



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

**“CONTRIBUCION A LA SINTESIS DE HANTZSCH:  
EMPLEANDO UNA ARCILLA BENTONITICA COMO  
CATALIZADOR E IRRADIACION INFRARROJA COMO  
FUENTE DE ENERGIA, UN PROCEDIMIENTO EN AUSENCIA  
DE DISOLVENTE”**

## **P U B L I C A C I O N**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

**ISAI ZAMORA SALDIVAR**

**A S E S O R E S :**

M. en C. EVA HERNANDEZ GODINEZ

DR. RENE MIRANDA RUVALCABA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos:

La Publicación: "Contribución a la síntesis de Hantzsch: empleando una arcilla bentonítica como catalizador e irradiación infrarroja como fuente de energía, un procedimiento en ausencia de disolvente"

que presenta el pasante: Isai Zamora Saldivar  
con número de cuenta: 9219680-9 para obtener el título de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**ATENTAMENTE**  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 23 de Junio de 2004

PRESIDENTE Dr. René Miranda Ruvalcaba

VOCAL Dr. Guillermo Penieres Carrillo

SECRETARIO Q. Sonia Rincón Arce

PRIMER SUPLENTE QFB. Virginia Benítez Solís

SEGUNDO SUPLENTE MC. Lidia Rangel Trujano

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Investigación en Química Orgánica, L-122, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. René Miranda Ruvalcaba y la MenC Eva Hernández Godinez.

Agradecimientos: a la *Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA)* por el apoyo económico proporcionado mediante el Programa de Apoyo a Proyectos Institucionales e Innovación Tecnológica (**PAPIIT**), Proyecto **IN 208202**.

# AGRADECIMIENTOS

A DIOS, POR PERMITIRNOS VIVIR UN DÍA MÁS.

A MIS PADRES:

RODOLFO ZAMORA MIRANDA Y TERESA SALDIVAR RENDON.

POR TODO EL APOYO QUE NOS BRINDAN A CADA MOMENTO, POR SUS ENSEÑANZAS, CONSEJOS, ALEGRÍA, PACIENCIA, ETC. PERO SOBRE TODO, POR EL AMOR QUE NOS DAN.

APRECIO INFINITAMENTE TODOS LOS SACRIFICIOS Y ESFUERZOS QUE HAN HECHO POR NOSOTROS, MISMOS QUE ME HAN PERMITIDO DAR UN PASO MÁS.

LOS QUIERO MUCHISIMO Y LO ÚNICO QUE DESEO ES SU FELICIDAD.

A MIS HERMANOS:

BETZABE Y ESAU

LES AGRADESCO LA CONVIVENCIA QUE TENEMOS, EL APRENDIZAJE QUE NOS HA PERMITIDO CRECER, LA FILOSOFÍA QUE COMPARTIMOS, LA AYUDA QUE ME OFRECEN, ETC. DE IGUAL MANERA NADA DESEO MÁS QUE SU FELICIDAD, TIENEN TODO PARA LOGRAR SUS METAS, SIEMPRE ESTARE DISPUESTO A AYUDARLOS. LOS QUIERE SU HERMANO.

*Al Dr. Réne Miranda Ruvalcaba.  
Por todo el apoyo proporcionado, así como  
sus enseñanzas y la confianza que depositó en mí.*

*De igual manera agradecer a la MenC Eva Hernández  
Godinez, cMenC Roberto Osnaya Morales y  
a la MenC Martha Beatríz Vilchis Argueta.*

*A todos los profesores que han contribuido en mi  
formación a lo largo de mi vida.*

*A todas aquellas personas que de alguna manera  
hicieron posible este trabajo.*

*A mis amigos y amigas*

*Les agradezco su asistencia técnica a:  
pQFB. Pedro Carlos Mijangos Vargas.  
pQFB. Victor Hugo Zavala Parada.*

*Al Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo (FES-Cuautitlán).  
Por todo el apoyo logístico proporcionado.*

*Dr. Francisco Delgado Reyes (ENCB-IPN) por la ayuda  
brindada en la obtención de los espectros de Resonancia  
Magnética Nuclear.*

*Al Ing. Luis Velazco Ibarra (I.Q. UNAM),  
Por la ayuda en los Espectros de Masas.*



*“Si alguna vez te encuentras titubeando o si en un momento dado te encuentras dejando cosas para mañana, sobre todo el ensayar una nueva conducta que podrías poner en práctica hoy o hacer algo que antes no habías hecho, entonces lo único que deberás hacer es mirar sobre tu hombro izquierdo y ahí habrá una sombra furtiva. Esa sombra representa tu muerte y en cualquier momento puede adelantarse, en cualquier momento puede poner su mano sobre tu hombro y llevarte consigo. De modo que el acto en este momento comprometido puede ser tu último acto y por lo tanto es plenamente representativo de ti como el último acto tuyo en este planeta”.*

Carlos Castaneda

# Í N D I C E

	Página
♦ INTRODUCCIÓN	1
♦ OBJETIVOS	3
♦ ANTECEDENTES	4
♦ CARTA DE ACEPTACIÓN	6
♦ ARTÍCULO ORIGINAL	8
♦ TRADUCCIÓN DEL ARTÍCULO	15
♦ CONCLUSIONES	22

# *INTRODUCCIÓN*

## ♦ INTRODUCCIÓN

A través de la historia se han generado múltiples avances en nuestra sociedad, que repercuten en el desarrollo de las áreas que la conforman. Así en forma particular, se puede mencionar la formación de profesionistas en Instituciones de Educación Superior; éstas, con la finalidad de fomentar la preparación de sus educandos, continuamente modifican de manera evolutiva los mecanismos requeridos para la adquisición de un Título Profesional.

