



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**ACERCAMIENTO VERDE PARA PRODUCIR
ÉSTERES DE HANTZSCH: AUSENCIA DE
DISOLVENTES Y USO DE TRIBOQUÍMICA
COMO FUENTE DE ACTIVACIÓN.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL

P R E S E N T A :

JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ MOLINA

ASESOR: Dra. María Olivia Noguez Córdova.

Co-ASESOR: Dr. René Miranda Ruvalcaba.

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2015



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Acercamiento verde para producir ésteres de Hantzsch: ausencia de disolventes y uso de triboquímica como fuente de activación.

Que presenta el pasante: **José Manuel Rodríguez Molina**

Con número de cuenta: **306341100** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Química Industrial**

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de Abril de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q. Aurora Karina Franco Francisco	
VOCAL	Dr. Gabriel A. Arroyo Razo	
SECRETARIO	Dra. M. Olivia Noguez Córdova	
1er. SUPLENTE	M.C. Bernardo Francisco Torres	
2do. SUPLENTE	Dr. Fernando Ortega Jiménez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/mmgm*



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio sobre estudios en Química Verde *L-122* de la Sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección de la ***Dra. María Olivia Noguez Córdova*** y del ***Dr. René Miranda Ruvalcaba***, con el apoyo económico otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) a través del estímulo para ayudante de investigador nivel III, con número de registro: 9995.





*Jehová es mi pastor; nada me faltará. En lugares de delicados pastos me hará descansar;
Junto a aguas de reposo me pastoreará. Confortará mi alma;
Me guiara por sendas de justicia por amor de su nombre.
Aunque ande en valle de sombra de muerte, no temeré mal alguno, porque tú estarás
conmigo;
Tu vara y tu cayado me infundirán aliento. Aderezas mesa delante de mí en presencia de
mis angustiadores;
Unges mi cabeza con aceite; mi copa está rebosando.
Ciertamente el bien y la misericordia me seguirán todos los días de mi vida,
Y en la casa de Jehová moraré por largos días*

Salmo 23

*Guarda, hijo mío, el mandamiento de tu padre, y no dejes la enseñanza de tu madre;
Átalos siempre en tu corazón, enlázalos a tu cuello.
Te guiarán cuando andes;
Cuando duermas te guardarán;
Hablaran contigo cuando despiertes.*

Proverbios 6:20-22

*Porque mejor es la sabiduría que las piedras preciosas;
Y todo cuanto se puede desear, no es de compararse con ella.*

Proverbios 8:22

*Confía en Jehová, y haz el bien;
Y habitarás en la tierra, y te apacentarás de la verdad.
Deléitate asimismo en Jehová, y él concederá las peticiones de tu corazón.
Encomienda a Jehová tu camino, y confía en él;
Y él hará.*

Salmo 37:3-5

*Todo tiene su tiempo, y
todo lo que se quiere
debajo del cielo tiene su hora.*

Eclesiastés 3:1





Dedicatorias

A Dios

Porque sin ti jamás habría sido posible alcanzar este logro que con felicidad hoy tengo la dicha de vivir y el placer de dedicártelo. A TI SEA POR SIEMPRE LA HONRA Y GLORIA, SEÑOR.

A mi madre:

Esta tesis se la dedico especialmente a la mujer más especial en mi vida, una mujer de valores inigualables, con los sentimientos más bellos de este mundo, quien siempre confío en mí, que siempre estará conmigo en las buenas y en las malas, quien desde pequeño y hasta el día de hoy me colma de un amor insuperable, adorable y tierno: Mi madre. Porque con tu ejemplo me guiaste toda la vida para llegar a este momento y me enseñaste a nunca darme por vencido por fuertes que fueran los obstáculos, porque cuando todo se ponía difícil ahí estabas tú a mi lado diciéndome que todo saldría bien, cuando no tenía a quien acudir, sabía que podía contar contigo, cuando todos los caminos se cerraban, sabía que tu puerta estaba siempre abierta, porque eres un fiel testigo del trabajo y empeño que puse en este trabajo, porque siempre que necesitaba corrección ahí estabas para enderezar mi camino y también para celebrar mis triunfos..

Gracias, Mamá, por todo lo que hiciste y por todo lo que serias capaz de hacer por mí, por ello quiero que sientas este logro como tuyo, porque sin ti no sería quien soy actualmente.

Te amo, Mamá.

A mi Padre:

Papá, quiero dedicarte este trabajo que con tanto esfuerzo he logrado culminar, el camino no fue fácil y tú fuiste testigo de ello, pero quiero que sepas que te amo y admiro mucho por tu valor, la fortaleza que presentas ante las adversidades que nos pueda poner la vida y sobre todo por tu perseverancia y constancia para salir adelante que tanto te caracterizan y que siempre han sido gran ejemplo para mí. Te agradezco por formarme y hacer de mí una persona de bien. Aunque sé que no fue fácil el guiarme hasta el día de hoy te agradezco por enseñarme a caminar por el sendero de la vida acompañado de todo tú cariño, siempre tomando las mejores decisiones y por lo que sigues haciendo por mí; siempre que necesite de un consejo, sé que tú sabrás darme el mejor. Quiero que este trabajo lo sientas como tuyo, porque es gracias también a tu esfuerzo.

Te amo, Papá.





A Isaura:

Porque más que mi hermana has sido mi amiga y compañera de vida, la mejor compañera que hubiera podido pedir para recorrer este sendero Siempre estuviste al pendiente de mí, observaste en silencio el esfuerzo que hacía durante mis años de carrera y más aún en la culminación de este trabajo, pero siempre tendiéndome tus manos para nunca darme por vencido y alentarme a continuar. Quiero que este trabajo sea testimonio de que todo es posible, siempre lograremos tanto como lo deseemos y nosotros construimos nuestro camino.

Te amo, hermanita, siempre estaremos juntos.

A mi tía Lina:

Tía, jamás podría decirle en palabras el gran cariño que por usted siento, pero por poco que sea quiero dedicarle este trabajo ya que es gracias a todo su apoyo y cariño que me ha brindado a lo largo de mi vida, por sus cuidados más de una madre que una tía, porque usted ha obrado en mi vida más allá de los deberes a los que conlleva el cariño y amor de una tía. Quiero que este logro lo sienta como suyo, porque sin duda alguna usted ha sido una parte fundamental para que yo haya alcanzado este logro.

A Mara:

Amor de mi vida, cuántas veces me tendiste tu mano para levantarme cuando quería rendirme, cuántas veces supiste que lo único que necesitaba era un abrazo, cuántas veces alegraste mis días cuando me visitabas en el laboratorio. Gracias por aparecer y seguir en mi vida, quiero decirte que tú eres parte importante en este logro, fuiste alguien importante para su construcción y culminación, por fuerte que fueron los vientos siempre permaneciste a mi lado. Te amo, princesa, y te dedico este trabajo con todo mi corazón.





Agradecimientos

A mis padres y hermana

Gracias a su esfuerzo, por su amor siempre constante, por los sacrificios que han tenido que hacer, pero sobre todo porque nunca dejaron de creer en mí y por ser los mejores padres que existen, así como la mejor hermana que puse desear, la persona que soy en la actualidad se lo debo a ustedes y por ello todos mis logros son suyos, pero en especial éste, porque siempre sabían mejor que nadie de mi capacidad para hacer posible esta meta en mi vida,

A mi tía Lina

Gracias por que a lo largo de mi vida me alentó con gran cariño y siempre tuvo fé en mis capacidades para verme lograr esta meta en mi vida, por siempre estaré agradecido con usted. ¡Lo logramos, tía!

A la Dra. Olivia Noguez Córdoba

Muchas gracias, Dra. Olivia, por su apoyo incondicional, por su guía, por compartir sus conocimientos conmigo, por su comprensión y por apoyarme en todo momento a lo largo de este trabajo, ya que sin usted este trabajo jamás habría sido posible. Gracias por permitirme conocer la gran persona que es usted.

Al Dr. René Miranda Ruvalcaba

Dr. René, le agradezco el que me haya permitido formar parte de su equipo de investigación y involucrarme en un mundo maravilloso como es la química verde, el que me guiara, resolviera mis dudas, me corrigiera y sobre todo me apoyara siempre que lo necesite. Me voy con una gran satisfacción y reafirmando que usted es una de las personas que son ejemplo para mí.

*Agradezco a la **Dra. Selene**, por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN ^1H , ^{13}C , así como los experimentos COSY y HETCOR realizados a las moléculas nuevas.*

*Se agradece al **M. en C. Vladimir Carranza Téllez** por la obtención de la espectrometría de masas de impacto electrónico (EMIE) y la espectrometría de alta resolución (EMAR-IE) de las moléculas nuevas de éste trabajo.*





*Se agradece al **M. en C. Luís Bardo Hernández** por la adquisición de la espectrometría de masas de impacto electrónico (EMIE) y a la obtención de los resultados de HPLC.*

Quiero agradecer a todas esas personas que hicieron divertida y amena mi estancia en la FESC, mis amigos en el buen y mal camino: Antonio, Alan, Alexis, Jorge, Mara, Marlene, Rubén Julio y Yael, y cómo olvidarme de aquellas personas que me ofrecieron su gran y valiosa amistad en el laboratorio 122: Dra. Inés, Jesús, Héctor, René, Amira, Edhit, Cony y Rebeca.

*Finalmente quiero agradecer a mi amigo durante toda la carrera y espero que de toda la vida: **Antonio Aldair Castillo García**, gracias por tu amistad incondicional y tu apoyo en la obtención de los espectros de IR de las moléculas nuevas.*

Por último pero sin ser menos, quisiera agradecer a todos y cada uno de los profesores que han hecho de mí la persona intelectual que tiene el placer de obtener el grado de una licenciatura. Inicialmente aquellas profesoras de mi amado kínder “Solidaridad”, quienes me enseñaron a leer mis primeras palabras; a mis profesores de la primaria “Rafael Ramírez”, de la cual guardo los más hermosos recuerdos de mi infancia y de la profesora a quién más he querido: Profa. Mercedes, donde quiera que se encuentre le agradezco de todo corazón su instrucción. Cómo olvidar a la secundaria “Mariano Matamoros” quienes me enseñaron innumerables lecciones cívicas, éticas y científicas. El inicio de mi estadia como “puma”, mi querido CCH-Naucalpan, gracias a todos mis profesores y los buenos amigos que forme en ella y por último, mi siempre amada UNAM y en especial a la FES-Cuautitlán, agradezco a todos los profesores que me mostraron el amor a la ciencia, que me guiaron por el camino del saber, quienes me hicieron mejor persona, en cada rincón de sus instalaciones se quedan recuerdos memorables e inigualables.

No es que le dé demasiada importancia a este logro que culmino en mi vida, pero tal vez me sea más importante que a cualquier otro quien lo haya alcanzado, pero sí me presenta una oportunidad para recordarle a quienes lean al menos las primeras páginas de mi trabajo que existe un alumno que vivirá eternamente agradecido con sus profesores.





Participaciones realizadas

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo han sido presentados en los siguientes eventos:

- **José Manuel Rodríguez**, M.C. María Olivia Noguez Córdova, Dr. Arturo Gabriel Arroyo Razo, M.C. Bernardo Francisco Torres, René Escobedo, Dr. René Miranda Ruvalcaba, “**Acercamiento verde para la producción de ésteres de Hantzsch en ausencia de disolventes y empleando la mecanoquímica como medio de activación**”, 48° Congreso Mexicano de Química, Agosto 31 al 4 de septiembre, **2013**, Guanajuato-México.
- **José Manuel Rodríguez**, M.C. María Olivia Noguez Córdova, Dr. Arturo Gabriel Arroyo Razo, M.C. Bernardo Francisco Torres, René Escobedo, Dr. René Miranda Ruvalcaba, “**Uso de la mecanoquímica como fuente de activación alterna, para la producción de ésteres de Hantzsch en ausencia de disolvente**”, 40° aniversario de la FES-C, UNAM, **2014**, Cuautitlán Izcalli- México.

Próxima participación:

Parte de los resultados de este trabajo ha sido aceptado y será presentado en el siguiente evento internacional:

- **José Manuel Rodríguez**, Dra. María Olivia Noguez Córdova, Dr. Arturo Gabriel Arroyo Razo, Dr. René Miranda Ruvalcaba, “**Tribochemical one-step synthesis of 1,4-dihydropyridine-4-aryl substituted in absence of solvent and a study on optimum conditions for activation using HSBM**”, 45th IUPAC World Chemistry Congress, Agosto 9-14, 2015, Busan-Corea del Sur.





Reconocimientos obtenidos

Los resultados presentados en los eventos anteriores, generaron el siguiente reconocimiento nacional:

- **Mención honorífica a: José Manuel Rodríguez, “Acercamiento verde para la producción de ésteres de Hantzsch en ausencia de disolventes y empleando la mecanoquímica como medio de activación”, 48° Congreso Mexicano de Química, Agosto 31 al 4 de septiembre, 2013, Guanajuato-México.**





Índice.

Glosario de productos sintetizados.	iv
Abreviaturas y acrónimos.	xiii
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.	1
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.	4
2.1. ÉSTERES DE HANTZSCH.	4
2.1.2. Importancia biológica.	4
2.1.3. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas.	6
2.2. QUÍMICA VERDE.	7
2.2.1. Nacimiento de la química verde.	8
2.2.2. Química verde en México.	10
2.2.2.1. Universidad Iberoamericana, Ciudad de México.	10
2.2.2.2. Universidad Autónoma de Nuevo León.	11
2.2.2.3. Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Saltillo.	12
2.2.2.4. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).	12
2.2.3. Principios de la química verde.	13
2.2.4. Nuevas condiciones de reacción en química verde para reacciones en química orgánica.	15
2.2.4.1. Reacciones de cicloadición por microondas.	16
2.2.4.2. Reacciones de sustitución nucleófila aromática.	17
2.3. MECANOQUÍMICA.	17
2.3.1. Historia de la mecanoquímica.	18
2.3.2. Triboquímica.	19
2.3.2.1. En el punto de contacto.	21





2.3.2.2. En la zona justo fuera de área de contacto.	22
2.3.2.3. Temperatura “flash”.	24
2.3.2.4. En las afueras del punto de contacto.	25
2.3.3. Molienda con bolas de alta velocidad.	26
2.3.4. Triboquímica en síntesis orgánica.	28
CAPÍTULO 3. HIPÓTESIS.	30
CAPÍTULO 4. OBJETIVOS.	31
CAPÍTULO 5. MATERIALES Y MÉTODOS.	32
5.1. Obtención de DPH’s, mediante HSBM.	33
5.1.1. Método A I.	34
5.1.2. Método A II.	34
5.2. Método B.	34
5.3. Obtención de <i>bis</i> -DHP’s.	35
5.3.1. Método A.	35
5.3.2. Método B	35
5.4. Síntesis de nuevas DHP’s, por método C.	36
CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	37
6.1. PARTE A. Síntesis de DHP’s (4a-m y 6a-m) por método A.	38
6.1.1. <i>bis</i> -DHP’s obtenidas por HSBM, empleando el método A.	42
6.2. Parte B. Síntesis de DHP’s por el método B	43
6.2.1. DHP’s obtenidas por el método B.	43
6.2.2. <i>bis</i> -DHP’s obtenida por método B.	46
6.3. Análisis espectroscópico del compuesto 4a.	47



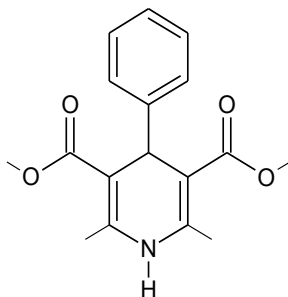


6.3.1. Resumen espectroscópico de las DHP's 4a-m y 6a-m.	52
6.4. Análisis espectroscópico de la <i>bis</i> -DHP's 8a.	61
6.4.1. Resumen espectroscópico de las <i>bis</i> -DHP's 8a-d.	64
6.5. Análisis del rendimiento de las DHP'S en función de la energía cinética.	66
6.6. PARTE C. Estandarización de la metodología para la obtención de DHP's (método C).	73
6.6.1. Síntesis de nuevas DHP's por el método C, mediante HSBM.	74
6.6.2. Análisis espectroscópico del compuesto 10a obtenido.	75
6.6.3. Resumen espectroscópico y espectrométrico de las nuevas DHP'S obtenidas.	87
6.7. Análisis de la síntesis de DHP's desde el enfoque de la química verde.	88
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.	97
CAPÍTULO 8. PERSPECTIVAS A FUTURO.	98
CAPÍTULO 9. REFERENCIAS.	102
APÉNDICE A	110
APÉNDICE B	117
ANEXOS.	123

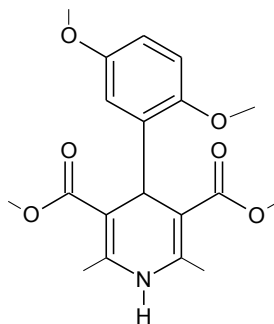




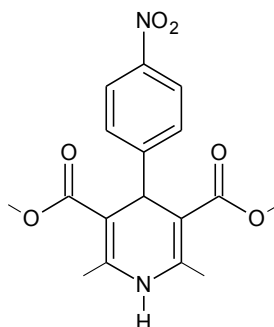
Glosario de productos sintetizados.



