

### ¿Qué tipo de catálisis es mejor?

**Analice y responda cada pregunta que se incluye en este caso de estudio.**

Lo contrata una empresa Farmacéutica, que sintetiza 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas, para que optimice los resultados y haga las modificaciones necesarias para hacer que el método de síntesis sea lo más sostenible posible. El Jefe de Departamento le entrega la bitácora de un empleado que se dedicaba a sintetizar la 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina, utilizando diferentes catalizadores y diferentes materias primas. Este empleado acaba de ser despedido debido a que no encontró una manera de volver sostenible y eficiente la reacción de Biginelli. De hecho, el Jefe de Departamento le indica que para eso lo contrataron a usted. En una de las páginas de la bitácora encuentra la siguiente tabla:

**Síntesis de 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina**

Experimento	Benzaldehído mL	Acetoacetato de etilo mL	Urea g	Catalizador/ disolv	Aspecto	Rend %	P. f. °C
1	0.127	0.242	0.075	EtOH 0.5 mL t.amb	Cristales blancos	85	207-209
2	0.21	0.26	0.1833	0.0631 g	Sólido blanco	32	209-210
3	0.12	0.24	0.077	EtOH 0.5 mL t.amb	Cristales blancos	67	-
4	0.1	0.11	0.09	Ac. Maleico 0.0345 g, sin disolv.	Sólido amarillo claro	54	214-215
5	0.2	0.25	0.18	0.057	Cristales blancos	43	208-209
6	0.13	0.25	0.0758	EtOH 0.5 mL t.amb.	Cristales blancos	60	213-215
7	0.13	0.25	0.078	EtOH 0.5 mL t.amb.	Cristales blancos	60	212-214
8	0.13	0.25	0.0856	EtOH 0.5 mL t.amb. 1 gota de HCl a reflujo	Cristales blancos	48	207-208
9	0.2	0.25	0.18	ZnCl <sub>2</sub> 0.05 g	Cristales blancos	42	209-210
10	0.2	0.25	0.18	ZnCl <sub>2</sub> 0.057 g	Cristales blancos	56	208-209

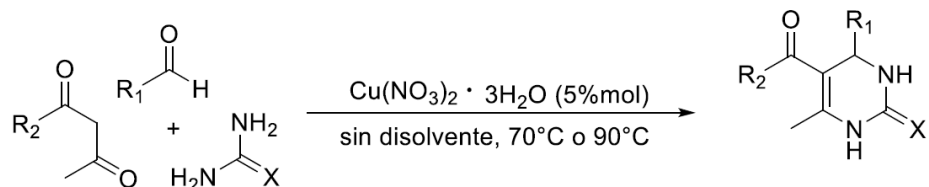
Conforme usted va avanzando en la lectura de la bitácora encuentra más procedimientos de síntesis:

#### **Procedimiento empleando ácido maleico como catalizador:**

Una mezcla del aldehído (1mmol), etil o metil acetoacetato (1mmol) y urea/tiourea (1.5 mmol), se calienta en ausencia de disolvente a 80°C en presencia de ácido maleico (20% mol). El seguimiento de la reacción se efectúa mediante CCF. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se adiciona agua fría. El precipitado formado se separa por filtración y se recrystaliza obteniéndose los productos puros.

### Procedimiento usando nitrato de cobre como catalizador:

Una mezcla de 3 mmol de aldehído (4.5 mmol), de acetoacetato de etilo o acetilacetona (4.5 mmol), urea o tiourea (6 mmol) y  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (0.15mmol) se calentó a  $70^\circ\text{C}$  bajo agitación. Posteriormente se adicionó agua y la mezcla se agitó por 10 minutos más. El sólido se filtró y se lavó con agua fría sin necesidad de recrystalizarlo dando el producto puro.