En este contexto, la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, no es la excepción, ya que siendo ésta una institución en donde se realiza investigación, la divulgación de los resultados correspondientes es un aspecto primordial. Como resultado de lo anterior y como complemento por la gran participación que presentan los alumnos en el desarrollo experimental de los diversos trabajos de investigación, se ha creado la opción de titulación denominada **“Titulación por Publicación y Examen Oral”**.

*A favor de este tipo de opción, está la conveniencia de aprovechar el arbitraje riguroso realizado por las instancias de alguna revista nacional o internacional, avalando la calidad de una investigación que se presenta para su publicación.*

En vinculación con lo antes mencionado, en este documento se presenta el artículo **“Contribution to the Hantzsch synthesis: using a bentonitic clay as promoter and infrared irradiation as energy source, a solventless procedure”**, aceptado en Marzo del 2004, para su publicación en la revista *Synthetic Communications*. Esto, para que el pasante de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, Isai Zamora Saldivar, pueda optar por el título correspondiente.

A continuación se muestra el contenido del documento:

- En primer instancia objetivos propuestos del trabajo.
- Antecedentes.
- Carta de aceptación correspondiente al artículo.
- Copia del texto original.
- Traducción del artículo al idioma Español.
- Y por último, las conclusiones del trabajo.

# ***OBJETIVOS***

## ♦ OBJETIVOS

### General

- ♦ Desarrollar un método nuevo, acorde con la química verde, para sintetizar una serie de ésteres de Hantzsch (1,4-dihidropiridinas) empleando: luz infrarroja como fuente de energía, una arcilla bentonítica como catalizador, lo anterior en ausencia de un disolvente orgánico.

### Particulares

- Contribuir al acervo químico de la Síntesis Orgánica.
- Generar una alternativa nueva, para obtener ésteres de Hantzsch, mediante el protocolo de la química verde.
- Valorar la actividad catalítica del Tonsil Actisil FF, mediante un estudio comparativo con presencia y ausencia de éste material para la obtención de una serie de 1,4-dihidropiridinas.
- Estudiar el efecto de la luz infrarroja como fuente de energía, la cual es la primera vez que se emplea, para sintetizar la clase de moléculas objetivo.
- Identificar mediante técnicas espectroscópicas comunes (EM, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) los productos formados durante la experimentación.

# ***ANTECEDENTES***



## ♦ ANTECEDENTES

El primero que informó sobre la reacción de ciclocondensación, entre un aldehído, un  $\beta$ -cetoéster y amoniacó, fue el químico alemán Arthur Rudolf Hantzsch, en 1882 (Figura 1). La reacción fue realizada, simplemente, calentando una disolución etanólica de los tres reactivos mencionados, en condiciones de temperatura y reflujo del EtOH; los productos formados fueron una serie de 1,4-dihidropiridinas, desde entonces conocidas como ésteres de Hantzsch. Algunas de estas moléculas, muestran propiedades farmacológicas interesantes, por ejemplo, se emplean para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión y la angina de pecho; otras, se utilizan para disminuir la resistencia que tienen las células cancerosas a ciertos fármacos; y también se ha determinado que algunas otras tienen un efecto inhibitorio sobre el crecimiento y la respiración del parásito *Tripanosome cruzi* epimastigotes, por mencionar ciertas propiedades biológicas.



*Arthur Rudolf Hantzsch*  
(1857-1935)

Nació y murió en la ciudad de Dresden Alemania. Obtuvo el grado de doctor en 1880. Fue profesor de química orgánica en Technical High-School (1885-1893), en la Universidad de Zurburg (1893-1903) y en la Universidad de Leipzig (1903-1927). Realizó estudios sobre estereoquímica, piridinas y tiazoles. Propuso un sistema de nomenclatura de compuestos heterocíclicos.

Figura 1

En este sentido, el prototipo de las dihidropiridinas es la Nifedipina, comercialmente se fabricaron cápsulas de ésta y se introdujeron por primera vez en Europa y Japón con el nombre comercial de Adalat; asimismo, en Estados Unidos se convirtió en un medicamento de gran consumo, denominado Procardia. Sin embargo, se dejó de prescribir hasta que se determinó que a dosis de 80 mg o mayores por día, provocan la muerte de los pacientes. En consecuencia, se tuvo que recurrir a la ingeniería farmacéutica, y a la síntesis de nuevas dihidropiridinas con mayor o igual potencia pero menos efectos secundarios, desarrollándose tabletas de liberación prolongada, más seguras.

En la literatura, se ha informado de varias metodologías para preparar a esta clase de compuestos, pero en general hay dos: uno, mediante modificaciones químicas directamente a un anillo piridínico, y otra que involucra el empleo de reactivos específicos, por ejemplo mediante la síntesis de Hantzsch.

En este artículo y continuando con la línea de trabajo, que desde hace más de 20 años ha venido desarrollando el grupo de trabajo en la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, se informa por primera vez del desarrollo de una alternativa nueva para obtener ésteres de Hantzsch, mediante la filosofía de la química verde. En este trabajo, se utilizó el TAFF, una arcilla bentonítica natural de origen nacional, como catalizador en ausencia de disolvente, para obtener de manera cuantitativa una serie de 4-aril-1,4-dihidropiridinas usando irradiación infrarroja como fuente de energía. Finalmente, es obligado mencionar que, a pesar de tener más de 120 años de estudio la reacción objetivo, hasta la fecha, no existe informe alguno en la literatura, del empleo de este tipo de energía.

