos los reactivos utilizados.

T. Anastas, John C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice.

La economía atómica depende de la naturaleza intrínseca de cada reacción. Por ejemplo, una reacción tipo Diels-Alder tiene 100% de economía atómica:



En cambio, en una reacción de Wittig la economía atómica es baja:



Paul T. Anastas, John C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice.

#### 3. Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida:

Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

#### **5. Generar productos eficaces, pero no tóxicos.**

Productos químicos que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.

#### **6. Reducir el uso de sustancias auxiliares.**

Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen, que sean lo más inocuos.

#### **7. Utilización de materias primas renovables.**

Las materias primas han de ser preferiblemente renovables en vez de agotables, siempre que sean técnica y económicamente viables.

#### **8. Evitar la derivatización innecesaria.**

Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

#### **9. Uso de la catálisis.**

Se emplearán catalizadores (lo más selectivos), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

#### **10. Generar productos biodegradables.**

Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

#### **11. Desarrollar metodologías analíticas para el monitoreo en tiempo real.**

Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir el monitoreo y control en tiempo real de los procesos, previo a la formación de productos secundarios.

#### **12. Minimizar el potencial de accidentes químicos.**

Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

### Métrica de la Química sustentable.

Factor E	$E = \frac{\text{Masa total de desecho}}{\text{Masa del producto final}}$
Economía atómica	$EA(\%) = \frac{\text{Masa molecular del producto}}{\text{Suma de las masas moleculares de los reactivos}} \times 100$
Intensidad de masa MI	$MI = \frac{\text{Masa total en el proceso}}{\text{Masa del producto}}$
Eficiencia de masa de la reacción	$EMR = \frac{\text{Masa del producto}}{\text{Total de masa de los reactivos}} \times 100$
Proceso de intensidad de masa	$PIM = \frac{\text{Masa total en el proceso incluyendo agua}}{\text{Masa del producto}}$
Productividad de masa (PM)	$MP(\%) = \frac{\text{Masa del producto}}{\text{total de masa incluyendo disolventes}} \times 100$
Intensidad de pérdida de agua	$IPA = \frac{\text{Masa de agua del proceso}}{\text{Masa del producto}}$
Rendimiento de masa efectivo	$RME(\%) = \frac{\text{Masa del producto}}{\text{Masa de los reactivos peligrosos}} \times 100$
Intensidad del disolvente	$IS = \frac{\text{Masa de los disolventes}}{\text{Masa del producto}}$
Economía del carbono	$EC(\%) = \frac{\text{Carbonos en el producto}}{\text{Total de carbonos en el reactivo}} \times 100$

#### Bibliografía sugerida.

1. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford University Press: New York, 1998.
2. Anastas, P. T. and Zimmerman, J. B. Design through the Twelve Principles of Green Engineering, *Env. Sci. and Tech.*, **2003**, 37, 5, 94A – 101 A.

3. Qiang-fang, H. E. (2008). Synthesis of furoin using VB\_1 as catalyst [J]. *Chemical Reagents*, 4.
4. Doria Serrano, M. (2009). Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. *Educación química*, 20(4), 412 - 420.
5. León-Cedeño, F. (2009). Implementación de algunas de las técnicas de la Química Verde (o Química Sustentable) en docencia. *Educación química*, 20(4), 441 - 446. doi: 10.1016/S0187-893X(18)30048-X
6. Miranda Ruvalcaba, R., Hernández, O. M., Morales, M. L., Reyes Sánchez, L. B., Martínez, J. O., Arroyo, G., & Obaya Valdivia, A. (2011) ¿Qué tan verde es un experimento? *Educación Química*, 22(3), 240 - 248.
7. Duarte, R. C., Ribeiro, M. G. T., & Machado, A. A. (2017). Reaction scale and green chemistry: Microscale or macroscale, which is greener? *Journal of Chemical Education*, 94(9), 1255 - 1264.
8. Sheldon, R. A. (2018). Metrics of green chemistry and sustainability: past, present, and future. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6(1), 32 - 48. University Press.1998. 147 pp.
9. Duarte, R. C., Ribeiro, M. G. T., & Machado, A. A. (2017). Reaction scale and green chemistry: Microscale or macroscale, which is greener? *Journal of Chemical Education*, 94(9), 1255 - 1264. doi: 10.1021/acs.jchemed.7b00056
10. Leonardi, M., Villacampa, M., & Menéndez, J. C. (2018). Multicomponent mechanochemical synthesis. *Chemical science*, 9(8), 2042 - 2064. doi: 10.1021/acssuschemeng.7b03505
11. Jiménez Curiel, C. C.; León Cedeño, F.; Menes Arzate, M. Síntesis de compuestos Heterocíclicos. Procedimientos experimentales. Universidad Nacional Autónoma de México. 2019. Colecciones Química. ISBN: 978-607-30-1993-4.

## Método de caso 1. Elaborado por el Doctor Fernando León Cedeño.

### MECANOQUÍMICA

En la última década, la mecanoquímica ha surgido como una metodología novedosa en la búsqueda de alternativas sostenibles a las vías sintéticas convencionales, basadas en disolventes. Su dominio se ha extendido más allá de la química inorgánica y metalúrgica para convertirse en una poderosa técnica en todas las áreas de la química, incluyendo la química orgánica, organometálica, supramolecular, de materiales y farmacéutica. En este trabajo se da una visión general de los avances y logros recientes de la mecanoquímica, haciendo énfasis en que la misma no es solo un medio para que los procesos químicos conocidos sean más ecológicos, sino que también es una herramienta para la obtención de nuevos compuestos, así como para el descubrimiento de procesos que no se detectan en disolución.

### INTRODUCCIÓN

El uso de la energía mecánica mediante agitación, fricción, maceración, corte o compresión para llevar a cabo transformaciones químicas se realiza desde la época prehistórica, cuando el hombre primitivo usó la fricción para hacer el fuego.

La primera experiencia documentada sobre el vínculo entre la química y la energía mecánica se reporta en los textos escritos aproximadamente en el año 315 a. de C., por Teofrastus, de Eresos en Grecia, en los cuales publicó un método para la obtención del mercurio a través de la molienda de cinabrio (mineral compuesto principalmente por mercurio) mezclado con vinagre, utilizando mortero y pistilo de cobre.

Este tema fue retomado posteriormente en el siglo XIX por Michael Faraday en su libro "Chemical Manipulation" donde aparecen plasmadas numerosas investigaciones sobre conminución y morteros. Sin embargo, el nacimiento de la mecanoquímica como ciencia tiene su origen a partir de 1890, como lo indican algunas publicaciones de Carey Lea, en las cuales se estudian los efectos de la molienda en las propiedades de algunas sustancias (entre ellas plata y mercurio), y se señala a la energía mecánica como la principal responsable de las reacciones químicas, y no al calentamiento producido localmente, como se creía anteriormente.