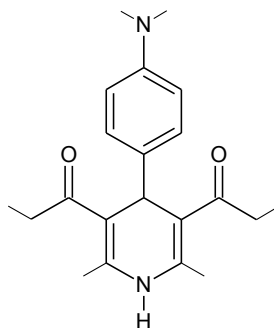
4a: 3,5-Dicarbemetoxy-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.



4b: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(2,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

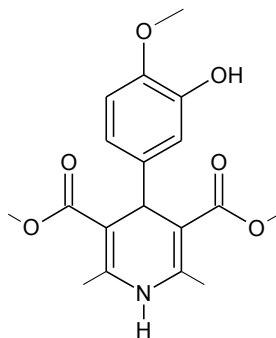


4c: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

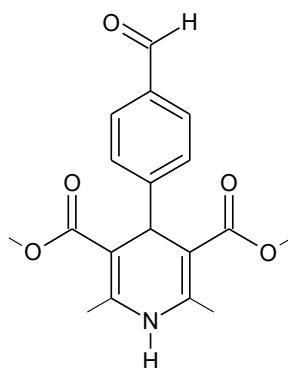


41d: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-*N,N*-dimetilamino fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

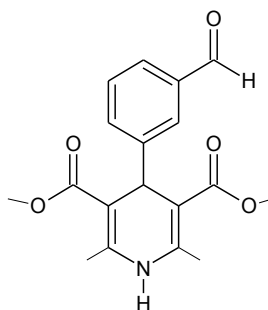




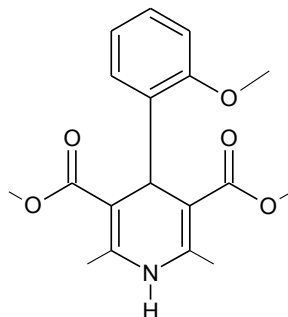
4e: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.



4f: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

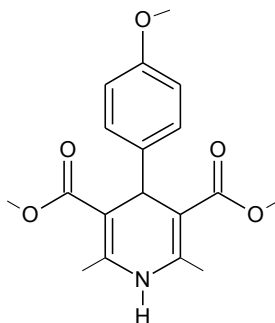


4g: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(3-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

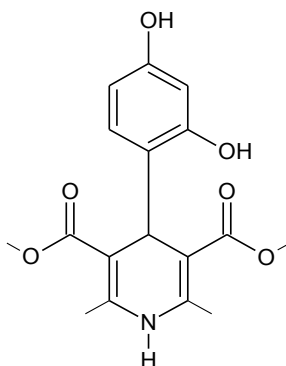


4h: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(2-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

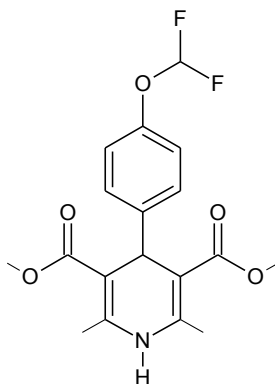




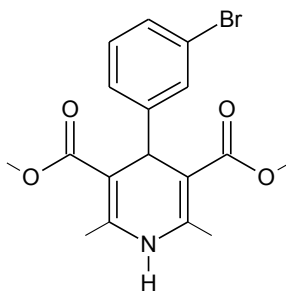
4i: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina,



4j: 3,5-dicarbemetoxy-4-(2,4-dihidroxiifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

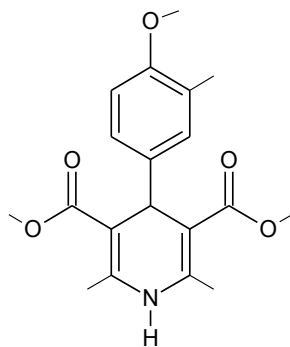


4k: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-difluorometoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

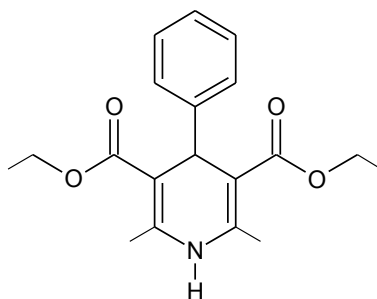


4l: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(3-bromofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

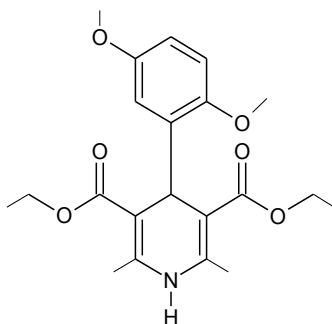




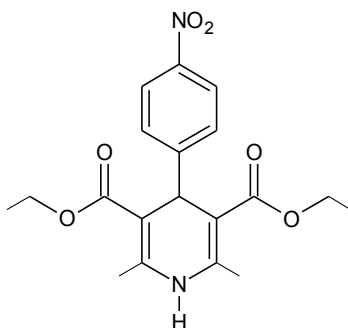
4m: 3,5-Dicarboxy-4-(3-metil-4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.



6a: 3,5-Dicarboxy-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

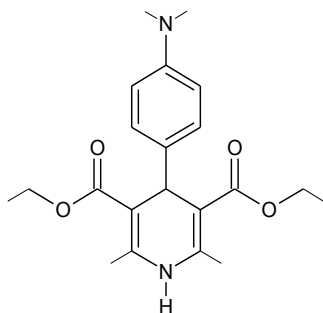


6b: 3,5-Dicarboxy-4-(2,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

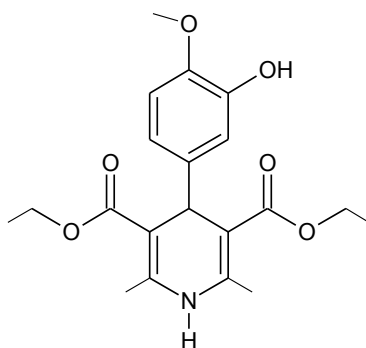


6c: 3,5-Dicarboxy-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

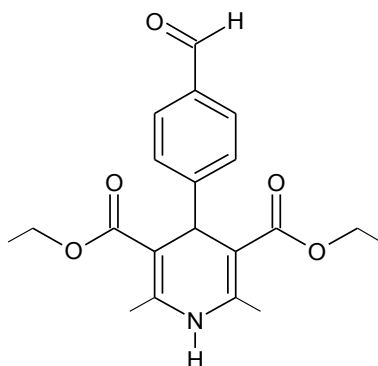




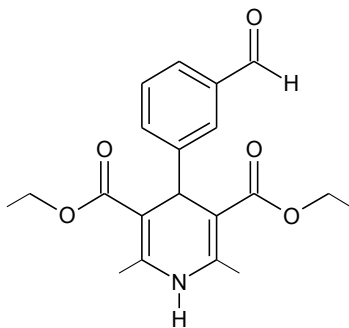
6d: 3,5-Dicarbetoxy-4-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.



6e: 3,5-Dicarbetoxy-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

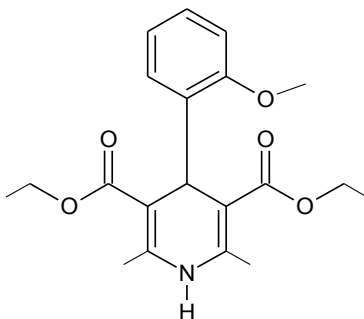


6f: 3,5-Dicarbetoxy-4-(4-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

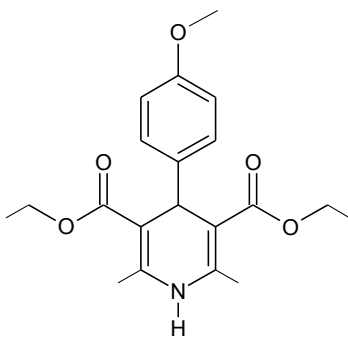


6g: 3,5-Dicarbetoxy-4-(3-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

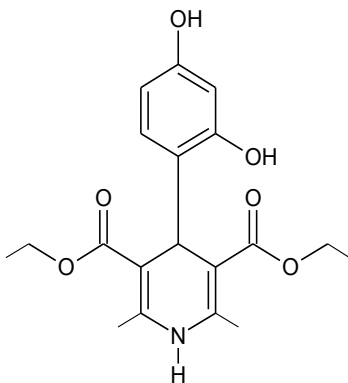




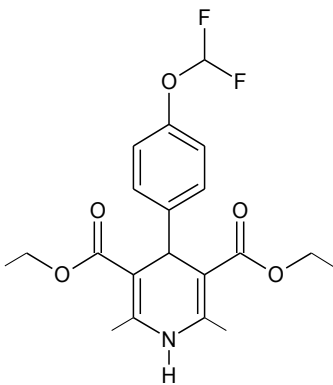
6h: 3,5-Dicarbetoxy-4-(2-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.



6i: 3,5-Dicarbetoxy-4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

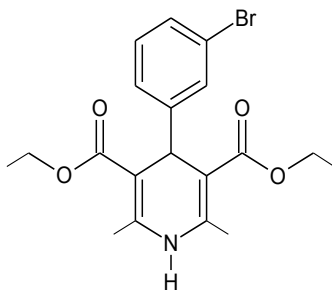


6j: 3,5-Dicarbetoxy-4-(2,4-dihidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

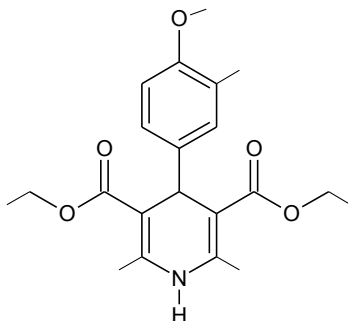


6k: 3,5-Dicarbetoxy-4-(4-difluorometoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

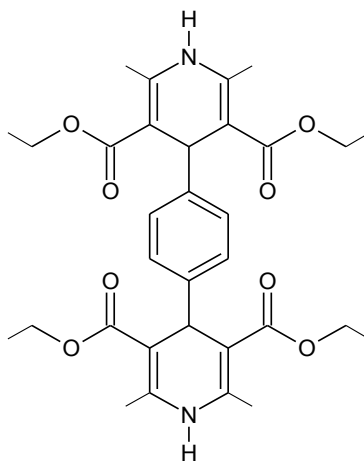




6l: 3,5-Dicarbetoxi-4-(3-bromofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

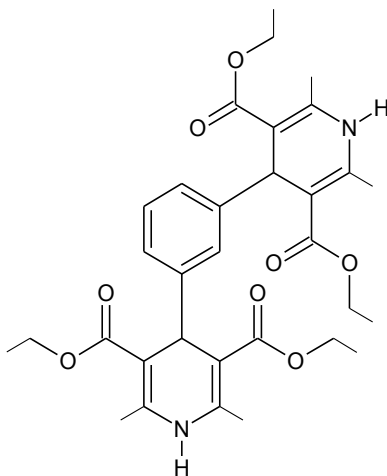


6m: 3,5-Dicarbetoxi-4-(3-metil-4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

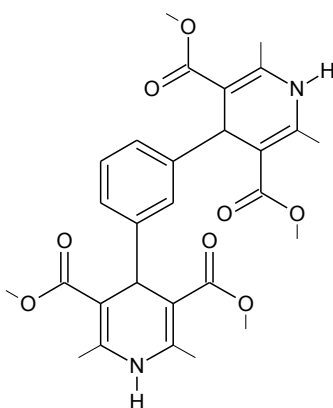


8a: 3,5-Dicarbetoxi-4-(4-(2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridin-4-il)-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina,

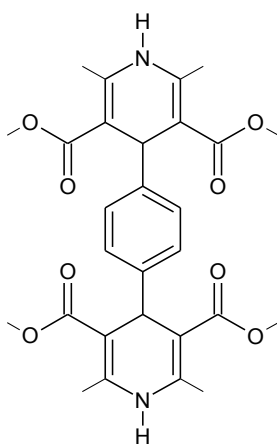




8b: 3,5-Dicarbetoxy-4-(3-(2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxy-1,4-dihidropiridin-4-il)-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

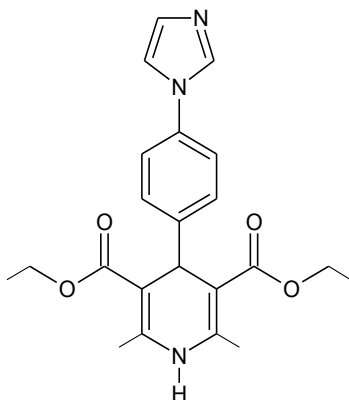


8c: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(3-(2,6-dimetil-3,5-dicarbemetoxy-1,4-dihidropiridin-4-il)-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

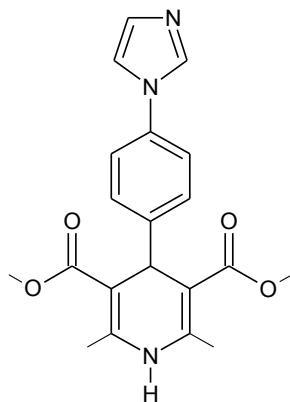


8d: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-(2,6-dimetil-3,5-dicarbemetoxy-1,4-dihidropiridin-4-il)-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.