***CARTA DE ACEPTACIÓN***

## T 15 SC-2003-574

November 8, 2003

Dr. René Miranda Ruvalcaba  
Sección de Química Orgánica 045187  
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Av. Iro de Mayo s/n  
Colonia Santa María de las Torres  
Cuautitlán Izcalli  
Estado de México CP 54740

E-mail: [mirruv@latinmail.com](mailto:mirruv@latinmail.com)

Dear Dr. Ruvalcaba:

I have examined your manuscript, "Contribution to the Hantzsch Synthesis: Using a Bentonitic Clay, Infrared Irradiation as the Energy Source. A Solventless Procedure," recently submitted to *Synthetic Communications*. The paper is suitable for publication, subject to considering the corrections and suggestions made on the enclosed copy.

- Please review the entire manuscript carefully for misspelling and use of correct English
- An experimental procedure describing reaction with  $10^{-7}$  mole precision for weights is not acceptable (and basically can not be repeated). Please correct accordingly

It is the firm policy of this journal to request purity-indicating data on all new compounds reported in the paper, such as bp, mp, CHN etc. For compounds, which are known from the literature, some relevant analytical data, reported together with the literature values, are acceptable.

Please note that in January 2001 the "Instructions to Authors" submitting manuscripts for publication in *Synthetic Communications* have been revised. The new Instructions are available at the end of each issue of our journal as well as on the publisher's web-site, at [www.dekker.com](http://www.dekker.com). These Instructions are in effect immediately and applicable to any future manuscript submitted to *Synthetic Communication* for publication. Manuscripts that are not submitted according to these procedures will be returned to the author with a request that they comply with our instructions.

Concerning your above cited manuscript, please refer to the 'Manuscript Submission' section of the new Instructions. The editor will request that you return both two hard copies, as well as an electronic copy (see Instructions for details) of the revised manuscript. You might also want to adjust your reference section as requested.

Please return the requested copies of the revised manuscript at your convenience.

Sincerely,

  
Michael Kolb  
Executive Editor 

MK:djn  
Enclosure

***ARTÍCULO ORIGINAL***

**CONTRIBUTION TO THE HANTZSCH SYNTHESIS: USING A BENTONITIC CLAY AS PROMOTER AND INFRARED IRRADIATION AS ENERGY SOURCE, A SOLVENTLESS PROCEDURE.**

**René Miranda, \*<sup>1</sup> Isai Zamora,<sup>1</sup> Gabriel Arroyo,<sup>1</sup> Roberto Osnaya,<sup>2</sup> Raquel Gomez<sup>3</sup>, Eduardo Ramírez-San Juan<sup>2</sup>, José Trujillo,<sup>3</sup> Francisco Delgado.\*<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 1, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1ro de Mayo s/n, Colonia Santa María de las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, CP 54740.

<sup>2</sup>. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación Carpio y Plan de Ayala, Casco de Santo Tomás, México, D. F., CP 11340.

<sup>3</sup>. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Casco de Santo Tomás, México, D. F., CP 11340.

**ABSTRACT**

The reaction of various aromatic aldehydes with ethyl or methyl acetoacetate and ammonia has been performed over an environment-friendly bentonitic clay as support, under solventless conditions and using infrared irradiation as the energy source. Thus, the corresponding 4-aryl-1,4-dihydropyridines were obtained in good yields and with short reaction times.

---

\*To whom correspondence must be sent:  
e-mail mirruv@latinmail.com  
Tel. Fax: 56 23 20 56

## INTRODUCTION

A main objective of the green chemistry is to carry out reactions with natural heterogeneous catalysts or under solventless conditions in order to be innocuous to the environment.<sup>[1]</sup> An ideal synthesis is one in which a target molecule is produced quantitatively in one step, from available and inexpensive starting compounds, in an environmentally acceptable process.<sup>[2]</sup>

The Hantzsch reaction,<sup>[3a-b]</sup> discussed more than 120 years ago, is a one-pot condensation of  $\beta$ -dicarbonyl compounds with aldehydes and ammonia, using ethanol as solvent under reflux, affording dihydropyridinic moieties.<sup>[3c]</sup> Some of the obtained molecules possess important pharmacological properties as anti-hypertensive agents, angina pectoris or calcium channel blockers.<sup>[4a]</sup> Some others are used as multidrug reversal agents in tumor cells;<sup>[4b]</sup> others, have activity against several strains of *Trypanosoma cruzi* epimastigotes, showing an inhibitory effect on the growth and respiration of the parasites.<sup>[4c]</sup>

The revision of fundamental synthetic reactions, the principal subject of our research group,<sup>[5]</sup> has now guided us to look into the Hantzsch esters synthesis, employing non conventional reaction conditions; thus, this paper reports the results obtained during the formation of several 4-aryl-1,4-dihydropyridines (DHPs) **1-14** promoted by a commercial bentonitic clay (TAFF),<sup>[6,7]</sup> under solventless conditions and using infrared irradiation as the energy source. It is worth noting, that this is a contribution to "green chemistry" since this new method is environmentally safe; also, it is economically feasible and performed with easy work up.



