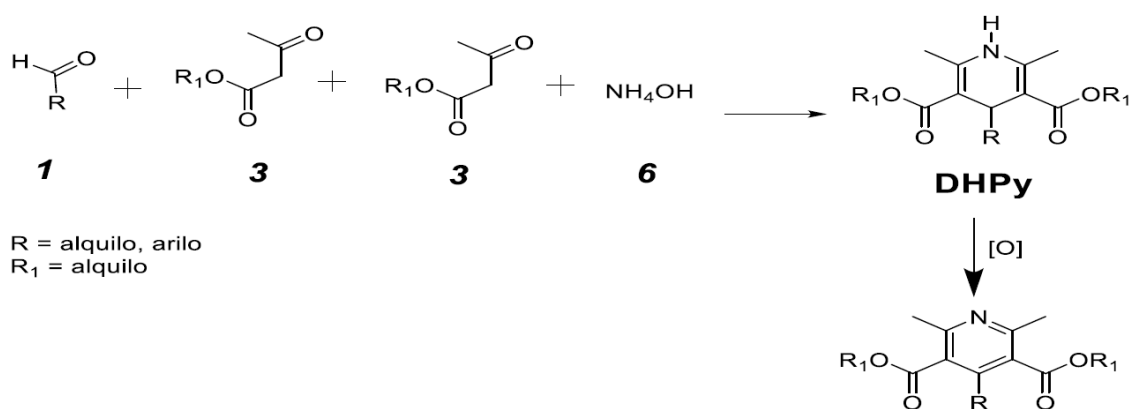


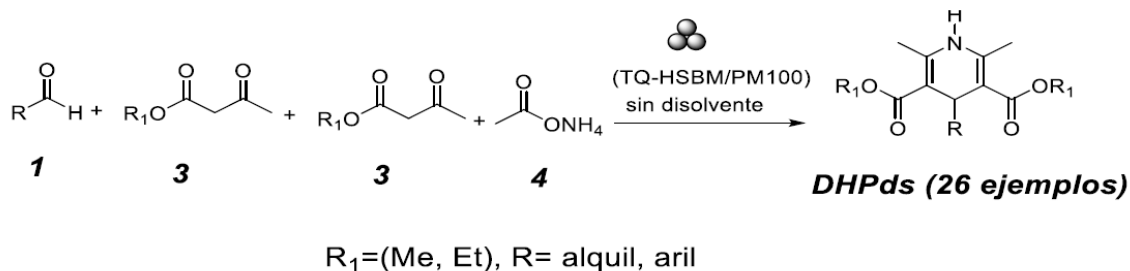
## REACCIÓN MULTICOMPONENTE SÍNTESIS DE 1,4-DIHIROPYRIDINAS DE HANTZSCH

Reacción de Hantzsch (H-4RC); esta corresponde a la primera etapa de la síntesis de Hantzsch, la fase en alusión implica la 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 5. 63 La síntesis de ésteres de Hantzsch por irradiación de la reacción con MO 64a-b y su producción por 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.



Esquema 5. Reacción de Hantzsch.

Finalmente, con respecto a las DHPys, se consideró pertinente evaluar el protocolo de H-4RC mediante el proceso triboquímico contemplado en todo el trabajo, con una revisión previa del trabajo del estudio mediante TQ-*HSBM* plasmado en el trabajo de "Acercamiento verde para producir ésteres de Hantzsch: ausencia de disolventes y uso de triboquímica como fuente de activación" del 2015 (Rodríguez-M., J. M. Tesis de licenciatura en química industrial, Universidad Autónoma México, México), aumentando la contribución a la generalización del método al emplearse un número considerable de aldehídos como sustratos, con porcentaje y tiempos de reacción competitivos con los reportados en la literatura, Esquema 19..



Esquema 19. Obtención de veintiséis DHPys por triboquímica.

El estudio (relacionado) contempló, evaluar una serie de tendencias de reacción, 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 25. 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 25. Formación porcentual de las 1,4-dihidropiridinas.**

R/ R1	400 rpm, %R /tpo (h)	500 rpm %R /tpo (h)	600 rpm % R /tpo (h)
C6H5/Me	50/1.08	65/0.67	80/0.5
C6H5/Et	50/1	65/0.75	90/0.58
3-Br C6H4/Me	57/1.08	80/0.83	90/0.5
3-Br C6H4/Et	50/1.33	70/0.83	90/0.58
4-imidazo C6H4/Me	-	-	90/0.75
4-imidazo C6H4/Et	-	-	90/0.75
<i>m</i> -CHO C6H4/Me	30/0.33	40/0.22	45/0.17
<i>m</i> -CHO C6H4/Et	30/0.5	37/0.25	45/0.13
<i>p</i> -CHO C6H4/Me	33/0.33	40/0.25	45/0.17
<i>p</i> -CHO C6H4/Et	25/0.33	30/0.25	40/0.18
<i>o</i> -OCH3 C6H4/Me	60/1.0	75/0.75	80/0.58
<i>o</i> -OCH3 C6H4/Et	40/1.0	48/0.83	55/0.5
<i>p</i> -OCH3 C6H4/Me	65/1.08	70/0.83	89/0.75
<i>p</i> -OCH3 C6H4/Et	50/1.33	65/0.92	80/0.67
<i>p</i> -N(CH3)2 C6H4/Me	30/1.66	45/1.5	75/1.17
<i>p</i> -N(CH3)2 C6H4/Et	30/2.00	45/1.5	65/1.17
<i>p</i> -OCHF2 C6H4/Me	50/1.17	78/0.92	83/0.58
<i>p</i> -OCHF2 C6H4/ Et	55/1.17	65/0.75	87/0.5
2,4-OH C6H4/Me	70/1.66	75/1.33	80/0.92
2,4-OH C6H4/Et	45/1.25	75/1.0	80/0.58
2,5-OCH3 C6H4/Me	60/0.83	70/0.67	84/0.5
2,5-OCH3 C6H4/Et	60/1.33	70/0.83	84/0.58
3-CH3-4-OCH3 C6H4/Me	50/0.67	75/0.58	90/0.5
3-CH3-4-OCH3 C6H4/Et	47/1.5	68/1.0	80/0.67
3-OH-4-OCH3 C6H4/ Me	65/1.0	72/0.83	80/0.58
3-OH-4-OCH3 C6H4/Et	67/1.0	75/0.75	80/0.5

En general, los resultados mostrados en la Tabla 25 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 realizada la revisión anterior de la cual se obtuvieron 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 la Figura 21.

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*-nitrobenzaldehído) y como reactivos: un compuesto 1,3-dicarbonílico y acetato de amonio, Esquema 20 y Tabla 26.

Tabla 26. 1,4-Dihidropiridinas (DHPys) obtenidas por triboquímica; Nifedipina® y dos análogos estructurales.

Producto	R	R1	% Rend. [a]	% Rend. [b]
38-DHPy (Nifedipina®)	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	87	41155
39-DHPy	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	75	64 155
40-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

- 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.