10a: 3,5-Dicarbetoxy-4-(4-1*H*-imidazol-1-il)fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.



10b: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-1*H*-imidazol-1-il)fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.





Abreviaturas y acrónimos.

Abreviaturas, acrónimos y símbolos especiales empleados a lo largo del escrito (no se incluyen los símbolos de magnitudes y unidades del Sistema Internacional, básicas, derivadas, aceptadas o en uso temporal).

%R	Porcentaje de rendimiento
Φ	Diámetro de la esfera
Σ	Sumatoria matemática
AcOEt	Acetato de etilo
ar	Abundancia relativa.
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina.
COSY	COrrelation SpectroscopY ^1H - ^1H / Espectroscopia de Correlación ^1H - ^1H
DHP	Dihidropiridina.
<i>bis</i> -DHP	<i>bis</i> -dihidropiridina.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido hexadeuterado.
EMAR-IE	Espectrometría de masas de alta resolución por impacto electrónico.
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico.
Et	Etilo.
EtOH	Etanol.
EPA	“ <i>Environmental Protection Agency</i> ” / Agencia de Protección Ambiental.
EPCRA	“ <i>Emergency Planning and Community Right-to-Know Act.</i> ”/ Comunidad Derecho a Saber de la Ley de Planificación de Emergencia.





HETCOR	Heteronuclear Correlation ^1H - ^{13}C / Correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation ^1H - ^{13}C / Correlación Heteronuclear de enlace múltiple ^1H - ^{13}C
HPLC	High Performance Liquid Chromatography / Cromatografía líquida de alta eficacia.
HSBM	Molienda con bolas de alta velocidad
IR	Infrarrojo.
IUPAC	<i>“International Union of Pure and Applied Chemistry”</i> / Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento (en RMN).
M^+	Ión molecular.
<i>m/z</i>	Relación masa / carga.
<i>m</i>	Masa.
MADBB	Mecanismo ácido duro-base blanda
Me	Metilo.
MeOH	Metanol.
MO	Microondas.
MVARR	Mecanismo vía aniónica o radicales libres.
MX\$	Pesos mexicanos.
pb	Pico base.
pf	Punto de fusión.
QV	Química Verde.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece.
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protón.





rpm	Revoluciones por minuto.
S/C	Sin catalizador.
S/D	Sin disolvente.
TRI	“ <i>Toxics Release Inventory</i> ” / Inventario de Emisiones Tóxicas.
UV	Luz ultravioleta.
v	Velocidad.

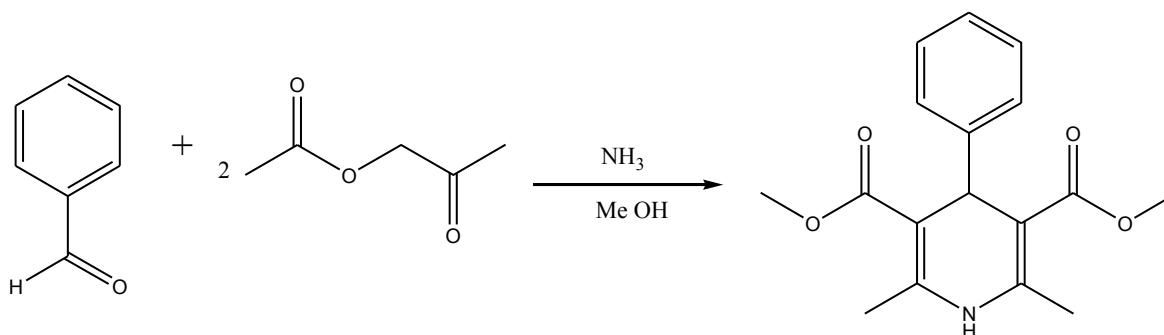




1. Introducción

Las 1,4-dihidropiridinas, llamadas también ésteres de Hantzsch, son compuestos heterocíclicos conocidos hace más de un siglo. Estos compuestos han demostrado un amplio ámbito de actividad biológica y presentan una capacidad reconocida como moduladores en la entrada de calcio, actuando así como medicamentos vitales para el tratamiento principalmente contra las enfermedades del corazón, como: hipertensión, arritmias cardíacas y angina de pecho. Además, las 1,4-dihidropiridinas muestran propiedades como antioxidantes, anti ateroscleróticos, broncodilatador, antitumorales, antidiabéticos y como neuroprotectores, así como para el tratamiento del Alzheimer.

La síntesis clásica de Hantzsch es muy sencilla y puede efectuarse a nivel industrial; ésta implica una reacción multicomponente, entre un aldehído aromático, con un β -cetoéster con estequiometría 1:2, amoníaco a reflujo en metanol como disolvente, Esquema 1.1. Sin embargo, esta metodología está asociada con algunas desventajas: largos tiempos de reacción, duras condiciones y bajos rendimientos del producto. No obstante, debido a su importancia medicinal, la búsqueda de nuevos derivados, así como nuevas condiciones de reacción y métodos beneficiosos para el ambiente se han buscado en los últimos años.



Esquema 1.1: Síntesis clásica de ésteres de Hantzsch.

En virtud de las presiones sociales y políticas, las últimas décadas han sido testigos de la aparición de nuevos conocimientos destinados a desarrollar una industria química más sostenible. Ante tal problemática político-ambiental, la *química verde* ha sido de las primeras en crear conciencia y modificar sus procesos, ya que existen muchas reacciones que involucran el empleo de reactivos peligrosos de los cuales muchos terminan contaminando ríos, suelos y principalmente el aire. Nacida como un enfoque especial de la química, en general, y especialmente de la química orgánica, la química verde se ocupa de diseñar procesos tanto a nivel industrial como en el laboratorio en los cuales disminuyan o desaparezca el uso de sustancias peligrosas para el ambiente, así como economizar tiempos y recursos.





En los últimos años se ha logrado un gran avance en el campo de *reacciones en ausencia de disolventes* en gran parte debido a una técnica que opera bajo los principios de la triboquímica, conocida como molienda con bolas de alta velocidad (*HSBM*) por sus siglas en inglés (High-Speed Ball Milling). Conforme a Kajdas, *la triboquímica es una rama de la química que se encarga del estudio de las reacciones químicas y fisicoquímicas producidas por la influencia de energía mecánica sobre una zona de contacto*. Esta técnica se utiliza en la pulverización de minerales, pero hoy en día se han creado equipos *HSBM* de menor tamaño para ser usados a menor escala, principalmente en el laboratorio, para realizar reacciones orgánicas. Los atractivos del empleo de la triboquímica se derivan de inducir cambios en un solo paso, mientras que puede prescindir o utilizar cantidades mínimas (de ser necesario) de un disolvente. Gracias a esta versatilidad, los procesos triboquímicos han generado una oleada de interés, destacando su importancia en la investigación básica y aplicada, y las vastas posibilidades de ésta emergente disciplina para contribuir a una *química sostenible*.

Así, en este trabajo de tesis la técnica *HSBM* fue utilizada como fuente de activación en la síntesis de una serie de 1,4-dihidropiridinas, a través de una reacción multicomponente, entre un aldehído aromático, acetoacetato de etilo/ metilo y acetato de amonio como fuente de nitrógeno. De forma complementaria se trabajó en *ausencia de disolvente*, mediante tres métodos.

Método A.- Esta metodología se dividió en 2 secciones; método **AI**, se emplearon dos esferas metálicas de acero inoxidable con 5 mm de diámetro resultando en rendimientos bajos (5-25%). Mientras que para el método **AII** se utilizaron 7 esferas metálicas de acero inoxidable con 3 mm de diámetro, obteniéndose las 1,4-DHP's con rendimientos moderados (20-50%). A su vez, empleado ambas secciones de la metodología A, se obtuvieron varias *bis*-DHP's, con buenos rendimientos (70-86%) con el método **AI** y excelentes para el método **AII** (90%).

Método B.- Con base en los resultados obtenidos en la metodología A (sección 2), se modificó la potencia de molienda mecánica, empleando una molienda a 400, 500 y 600 rpm en un molino planetario PM 100 con 6 esferas metálicas de 1 cm de diámetro, obteniéndose rendimientos buenos (30-90%) para las DHP's y excelentes (80-95%) para las *bis*-DHP's.

Método C.- Con base en los métodos A y B, se estandarizó una metodología (método C), para conocer los alcances logrados con este trabajo de tesis se sintetizaron 2 nuevas moléculas de DHP's con rendimientos buenos (90 %).

Finalmente, es conveniente resaltar que complementariamente se realizó para los resultados obtenidos en este trabajo un análisis con base en los principios de la química verde, resaltando la incidencia de los siguientes: 1 (prevención), 2 (economía atómica), 3 (usar o generar sustancias de nula o baja toxicidad), 5 (minimizar el uso de disolventes auxiliares),





6 (disminuir el consumo energético), 8 (evitar la preparación de derivados), 11 (analizar en tiempo real el proceso) y 12 (minimizar riesgos y accidentes).





2. Antecedentes.

En química orgánica, cuando una reacción se lleva a cabo con más de dos sustratos-reactivos ésta suele recibir el término de multicomponente.^[1] Este tipo de reacciones son altamente eficientes, porque permiten introducir un alto grado de diversidad de sustratos en una sola etapa de reacción, y de esta manera acceder a un producto de interés. Normalmente este tipo de reacciones implica de tres a cuatro componentes aunque se han descrito reacciones con siete o más. Ejemplos de este tipo de reacciones son la de Hantzsch,^[2] Biginelli,^[3] Ugi^[4] y Mannich^[5] entre muchas otras, siendo importante resaltar que las reacciones multicomponente son de gran importancia en la química medicinal.

2.1. Ésteres de Hantzsch.

Las 1,4- dihidropiridinas, llamadas también como ésteres de Hantzsch, son compuestos heterocíclicos conocidos hace más de un siglo.^[6] La estructura fundamental de la primer 1,4-dihidropiridina (DHP) fue obtenida por el químico orgánico alemán, Arthur Rudolf Hantzsch, en 1882, como mera curiosidad de laboratorio. Su importancia farmacológica y médica, desgraciadamente, permaneció desaparecida durante aproximadamente un siglo y nunca se preparó más que en cantidades pequeñas para uso de investigación en síntesis de heterociclos. Cuando se descubrió la propiedad vasodilatadora de la nifedipina y de otras 4-aril-1,4-dihidropiridinas, estas comenzaron a estudiarse de manera intensa, a tal grado que hoy en día ha sido sintetizado un gran número de DHP's.^[7]

2.1.2. Importancia biológica.

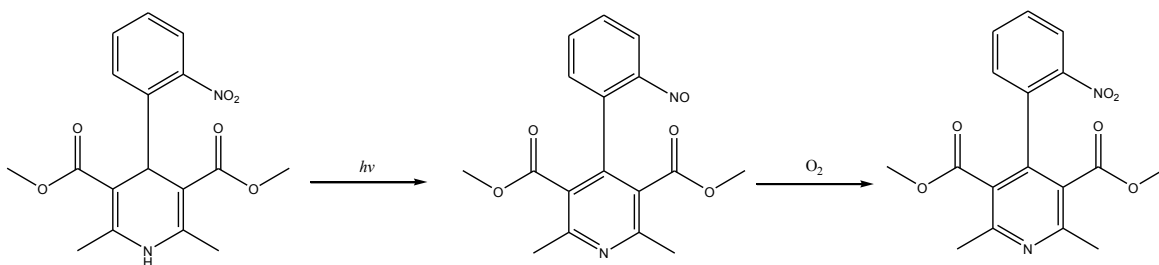
Estos compuestos han demostrado un amplio ámbito de actividad biológica y presentan una capacidad reconocida como los moduladores en la entrada de calcio más estudiados a partir de 1975, actuando así como medicamentos vitales para el tratamiento principalmente contra las enfermedades del corazón, como: hipertensión, arritmias cardiacas y angina de pecho ^[8]. Además, las 1,4-dihidropiridinas muestran otras propiedades tales como antioxidantes, antiaterosclerótico, broncodilatador, antitumorales, antidiabéticos y propiedades como neuroprotectores, y son medicamentos prometedores para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. También son conocidos como análogos de biomiméticos de la reducción del di nucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) “coenzima donadora de protones al sistema”, teniendo como estructura base en el núcleo una dihidropiridina oxidable (DHP) conectada a un sistema aromático a través de un carbono sp^3 .^[9]

Los mecanismos de oxidación y de reordenamiento fotoquímicos de las 1,4-dihidropiridinas ya han sido estudiados. Estos antihipertensivos, por ejemplo nifedipina,





son rápidamente metabolizados por mecanismos oxidativos para deshidro-derivados en el hígado humano^[10]. Sin embargo, estos compuestos son altamente sensibles a la foto-oxidación y sus productos foto degradados pueden poseer ninguna o poca actividad biológica.^[11-13] Descomponiéndose la Nifedipina con irradiación ultravioleta (UV) para dar el homólogo aromatzado 4-(2-nitrosfenil) piridina y en presencia de oxígeno, el grupo nitroso se re oxida resultando en el homólogo 4-(2-nitrofenil) piridina (Esquema 2.1).^[14-16] Vale la pena mencionar que el producto nitrado se encuentra relacionado con diferentes aplicaciones biológicas.



Esquema 2.1. Oxidación fotoquímica de las DHP (e.g. nifedipina).