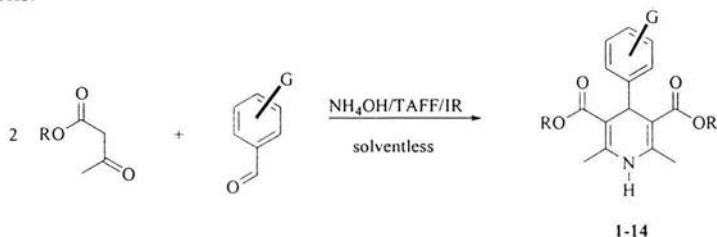
## RESULTS AND DISCUSSION

The Table, summarizes some properties of the obtained products as well as the reaction conditions employed in this new method to obtain the DHPs (**1-14**), with good yields and short reaction times. The described reactions, showed no further progress after the times indicated, as evidenced by *tlc*. These results, also demonstrated that infrared irradiation can be used as a valuable mean for activating organic compounds. To our knowledge, this is the first time that this energy source has been used for the promotion of Hantzsch esters, in addition to the use of TAFP, an environment-friendly catalyst. It is important to note, that better yields and lower reactions times were achieved in presence of the bentonite; probably due to a best approaching of the reagents, in accomplishment by the adsorption of the water from ammonia, by means of the clay. In addition, his technique offers a clean method for the preparation of the target molecules as well as a valuable alternative to the numerous efficient options that have been previously proposed in order to afford Hantzsch esters.

Moreover, Hantzsch mono products (**11-14**) were also selectively obtained; in this sense, it is important to note that according to several reports,<sup>[8]</sup> a mono ketal of the bisaldehydic moiety is employed to promote the corresponding dihydropyridine, which in turn is acidic hydrolyzed in order to afford molecules like **14**. It is worth noting, that we were also able to produce the respective bisdihydropyridines, consequently various chemical and pharmacological studies are currently underway in our laboratories, and will be reported in due course.

Finally, the products **1-14** were identified by physical and spectral correlation (mp, NMR <sup>1</sup>H and EIMS): for example, all the molecular ions (Table) as well as the base peaks  $[M-(C_6H_4R)]^+$ , are in agreement with the structure of a Hantzsch ester.<sup>[9]</sup>

**Table.** Hantzsch esters promoted by TAFF and infrared irradiation under solventless conditions.



Entry	G	R	mp (°C)	Yield (%)		Time (h)		EIMS m/z (% <sub>0</sub> , ra)	
				a	b	a	b	M <sup>+</sup>	[M-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R] <sup>+</sup>
1	H	Et	149	76	72	0.5	2.5	329 (44.44)	252 (100)
2	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	Et	126	86	83	1.0	2.3	343 (11.86)	252 (100)
3	<i>p</i> -OH	Et	226	85	81	0.5	2.5	345 (27.45)	252 (100)
4	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	Et	152	98	70	1.5	2.0	359 (17.36)	252 (100)
5	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> O	Et	132	85	77	0.8	2.0	359 (13.07)	252 (100)
6	<i>p</i> -N(Me) <sub>2</sub>	Et	92	64	90	1.0	2.2	372 (100.0)	252 (81.5)
7	<i>p</i> -CN	Et	153	86	83	0.5	1.5	354 (47.74)	252 (100)
8	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Et	123	95	88	1.0	2.2	374 (22.37)	252 (100)
9	<i>o</i> -Cl	Et	103	90	86	1.2	2.0	363 (10.37)	252 (100)
10	<i>p</i> -F	Et	159	92	86	1.5	2.5	347 (44.00)	252 (100)
11	<i>m</i> -CHO	Et	207	c	26	c	2.0	357 (10.00)	252 (100)
12	<i>p</i> -CHO	Et	276	c	24	c	2.0	357 ( 8.00)	252 (100)
13	<i>m</i> -CHO	Me	286 <sup>d</sup>	c	23	c	2.5	329 ( 5.00)	224 (100)
14	<i>p</i> -CHO	Me	224	c	30	c	2.5	329 ( 5.00)	224(100)

**a** In the presence of clay; **b** under absence of clay; yields are given from purified products; **mp** are in agreement with the corresponding literature values (*vide supra*); **c** not performed; **d** Decompose.

## EXPERIMENTAL

The benzaldehydes, used as substrates, are commercially available (Aldrich Chemical Co.) and were employed without further purification. The reactions were monitored by *tlc* (*n*-hexane/EtOAc, 7:3) on percolated (0.25 mm) Merck silica-gel 60-F<sub>254</sub> aluminum sheets; the product visualization was done using a 365 nm UV lamp. Melting points, uncorrected, were determined on a Fisher-Johns apparatus. The EIMS were acquired on a Finnigan GCQ Plus instrument at 70 eV.

*General procedure for the preparation of DHPs.*

**Method a.** A mixture of benzaldehyde (10 mmol), ammonia (1.5 mL) and ethyl or methyl acetoacetate (20 mmol) were mixed with 500 mg of TAFF, the mixture was placed in a round-bottomed flask (50 mL) equipped with a condenser, then it was irradiated by means of an infrared lamp,<sup>[10]</sup> monitoring the reaction by *tlc*. After cooling, the solid obtained was recrystallized from EtOH, affording **1-14**, as pure compounds.<sup>[9]</sup>

**Method b.** Following the same conditions of method a, except, TAFF was not used.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We appreciate the financial support of DGAPA PAPIIT-UNAM grant *IN 208202*; F.D. acknowledges CONACyT (Grant 39504-Q and CGPI/IPN (Grant 2002732) for financial support.