El término mecanoquímica se establece por primera vez en 1891, cuando Friedrich Wilhelm Ostwald la define como: la rama de la química que se refiere a los cambios químicos o físicoquímicos de sustancias en cualquier estado, debido a la influencia de energía mecánica. Este nombre surge inspirado tal vez, en la clasificación dada por W. Nernst, quien clasificó a los diferentes campos de la química de acuerdo con el tipo de energía suministrada al sistema: *termoquímica*, *electroquímica*, *fotoquímica*, entre otras.

Posteriormente, Gerhard Heinicke en 1984 presentó una definición ampliamente aceptada de mecanoquímica: es la rama de la química relacionada con los cambios químicos y físicos de los sólidos, inducidos por la acción de la influencia mecánica. El término "mecanoquímica" se formalizó por la IUPAC en el año 1997 "una reacción química que es inducida por la absorción directa de energía mecánica".<sup>1</sup>

Dentro de este campo encontramos las reacciones *triboquímicas*, del griego fricción o frotamiento, que son las que tienen lugar cuando los sólidos se someten a procesos de molienda y agitación de las fases.<sup>2</sup>

La Mecanoquímica surgió como un método sencillo para producir compuestos inorgánicos, sin embargo, en la actualidad se ha convertido en uno de los métodos sintéticos más interesantes para producir nuevos materiales en un menor tiempo, libre de disolventes y más amigable con el medio ambiente. En el presente trabajo se reportan algunas de las contribuciones representativas más importantes en el desarrollo de este campo.<sup>3-6</sup>

## DESARROLLO DEL TEMA

A lo largo de la historia de la mecanoquímica se han propuesto varias teorías. Entre ellos, Bowden y colaboradores establecieron en 1952 la teoría del punto caliente, que estableció que, debido a los procesos de fricción, se generan altas temperaturas en la superficie, lo que provoca el inicio de la reacción mecanoquímica. Sin embargo, esta idea fue muy criticada. Más tarde, el modelo de magmaplasma fue propuesto por Heinicke. De acuerdo con este modelo, en el punto de contacto de las partículas en colisión, se produce una enorme cantidad de energía, que es responsable de la formación de un estado plasmático especial. Los autores afirmaron que las reacciones pueden ocurrir en el plasma o en la superficie de las partículas y, por lo tanto, no obedecen a un mecanismo único. Además, muchos otros científicos han estudiado la reacción mecánica asistida desarrollando varias teorías y modelos.<sup>7</sup>

La mecanoquímica se puede dividir en dos procesos principales: la mecanosíntesis que se refiere a aquellos procesos en los que se induce una reacción química en los materiales de partida, debido únicamente a la acción de molienda continua y la activación mecánica que se define como el incremento en la capacidad de reacción, debido a cambios estables en la estructura sólida. Esto se refiere a los procesos en los que no se produce un cambio químico en los reactivos de partida, pero se favorece la cinética de la reacción, permitiendo obtener un determinado producto empleando una temperatura de tratamiento térmico menor que en un proceso de síntesis convencional, en estado sólido.<sup>9</sup>

Entre los procesos mecanoquímicos se encuentran los siguientes:

Transformaciones de fases en sólidos polimórficos.

Formación de disoluciones sólidas.

Intercambios iónicos.

Formación de complejos.

Reacciones de oxidación-reducción.

Reacciones ácido-base.

Amorfización de polímeros.

En estos procesos de molienda, pueden tener lugar todos o algunos de los siguientes procesos:

Reducción de las partículas a un tamaño muy pequeño.

Generación de un gran número de nuevas superficies.

Formación de dislocaciones y defectos puntuales en las estructuras cristalinas.

Reactores mecanoquímicos

Las reacciones mecanoquímicas pueden realizarse utilizando una amplia gama de condiciones con varios tipos de equipos. El mortero ha sido ampliamente empleado, siendo una de las herramientas menos costosas para la mecanoquímica. No obstante, los resultados obtenidos con el empleo de este utensilio no son reproducibles, debido a que no es posible controlar eficientemente las condiciones de reacción, como la frecuencia y la fuerza. Los dispositivos mecánicos conocidos como molinos utilizan la energía centrífuga o la inercia como principio. Los molinos de bolas constan de un contenedor en el cual se depositan bolas que actúan como dispositivos mecánicos, ya que se mueven libremente dentro de éste, el cual es sacudido fuertemente o gira en determinado eje.

Los molinos que utilizan rodillos usan la energía provocada por la fricción de estos contra el material, provocando así un cambio de energía que permita el inicio de la reacción química. En el caso de los molinos espigados, al someter el molino a un movimiento en su propio eje, se provoca que los reactivos coalicionen con las espigas dispuestas a lo largo del área interna del molino, ocasionando así una liberación de energía que da inicio a la reacción. El molino planetario, es el equipo de mayor empleo en laboratorios para la síntesis mecanoquímica. Dicho dispositivo se basa en el principio de la aceleración centrífuga, en el cual el contenedor y el disco de soporte giran en direcciones opuestas, lo cual aumenta

la fuerza que actúa sobre las bolas dispuestas en el contenedor, gracias a la combinación de ambos campos centrífugos

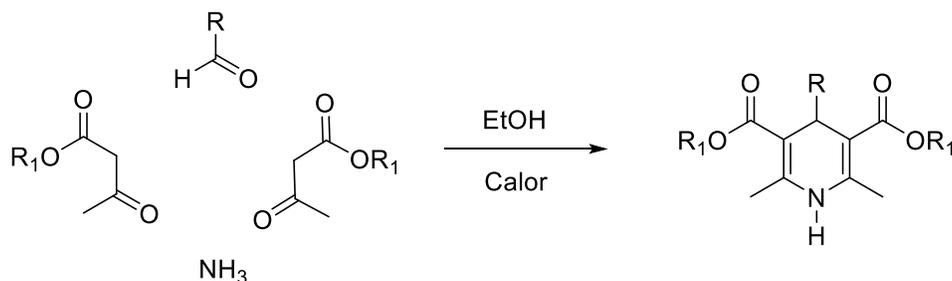
Para el empleo de este tipo de molinos se deben tener en consideración ciertos aspectos como: La relación entre la masa de los reactivos y la masa de las bolas (mR:mB), la cual, para aplicaciones prácticas en equipos de laboratorio, debe mantenerse entre 1:5 y 1:50. El volumen de espacio libre del contenedor, que generalmente se deja alrededor de 50 % del espacio disponible, con el fin de permitir que tanto las bolas como el polvo se muevan libremente. El material del medio de molienda. La selección del medio de molienda se basa en la abrasividad de los materiales y el tamaño de partícula deseado