Después de 20 años de investigación a partir de la nifedipina, se han sintetizado numerosos productos actualmente a la venta en el mercado, por ejemplo la amlopidina (3) con un nivel de acción lento y se utiliza para tratar la angina de pecho. Otras DHP's de interés vasodilatador son felodipina (1), isradipina (2), nicardipina (4) y nitrendipina (5). Figura 2.1. Estudios realizados sobre otro tipo de DHP's mostraron que tienen propiedad de inhibir la proteasa del VIH.^[17]



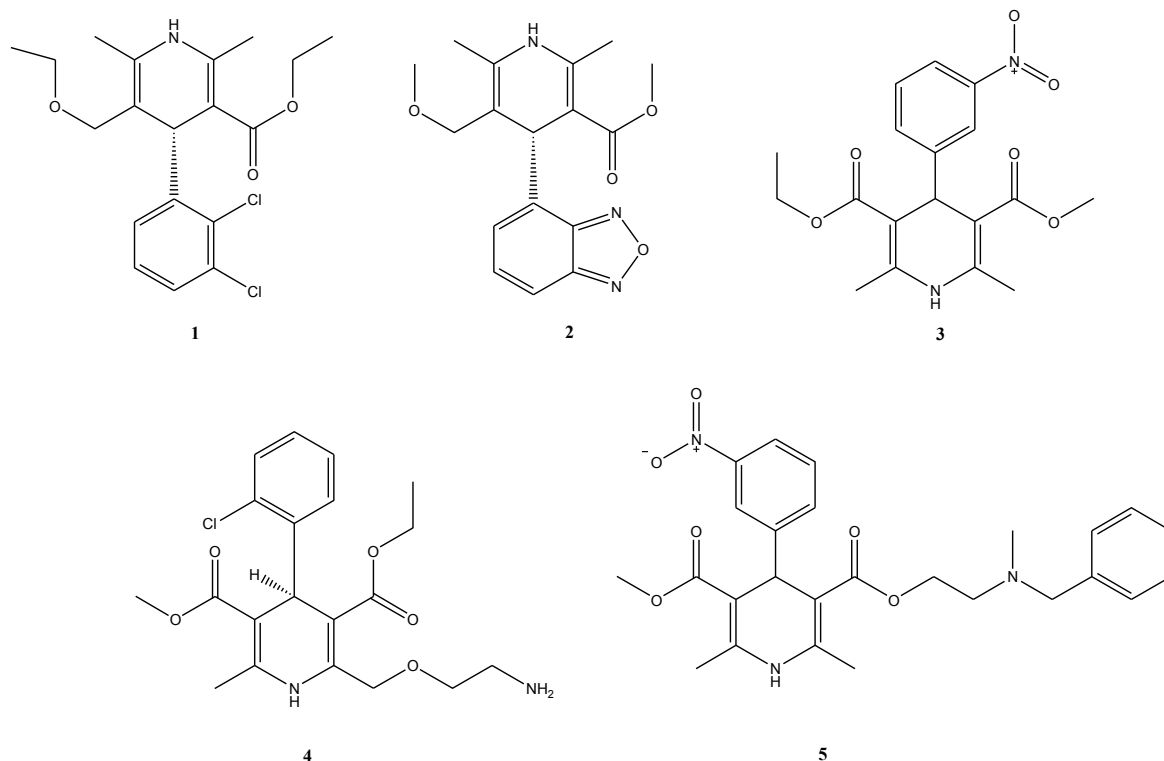


Figura 2.1. Diferentes DHP's de uso comercial.

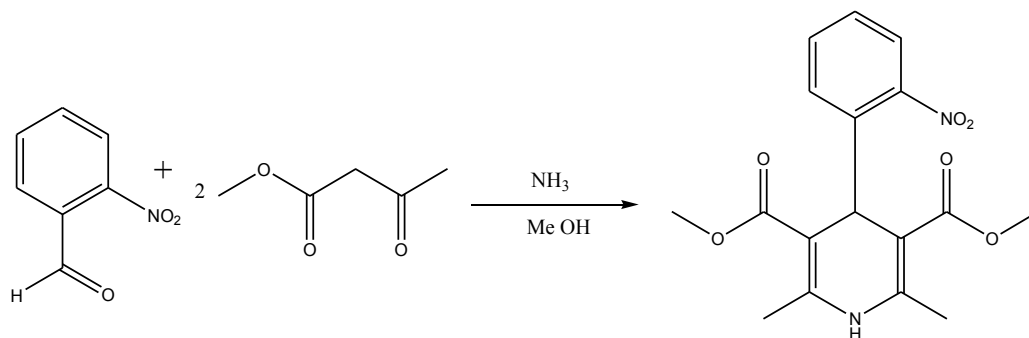
Conveniente es también mencionar a la nicardipina una DHP de segunda generación, la cual fue suministrada como medicamento clínico en Europa y Japón, con el nombre de Adalat. Sin embargo, su administración a pacientes se prohibió cuando se comprobó que a dosis iguales o mayores a 80 mg causaba la muerte de los pacientes.^[18]

2.1.3. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas.

La síntesis clásica de Hantzsch es muy sencilla y puede efectuarse a nivel industrial. Implica una reacción multicomponente, entre un aldehído aromático, con un β -cetoéster con estequiometría 1:2 y amoníaco a reflujo en etanol como disolvente, Esquema 2.2.^[19-23] Como reacción multicomponente, ésta se etiqueta como [H-4RMC].

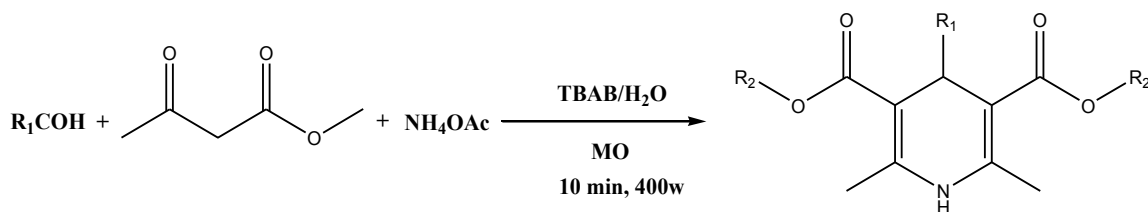
Vale la pena mencionar que esta metodología está asociada con algunas desventajas, tales como tiempos largos de reacción, condiciones duras y los rendimientos bajos del producto. Sin embargo, debido a su importancia medicinal, la búsqueda de nuevos derivados, la mejora en las condiciones de reacción y han sido métodos beneficiosos para el medio ambiente desarrollados.^[24-29]





Esquema 2.2. Síntesis clásica de nifedipina.

Se encuentra informada la producción de esta clase de estos compuestos por medio de fuentes alternas de activación, por ejemplo: el uso de la irradiación por microondas, reduce notablemente el tiempo de reacción. Por medio de la mencionada técnica y se tiene la ventaja de utilizar agua como disolvente, siendo esta un disolvente verde por excelencia.^[30]



Esquema 2.3. Síntesis de ésteres de Hantzsch activado por microondas.

Actualmente se continúa buscando métodos nuevos de síntesis amigables con el ambiente y de rendimientos altos en la formación de DHP's, Sin embargo, no ha sido motivo suficiente para la colaboración de los investigadores, a pesar de ello la química verde ha sido la ciencia que más ha contribuido sobre el tema.

2.2. Química verde

El crecimiento de la población humana de 6000 millones de personas como era de esperarse ha tenido serias repercusiones en el ambiente natural. El humano siempre va en la búsqueda de alimento y abrigo, como consecuencia de esto hemos privado a regiones de su flora y fauna originales. Otras actividades humanas como la agricultura y la manufactura moderna han generado muchas sustancias dañinas para el ambiente. Un ejemplo de esto es la





explotación de minas, en éstas se saca a la superficie una gran cantidad de minerales, y con la precipitación pluvial, producen escurrimientos muy ácidos que van envenenando las corrientes submarinas de agua, el aire y los ríos.

Ante tal problemática ambiental, la química verde ha sido de las primeras en crear conciencia y sugiere modificar los procesos, ya que existen muchas reacciones que involucran el empleo de reactivos peligrosos de los cuales muchos terminan contaminando ríos, suelos y principalmente el aire. Es verdad que la química hace la vida del ser humano más cómoda, porque *nada existiría sin la química*, dado que se encuentra en todos lados. La química orgánica es quien contribuye en mayor medida a esta vida de comodidades, porque abarca diferentes campos como: salud, higiene, textiles, plásticos, pinturas, etc. Sin embargo, los problemas ambientales que podemos observar no solo hoy en día sino en los últimos años, han hecho que el enfoque de la química, en especial, la química verde, tenga como propósito contribuir a la disminución en la medida de lo posible la generación de residuos peligrosos.

2.2.1 Nacimiento de la química verde.

En virtud de las presiones sociales y políticas, las últimas décadas han sido testigos de la aparición de nuevos conocimientos destinados a desarrollar una industria química más sostenible. En 1980, varios términos de conciencia ambiental, como: la química limpia, química ambiental, química verde (QV), la química benigna y la química sostenible, entraron en el área química, y aún hoy los científicos utilizan una variedad de términos para calificar las áreas de investigación en sostenibilidad química. Una multiplicidad de éstos, cuyos límites no están definidos con tal precisión, es un síntoma en la falta de claridad del campo y de las distintas visiones que subyacen a tal área emergente de investigación.^[31]

A pesar de que existen diversos términos y diversas visiones, un movimiento de la química verde salió y se materializó, fuertemente apoyado por una red de profesionales de la industria, el ámbito académico y político.

Eso también se refleja en el rápido crecimiento, desde 1998, del término "*química verde*" en publicaciones científicas y en el debate público (figura 2.2). Sus orígenes y desarrollo, hacen hincapié en un proceso de tres etapas de construcción. El primer período va de 1980 hasta finales de 1993 y se caracteriza por la necesidad de la adopción sobre la prevención de la contaminación, en lugar de una política de control, a nivel de EE.UU., establecida por la EPA (siglas en inglés de Environmental Protection Agency). Este nuevo enfoque se formalizó políticamente en la ley de prevención de la contaminación, de 1990, que describen el interés compartido del gobierno y la industria química de cooperar y abrir medios financieros a la EPA para el lanzamiento de nuevos programas destinados a





desarrollar diseños sintéticos alternativos. Es en este momento cuando surge la química verde (*Green Chemistry*, término en idioma inglés). A partir de este momento la EPA realizó programas para impulsar dicha iniciativa, otorgando reconocimientos a aquellas industrias que disminuyeran la cantidad de sus residuos.^[32] Se estima que se invierten 150,000 millones de dólares al año en Estados Unidos para cumplir con la legislación y disposición de sustancias químicas peligrosas. Gracias a esta invención las industrias han reducido el costo de producción, ya que evita desechar residuos tóxicos, el cual es menos costoso que tratarlos.^[33]

El segundo período (1993-1998), se caracteriza por un movimiento de institucionalización progresiva de la química verde. Un simposio fue organizado para permitir la creación de redes y cooperación no sólo entre la industria, academia y el gobierno, sino también entre las naciones como Japón e Italia. Durante estos años, la terminología comenzó a cambiar a favor del término química verde (en comparación con la química benigna por ejemplo). En 1998, el profesor Paul Anastas, quien también es representante de la EPA, y John Warner publicaron el primer manual sobre procesos en química verde,^[34] en el que se exponen los objetivos y visiones, como desafíos en esta ciencia emergente. En éste, los autores definen a la QV, como: “*el diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas*” y postulan los 12 principios de la QV. La EPA la define como “el uso de química para prevenir la contaminación” y la Sociedad Química Estadounidense (ACS por sus siglas en inglés) la define como “el diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas”. En los años siguientes se formó el Instituto de QV (fundada en 1997, una organización sin ánimo de lucro y dirigida a la incorporación y difusión de los principios establecidos por Anastas y Warner), la red (1998, GC, *Green Chemistry*), y la revista de química verde (1999, GCJ, del inglés: *Journal Green Chemistry*), una revista científica centrada explícitamente en la investigación en química verde (Figura 2.2).^[33]

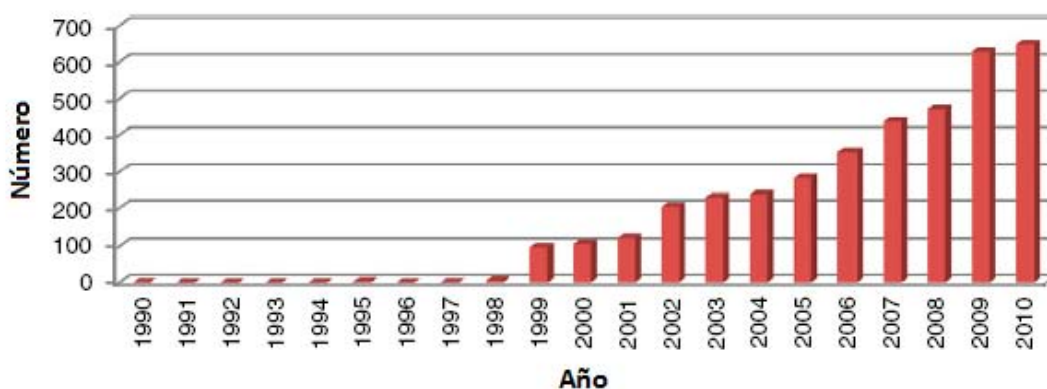


Figura 2.2. Evolución de las publicaciones en Química Verde a través de los años.





El tercer periodo (1999-2009), se caracteriza por una importante contribución de la revista *Green Chemistry (GCJ)*; así en el año 2009, el décimo de su publicación, el *GCJ* se clasificó # 15 entre 140 revistas de química de mayor factor de impacto. Las actividades en red, números especiales, conferencias y un apoyo político continuo eran todos los controladores para el crecimiento de la química verde en este periodo. También es importante tener en cuenta que, desde el principio, la EPA ha hecho especial énfasis en la promoción de la cooperación entre la ciencia académica y la industria en el diseño de una implementación de principios del pacto mundial. Lejos de limitarse en los EE.UU., las iniciativas de la química verde se han multiplicado en todo el mundo, especialmente en Japón, Europa, Australia, Canadá y China.^[35] Estas iniciativas se han tomado muchas formas (redes, centros de investigación especializados, planes de estudios, escuelas de verano) y la mayoría de las veces son parte de un marco normativo más amplio que apoya la investigación en sostenibilidad química. En Europa, por ejemplo, la entrada en vigor el 01 de junio del 2007, de la Regulación Comunitaria Europea sobre los productos químicos y su uso seguro (EC1907/2006) también llamado ALCANCE, contribuye a un movimiento más amplio a favor de una química más sostenible y parece traducir en ley algunos de los principales objetivos de la química verde.^[36]

2.2.2. Química verde en México.

México no ha sido un país que continúe de brazos cruzados y deje pasar desapercibidos los problemas ambientales que nos aquejan en la actualidad; también ha hecho conciencia, comenzando a buscar nuevos métodos de síntesis y mejorando los ya existentes. Sin embargo, aún hay mucho trabajo por hacer en ámbito nacional, ya que, pocas son las instituciones así como investigadores que incursionan y cooperan en construir una química más sostenible. No obstante, a pesar de ser pocos lo que apoyan este movimiento, se ha logrado un gran avance en la difusión de la química verde dentro del país.

2.2.2.1. Universidad Iberoamericana, Ciudad de México.

Fue la primera institución en difundir la química verde a nivel nacional, por lo que se considera como una de las pioneras en esta importante área de trabajo de la química. Fundando en 1990 el Centro Mexicano de Química Verde y Microescala (Figura 2.3), constituido por profesores del departamento de Ingeniería y Ciencias Químicas, dedicados a promover en México y otros países el uso de técnicas de laboratorio a microescala.





Figura 2.3: Centro Mexicano de Química Verde y Microescala.

Este centro ha organizado los siguientes eventos: el Congreso de Química Verde y Sostenible en mayo y junio del 2007; el Primer Congreso Nacional de Química Sostenible realizado en abril del 2008 en colaboración con la Universidad Autónoma de Yucatán; y el Congreso Latinoamericano de Química Verde realizado en julio del 2008. El foro Avances en Bioenergía en la ciudad de México durante el mes de junio del 2008; en julio del mismo año, el Taller Latinoamericano de Química Verde; en julio del 2009; el Taller de Química Verde para el Nivel Medio Superior; y en julio del 2010 el Simposio Internacional de Química Verde.

2.2.2.2. Universidad Autónoma de Nuevo León.

Esta institución cuenta desde el año 2012 con la Maestría en Ciencias con Orientación en Microbiología Aplicada y el Doctorado en Ciencias con Orientación en Química de los Materiales; ambas especialidades registradas en el Padrón Nacional de Posgrado de Calidad del CONACYT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología). En ambos programas se imparten asignaturas como las siguientes: La Química Verde en la síntesis de nanoestructuras, Química analítica ambiental y química de los materiales y procesos sostenibles.