#### REFERENCES AND NOTES

1. Anastas, P.T.; Williamson, T.C. *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*; Oxford University Press: **1998**.
2. Wender, P.A.; Handy, S.; Wright, D.L. *Towards the Ideal Synthesis Chem. Ind. (London)* **1997**, 765-769.
3. (a) Eisner, U.; Kuthan, J. *The Chemistry of Dihydropyridines Chem. Rev.* **1872**, 72, 1-42. (b) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Recent Advances in the Chemistry of the Dihydropyridines Chem. Rev.* **1982**, 82, 223-243. (c) Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P.T. *Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Under Microwave Irradiation Synth. Commun.* **2002**, 32, 659-663.
4. (a) Opie, H.; Gersh, B.J. *Drug for the Heart*; W.B. Saunders Company: Philadelphia, Pennsylvania, **2001**. (b) Tasaka, S.; Ohmori, H.; Gomi, N.; Lino,

- M.; Machida, T.; Kiue, A.; Naito, S.; Kuwano, M. Synthesis and Structure-Activity Analysis of Novel Dihydropyridine Derivatives to Overcome Multidrug Resistance *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 275-277. (c) Maya, J.D.; Morello, A.; Repetto, Y.; Téllez, R.; Rodríguez, A.; Zelada, U.; Puebla, P.; Caballero, E.; Medarde, M.; Núñez-Vergara, L.J.; Squella, J.A.; Bonita, M.; Bollo, S.; San Feliciano, A. Effects of 3-Chloro-phenyl-1,4-dihydropyridine Derivatives on *Trypanosome cruzi* Epimastigotes Comparative Biochemistry and Physiology Part C **2000**, *125*, 103-109.
5. (a) Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.A.; Tamariz, J.; Delgado, F. Preparation of Benzylidene Barbituric Acids Promoted by Infrared Irradiation in Absence of Solvent *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1295-1301. (b) Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G.A.; Delgado, F.; Miranda, R. Contribution to the Biginelli Reaction, a Solventless Procedure, Using a Bentonitic Clay as the Catalyst *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2001**, *45*, 206-207. (c) Osnaya R.; Arroyo G. A.; Parada L.; Delgado F.; Trujillo J.; Salmón M.; Miranda R. Biginelli vs Hantzsch Esters Study Under Infrared Radiation and Solventless Conditions *Arkivoc* **2003**, 112-117.
6. (a) Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. Knoevenagel Condensation in Heterogeneous Phase Catalyzed by Ir Irradiation and Tonsil Actisil FF *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4649-4663. (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*, 299-305. (c) Miranda, R.; Osnaya, R.; Garduño, R.; Delgado, F.; Álvarez, C.; Salmón, M. A General Alternative to Obtain S,S-Acetals Using TAFF a Bentonitic Clay, as the Catalyst *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1587-1597, and references therein.
7. Tonsil Actisil FF (TAFF), a comercial Mexican bentonitic clay, is easily available from Tonsil Mexicana S. A. de C. V. Mexico City, Mexico at US\$ 1.30/kg. A full characterization of the clay ( $^{29}\text{Si}$  and  $^{27}\text{Al}$  MAS-NMR, SEM, IR-Py, DTA, and TG) was recently performed by us: Miranda, R.; Ríos, H.; Salmón, M.; Cogordán, J.A.; Castro, M.; Delgado, F. Characterizacion of TAFF, a Bentonitic Clay and its Application as Catalyst in the Obtention of Oligotoluenes *Appl. Cat. A: General* **2003**, *244*, 217-233.

8. (a) Mukherjee, A.; S. Akhtar, M.S.; Sharma, V.L.; Seth, M.; Bhaduri, A.P.; Agnihotri, A.; Mehrotra, P.K.; Kamboj, V.P. Synthesis and Bioevaluation of Substituted Dihydropyridines for Pregnancy-Interceptive Activity and Hamsters J. Med. Chem. **1989**, *32*, 2297-2300. (b) Hartman, G.D.; Phillips, B.T., Halczenko, W. Iminium Ion Mediated Cyclizations of 4-Aryl.1,4-dihydropyridines. Bridging with Acetals, Carbonyls, and Thiocarbonyls J. Org. Chem. **1985**, *50*, 2423-2427.
9. (a) Ehrhardt, J.D.; Ziegler, J.M. Negative Ion Mass Spectra of Dihydropyridine Calcium-Channel Blockers Biomed. Environ. Mass Spectrom. **1988**, *15*, 525-528; (b) Hamdan, M.; Scandola, M.; Franchi, D.; Tarzia, G.; Gaviraghi, G.; Suitability of Fast-ion Bombardment Mass Spectrometry for the Investigation of 1,4-Dihydropyridine Derivatives Rapid Commun. Mass Spectrom. **1991**, *5*, 493-498; (c) Hamdan, M.; Scandola, M.; Tarzia, G.; Investigation of Some Pentasubstituted 1,4-Dihydropyridines by Means of Fast Ion Bombardment and Chemical Ionization Org. Mass Spectrom. **1992**, *27*, 724-729.
10. Pool, G.C.; Teuben, J.H. *IR Radiation as a Heat Source in Vacuum Sublimation*, in: *Practical Organometallic Chemistry*; A.L. Wayda and M.Y. Darensbourg Eds: Washington D. C. **1987**.

***TRADUCCIÓN DEL ARTÍCULO***

## CONTRIBUCIÓN A LA SÍNTESIS DE HANTZSCH: EMPLEANDO UNA ARCILLA BENTONÍTICA COMO CATALIZADOR E IRRADIACIÓN INFRARROJA COMO FUENTE DE ENERGÍA, UN PROCEDIMIENTO EN AUSENCIA DE DISOLVENTE.