La atmósfera de molienda, el empleo de una inadecuada atmósfera podría provocar la aparición de fases indeseables en el material sintetizado; suelen emplearse gases nobles o vacíos como atmósferas. La velocidad de molienda, al sobrepasar la velocidad crítica las bolas cubren las paredes del recipiente y no ejercen ningún impacto sobre los reactivos, mientras que por debajo de ese punto la velocidad y la intensidad de impacto serán elevadas. Las velocidades de molienda elevadas inducen temperaturas más altas en el medio. El tiempo de molienda, el tiempo de molienda es el parámetro más importante en la síntesis mecanoquímica. Tiempos largos de síntesis pueden provocar la formación de fases indeseables, además de que el tamaño de partícula está directamente relacionado con el tiempo de reacción. Se han empleado una variedad de materiales para el diseño de bolas y recipientes para reacciones mecanoquímicas, que incluyen teflón, alúmina, zirconia, acero inoxidable y carburo de tungsteno.<sup>10</sup>

## REACCIÓN MULTICOMPONENTE

### SÍNTESIS DE 1,4-DIHIROPYRIDINAS DE HANTZSCH

Reacción de Hantzsch (H-4RC); esta corresponde a la primera etapa de la síntesis de Hantzsch, formación de una 1,4-dihidropiridina (DHPy), también conocida como éster de Hantzsch. Lo anterior, a partir de 2 moles de un compuesto 1,3-dicarbonílico, una mol de un aldehído en presencia de una fuente de amoníaco es usual emplear etanol como disolvente, en condiciones de calentamiento a reflujo, Esquema 1



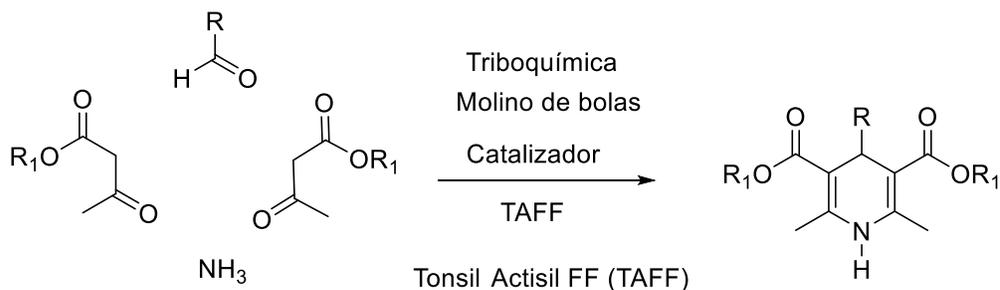
R = Alquilo ó arilo

R<sub>1</sub> = Alquilo

### Esquema 1. Reacción general de Hantzsch para obtener 1,4-dihidropiridinas

La síntesis de ésteres de Hantzsch por irradiación de la reacción con MO y su producción por triboquímica, MQ en condiciones de molienda con bolas para la síntesis farmacéutica, en donde se modificaron distintos parámetros (incluyendo carga de catalizador, molienda con y sin reactivo auxiliar, frecuencia de la molienda) hasta que se obtuvo como resultado

el desarrollo de un nuevo método enzimático para la obtención de DHPy mediante molienda con bolas con rendimientos moderados (hasta 86.8%) en un tiempo de 3 hr.



R = Alquilo ó arilo

R<sub>1</sub> = Alquilo

## Esquema 2. Reacción general de Hantzsch para obtener 1,4-dihidropiridinas empleando triboquímica

En este estudio se evaluaron diferentes variables independientes, e.g.: variando: tiempo, frecuencia de rotación y número de bolas mediante TQ-*HSBM* con el PM 100. A efecto de corroborar las mejores condiciones para lograr el mayor porcentaje de rendimiento en la obtención de las DHPys, los resultados se presentan en forma resumida en la Tabla 1. Las condiciones de reacción fueron: TQ-*HSBM*, PM 100, frecuencia de giro de 600 rpm, 6 bolas de acero inoxidable en un tiempo de 0.13- 2 hrs.

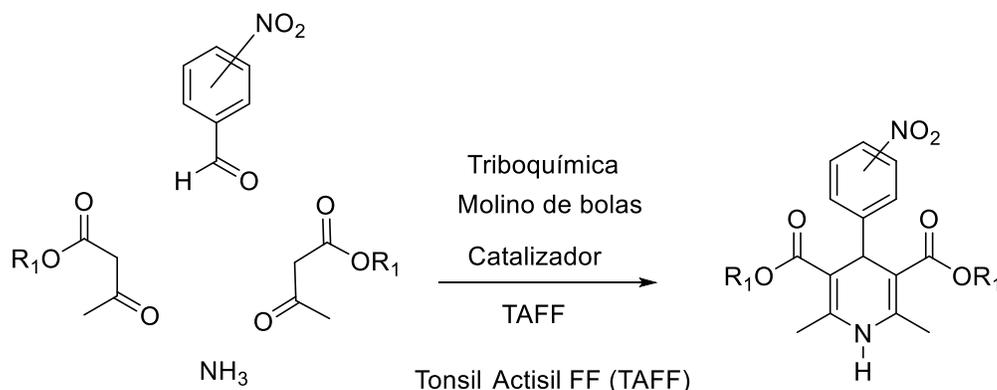
**Tabla 1. Formación porcentual de las 1,4-dihidropiridinas.**

R/ R1	400 rpm, %R /tpo (h)	500 rpm %R /tpo (h)	600 rpm % R /tpo (h)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /Me	50/1.08	65/0.67	80/0.5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /Et	50/1	65/0.75	90/0.58
3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	57/1.08	80/0.83	90/0.5
3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	50/1.33	70/0.83	90/0.58
4-imidazo C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	-	-	90/0.75
4-imidazo C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	-	-	90/0.75
<i>m</i> -CHO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	30/0.33	40/0.22	45/0.17
<i>m</i> -CHO C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	30/0.5	37/0.25	45/0.13
<i>p</i> -CHO C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	33/0.33	40/0.25	45/0.17
<i>p</i> -CHO C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	25/0.33	30/0.25	40/0.18
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	60/1.0	75/0.75	80/0.58
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	40/1.0	48/0.83	55/0.5
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	65/1.08	70/0.83	89/0.75
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	50/1.33	65/0.92	80/0.67
<i>p</i> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	30/1.66	45/1.5	75/1.17
<i>p</i> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	30/2.00	45/1.5	65/1.17
<i>p</i> -OCHF <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	50/1.17	78/0.92	83/0.58
<i>p</i> -OCHF <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> / Et	55/1.17	65/0.75	87/0.5