Esta institución organizó el Congreso Internacional de Química e Ingeniería Verde que se llevó a cabo en octubre del 2012. Figura 2.4.



Figura 2.4. Congreso Internacional de Química e Ingeniería Verde organizado por la UANL.





2.2.2.3. Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Saltillo.

Cuenta con la Maestría en Ciencia y Tecnología Química, reconocida por el Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC). Este programa tiene como objetivo principal la formación de recursos humanos altamente capacitados, preparados para plantear soluciones a los problemas científico-tecnológicos de las actividades industriales y contribuir en la generación del conocimiento en el área de la química y preparar a los estudiantes en un conjunto de estrategias útiles para satisfacer las demandas de la industria, que generen productos de calidad y alto valor agregado. Entre sus objetivos generales resalta la formación de recursos humanos altamente capacitados para que contribuyan, con su capacidad creativa, a la satisfacción de las necesidades prioritarias de la sociedad nacional e internacional, además de desarrollar investigación original. Sus egresados deben ser capaces de generar nuevos conocimientos científicos que impacten el entorno nacional e internacional en el campo de las ciencias químicas.

2.2.2.4. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

En consecuencia con el importante desarrollo de la Química Verde ha habido numerosas publicaciones de libros en idioma Inglés, tanto experimentales como teóricos, pero únicamente dos en idioma español, con carácter experimental, escritos por el grupo de trabajo de Química Verde de la *Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México*.

El primero de ellos, “Prácticas de Laboratorio de Química Orgánica Verde”^[37] fue publicado en el año 2009 por el Comité Editorial del Instituto Tecnológico de Costa Rica. Su objetivo es mejorar la enseñanza de la química orgánica así como apoyar la difusión del “Protocolo de trabajo de la Química Verde”. Sin embargo, teniendo plena conciencia de que nueva esta filosofía de trabajo de la química es igualmente importante para todas las ramas de esta ciencia, se amplió el grupo de trabajo original a prácticamente todo el ámbito químico y como consecuencia a principios del año 2011 se publicó un segundo libro, de carácter experimental, intitulado “Química Verde Experimental”.^[38]

Esta segunda publicación mostró la necesidad de justificar los fundamentos teóricos de las experiencias presentadas y demostró que los Principios de la Química Verde pueden y deben ser enseñados en todas las áreas de la química.

A pesar del corto tiempo que tiene de formado, este grupo se encuentra prácticamente consolidado (2006-2013) y sus logros son considerables. Algunos de ellos se presentan a continuación de forma resumida y de manera aleatoria: en el año 2011 se llevó a cabo el Primer Curso Latinoamericano de Química Verde realizado y organizado por el Instituto Tecnológico de Costa Rica; en el mismo año este mismo curso se impartió en dos ocasiones





en México, bajo los títulos de Primer y Segundo Curso Teórico-Práctico Mexicano de Química Verde; resalta la impartición a la fecha de otros 9 cursos en diferentes universidades mexicanas y latinoamericanas (Chile, Costa Rica, Guatemala, Ecuador y El Salvador); se impartieron también un total de 18 talleres y 6 simposios; es también notoria la presentación de ponencias en más de 21 conferencias en instituciones nacionales y latinoamericanas. En el ámbito de la divulgación de la investigación del área de la QV los colaboradores de este grupo han publicado a la fecha y desde el año 2006, aproximadamente un total de 36 trabajos en revistas indizadas, incluyendo “Green Chemistry”; todo lo anterior sin olvidar el número por demás considerable de trabajos en diversos congresos, entre otras múltiples actividades.

2.2.3. Principios de la química verde

Para cumplir con el diseño de productos y procesos amigables con el ambiente, la química verde postula 12 principios^[39] para guiar a todo aquel interesado en prevenir la contaminación, dichos postulados son:

- 1. Prevención.** Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.
- 2. Economía atómica.** Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
- 3. Uso de metodologías que generen productos menos peligrosos.** 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.
- 4. Generar productos eficaces pero no tóxicos.** Los productos químicos deberán ser diseñados de tal manera para satisfacer su función y mantener la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
- 5. Evitar o reducir el uso de sustancias auxiliares.** Se impedirá, 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 inocuo posible.
- 6. Incrementar la eficiencia en el consumo de la energía.** Todas las necesidades energéticas requeridas en los procesos químicos deberán establecer el impacto ambiental y económico que representan. Se deberá minimizar el empleo de la energía y si es posible,





todas las reacciones químicas deberán llevarse a cabo a temperatura y presión ambiente.

7. Utilización de materias primas renovables. La materia prima ha de ser preferiblemente, renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable en lugar de agotable.

8. Evitar la formación innecesaria de derivados. Se debe minimizar y en lo posible evitar la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección / desprotección, modificando temporal de procesos físicos / químicos), para no generar residuos.

9. Emplear catalizadores. Se deben emplear de preferencia catalizadores (tan selectivos como sea posible) en lugar de reactivos estequiométricos, para minimizar la generación de residuos, ya que los primeros pueden ser utilizados en pequeñas cantidades y pueden ser reutilizables.

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 la monitorización en tiempo real. Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

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.

No siempre será posible cumplir con los 12 postulados en la mayor parte de las aplicaciones industriales en el mundo, pero proveen un objetivo para aquellos químicos interesados en ayudar a la preservación del planeta cuidando más de cerca las implicaciones ambientales de su trabajo. A pesar de tener cerca de 14 años de haberse puesta en marcha en los EE.UU., la química verde ha comenzado a dar resultados notables, donde existen reacciones que han dejado de utilizar disolventes tóxicos o menores cantidades.

Los métodos que han crecido actualmente incorporando algunos principios de la química verde, son el empleo de fuentes alternas de activación,^[40] tales como la irradiación infrarroja, microondas, ultrasonido, acoplando las metodologías a la ausencia de disolventes y el empleo de catalizadores de origen natural, Figura 2.5.



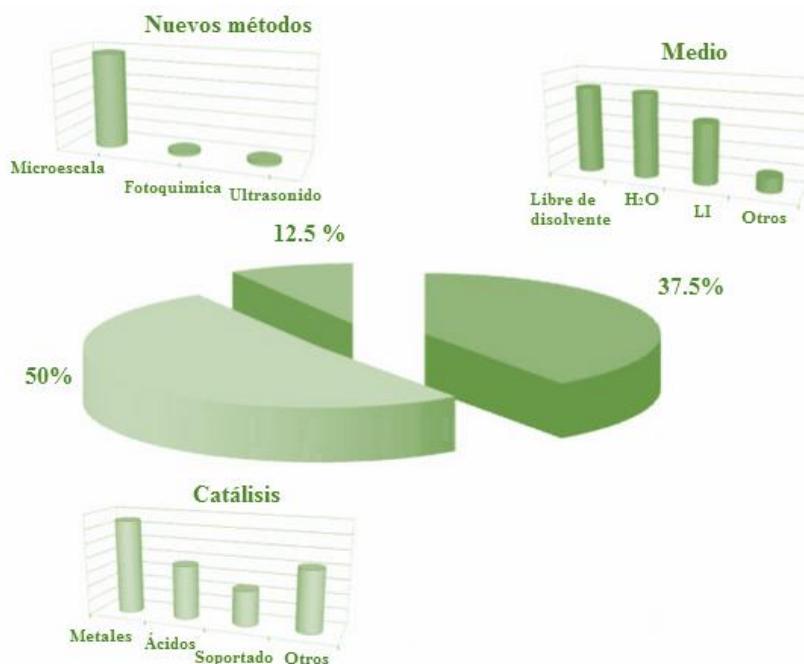


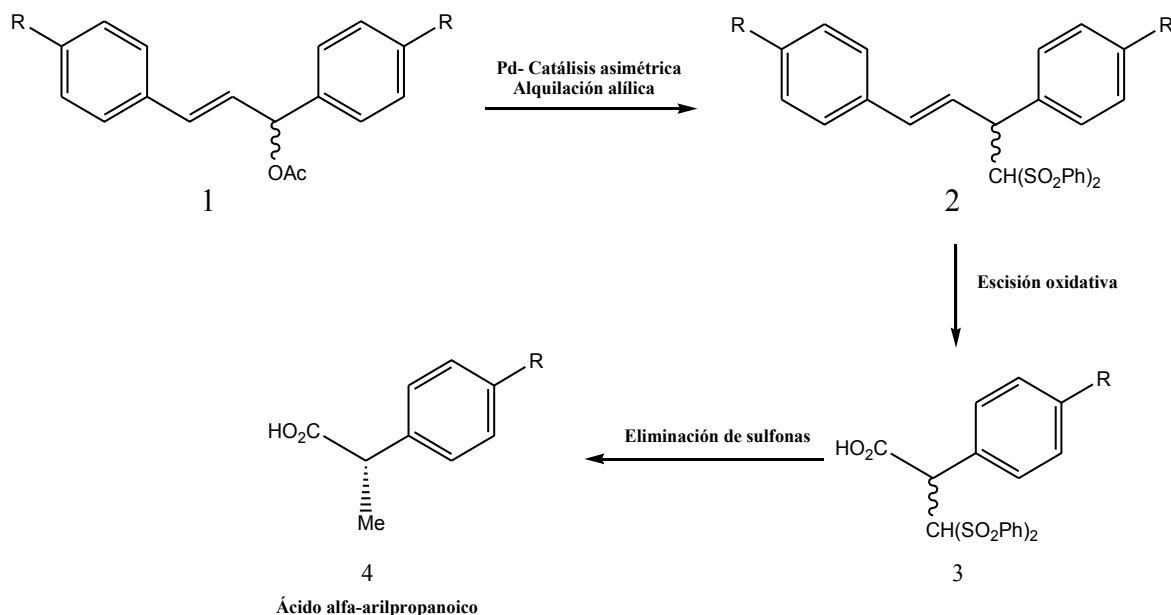
Figura 2.5. Incorporación de la química verde a los procesos convencionales.

2.2.4. Nuevas condiciones de reacción en química verde para reacciones en química orgánica.

En el *Journal Green Chemistry* se pueden encontrar novedosos métodos químicos para realizar principalmente reacciones orgánicas, que posiblemente parecerían increíbles. Algunas de éstas contaminan lo menos posible, sólo por mencionar algunas, se muestran a continuación algunas de ellas. Un ejemplo de química verde es la producción de ibuprofeno.

Se ha reportado la síntesis de ibuprofeno bajo los principios de la química verde con ayuda de catalizadores, donde se emplea Pd como catalizador^[41] (Esquema 2.4).

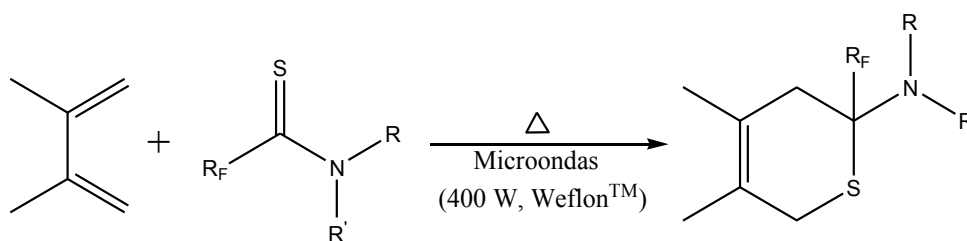




Esquema 2.4. Síntesis del ibuprofeno.

2.2.4.1. Reacciones de cicloadición por microondas

Las reacciones de cicloadición fueron de las primeras que se estudiaron utilizando la irradiación de microondas; éstas regularmente requieren altas temperaturas o tiempos de reacción muy largos. Sin embargo con irradiación de microondas los tiempos de reacción suelen ser bajos y las temperaturas de igual forma relativamente bajas; Esquema 2.5.^[42]



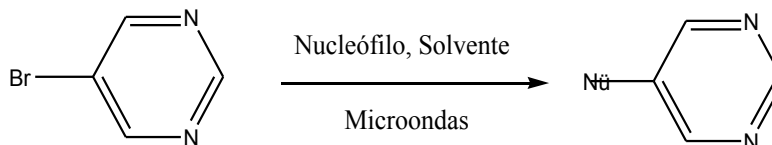
Esquema 2.5. Cicloadición de Diels-Alder.





2.2.4.2. Reacciones de sustitución nucleofílica aromática

Las reacciones de sustitución nucleofílica aromática, en donde los sustituyentes son grupos dadores de electrones son difíciles de realizar, necesitan altas temperaturas y largos tiempos de reacción para que puedan efectuarse. Sin embargo en la revista *Tetrahedron* se han publicado ejemplos de S_NAr utilizando microondas como medio de activación, reduciendo de esta manera la temperatura y tiempo de la reacción (Esquema 2.6).^[43]



Esquema 2.6. Reacción S_NAr activada por microondas.

2.3. Mecanoquímica.

La Mecanoquímica se ocupa de las transformaciones químicas inducida por medios mecánicos, tales como: compresión o fricción. Reacciones químicas accidentales acompañan muchas formas de acción mecánica, como la molienda, deslizamiento, o la deformación, mientras que la aplicación deliberada de energía mecánica, típicamente por medio de molienda con bolas de alta energía, proporciona un método para preparar nuevos materiales útiles y mejorar la eficiencia de los procesos.^[44]

La IUPAC establece que una reacción mecanoquímica: *es una transformación química inducida por la absorción directa de energía mecánica que puede provenir de un proceso de maceración, molienda, agitación o fricción*. Sin embargo, macerar, moler o agitar una muestra no implica un proceso mecanoquímico, ya que de la definición anterior es evidente que se requiere de la ruptura de enlaces químicos para formar nuevos, como consecuencia de la activación mecanoquímica.^[45]

La mecanoquímica es promovida principalmente por cualquier molienda a mano o mecánica. Para diferenciar estas dos técnicas, se recomienda encarecidamente que la molienda, moler a mano, se refiera como “*manual*”, y sea reservada para los procesos de bajo consumo de energía, por ejemplo en la disminución de tamaño y homogeneización, como el proceso en un mortero y similares, mientras que la molienda “*mecánica*”, debe referirse únicamente para procesos de alto consumo de energía, en un molino mezclador / agitador o un molino planetario a una frecuencia de 50-60 Hz,^[46] la molienda mecánica se realiza siempre con la ayuda de una (s) bola (s) de fresado, por lo que menudo se llama *la molienda con bolas*.^[47,48]





La molienda mecánica proporciona mucha mayor energía, es más fiable y sofisticada que la molienda a mano, debido a que en éste último; pueden variar las condiciones experimentales que dependen de la molienda: fuerza y velocidad. Entre las variables técnicas en la molienda mecánica encontramos: frecuencia de fresado, tiempo de molienda, el tamaño y número de bolas de molienda, y el material de las bolas de molienda, los dos primeros han demostrado ser los más importantes parámetros. La operación de dispositivos y mecanismos de trabajo para molinos mezcladores y molinos planetarios son diferentes y podrían afectar a la eficiencia de la reacción química.^[49]

2.3.1. Historia de la mecanoquímica

Histórica o arqueológicamente no hay información sobre cómo y cuándo se iniciaron las primeras reacciones mecanoquímicas. Sólo se puede inferir acerca del hecho que el uso de molienda puede considerarse como la primera tecnología de la ingeniería y su instrumento tradicional, *el mortero*, el cual ya se utilizaba en el edad de piedra, acompañado por roces, tuvo que resultar en transformaciones por cambios químicos (no deseados). Hacer fuego por fricción o el hierro golpeado con un pedernal son procesos comunes que incluyen pasos mecanoquímicos. Los efectos químicos de acción mecánica son diferentes de los efectos del calor, y darse cuenta, explicar y utilizar este hecho es un importante hilo de la historia de la mecanoquímica. Thophrastus de Ephesus (371-286 A.C.), alumno de Aristóteles y sucesor en el timón del Liceo, escribió un breve folleto titulado “*En piedras*” que data del siglo IV a.C. donde se describe la maceración de cinabarita en vinagre sobre un mortero de bronce. De acuerdo con lo relatado en el texto, el proceso condujo a la aparición de un metal líquido (mercurio).^[50, 51] (Esquema 2.7).