René Miranda, \*<sup>1</sup> Isai Zamora,<sup>1</sup> Gabriel Arroyo,<sup>1</sup> Roberto Osnaya,<sup>2</sup> Raquel Gomez<sup>3</sup>, Eduardo Ramírez-San Juan<sup>2</sup>, José Trujillo,<sup>3</sup> Francisco Delgado.\*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 1, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Iro de Mayo s/n, Colonia Santa María de las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, CP 54740.

<sup>2</sup>. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación Carpio y Plan de Ayala, Casco de Santo Tomás, México, D. F., CP 11340.

<sup>3</sup>. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Casco de Santo Tomás, México, D. F., CP 11340.

### RESUMEN

Se realizó la reacción de varios aldehídos aromáticos con acetoacetato de etilo o de metilo y amoniaco ha sido realizada sobre un ambiente amigable con arcilla bentonítica como soporte, en ausencia de disolventes y empleando irradiación infrarroja como fuente de energía. De este modo, las correspondientes 4-aril-1,4-dihidropiridinas fueron obtenidas con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos.

---

\*A quien corresponda  
debe enviarse:  
e-mail mirruv@latinmail.com  
Tel. Fax: 56 23 20 56

## INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de la química verde es llevar a cabo las reacciones con catalizadores naturales heterogéneos o bajo condiciones en ausencia de disolvente en orden de ser inocuo al medio ambiente.<sup>[1]</sup> Una síntesis ideal es en la cual una molécula objetivo es formada cuantitativamente en un solo paso, a partir de compuestos disponibles y poco costosos, en un proceso aceptable para el medio ambiente.<sup>[2]</sup>

La reacción de Hantzsch,<sup>[3a-b]</sup> discutida hace más de 120 años, es una condensación en un solo paso de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con aldehídos y amoníaco, usando etanol como disolvente en condiciones de reflujo, produciendo moléculas de dihidropiridinas.<sup>[3c]</sup> Algunas de las moléculas obtenidas poseen propiedades farmacológicas importantes como agentes antihipertensivos, en angina de pecho o bloqueadores de canal de calcio.<sup>[4a]</sup> Algunos otros, se emplean para disminuir la resistencia que tienen las células cancerosas a ciertos fármacos;<sup>[4b]</sup> otras, presentan actividad contra varias formas de *Trypanosoma cruzi* epimastigotes, mostrando un efecto inhibitorio sobre el crecimiento y respiración de los parásitos.<sup>[4c]</sup>

El principal objetivo de nuestro grupo de investigación es la revisión de reacciones fundamentales,<sup>[5]</sup> en esta ocasión realizamos la síntesis de ésteres de Hantzsch, empleando condiciones de reacción no convencionales; de este modo, en este documento informamos los resultados obtenidos durante la formación de varias 4-aryl-1,4-dihidropiridinas (DHPs) **1-14** promovidas por una arcilla bentonítica comercial (TAFF),<sup>[6,7]</sup> en ausencia de disolvente y empleando irradiación infrarroja como fuente de energía. Este trabajo es una contribución para la “química verde” puesto que este método nuevo es seguro para el medio ambiente, al igual que es económicamente factible y con una elaboración fácil.



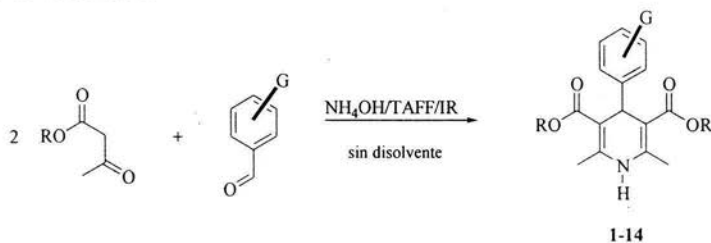
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla, se resumen algunas propiedades de los productos formados, así como, las condiciones de reacción empleadas en este método nuevo para obtener las DHPs (1-14), con buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos. La reacción descrita, no mostró ningún avance adicional después de los tiempos indicados, lo cual fue evidenciado por *ccf*. Estos resultados también demostraron que la irradiación infrarroja puede ser usada como un medio valioso de la activación de compuestos orgánicos. Es de nuestro conocimiento, que esta es la primera vez que esta fuente de energía ha sido utilizada como promotora de los ésteres de Hantzsch, en adición con el uso de TAFF, un catalizador benéfico al ambiente. Es importante hacer notar, que los mejores rendimientos y los menores tiempos de reacción, se obtuvieron en presencia de la bentonita; probablemente debido a una óptima aproximación de los reactivos, debido a la adsorción del amoníaco acuoso, por medio de la arcilla. En suma, la técnica ofrece un método limpio para la preparación de las moléculas objetivo así como una alternativa valiosa para las numerosas opciones eficientes que han sido previamente propuestas, para sintetizar los ésteres de Hantzsch.

Por otra parte, también fueron obtenidos selectivamente cuatro mono productos de Hantzsch (11-14); en este sentido, es importante hacer notar que de acuerdo a varios reportes,<sup>[8]</sup> sobre un mono acetal de la molécula de bisaldehído que es empleado para promover la correspondiente dihidropiridina, las cuales son hidrolizadas con ácido para permitir obtener moléculas como 14. En este trabajo, nosotros también fuimos capaces de formar las respectivas bisdihidropiridinas, consecuentemente varios estudiantes de química y farmacología están al día en la línea de trabajo en nuestros laboratorios, y serán reportados en su debido tiempo.