2,4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	70/1.66	75/1.33	80/0.92
2,4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	45/1.25	75/1.0	80/0.58
2,5-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	60/0.83	70/0.67	84/0.5
2,5-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	60/1.33	70/0.83	84/0.58
3-CH <sub>3</sub> -4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me	50/0.67	75/0.58	90/0.5
3-CH <sub>3</sub> -4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	47/1.5	68/1.0	80/0.67
3-OH-4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> / Me	65/1.0	72/0.83	80/0.58
3-OH-4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Et	67/1.0	75/0.75	80/0.5

En general, los resultados mostrados en la tabla anterior, los rendimientos de reacción mejoran con el aumento de la frecuencia de giro. Este comportamiento se explica, en particular, por la velocidad de contacto entre el sustrato y los reactivos obteniéndose mejores resultados en un menor tiempo de reacción. Las tendencias anteriores (respecto al tiempo y a la frecuencia de giro) son independientes de la naturaleza electrónica del grupo sustituyente en el sustrato.

Una vez determinadas experimentalmente las condiciones de reacción para la reacción de Hantzsch aplicadas en triboquímica (6 bolas y 600 rpm) en un tiempo estimado de 90 minutos, se consideró evaluar el protocolo con la obtención de las 1,4-dihidropiridinas descritas en el Esquema 3.



R = Alquilo ó arilo  
R<sub>1</sub> = Alquilo

### Esquema 3. Síntesis de 4-aryl-1,4-dihidropiridinas

La evaluación del protocolo se realizó con la Nifedipina®, por tratarse de un fármaco comercial muy importante (dados sus efectos, vasodilatador y como bloqueador del canal de calcio) y con dos de sus análogos estructurales. Para esto se usaron los sustratos correspondientes (*o*-, *m*- o *p*-nitrobenzaldehido) y como reactivos: un compuesto 1,3-dicarbonílico y acetato de amonio, Esquema 3 y Tabla 2.

**Tabla 2. 1,4-Dihidropiridinas (DHPys) obtenidas por triboquímica; Nifedipina® y dos análogos estructurales.**

Producto	R	R1	% Rend. [a]	% Rend. [b]
DHPy (Nifedipina®)	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	87	41155
2-DHPy	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	75	64 155
3-DHPy	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	70	51155

Aunque la naturaleza electrónica del sustituyente en este grupo de análogos es la misma, electroattractora, los resultados de la Tabla 26 revelan que la sustitución es determinante en la reacción, pues la formación de la Nifedipina® (38-DHPy) es más eficiente.

Con relación a los tres casos evaluados, se hace adecuado comentar que el método propuesto procede en tiempos de reacción y con rendimientos competitivos, con datos previamente publicados. Es adecuado reiterar, que solamente se consideraron las moléculas mencionadas por ser análogos estructurales de la Nifedipina® (de importancia farmacológica y comercial); además, las características del equipo utilizado (PM 100) permiten su producción a macro escala; por ende, se vuelve importante resaltar que la metodología empleada cuenta con buena factibilidad de escalamiento industrial por la existencia de molinos apropiados contando como punto relevante una alta incidencia en el protocolo de la química verde

#### **PREGUNTAS:**

- 1) Se observa una tendencia clara en los sustituyentes de los anillos aromáticos'.  
¿Influye la naturaleza electrónica del sustituyente?
- 2) ¿Influye el impedimento estérico del sustituyente?
- 3) ¿Qué método es el más adecuado para llevar a cabo la síntesis de Hantzsch?  
¿Cuántas revoluciones serían las más adecuadas?
- 4) ¿Qué modificaría para incrementar los rendimientos?

## BIBLIOGRAFÍA

### MECANOQUÍMICA

1. Horie, K.; et al. "Definitions of Terms Relating to Reactions of Polymers and to Functional Polymeric Materials (IUPAC Recommendations 2003)". *Pure and Applied Chemistry*. **2004**, 76(4), 889 - 906.
2. Fernández-Bertrán, J.F. "Mechanochemistry: an overview". *Pure and Applied Chemistry*. **1999**, 71(4), 581 - 586.
3. Gečiauskaitė, A.A.; García, F. "Main group mechanochemistry". *Beilstein journal of organic chemistry*. **2017**, 5(13), 2068 - 2077.
4. James, S. L. et al. "Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis". *Chemical Society Reviews*. **2012**, 41, 413 - 447.
5. Tan, D.; Loots, L.; FrisćIC, T. "Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs)". *Chemical Communications*. **2016**, 52, 7760 - 7781.
6. Eguaojie, O.; et al. "Mechanochemistry of nucleosides, nucleotides and related materials". *Beilstein journal of organic chemistry*. **2018**, 14, 955 - 970.
7. Do, J.L.; Friščić, T. "Mechanochemistry: A Force of Synthesis", *ACS Central Science*. **2017**, 3(1), 13 - 19.
8. Gaffet, E.; et al. "Some recent developments in mechanical activation and mechanosynthesis". *Journal of Materials Chemistry*. **1999**, 9, 305 - 313.
9. Kajdas, C. "Mechanical Activation of Chemical Process". *Materials Sciences and Applications*. **2015**, 6, 60 - 67.
10. Hernández, J.G.; Bolm, C. "Altering Product Selectivity by Mechanochemistry". *Journal of Organic Chemistry*. **2017**, 82(8), 4007- 4019.

### SÍNTESIS DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS

- a) Anniyappan, M.; Muraldharan, D.; Perumal, P. T. Synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation. *Synthetic Commun*. **2002**, 32 659 - 663.
- b) Salehi, H.; Guo, Q.-X. Synthesis of substituted 1,4-Dihydropyridines in water using phase transfer catalyst under microwave irradiation. *Synthetic Commun*. **2004**, 34, 4349 - 4357.
- c) Jiang, L.; Ye, L.-d.; Gu, J.-l.; Su, E.-K.; Ye, W.-t. Mechanochemical enzymatic synthesis of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists and derivatives. *J Chem Technol Biotechnol* **2019**, 94, 2555 – 2560.

**Método de caso 2.**  
**Elaborado por el Doctor Fernando León Cedeño.**

**REACCIÓN MULTICOMPONENTE**  
**SÍNTESIS DE PIRIMIDIN-2-ONAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE BIGINELLI**  
**Empleando técnicas de mecanoquímica**

## **MECANOQUÍMICA**

En la última década, la mecanoquímica ha surgido como una metodología novedosa en la búsqueda de alternativas sostenibles a las vías sintéticas convencionales, basadas en disolventes. Su dominio se ha extendido más allá de la química inorgánica y metalúrgica para convertirse en una poderosa técnica en todas las áreas de la química, incluyendo la química orgánica, organometálica, supramolecular, de materiales y farmacéutica. En este trabajo se da una visión general de los avances y logros recientes de la mecanoquímica, haciendo énfasis en que la misma no es solo un medio para que los procesos químicos conocidos sean más ecológicos, sino que también es una herramienta para la obtención de nuevos compuestos, así como para el descubrimiento de procesos que no se detectan en disolución.