Esquema 2.7. Primera reacción mecanoquímica documentada.





Aunque este proceso es claramente mecanoquímica según la clasificación moderna, su inclusión en el libro de Thophrastus no sugiere que los antiguos griegos practicaban con conocimiento mecanoquímico. Sin embargo, en él se demuestra la aplicación del mortero, y por consiguiente la posibilidad de iniciar las reacciones químicas mediante la molienda.

Nada explícito se sabe sobre el uso de mecanoquímica para los próximos 2000 años. Pero hay una razón para afirmar que la práctica de mecanoquímica ha estado con nosotros durante todo este tiempo. Sabemos que la molienda utilizada para preparar los alimentos y que más tarde se extendió a tratar otros tipos de materiales, tales como: minerales, pinturas, y medicamentos, fueron acompañadas de cambios químicos.

Como era imposible distinguir la reducción de tamaño puramente físico de los cambios químicos, no hay manera de saber cuándo fue reconocida la eficacia química de la molienda. Sin embargo, dado el uso frecuente del mortero, la observación y la inducción deliberada de cambios mecanoquímicos estaban obligadas a pasar con el tiempo.

En 1820, Faraday describió la reducción de cloruro de plata por trituración con zinc, estaño e hierro, en un mortero de cobre. Llamo a esto una manera en “*seco*” de inducir reacciones. Esto sugiere que la inducción de una reacción química tras la molienda era un procedimiento familiar para él y también era conocido para otros. Su elección de palabras apoya la opinión de que el conocimiento sobre las reacciones mecanoquímicas existió, incluso aunque se encuentra poca constancia de ella en la literatura.^[52,53]

La primera aplicación documentada de una reacción química inducida por estímulo mecánico en sistemas orgánicos es probablemente la obra de Ling y Baker en 1893.^[53] Ellos prepararon derivados de halógenados con la quinhidrona por varios métodos, incluyendo trituración de mezclas secas y trituración en la presencia de petróleo como disolvente.

Actualmente aún se reportan reacciones realizadas en morteros tradicionales hechos de ágata, porcelana o vidrio. Sin embargo estos métodos no dan resultados satisfactorios y suelen ser poco seguros.

2.3.2. Triboquímica.

Dentro del campo de la mecanoquímica se encuentran las reacciones *triboquímicas*, las cuales tienen lugar cuando compuestos químicos sufren cambios químicos y físicos mediante acción mecánica (por ejemplo molienda mecánica) sobre la superficie de sólidos (por ejemplo esferas metálicas) promoviendo reacciones químicas y produciendo compuestos sobre la superficie que pueden ser diferentes de aquellos observados en condiciones estáticas. Estas reacciones químicas son caracterizadas por su cinética química relativa, por su rapidez y también el mecanismo por el cual la reacción química ocurre entre





los sustratos. Conforme a Kajdas,^[54] *la triboquímica es una rama de la química que se encarga del estudio de las reacciones químicas y fisicoquímicas producidas por la influencia de energía mecánica sobre una zona de contacto*. Las reacciones triboquímicas son distintas de aquellas por termoquímica. Para que estas reacciones se consideren procesos triboquímicos, se puede notar de la definición descrita anteriormente que el cambio químico iniciado entre los sustratos por acción mecánica, debe darse en contacto directo sobre la zona relacionada al deslizamiento o fricción de ambos elementos sólidos acoplados y con un nivel de energía de 1 – 4 Ev.^[55]

En la segunda mitad de 1940, Bowden^[56] observó la presencia de temperatura en el punto de contacto entre superficies, interpretando de esta forma las reacciones triboquímicas en términos de temperatura superficial,^[57] junto con algunas acciones catalíticas de temperatura en la superficie. Sin embargo, muchas de éstas podrían no siempre explicarse con estos mecanismos de reacciones estáticas tradicionales de reacciones térmicas y catalíticas. Esto es porque varios procesos dinámicos tribofísicos se producen en las proximidades del punto de contacto para causar las reacciones triboquímicas.

La factibilidad que reacciones químicas sobre la superficie de sólidos pueda ser iniciada por deformación mecánica de contactos tribológicos, ha sido considerado por más de 100 años.^[58] La triboemisión de electrones es un caso particular del fenómeno general de emisión exoelectrón, que es observado cuando una superficie de material es sometido a deformación plástica, abrasión, fricción, rotura de fatiga o fase de transformación y cuyo origen no es todavía claro, pero es bien conocida su existencia desde 1950.^[59] Sin embargo, se cree la hipótesis de que electrones de baja energía triboemitidos desde las superficies desgastadas por la fricción desempeñan un papel importante en reacciones triboquímicas.^[60-64]

Para entender mejor la complejidad de la triboquímica, es bueno empezar por explicar que existen diversos tipos de fenómenos triboquímicos los cuales ocurren efectivamente durante la fricción, dependiendo de la posición de los sustratos en el proceso; tentativamente se clasifican como: (a) las reacciones que tienen lugar en el interior de la zona de contacto (b) en las proximidades de contacto, la parte principal, que es la brecha del contacto; (c) fuera de la zona de contacto, que incluye superficies desgastadas lejos de las proximidades del contacto, tal como lo muestra la Figura 2.8. Dependiendo de la posición y los tribosistemas ocurren las reacciones químicas basado en el modelo de fenómenos triboelectromagnético propuesto por Nakayama.^[65]



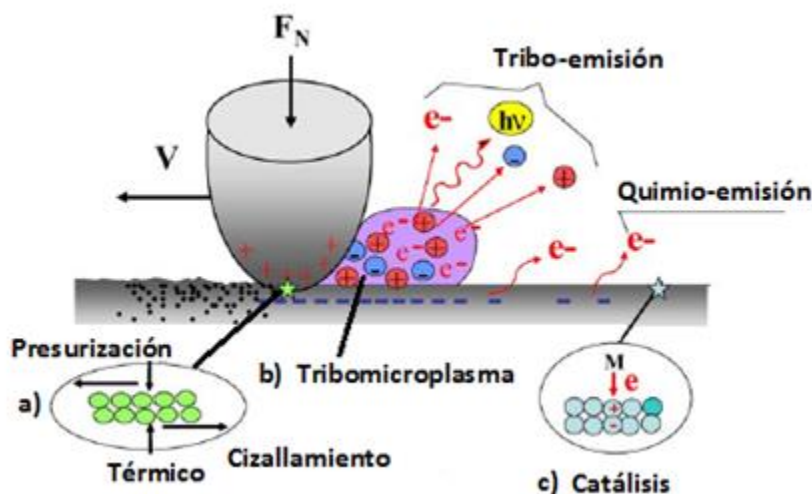


Figura 2.8. Reacciones triboquímicas en las diferentes zonas de contacto.

Cada una de las tres regiones para generar reacciones, tienen un papel significativo que depende del tribosistema, condiciones de fricción y el tiempo. Dos o las tres regiones que producen reacciones, pueden operar simultáneamente o consecuentemente para causar reacciones químicas.

2.3.2.1. En el punto de contacto

En la molienda de dos sustancias se generan transformaciones complejas ya que la energía mecánica rompe el orden de la estructura cristalina, produce roturas y nuevas superficies. Dentro de la zona de contacto, las moléculas de los sólidos en superficie se calientan por la temperatura “flash”, generada por el efecto combinado de las fuerzas mecánicas externas del choque, rozamiento o fricción, combinadas con reacciones ácido-base.^[66]

Cuando la rapidez de fricción es baja (un rango de un mm/s) y el tiempo de activación (o latencia) del material que incide en el contacto es por lo tanto poco (ms), el volumen de materia que es en realidad activado es un intervalo de pico gramos. Estas son condiciones muy drásticas para la materia dentro del contacto y sin duda no hay condiciones de equilibrio. En algunos casos, los productos finales son nanocristales o incluso compuestos amorfos.

La presencia de temperatura “flash” en el punto de contacto puede ser de alguna manera justificado por Gilman, enfatizando en su declaración que los efectos mecanoquímicos tienen a menudo estados atribuidos a la energía de deformación ayudados por energía térmica.^[67] Cuando los enlaces covalentes son doblados/rotos, la energía de sus orbitales





moleculares ocupados son elevados, mientras las energías de sus orbitales moleculares desocupados son bajos. Así, la distancia entre niveles, que determina una estabilidad de enlaces, es decreciente.^[68] Considerando ahora que la tensión se convierte lo suficientemente para disminuir la diferencia, la unión de electrones puede moverse con libertad, así que una transformación, o reacción, puede proceder alternadamente.^[67]

2.3.2.2. En la zona justo fuera del área de contacto.

En los puntos de colisión de las superficies, en la zona justo a las afueras del punto de contacto, los sustratos se deforman e incluso funden, formando puntos calientes donde las partículas pueden alcanzar una muy elevada energía térmica, gracias a la temperatura “flash” obtenida en el punto de contacto que lleva a la ruptura de los enlaces, son generados campos eléctricos de gran intensidad, debido al potencial de la tribocarga, especial en cada material dieléctrico, para generar triboplasma, que estuvo recientemente descubierta en las extremidades del contacto sólido, emitiendo electrones, iones y fotones.^[69,70]

Estos procesos ocurren en un período de 10^{-7} s en el cual no se alcanza el equilibrio térmico. A este período, se le llama *fase de tribomicroplasma*, y es seguido por el período de *post tribomicroplasma* que dura 10^{-6} s o más, durante el cual los procesos de relajación disipan la energía del sistema según una distribución de Maxwell – Boltzmann.

El período de *post tribomicroplasma* es el responsable de que ocurran muchas de las reacciones observadas,^[71] ya que en él se genera la triboemisión y por lo tanto, se debe considerar junto con tribomicroplasma, recientemente descubierta por Nakayama y Nevshupa,^[72-74] ya que se compone sobre todo de los fotones UV. De acuerdo con el documento más reciente de Nevshupa^[73] y Nakayama^[75] Figura 2.8.

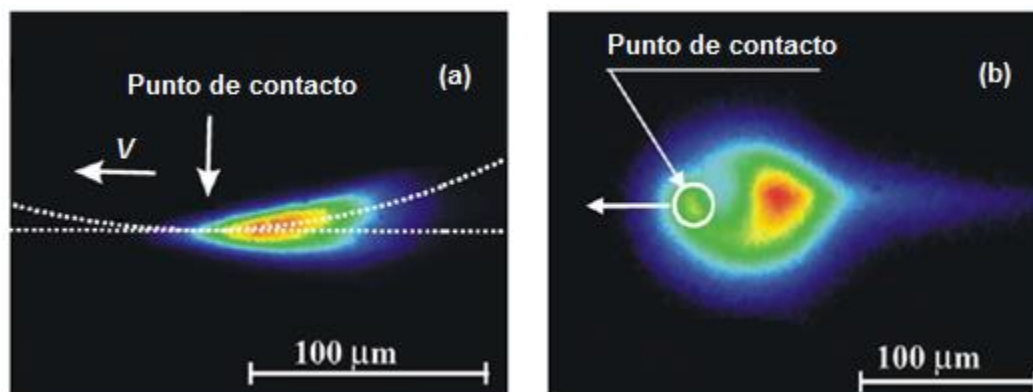


Figura 2.8. Formación del microtriboplasma (color rojo) después del contacto en sólidos (diamantes).^[76-79]





Por estos intensos campos eléctricos, la descarga en las moléculas de los sustratos tiende a formar triboplasma. En el triboplasma, enormes cantidades de electrones e iones positivos son generados a través del proceso de avalancha de electrones, debido a la colisión de alta energía entre los electrones acelerados en los campos eléctricos del tribocarga. Los electrones, iones y fotones producidos en el microplasma, son observados como partículas de triboemisión.^[80] El triboplasma induce descomposición de las moléculas del sustrato. Estos tipos de reacciones con triboplasma son naturalmente intensos en los materiales con alta resistividad eléctrica tal como cerámico y polímeros. El plasma es bien conocido a ser un estado de alta energía de la mezcla de electrones, iones positivos y negativos, y radicales emitidos como fotones. Así, estas partículas de alta energía e inestables son ciertamente el origen de las reacciones triboquímicas.

Por naturaleza física, los fenómenos de triboemisión son clasificados en dos clases: 1) emisión de partículas y 2) emisión de energía (Figura 2.9). La emisión de partículas incluye partículas neutras (átomos, moléculas, radicales y racimos) y partículas cargadas (electrones, iones negativos y positivos). Tres emisiones principales de energía que abarcan: energía electromagnética, energía mecánica y calor. Energía mecánica incluye mecánica de oscilación para diferentes intervalos de oscilación, por ejemplo: vibración, ruido, emisiones ultrasónicas, emisiones acústicas, etc. Energía electromagnética puede ser clasificada como estática y dinámica. Emisiones estáticas incluye campos eléctricos y magnéticos, mientras que las emisiones dinámicas incluyen electromagnetismo, ondas de distintas longitudes de onda, por ejemplo, ondas de radio, IR, visible, luz UV y rayos X.^[81,82]

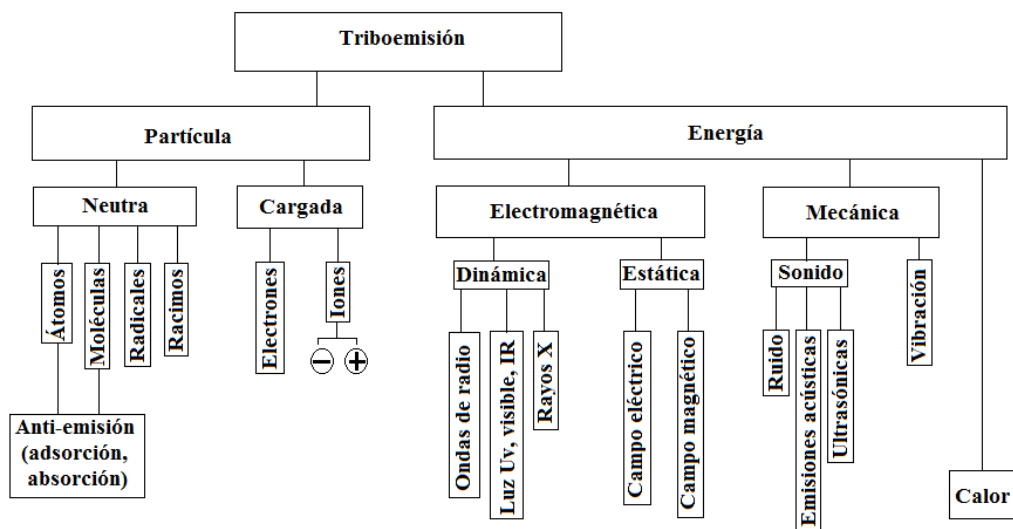


Figura 2.9. Partículas emitidas en la triboemisión.