Finalmente, los productos **1-14** fueron identificados por medio de su correlación física y espectroscópicas (pf, RMN  $^1\text{H}$  y EMIE): por ejemplo, todos los iones moleculares ( $\text{M}^{++}$ ) así como sus picos base  $[\text{M}-(\text{C}_6\text{H}_4\text{R})]^+$ , los cuales están de acuerdo con la estructura de un éster de Hantzsch.<sup>[9]</sup>

**Tabla.** Ésteres de Hantzsch promovidos por TAFF e irradiación infrarroja en ausencia de disolvente.



DHPs	G	R	Pf (°C)	Rendimiento (%)		Tiempo (h)		EMIE m/z (% , ar)	
				a	b	a	b	$\text{M}^{++}$	$[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}]^+$
1	H	Et	149	76	72	0.5	2.5	329 (44.44)	252 (100)
2	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	Et	126	86	83	1.0	2.3	343 (11.86)	252 (100)
3	<i>p</i> -OH	Et	226	85	81	0.5	2.5	345 (27.45)	252 (100)
4	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	Et	152	98	70	1.5	2.0	359 (17.36)	252 (100)
5	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> O	Et	132	85	77	0.8	2.0	359 (13.07)	252 (100)
6	<i>p</i> -N(Me) <sub>2</sub>	Et	92	64	90	1.0	2.2	372 (100.0)	252 (81.5)
7	<i>p</i> -CN	Et	153	86	83	0.5	1.5	354 (47.74)	252 (100)
8	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Et	123	95	88	1.0	2.2	374 (22.37)	252 (100)
9	<i>o</i> -Cl	Et	103	90	86	1.2	2.0	363 (10.37)	252 (100)
10	<i>p</i> -F	Et	159	92	86	1.5	2.5	347 (44.00)	252 (100)
11	<i>m</i> -CHO	Et	207	c	26	c	2.0	357 (10.00)	252 (100)
12	<i>p</i> -CHO	Et	276	c	24	c	2.0	357 ( 8.00)	252 (100)
13	<i>m</i> -CHO	Me	286 <sup>d</sup>	c	23	c	2.5	329 ( 5.00)	224 (100)
14	<i>p</i> -CHO	Me	224	c	30	c	2.5	329 ( 5.00)	224(100)

a En presencia de arcilla; b en ausencia de arcilla; los rendimientos están dados de los productos purificados; pf acorde con los valores de la literatura correspondiente (*vide supra*); c no realizados; d Temperatura de descomposición.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los benzaldehídos, usados como sustratos, son comercialmente disponibles (Aldrich Chemical Co.) y fueron empleados sin purificación adicional. Las reacciones fueron monitoreadas por *ccf* (*n*-hexano/AcOEt, 7:3) con silica gel (0.25 mm) Merck 60-F<sub>254</sub> sobre lámina de aluminio; el producto fue visualizado haciendo uso de una lámpara de UV a 365 nm. Los puntos de fusión, fueron determinados en un aparato de Fisher-Johns y no fueron corregidos. Los EMIE fueron obtenidos en un instrumento Finnigan GCQ Plus a 70 eV.

*Procedimiento general para la preparación de DHPs.*

**Método a.** Una mezcla de benzaldehído (10 mmol), amoníaco (1.5 mL) y acetoacetato etil o metil (20 mmol) fueron adicionados a 500 mg de TAFF, la mezcla fue colocada en un matraz de bola (50 mL) equipado con un condensador, enseguida fue irradiada por medio de una lámpara de infrarrojo,<sup>[10]</sup> y fue monitoreada la reacción por medio de *ccf*. Después de enfriarse, el sólido obtenido fue recristalizado con EtOH, obteniendo las **1-14**, como compuestos puros.<sup>[9]</sup>

**Método b.** Siguiendo las mismas condiciones del método **a**, excepto, que no se utilizó TAFF.

## AGRADECIMIENTOS

Apreciamos el apoyo financiero de la DGAPA PAPIIT-UNAM proyecto *IN 208202*; F.D. agradece a CONACyT (Proyecto 39504-Q y CGPI/IPN (Proyecto 2002732) por el soporte financiero.