## **INTRODUCCIÓN**

El uso de la energía mecánica mediante agitación, fricción, maceración, corte o compresión para llevar a cabo transformaciones químicas se realiza desde la época prehistórica, cuando el hombre primitivo usó la fricción para hacer el fuego.

La primera experiencia documentada sobre el vínculo entre la química y la energía mecánica se reporta en los textos escritos aproximadamente en el año 315 a. de C., por Teofrastus, de Eresos en Grecia, en los cuales publicó un método para la obtención del mercurio a través de la molienda de cinabrio (mineral compuesto principalmente por mercurio) mezclado con vinagre, utilizando mortero y pistilo de cobre.

Este tema fue retomado posteriormente en el siglo XIX por Michael Faraday en su libro "Chemical Manipulation" donde aparecen plasmadas numerosas investigaciones sobre conminución y morteros. Sin embargo, el nacimiento de la mecanoquímica como ciencia tiene su origen a partir de 1890, como lo indican algunas publicaciones de Carey Lea, en las cuales se estudian los efectos de la molienda en las propiedades de algunas sustancias (entre ellas plata y mercurio), y se señala a la energía mecánica como la principal responsable de las reacciones químicas, y no al calentamiento producido localmente, como se creía anteriormente. El término mecanoquímica se establece por primera vez en 1891, cuando Friedrich Wilhelm Ostwald la define como: la rama de la química que se refiere a los cambios químicos o físico-químicos de sustancias en cualquier estado, debido a la influencia de energía mecánica. Este nombre surge inspirado tal vez, en la clasificación dada por W. Nernst, quien clasificó a los diferentes campos de la química de acuerdo con el tipo de energía suministrada al sistema: *termoquímica*, *electroquímica*, *fotokuímica*, entre otras.

Posteriormente, Gerhard Heinicke en 1984 presentó una definición ampliamente aceptada de mecanoquímica: es la rama de la química relacionada con los cambios químicos y físicos de los sólidos, inducidos por la acción de la influencia mecánica.

El término "mecanoquímica" se formalizó por la IUPAC en el año 1997 "una reacción química que es inducida por la absorción directa de energía mecánica".<sup>1</sup>

Dentro de este campo encontramos las reacciones *triboquímicas*, del griego fricción o frotamiento, que son las que tienen lugar cuando los sólidos se someten a procesos de molienda y agitación de las fases.<sup>2</sup>

La Mecanoquímica surgió como un método sencillo para producir compuestos inorgánicos, sin embargo, en la actualidad se ha convertido en uno de los métodos sintéticos más interesantes para producir nuevos materiales en un menor tiempo, libre de disolventes y más amigable con el medio ambiente. En el presente trabajo se reportan algunas de las contribuciones representativas más importantes en el desarrollo de este campo.<sup>3-6</sup>

## DESARROLLO DEL TEMA

A lo largo de la historia de la mecanoquímica se han propuesto varias teorías. Entre ellos, Bowden y colaboradores establecieron en 1952 la teoría del punto caliente, que estableció que, debido a los procesos de fricción, se generan altas temperaturas en la superficie, lo que provoca el inicio de la reacción mecanoquímica. Sin embargo, esta idea fue muy criticada. Más tarde, el modelo de magmaplasma fue propuesto por Heinicke. De acuerdo con este modelo, en el punto de contacto de las partículas en colisión, se produce una enorme cantidad de energía, que es responsable de la formación de un estado plasmático especial. Los autores afirmaron que las reacciones pueden ocurrir en el plasma o en la superficie de las partículas y, por lo tanto, no obedecen a un mecanismo único. Además, muchos otros científicos han estudiado la reacción mecánica asistida desarrollando varias teorías y modelos.<sup>7</sup>

La mecanoquímica se puede dividir en dos procesos principales: la mecanosíntesis que se refiere a aquellos procesos en los que se induce una reacción química en los materiales de partida, debido únicamente a la acción de molienda continua y la activación mecánica que se define como el incremento en la capacidad de reacción, debido a cambios estables en la estructura sólida. Esto se refiere a los procesos en los que no se produce un cambio químico en los reactivos de partida, pero se favorece la cinética de la reacción, permitiendo obtener un determinado producto empleando una temperatura de tratamiento térmico menor que en un proceso de síntesis convencional, en estado sólido.<sup>9</sup>

Entre los procesos mecanoquímicos se encuentran los siguientes:

Transformaciones de fases en sólidos polimórficos.

Formación de disoluciones sólidas.

Intercambios iónicos.

Formación de complejos.

Reacciones de oxidación-reducción.

Reacciones ácido-base.

Amorfización de polímeros.

En estos procesos de molienda, pueden tener lugar todos o algunos de los siguientes procesos:

Reducción de las partículas a un tamaño muy pequeño.

Generación de un gran número de nuevas superficies.

Formación de dislocaciones y defectos puntuales en las estructuras cristalinas.

#### Reactores mecanoquímicos

Las reacciones mecanoquímicas pueden realizarse utilizando una amplia gama de condiciones con varios tipos de equipos. El mortero ha sido ampliamente empleado, siendo una de las herramientas menos costosas para la mecanoquímica. No obstante, los resultados obtenidos con el empleo de este utensilio no son reproducibles, debido a que no es posible controlar eficientemente las condiciones de reacción, como la frecuencia y la fuerza. Los dispositivos mecánicos conocidos como molinos utilizan la energía centrífuga o la inercia como principio. Los molinos de bolas constan de un contenedor en el cual se depositan bolas que actúan como dispositivos mecánicos, ya que se mueven libremente dentro de éste, el cual es sacudido fuertemente o gira en determinado eje.