2.3.2.3. Temperatura “flash”.

Al igual que los electrones de baja y alta energía, la temperatura “flash” puede iniciar las reacciones triboquímicas, la temperatura “flash” ha sido conectada con los procesos de emisión termodinámica. Teniendo en mente que la duración de la temperatura “flash” es muy corta y se sostiene en la estima que; tanto la química desencadenada mecánicamente (mecanoquímica) y el desencadenamiento químico térmico causadas por el efecto de la temperatura “flash”, pueden iniciar reacciones químicas por calentamiento. La temperatura máxima de fricción, puede también ser expresada en forma de una emisión termoiónica. En consecuencia, la emisión termoiónica asume ser puente para formar “manchas de calor” con la fricción de superficie, manchas activadas por triboemisión de electrones. Por lo tanto, la temperatura “flash” podría también ser expresada en energía electrónica.^[83]

Considerando el a) proceso de triboemisión, b) fenómeno de temperatura “flash”, y generación de triboplasma en una zona alrededor del área de contacto; desde el punto de vista de la triboquímica, la temperatura flash debido a la interacción de fotones UV con partículas cargadas negativamente produce electrones térmicos, dando lugar a una generación adicional de electrones de baja energía que, con la triboemisión son responsables de desencadenar reacciones triboquímicas. La Figura 2.10, presenta un mecanismo molecular de triboquímica que esquematiza una demostración posible de la conversión de un punto excitado térmicamente, generando electrones de baja energía, *vide supra*.

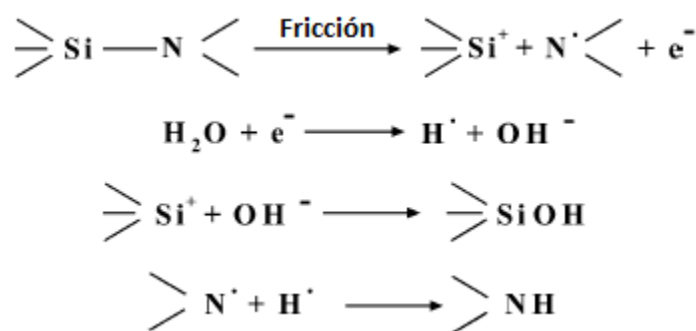


Figura 2.10. Formación de electrones en las cercanías al punto de contacto.

Los procesos de iniciación de reacción debidos a la triboemisión de electrones de baja y alta energía combinado con temperatura flash, comprende las siguientes etapas.^[84-86]

- 1) La emisión de electrones de baja energía y creación de manchas cargadas positivamente, se generan sobre la parte superior de las asperezas.





- 2) Acción de los electrones emitidos con las molécula de sustrato causan la formación de iones y radicales sobre las superficies desgastadas por la fricción, mediante un mecanismo vía aniónica o radicales libres (MVARR). Figura 2.11.
- 3) Reacción de iones negativos con sustratos en superficies metálicas y otras reacciones, tal como reacciones con radicales libres, a través de un mecanismo ácido duro-base blanda (MADBB). Figura 2.10.
- 4) Formación de productos sobre la superficie metálica.

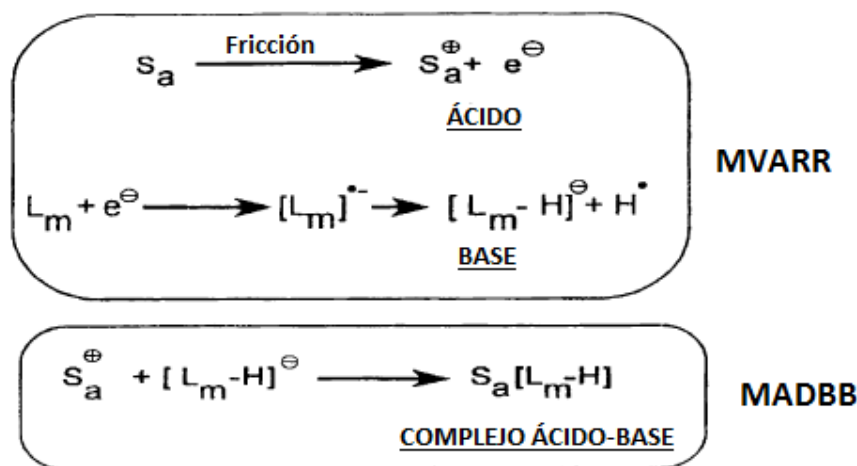


Figura 2.11. Mecanismo de acción en las cercanías del punto de contacto.

2.3.2.4. En las afueras del punto de contacto.

Como las reacciones triboquímicas son reacciones que ocurren durante el movimiento de acoplamiento de dos superficies, las reacciones en las lejanías del área de contacto no son en sí reacciones triboquímicas, ya que ningún proceso físico-dinámico ocurre.^[87] Sin embargo, pueden ocurrir reacciones incluso después de haberse detenido el proceso de fricción. De modo que las reacciones catalíticas ácido-base son las principales en las afueras del punto de contacto. Una de las reacciones directas son las de quimisorción de moléculas polares. Las reacciones directas ocurren en superficies recién desgastadas, emitiendo electrones de muy baja energía (entre 1-2 eV), a través de procesos de quimiemisión.^[88] Estos electrones de muy baja energía pueden causar reacciones químicas por atracción sobre las moléculas.^[89] Sin embargo, el número de electrones es demasiado pequeño para causar reacciones químicas substanciales. Las reacciones de ácido-base proceden a través de la polarización de la densidad electrónica sobre un átomo de las moléculas orgánicas absorbidas debido a la atracción de los átomos con una alta afinidad de electrones tal como el oxígeno de los óxidos.^[90]





Las reacciones catalíticas en superficie involucran transferencia de carga, una transferencia de electrón y/o una transferencia de protones. Estos procesos son a menudo como reacciones modificadas ácido-base.^[91] La capacidad de transferencia de electrón de un catalizador es expresado conforme a la definición de Lewis. Un sitio de la superficie con pares libres de electrones que pueden ser transferidos quien los absorbe es una base de Lewis. Un sitio capaz de recibir un par de electrones desde el adsorbato es un ácido de Lewis, es posible buscar similitudes y diferencias entre triboquímica y tribocatálisis. Esto es un enlace entre triboquímica y catálisis y /o tribocatálisis.^[92] La *primera* aplicación de este aprovechamiento por tribocatálisis (figura 2.12) es con platino en la síntesis de agua desde hidrógeno y oxígeno ambas bajo condiciones de fricción.^[93]

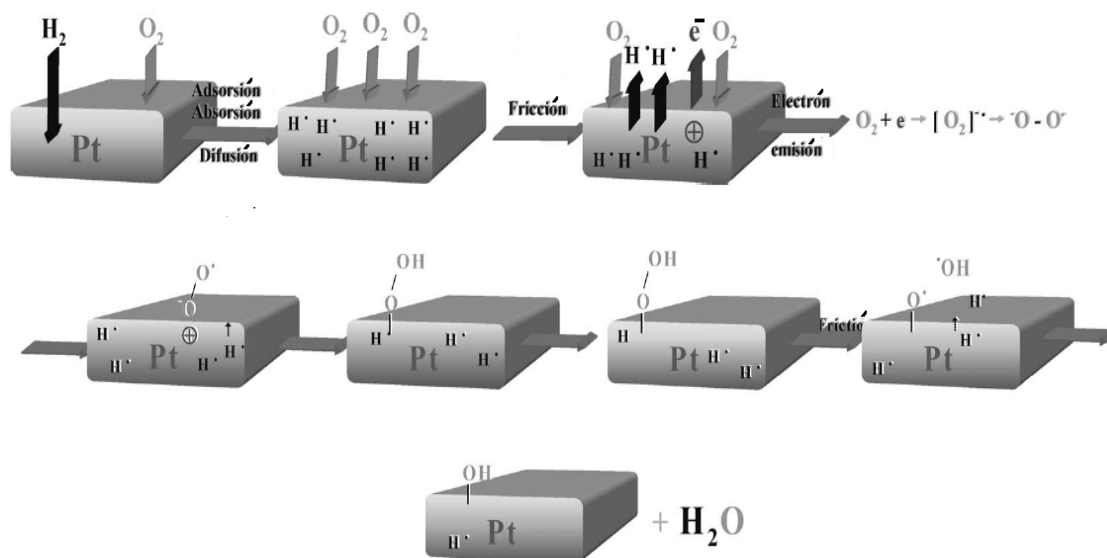


Figura 2.12. Secuencia de la tribocatálisis del proceso de síntesis de agua durante la fricción de platino sobre platino.^[93]

2.3.3. Molienda con bolas de alta velocidad (*HSBM*)

En los últimos años se ha logrado un gran avance en el campo de reacciones en ausencia de disolventes en gran parte debido a una técnica que opera bajo los principios de la triboquímica, conocida como molienda con bolas de alta velocidad (*HSBM*, High-Speed Ball Milling). Varios obstáculos prácticos pueden ser abordados con la aplicación de métodos triboquímicos^[94] por lo que estos procesos han generado gran interés, en la investigación.^[95-97] Los atractivos de la mecanoquímica se derivan de inducir cambios en un solo paso, requiriendo cantidades mínimas (de ser necesario) de disolvente y bajos tiempos de reacción. Hoy en día se han creado equipos *HSBM* de pequeño tamaño para ser usados a menor escala en los laboratorios. En ocasiones se usan pequeñas cantidades de disolvente o un lubricante permitiéndose un mejor funcionamiento del equipo (Figura 2.13).^[102]





Figura 2.13. Equipo de HSBM.

El funcionamiento de este tipo de molinos se basa en el movimiento vibratorio de un brazo donde se anclan uno o dos recipientes metálicos recubiertos en su interior con metales o cerámica. Los movimientos oscilatorios que puede presentar este molino son agitación planetaria o agitación bidireccional. Cada uno de ellos contiene una, 2 o más bolas de material inerte, como se muestra en la Figura 2.14. El equipo se controla desde una consola donde se puede programar el tiempo y la frecuencia del movimiento oscilatorio. Un molino de este tipo permite hacer caer la esfera sobre los sólidos hasta 30 veces por segundo.



Figura 2.14. Esferas y contenedores.

Este tipo de reacciones resulta novedoso, puesto que habitualmente la fuente de energía empleada para llevar a cabo reacciones químicas es de tipo térmico. Los investigadores están aplicando esta metodología para la obtención de compuestos de interés en el tratamiento de la tuberculosis. El desarrollo de nuevos fármacos en este campo puede considerarse urgente debido al gran incremento de casos de tuberculosis en todo el mundo y a la aparición de bacterias resistentes a los tratamientos actualmente conocidos.

Sin embargo, a pesar del éxito de la metodologías que implican el uso de *HSBM* en la química orgánica, estas reacciones llevadas a escalas más grandes como la industria, son muy pocas y por ende un reto, debido a que hay que cuidar parámetros básicos, como: un aditivo, el catalizador, tipo de molino, material de las esferas, tiempo y frecuencia.





Es indiscutible que una de las principales variables que se debe tener en cuenta es la velocidad de las bolas en el interior del molino, porque tiene un efecto en el rendimiento de la reacción; dicha dependencia está relacionada con el tipo de reacción, compatibilidad de reactivos y su cinética química.

Un momento clave al utilizar una reacción mediante la técnica de *HSBM* es la elección del material del cual se encuentran compuestas las bolas del molino. Porque existen a la venta diferentes materiales como acero templado, acero inoxidable, ágata, óxido de zirconio, carburo de tungsteno, corindón o politetrafluoroetileno. La elección de material se considera de suma importancia porque dependiendo de la densidad mayor será la energía cinética, aunque también depende del mecanismo y tipo de reacción.

Se ha notado que la composición de las bolas no solo influye en la energía que suministra al sistema para su activación sino que también actúa como catalizador. Este comportamiento ha sido reportado en la reacción de la 2-feniltetrahidroisoquinolina y el etilbenceno, la cual se efectuó en un contenedor de acero inoxidable, primero se realizó con esferas de acero inoxidable y cobre en polvo, posteriormente se utilizaron solamente esferas de cobre, presentando esta última mejores rendimientos.^[98c]

Otro factor que se encuentra relacionado con la eficacia de la triboquímica se trata de la cantidad y tamaño de las esferas, ya que el tipo de comportamiento que presentan las esferas es del tipo lineal entre sus masas, el momento de inercia y la energía cinética que presentan, sin embargo, es necesario realizar un estudio que nos ayude a establecer la cantidad y tamaño de las esferas dado que cada reacción necesita una energía distinta de activación. Por último, cabe resaltar que los contenedores deben estar llenos a 3/4 de su capacidad, para poder garantizar el movimiento adecuado de las esferas dentro del recipiente.

En los últimos diez años se ha multiplicado el número de patentes y publicaciones referentes a las aplicaciones de la triboquímica en síntesis. Entre las principales ventajas de esta nueva técnica se encuentra como se dijo anteriormente la posibilidad de llevar a cabo las reacciones sin usar disolventes orgánicos, lo que significa una reducción de los problemas ambientales, económicos y de seguridad que conlleva el manejo de éstos. También cabe destacar la ventaja que supone a la hora de llevar a cabo reacciones entre sólidos de baja o nula solubilidad.^[99]

2.3.4. Triboquímica en síntesis orgánica.

Aunque la respuesta de los materiales orgánicos por activación mecánica en un molino de bolas se ha estudiado desde la década de 1920,^[100] la investigación en esta área sea intensificado recientemente y es que la triboquímica ha atraído cada vez más atención por parte de los químicos.^[101] La mayoría de las oportunidades importantes son en síntesis





orgánica, donde el aumento de las tasas de reacción y la eliminación de disolventes son beneficiosos.

También, las reacciones triboquímicas exhiben alta selectividad y los productos favorecidos son indiferentes de los obtenidos en la síntesis basada en disolución convencional. Reacciones triboquímicas en reacciones orgánicas pueden dividirse en dos categorías basadas en las interacciones químicas.^[102] ruptura de enlaces covalentes y formación de nuevos enlaces, el producto es un nuevo compuesto. Puede ser diferente del producto de la síntesis en disolución. Sin interacciones secundarias, tales como enlaces de hidrógeno, se ven afectados, el proceso es una reacción supramolecular, tales como la formación de cristales.^[103] Algunos cristales sólo pueden ser obtenidos por procesos triboquímicos.