## REFERENCIAS Y NOTAS

1. Anastas, P.T.; Williamson, T.C. *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*; Oxford University Press, **1998**.
2. Wender, P.A.; Handy, S.; Wright, D.L. Towards the Ideal Synthesis Chem. Ind. (London) **1997**, 765-769.
3. (a) Eisner, U.; Kuthan, J. The Chemistry of Dihydropyridines, *Chem. Rev.* **1872**, 72, 1-42. (b) Stout, D. M.; Meyers, A. I. Recent Advances in the Chemistry of the Dihydropyridines, *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223-243. (c) Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P.T. Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Under Microwave Irradiation, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 659-663.
4. (a) Opie, H.; Gersh, B.J. *Drug for the Heart*; W.B. Saunders Company: Philadelphia, Pennsylvania, **2001**. (b) Tasaka, S.; Ohmori, H.; Gomi, N.; Iino, M.; Machida, T.; Kiue, A.; Naito, S.; Kuwano, M. Synthesis and Structure-Activity Analysis of Novel Dihydropyridine Derivatives to Overcome Multidrug Resistance Bioorg. & Med., *Chem. Lett.* **2001**, 11, 275-277. (c) Maya, J.D.; Morello, A.; Repetto, Y.; Téllez, R.; Rodríguez, A.; Zelada, U.; Puebla, P.; Caballero, E.; Medarde, M.; Núñez-Vergara, L.J.; Squella, J.A.; Bonita, M.; Bollo, S.; San Feliciano, A. Effects of 3-Chloro-phenyl-1,4-dihydropyridine Derivatives on *Trypanosome cruzi* Epimastigotes Comparative Biochemistry and Physiology Part C, **2000**, 125, 103-109.
5. (a) Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.A.; Tamariz, J.; Delgado, F. Preparation of Benzylidene Barbituric Acids Promoted by Infrared Irradiation in Absence of Solvent, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1295-1301. (b) Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G.A.; Delgado, F.; Miranda, R. Contribution to the Biginelli Reaction, a Solventless Procedure, Using a Bentonitic Clay as the Catalyst, *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2001**, 45, 206-207. (c) Osnaya R.; Arroyo G. A.; Parada L.; Delgado F.; Trujillo J.; Salmón M.; Miranda R. Biginelli vs Hantzsch Esters Study Under Infrared Radiation and Solventless Conditions, *Arkivoc* **2003**, 112-117.
6. (a) Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. Knoevenagel Condensation in Heterogeneous Phase Catalyzed by Ir Irradiation and Tonsil Actisil FF., *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4649-4663. (b) Miranda, R.;

- Escobar, J.; Delgado, F.; Salmón, M.; Cabrera, A. Catalytic Promotion of Piperonyl Alcohol to Trimethylenedioxyorthocyclophane by Bentonitic Earth or by Hydrochloric Acid, *J. Mol. Cat. A: Chemical* **1999**, *150*, 299-305. (c) Miranda, R.; Osnaya, R.; Garduño, R.; Delgado, F.; Álvarez, C.; Salmón, M. A General Alternative to Obtain S,S-Acetals Using TAFF a Bentonitic Clay, as the Catalyst., *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1587-1597, and references therein.
7. El Tonsil Actisil FF (TAFF), es una arcilla bentonítica mexicana y esta disponible en Tonsil Mexicana S. A. de C. V. ciudad de México, México a \$ 7.30/kg. La caracterización completa de la arcilla ( $^{29}\text{Si}$  and  $^{27}\text{Al}$  MAS-NMR, SEM, IR-Py, DTA, y TG) fue recientemente realizada por nosotros: Miranda, R.; Ríos, H.; Salmón, M.; Cogordán, J.A.; Castro, M.; Delgado, F. Characterization of TAFF, a Bentonitic Clay and its Application as Catalyst in the Obtention of Oligotoluenes., *Appl. Cat. A: General* **2003**, *244*, 217-233.
8. (a) Mukherjee, A.; S. Akhtar, M.S.; Sharma, V.L.; Seth, M.; Bhaduri, A.P.; Agnihotri, A.; Mehrotra, P.K.; Kamboj, V.P. Synthesis and Bioevaluation of Substituted Dihydropyridines for Pregnancy-Interceptive Activity and Hamsters., *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2297-2300. (b) Hartman, G.D.; Phillips, B.T., Halczenko, W. Iminium Ion Mediated Cyclizations of 4-Aryl-1,4-dihydropyridines. Bridging with Acetals, Carbonyls, and Thiocarbonyls., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2423-2427.
9. (a) Ehrhardt, J.D.; Ziegler, J.M. Negative Ion Mass Spectra of Dihydropyridine Calcium-Channel Blockers Biomed. Environ., *Mass Spectrom.*, **1988**, *15*, 525-528; (b) Hamdan, M.; Scandola, M.; Franchi, D.; Tarzia, G.; Gaviraghi, G.; Suitability of Fast-ion Bombardment Mass Spectrometry for the Investigation of 1,4-Dihydropyridine Derivatives Rapid Commun., *Mass Spectrom.*, **1991**, *5*, 493-498; (c) Hamdan, M.; Scandola, M.; Tarzia, G.; Investigation of Some Pentasubstituted 1,4-Dihydropyridines by Means of Fast Ion Bombardment and Chemical Ionization Org., *Mass Spectrom.*, **1992**, *27*, 724-729.
10. Pool, G.C.; Teuben, J.H. *IR Radiation as a Heat Source in Vacuum Sublimation*, in: *Practical Organometallic Chemistry*, A.L. Wayda and M.Y. Darensbourg Eds: Washington D. C. **1987**.

# ***CONCLUSIONES***

## ◆ CONCLUSIONES

- Se generó una metodología nueva, para obtener las DHPs (**1-14**), cumpliendo con los principios de la química verde, ya que durante la experimentación se utilizó un catalizador natural (TAFF), además de emplearse una energía alternativa (irradiación infrarroja) y no se usó ningún disolvente.
- Se valoró la actividad catalítica de TAFF, mediante el estudio comparativo de la ausencia y presencia de éste material para la obtención de una serie de 1,4-DHP, observándose que el Tonsil Actisil FF, conlleva a mejorar los rendimientos, en la mayoría de los productos obtenidos, así como el tiempo de reacción es más corto.
- Se logró identificar los productos formados mediante técnicas espectroscópicas como EM y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .
- Económicamente, la metodología desarrollada contribuye a la disminución de gastos; principalmente por hacer prescindible el uso de disolvente y por el hecho de utilizar un catalizador comparativamente muy accesible (US\$ 1.30/Kg.).
- Finalmente, se propone estudiar otros sistemas de reacción empleando la irradiación infrarroja debido al gran potencial que presenta este tipo de energía.