Los molinos que utilizan rodillos usan la energía provocada por la fricción de estos contra el material, provocando así un cambio de energía que permita el inicio de la reacción química. En el caso de los molinos espigados, al someter el molino a un movimiento en su propio eje, se provoca que los reactivos coalicionen con las espigas dispuestas a lo largo del área interna del molino, ocasionando así una liberación de energía que da inicio a la reacción. El molino planetario, es el equipo de mayor empleo en laboratorios para la síntesis mecanoquímica. Dicho dispositivo se basa en el principio de la aceleración centrífuga, en el cual el contenedor y el disco de soporte giran en direcciones opuestas, lo cual aumenta la fuerza que actúa sobre las bolas dispuestas en el contenedor, gracias a la combinación de ambos campos centrífugos

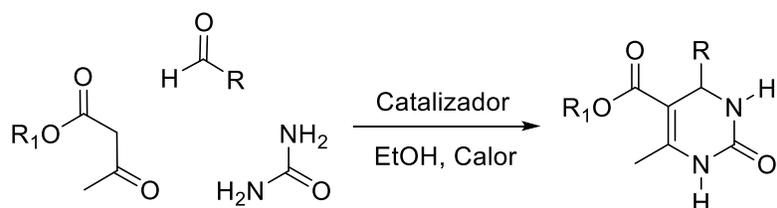
Para el empleo de este tipo de molinos se deben tener en consideración ciertos aspectos como: La relación entre la masa de los reactivos y la masa de las bolas ( $mR:mB$ ), la cual, para aplicaciones prácticas en equipos de laboratorio, debe mantenerse entre 1:5 y 1:50. El volumen de espacio libre del contenedor, que generalmente se deja alrededor de 50 % del espacio disponible, con el fin de permitir que tanto las bolas como el polvo se muevan libremente. El material del medio de molienda. La selección del medio de molienda se basa en la abrasividad de los materiales y el tamaño de partícula deseado

La atmósfera de molienda, el empleo de una inadecuada atmósfera podría provocar la aparición de fases indeseables en el material sintetizado; suelen emplearse gases nobles o vacíos como atmósferas. La velocidad de molienda, al sobrepasar la velocidad crítica las bolas cubren las paredes del recipiente y no ejercen ningún impacto sobre los reactivos, mientras que por debajo de ese punto la velocidad y la intensidad de impacto serán elevadas. Las velocidades de molienda elevadas inducen temperaturas más altas en el medio. El tiempo de molienda, el tiempo de molienda es el parámetro más importante en la síntesis mecanoquímica. Tiempos largos de síntesis pueden provocar la formación de fases indeseables, además de que el tamaño de partícula está directamente relacionado con el tiempo de reacción. Se han empleado una variedad de materiales para el diseño de bolas y recipientes para reacciones mecanoquímicas, que incluyen teflón, alúmina, zirconia, acero inoxidable y carburo de tungsteno.<sup>10</sup>

## REACCIÓN MULTICOMPONENTE SÍNTESIS DE 2-PIRIMIDIN-2-ONAS DE BIGINELLI

Reacción de Biginelli (B-3RC); este proceso, implica la formación de una 3,4-dihidro-(1*H*)-pirimidin-2-ona (DHPM), perteneciente a la clase de los ésteres de Biginelli; al respecto, se emplea una mol de β-cetoéster, una mol de aldehído y una mol de urea o tiourea, en presencia de un ácido como catalizador y comúnmente etanol como disolvente, en condiciones de calentamiento a reflujo, Esquema 1. Otros métodos de activación empleados son: el método térmico clásico utilizando catalizadores, 59 la irradiación IR. Con relación a la síntesis de DHPM por el método de mecanoquímica, se presentó un método verde para su obtención con diferentes catalizadores y sin catalizador, obteniendo varias ventajas como un excelente rendimiento (78-92% R) y tiempos cortos de reacción (32-57 min). Además, la síntesis de las DHPMs con ayuda de la molienda de bolas (*HSBM*), mediante una oxidación de alcoholes bencílicos catalizada al respecto, cabe resaltar que en solución, el sistema de reacción no se pudo reproducir a temperatura ambiente, incluso después de 24 horas

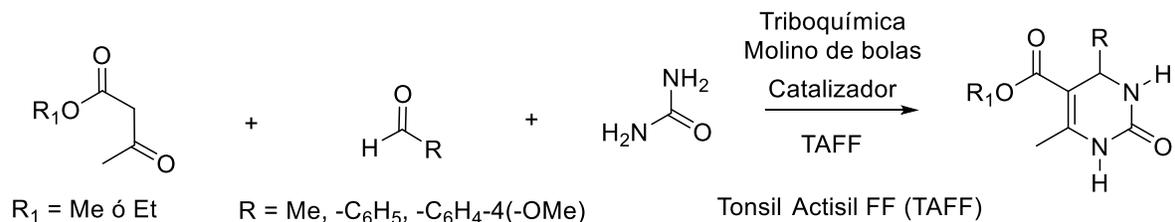
### REACCIÓN DE BIGINELLI



R y R<sub>1</sub> = Alquilo ó arilo

#### Esquema 1. Reacción general de Biginelli.

En cada tendencia mostrada, para la obtención de la molécula 33-DHPM, el mayor porcentaje de rendimiento (60%) se indica como el punto máximo de rendimiento en la línea correspondiente, así que una vez logrado éste, las condiciones obtenidas fueron empleadas para extender el estudio de una serie de DHPMs. Los resultados de la generalización de la metodología realizada, Esquema 2, se muestran de manera resumida en la Tabla 1. En términos generales, se puede establecer que el método propuesto procede en tiempos de reacción y con buenos rendimientos [a] con respecto a los previamente publicados [b], además presenta dos conveniencias, su alta incidencia en el protocolo de la química verde, así como su factibilidad de escalamiento a macro escala.



#### Esquema 2. Síntesis de Biginelli usando triboquímica.

**Tabla 1. Formación porcentual de seis 3,4-dihidro-(1H)-pirimidin-2-onas.**

Producto	R	R1	% Rend. [a]	% Rend. [b]
32-DHPM	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	55.5	91
33-DHPM	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Et	60.0	65-85
34-DHPM	<i>p</i> -MeO C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	46.5	90
35-DHPM	<i>p</i> -MeO C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	60.0	75-85
36-DHPM	Me	Me	50.0	42
37-DHPM	Me	Et	50.0	60

En relación con la producción de los ésteres de Biginelli es importante recalcar que si bien, la obtención de este tipo de moléculas se ha dado por otro método mecánico llamado “Grindstone” (molienda manual, con un mortero con pistilo) a partir de: *p*-TSA, aldehído, aceto acetato de etilo, urea o tiourea y MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O cristalino. Se considera que la energía aplicada a la reacción no es continua (pues la fuerza aplicada del experimentador disminuye en relación con el tiempo transcurrido) y en consecuencia el trabajo no es susceptible de ser sistematizado.<sup>6</sup> En contraste la metodología *HSBM*, ofrecida, si tiene esa peculiaridad ya que el molino de trabajo aplica la misma energía de forma continua, además se considera con un enfoque verde conveniente, debido a la ausencia del disolvente, el bajo tiempo de reacción y sobre todo por el empleo de TAFF®, un soporte-catalizador verde, el análisis estructural también se realizó mediante la comparación de sus datos físicos y espectroscópicos.