Compuesto	R1	R2	X	Tiempo	Rendimiento %
1	C6H5	EtO	O	40 min	93
2	4-CH3O-C6H4	EtO	O	40 min	94
3	C6H5	Me	O	25 min	96
4	4-CH3O-C6H4	Me	O	60 min	96
5	4-CH3O-C6H4	EtO	S	8 horasc	87
6	4-CH3O-C6H4	Me	S	8 horasc	85

### Procedimiento de síntesis empleado jugo de uva:

Preparación del extracto de uva: Se muelen 10 g de uva en 50 mL de agua. Se centrifuga el extracto. La porción clara del extracto acuoso se utiliza como catalizador para la reacción de Biginelli.

Una mezcla de 10 mmol del aldehído, 10 mmol del acetoacetato de etilo, 10 mmol de urea/10 mmol de tiourea y 5 mL de jugo de uva se tritura empleando un mortero a temperatura ambiente, la reacción se sigue empleando CCF. Una vez que la reacción concluye se filtra la mezcla, se lava con agua y se recrystaliza con etanol.

R	R1	X	%	P.f. °C exp		
1	H	OEt	O	96	202-203	201-203
2	4-OMe	OEt	O	93	201-203	199-201
3	H	OEt	S	90	208-210	210-212
4	4-OMe	OEt	S	85	136-138	137-139

Finalmente encuentra descrita la siguiente reacción:

La reacción de 1 mmol de benzaldehído, 1 mmol de acetoacetato de etilo, 1.5 mmol de urea y 2 gotas de catalizador de los siguientes jugos: limón sin semilla, tamarindo, naranja, piña, uva, toronja y jitomate. Cada reacción se dejó a temperatura ambiente durante 14 días, los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes: limón con semilla 45% de rendimiento de la 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina, con tamarindo, 56%, con naranja 40%, con piña, 34%, con uva 37%, con toronja 31% y con jitomate 43%.

El Jefe de Departamento le indica que tendrá que realizar lo siguiente:

- 1) La optimización de la síntesis de la 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina y probar experimentalmente la síntesis que usted proponga.
- 2) Calcular la mayor cantidad de parámetros de métrica sostenible para dicha síntesis; además deberá efectuar una comparación de los diferentes catalizadores empleados en la literatura consultada.
- 3) Efectuar un cuadro comparativo donde se indique los pros y los contras de cada una de las síntesis investigadas y de las condiciones de reacción.
- 4) Además, deberá dar una explicación del porqué es posible efectuar la síntesis de Biginelli empleado diferentes jugos de frutas, es decir qué es lo que contienen éstos, para poder funcionar como catalizadores.
- 5) Y por último deberás proponer un mecanismo de reacción de tu propuesta sintética, apoyándote en la literatura y de tus conocimientos químicos, además deberás indicar cómo sustentas el mecanismo por el cuál te inclinas.

### **Bibliografía.**

1. Maghsoodlou, M. T.; Heydari, R.; Lashkari, M.; Mohamadpour, F., *Indian Journal of Chemistry.*, **2017**, *56B*, 160-164.
2. Wang, D.C.; Guo, H.M.; Qu, G.R. *Synthetic Communications*, **2010**, *40*, 1115-1122.
3. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Farrokhi, Farrokhi, A. *Synthetic Communications*, **2009**, *39*, 1801-1808.
4. Nazeruddin, G.M.; Mulani, S.S.; Shaikh, Y.L.; Shaikh S. S.; Ahmed K. *IJSRST*, **2017**, *3*, 46-50.
5. Patil, S.; Jadhav, S. D.; Mane, S. Y. *International Journal of Organic Chemistry*, **2011**, *1*, 125-131
6. Bose, A.K.; Manhas, M.S.; Pednekar, S.; Ganguly, S.N.; Dang, H.; He, W.; and Mandadi, A.; *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 1901-1903.
7. Bose, A.K.; Pednekar, S.; Ganguly, S.N.; Chakraborty, G.; and Manhas, M.S.; *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 8351-8353.
8. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, p.30. Oxford University Press: New York, 1998
9. Pramanik, T.; Padan, S. K.; Gupta R. *Der Pharmacia Lettre*, **2016**, *8*, 74-78.
10. Elmusharaf, H. A.; Barakat, I. E.; Saeed, E. M. *ISJBAR*, **2015**, *23*, 383-391