**Analice los datos en función de los siguientes parámetros:**

- 1) ¿Los rendimientos se ven influenciados por la naturaleza electrónica del sustituyente?
- 2) ¿Los rendimientos se ven influenciados por impedimento estérico del sustituyente?
- 3) ¿Hay diferencia en los rendimientos químicos empleando triboquímica [a] y el calentamiento convencional [b]?

**BIBLIOGRAFÍA  
MECANOQUÍMICA**

1. Horie, K.; et al. “Definitions of Terms Relating to Reactions of Polymers and to Functional Polymeric Materials (IUPAC Recommendations **2003**)”. *Pure and Applied Chemistry*. **2004**, 76(4), 889 - 906.
2. Fernández-Bertrán, J.F. “Mechanochemistry: an overview”. *Pure and Applied Chemistry*. **1999**, 71(4), 581- 586.
3. Gečiauskaitė, A.A.; García, F. “Main group mechanochemistry”. *Beilstein journal of organic chemistry*. **2017**, 5(13), 2068 - 2077.
4. James, S. L. et al. “Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis”. *Chemical Society Reviews*. **2012**, 41, 413 - 447.
5. Tan, D.; Loots, L.; Frisćić, T. “Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs)”. *Chemical Communications*. **2016**, 52, 7760 - 7781.
6. Eguagie, O.; et al. “Mechanochemistry of nucleosides, nucleotides and related materials”, *Beilstein journal of organic chemistry*. **2018**, 14, 955 - 970.
7. Do, J.L.; Friščić, T. “Mechanochemistry: A Force of Synthesis”, *ACS Central Science*. **2017**, 3(1), 13 - 19.
8. Gaffet, E.; et al. “Some recent developments in mechanical activation and mechanosynthesis”. *Journal of Materials Chemistry*. 1999, 9, 305 - 313.

9. Kajdas, C. "Mechanical Activation of Chemical Process". *Materials Sciences and Applications*. 2015, 6, 60 - 67.
10. Hernández, J.G.; Bolm, C. "Altering Product Selectivity by Mechanochemistry". *Journal of Organic Chemistry*. 2017, 82(8), 4007- 4019.

## REACCIÓN DE BIGINELLI

1. Kawade, D. S.; Gore, J. B.; Vaidya, S. R. An efficient synthesis of 5-unsubstituted-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one using grinding method. *Heterocyclic Letters* **2017**, 7(3), 841- 844.
2. Kumar Sahoo, P.; Bose, A.; Mal, P. Solvent-free ball-milling Biginelli reaction by subcomponent synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6994 – 6998
3. Kumar Sahoo, P.; Bose, A.; Mal, P. Solvent-free ball-milling Biginelli reaction by subcomponent synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6994 – 6998.
4. Sachdeva, H.; Saroj, R.; Khaturia, S.; Lal Singh, H. Comparative studies of Lewis acidity of alkyl-tin chlorides in multicomponent Biginelli condensation using grindstone chemistry technique. *J. Chil. Chem. Soc.* **2012**, 57(1), 1012 - 1016.
5. Wang, M.; Song, Z.; Jiang, H.; Gong, H. Water-tolerant and reusable Lewis acid catalyst for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones under solvent-free conditions. *Preparative Biochemistry and Biotechnology* **2010**, 40(2), 101 – 106
6. Bose, A. K.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Chakraborty, G.; Manhas, M. S. A simplified green chemistry approach to the Biginelli reactions using 'grindstone chemistry'. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 8351 - 8353.
7. a) Miranda, R.; Ríos, H.; Delgado, F.; Delgado, M.; Cogordán, J. A.; Salmón, M. Characterization of TAFF, a bentonitic clay and its application as catalyst in the ostentation of oligotoluenes. *J. Applied Cat.* **2003**, 244(2), 217 - 233.  
b) Miranda, R.; Escobar, J.; Delgado, F.; Salmón, M.; Cabrera, A. Catalytic promotion of piperonyl alcohol to trimethylendioxyorthocyclophane by bentonitic earth or by hydrochloric acid. *J. Mol. Cat., A. Chemical* **1999**, 150(2), 299 - 305.  
c) Salmón, M.; Zavala, N.; Cabrera, A.; Cardenas, J.; Gaviño, R.; Miranda, R.; Martínez, M. Aromatic substitution reactions of benzyl derivatives with a bentonite-clay. *J. Mol. Cat. A-Chem.* **1995**, 104 (L5).  
d) Delgado, F.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Garcia, J. Knoevenagel condensation catalyzed by a mexican bentonite using infrared irradiation. *Synth. Commun.* **1995**, 25(5), 753 - 757

**Método de caso 3.**  
**Elaborado por la Doctora Martha Menes Arzate.**  
**Síntesis de Piridinas por el método de Hantzsch**

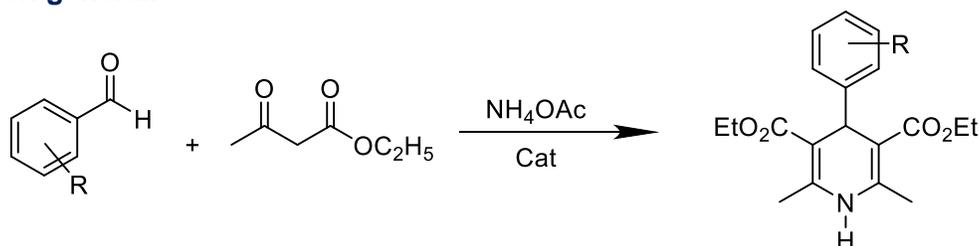
Usted ha sido contratado por una empresa que se dedica a la síntesis de piridinas, ya que algunas piridinas se encuentran de manera natural en los alimentos, por ejemplo, la 2-acetilpiridina es un líquido viscoso se utiliza como aromatizante, se encuentra en la malta, es una de las piridinas que se produce por la reacción de Maillard y por nixtamalización, contribuye al sabor de las tortillas de maíz, palomitas de maíz y cerveza.

Uno de los métodos más utilizados es la síntesis de piridinas de Hantzsch, que consiste en una ciclocondensación de un aldehído, un  $\beta$ -cetoéster y amoníaco o acetato de amonio, empleando un catalizador ácido, es una reacción multicomponentes, que produce una 1,4-dihidropiridina, la cual posteriormente se oxida para generar la aromaticidad del anillo y obtener la piridina final correspondiente.

La empresa que lo contrató es muy consciente de la situación actual y ha desarrollado estrategias con el fin de minimizar su impacto ambiental, implementando técnicas de Química Verde.

En la bitácora de la persona que trabajo antes que usted, se encuentran tres procedimientos experimentales de la síntesis de 1,4-dihidropiridina por el método de Hantzsch mediante metodologías de Química sostenible, con sus respectivos resultados:

**Reacción general.**

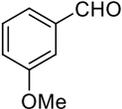
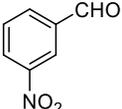
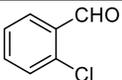
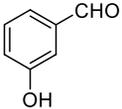


**1. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas utilizando Montmorillonita K10 como catalizador y medio acuoso a reflujo.**

A una mezcla del aldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (2 mmol), acetato de amonio 25% (1.2 mmol) y montmorillonita K10 (20 wt%) en agua (20 mL) se puso a reflujo durante 48 h (durante el reflujo se agregó acetato de amonio varias veces). Una vez terminada la reacción la mezcla se enfrió, la fase orgánica se separó con una micropipeta y fue recristalizada con etanol.

**Tabla 1. Resultados de síntesis de 1,4-dihidropiridina en medio acuoso a reflujo.**

Entrada	Aldehído	Rendimient o <sup>a</sup> %	Rendimiento b %	p.f. °C Exp	p.f. °C Literatura
1		45	62	155-157	-
2		42	60	121-122	-
3		47	63	164-165.5	164-165

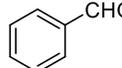
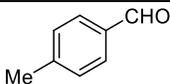
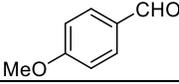
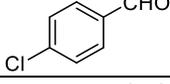
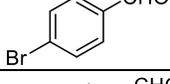
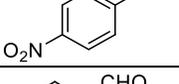
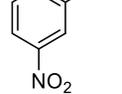
4		42	57	124-125	-
5		50	65	169-171	169-170
6		51	65	130-131.5	130-131.5
7		44	60	185-185.5	-

<sup>a</sup> Redimiento sin montmorillonita K10, <sup>b</sup> Rendimiento en presencia de montmorillonita K10.

## 2. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas a temperatura ambiente utilizando bromuro de litio como catalizador homogéneo.

A una mezcla del aldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (2 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (1.1 mmol), y LiBr (0.1 mmol) se agitó a temperatura ambiente en acetonitrilo, la reacción se monitoreo por TLC. Después de completada la reacción, el acetonitrilo se eliminó y se adicionó acetato de etilo al residuo. La suspensión resultante se lavó con agua, después con una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, posteriormente se evaporo el disolvente, el producto crudo se recristalizo con etanol.

**Tabla 2. Resultados de la síntesis de 1,4-dihidropiridina catalizada con LiBr.**

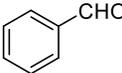
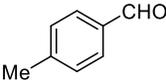
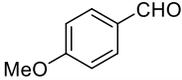
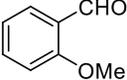
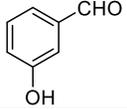
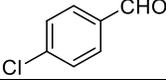
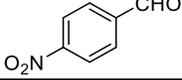
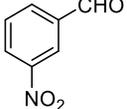
Entrada	Aldehído	Tiempo h	Rendimiento <sup>a</sup> %	p.f. °C Exp	p.f. °C Literatura
1		3	93	157-159	158-160
2		4	91	137-139	135-137
3		3.5	84	159-161	161-163
4		4	94	146-148	147-148
5		4.5	86	159-160	162-164
6		5	91	130-132	129-131
7		5	90	161-163	162-164

<sup>a</sup> Rendimiento aislado del producto puro.

### 3. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas catalizada con ftalimida de potasio (PPI), libre de disolvente.

A una mezcla del aldehído (1 mmol), acetoacetato de etilo (2 mmol), acetato de amonio (1 mmol), y 10 mol % de PPI se calentó a 120 °C de 1–3 horas. El progreso de la reacción se monitoreo por TLC. Después de completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente. El producto sólido se disolvió en etanol y agua, se filtró y se lavó con agua (5 mL), el residuo se recristalizó con etanol. El filtrado se evaporó y se eliminó el agua para recuperar el catalizador. El mismo catalizador fue empleado para sintetizar otros derivados.

**Tabla 3. Resultados de la síntesis de 1,4-dihidropiridina catalizada con PPI, libre de disolvente.**

Entrada a	Aldehído	Tiempo h	Rendimiento a %	p.f. °C Exp	p.f. °C Literatura
1		1.5	88	157-159	150-152
2		2	90	160-162	162-164
3		2	92	164-167	152-156
4		3	85	159-160	160-162
5		2	88	174-176	178-180
6		3.5	90	146-148	142-144
7		2	92	165-167	164-166
8		2.5	89	166-169	164-166

<sup>a</sup> Rendimiento aislado del producto puro.

La estructura de los productos obtenidos se confirmó, por medio de sus puntos de fusión, TLC, y los espectros de RMN <sup>1</sup>H.

El departamento para el que trabaja, le solicita lo siguiente:

- I. Compare los 3 métodos sostenibles, de la síntesis de 1,4-dihidropiridinas por el método de Hantzsch, anote las ventajas y desventajas de cada método.
- II. Analice cada una de las tablas de resultados de manera individual, y explique si hay alguna influencia en la reactividad (las condiciones de reacción y rendimiento) debido a los grupos funcionales que se encuentran sustituidos en el anillo del benzaldehído.

- III. Desde el punto de vista de los 12 principios de la Química sostenible, analice y determine cuál de los 3 métodos es mejor, explicando detalladamente.
- IV. Busque y describa 3 métodos de oxidación para transformar las 1,4-dihidropiridinas en las piridinas correspondientes.
- V. Busque dos métodos recientes alternos para obtener piridinas.
- VI. Proponga una síntesis para obtener la 2-acetilpiridina.
- VII. Explique en qué fase de la reacción de Maillard se forman las piridinas, y cuáles son sus precursores.

**Bibliografía:**

1. Zonouz, A. M., & Sahranavard, N. (2010). Synthesis of 1, 4-dihydropyridine derivatives under aqueous media. *E-Journal of Chemistry*, 7(S1), S372 - S376.
2. Yadav, D. K., Patel, R., Srivastava, V. P., Watal, G., & Yadav, L. D. S. (2011). LiBr as an Efficient Catalyst for One-pot Synthesis of Hantzsch 1, 4-Dihydropyridines under Mild Conditions. *Chinese Journal of Chemistry*, 29(1), 118 - 122.
3. Kiyani, H., & Ghiasi, M. (2015). Solvent-free efficient one-pot synthesis of Biginelli and Hantzsch compounds catalyzed by potassium phthalimide as a green and reusable organocatalyst. *Research on Chemical Intermediates*, 41(8), 5177 - 5203.