Las reacciones químicas que involucran enlaces covalentes C-X, fueron iniciadas por molienda de bolas con más energía. Por ejemplo, una versión libre de disolventes de la reacción de Knoevenagel fue introducido por Kaupp.^[104] Posibilidades prometedoras se encontraron en la triboquímica para compuestos de racimo, tales como boranos, carbonatos, grupos de calcógenos de metales de transición. Procesos triboquímicos también involucran enlaces covalentes del tipo C-C, C-heteroátomo (C-N, C-O, C-S) y otros enlaces covalentes de elementos usados en molienda con bolas; enlaces de coordinación metal-ligandos, interacciones intermolaculares como puentes de hidrógeno o interacciones aromáticas π - π .

Los estudios triboquímicos sobre complejos metálicos, incluyen MOF's (Metal-Organic Frameworks), materiales inorgánicos, aspectos farmacéuticos, supramoleculares e industriales se encuentran en algunos reviews publicados. El estudio de reacciones libres de disolvente fue estudiado por Tanaka y Toda,^[105] los pioneros en el área. Así mismo varias reacciones pueden ser estudiadas por molienda como reacciones de condensación, nucleofílicas, oxidación, reducción, aminohalogenación, Diels-Alder, síntesis asimétrica y funcionalización de compuestos con actividad biológica.^[106]

Esta técnica se está convirtiendo en un sistema importante dentro de la investigación, aunque se necesitan más esfuerzos para conectar y mejorar los diversos temas dentro de ella.





3. Hipótesis

Si la energía suministrada mediante la triboquímica es adecuada para activar reacciones multicomponente, entonces esta será muy viable para efectuar diversas transformaciones dentro del protocolo de la reacción de Hantzsch, contribuyendo de esta manera a la minimización del daño al ambiente.





4. Objetivos

General

Sintetizar una serie de ésteres de Hantzsch, productos de interés farmacológico, mediante el recurso de la química verde: ausencia de disolvente, utilizando triboquímica como medio de activación; generando con lo anterior un método nuevo en síntesis orgánica y de buen acercamiento verde para la obtención de las moléculas objetivo.

Particulares

- Emplear la triboquímica como método nuevo de activación, para obtener una serie de ésteres de Hantzsch.
- Estandarizar la metodología por *HSBM*, variando condiciones de reacción como: número de esferas, potencia y equipo de molienda, para obtener resultados óptimos en la síntesis de DHP's.
- Sintetizar nuevos productos, mediante la técnica *HSBM*, para contribuir a la química de las 1,4-dihidropiridinas.
- Identificar y caracterizar los productos obtenidos, mediante técnicas espectroscópicas.
- Incidir en el mayor número de principios de la química verde, para lograr un buen acercamiento verde del método nuevo propuesto.
- Realizar, en acuerdo a la literatura reciente, un análisis riguroso para determinar qué tan verde resultó el nuevo proceso.





5. Materiales y metodología.

Los reactivos utilizados para efecto de este trabajo se encuentran disponibles comercialmente (Sigma Aldrich Co.), éstos fueron utilizados sin purificación previa. Por otro lado, los disolventes empleados durante el desarrollo de la investigación son de grado técnico y fueron destilados (acetato de etilo y *n*-hexano), mientras que para el caso de cloroformo y acetona fueron grado HPLC.

El seguimiento de la reacción se efectuó por *ccf* utilizando aluminio como respaldo y recubierto éste con silica 60 F₂₅₄ (Merck). Los cromatogramas se revelaron con ayuda de una lámpara de luz UV, modelo: ENF-240c, 60 Hz, Spectroline; a 254 y 365 nm, y con vapores de yodo, respectivamente. La purificación de los productos se realizó mediante: recristalización con etanol, por cromatografía en columna tipo *flash*, y por cromatografía en capa preparativa utilizando una placa de vidrio (20 x 20 cm) de vidrio como respaldo, recubierto por silica 60 F₂₅₄ (Merck).

El método *HSBM* se realizó empleando el uso de dos equipos de molienda mecánica. El primero, un mezclador/amalgamador de alta velocidad, Ultramat S[®], 50-60 Hz, destinado originalmente para uso odontológico. Usando una capsula¹ de teflón (cilíndrica de 30 mm de longitud y 10 mm de diámetro), como contenedor de la mezcla de reacción. Así como balines (esferas de fresado) de acero inoxidable de 5 y 3 mm de diámetro (Anexo B). El segundo, un molino de bolas con agitación planetaria de alta velocidad modelo PM 100, marca Restch. Usando un reactor² metálico de forma cilíndrica de acero inoxidable con capacidad de 12 mL de 30 mm de longitud y 30 mm de diámetro, con 6 esferas del mismo material que el reactor, de 1 cm de diámetro (Anexo B).

Los análisis espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C, fueron obtenidos en un espectrómetro Mercury Varyan (300 MHz para protón y 75 MHz para carbono). Utilizando acetona-*d*₆ y DCCL₃ para las DHP's, y DMSO-*d*₆ para las *bis*-DHP's como disolvente y TMS como referencia interna. En el caso de los ésteres ya conocidos, estos fueron comparados con los reportados en la literatura. El desplazamiento químico (δ) se reporta en partes por millón (ppm), mientras que para las constante de acoplamiento (*J*) se encuentran dadas en Hertz (Hz). Para indicar la multiplicidad de las señales obtenidas del análisis de RMN ¹H, se emplean las abreviaturas: (s) singulete, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuádruple y (m) multiplete. Para el caso de las señales complejas en las cuales no se pudo determinar su multiplicidad se reporta el intervalo del desplazamiento.

La espectrometría de masas fue obtenida en espectrómetro de masas MStation MJS-700 JEOL, con potencial de ionización de 70 eV para EI y la obtención de la alta resolución, así como un equipo Agilent Technologies modelo 5975C VL MSD con triple-Axis Detector.

¹ La capsula forma parte del equipo comercial

² El cilindro metálico forma parte del equipo comercial





Los cromatogramas fueron realizados en un equipo Agilent Technologies modelo 6850, empleando la técnica de inyectado Split sobre una columna analítica de 5% fenilmetilsiloxano modelo Agilent 19091S-433E (30m de longitud, 250.00 μm de diámetro) a flujo constante y temperatura máxima de 325 $^{\circ}\text{C}$, usando gas Helio como fase móvil, con disolventes grado HPLC.

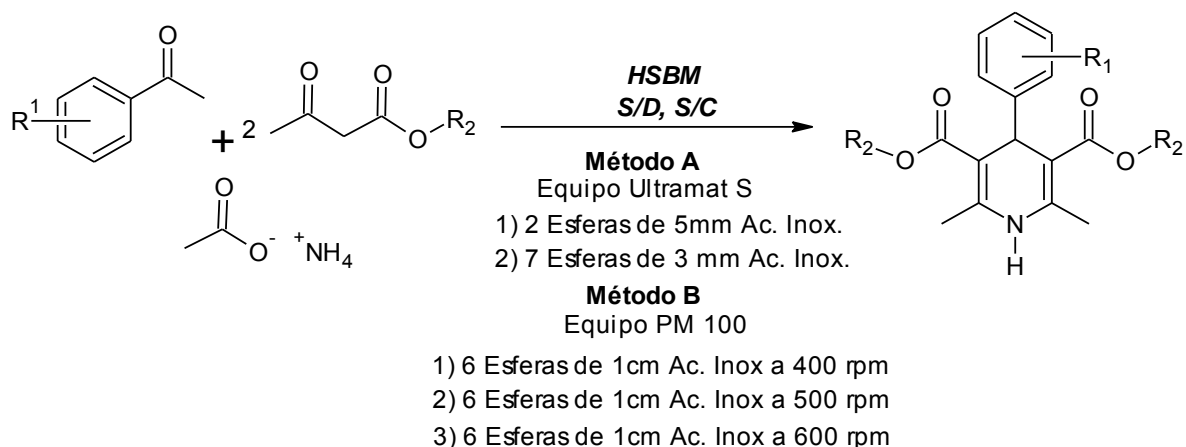
Se muestra el resumen espectroscópico: RMN ^1H , ^{13}C , EMIE y la fase de elución, correspondientes a cada molécula sintetizada. Los espectros se encuentran en el **material de soporte** de este trabajo.

Los puntos de fusión de los compuestos obtenidos se determinaron usando un Fisher Johns, marca Fisher Scientific y no están corregidos.

La metodología para la obtención de las DHP's a través del método *HSBM*, es propiamente del laboratorio donde se realizó la investigación.

5.1. Obtención de DPH's, mediante HSBM.

Las DHP's fueron preparadas dentro de un equipo amalgamador/mezclador de agitación bidireccional, Ultramat S[®], empleando 2 esferas de acero inoxidable de 5 mm y 7 esferas de acero inoxidable de 3 mm de diámetro y posteriormente en un molino de agitación planetaria, PM 100, con 6 esferas de acero inoxidable a 400, 500 y 600 rpm. Todas las reacciones se efectuaron en ausencia de disolvente y catalizador bajo una metodología propia de nuestro grupo de investigación.



$R_1 = \text{H}, 2,5\text{-OCH}_3, 4\text{-NO}_2, 4\text{-N(CH}_3)_2, 3\text{-OH-4-OCH}_3, 4\text{-CHO}, 3\text{-CHO}, 2\text{-OCH}_3, 4\text{-OCH}_3, 2,4\text{-OH}, 4\text{-OCHF}_2, 3\text{-Br}, 3\text{-CH}_3\text{-4-OCH}_3$

$R_2 = \text{Me}, \text{Et}$

Esquema 5.1. Síntesis de las DHP's 4a-m y 6a-m.





5.1.1. Método AI.

En una capsula de teflón se colocó una mezcla de (3.84×10^{-3} mmol) de aldehído aromático correspondiente, 7.68×10^{-3} mmol de β -cetoéster (acetoacetato de metilo/etilo) y 3.84×10^{-3} mmol (55 mg) de acetato de amonio. Además, sobre esta mezcla se colocaron 2 esferas de acero inoxidable con 5 mm de diámetro. La reacción se mantuvo a diferentes intervalos de tiempo (1 min - 10 min), monitoreándose el avance de reacción cada minuto a través de *ccf*.

Transcurrido el tiempo que indicaba el consumo total de los reactivos (con base en la *ccf*), el crudo de reacción, pasta fundida, se vertió en un vaso de precipitados (50mL). Para la purificación del producto obtenido se empleó una cromatografía en placa preparativa y recristalización en etanol.

5.1.2. Método AII.

De manera análoga al procedimiento descrito anteriormente, se preparó una mezcla de 3.84×10^{-3} mmol de aldehído aromático, 7.68×10^{-3} mmol de β -cetoéster (acetoacetato de metilo/etilo) y 3.84×10^{-3} mmol (55 mg) de acetato de amonio. Empleando, para la molienda en este apartado 7 esferas de acero inoxidable de 3 mm de diámetro.

5.2. Método B.

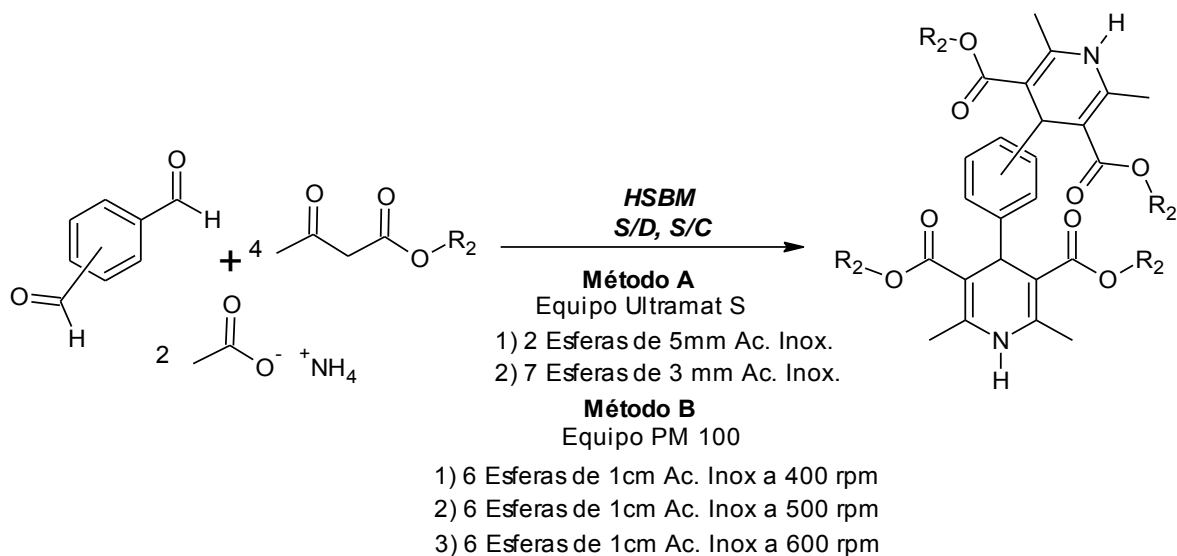
Una mezcla de 1 mmol de aldehído aromático, 2 mmol de β -cetoéster (acetoacetato de metilo/etilo) y 1 mmol (77 mg) de acetato de amonio, se colocó dentro de un reactor de acero inoxidable (cilindro metálico), para la preparación de las DHP's. Acto seguido, se introdujeron 6 esferas de acero inoxidable de 1cm de diámetro. Se colocó el reactor dentro del equipo PM 100 asegurándolo manualmente hasta obtener un sonido "click" indicando la presión necesaria para comenzar la molienda dentro del reactor. Se utilizó una potencia de 400 rpm y posteriormente se repitió el procedimiento anterior ahora con 500 y finalmente a 600 rpm, ajustando la pesa del equipo a 200 g al emplear la potencia de 600 rpm.

En todos los casos el seguimiento de reacción se realizó mediante *ccf* cada 10 minutos y la purificación de los productos se llevó a cabo mediante una columna cromatográfica tipo *flash*.





5.3. Obtención de bis-DHP's.



R₁= 4-DHP-4-il, 3-DHP-4-il

R₂= Me, Et

Esquema 5.2. Síntesis de las bis-DHP's **8 a-d**.

5.3.1 Método A.

Las condiciones de molienda descritas anteriormente se siguieron de igual forma para la síntesis de bis-DHP's, cambiando solamente la mezcla de reacción: 1.92×10^{-3} mmol de dialdehído aromático (tereftaldehído/ isoftaldehído), 7.68×10^{-3} mmol de β-cetoéster, (acetoacetato de metilo/etilo) y 3.84×10^{-3} mmol (55 mg) acetato de amonio. A continuación, dentro de la mezcla se colocaron 2 esferas de acero inoxidable con 5mm de diámetro de acero inoxidable (método **AI**) y posteriormente, realizo con 7 esferas de 3 mm de diámetro de acero inoxidable (método **AII**). La reacción se monitoreo en todos los casos a través de *ccf*, cada 10 segundos.

5.3.2. Método B.

Una mezcla de (1mmol) de aldehído aromático, (4 mmol) de β-cetoéster (acetoacetato de metilo/etilo) y (2 mmol, 144 mg) de acetato de amonio., se colocó dentro de un reactor de acero inoxidable (cilindro metálico), para la preparación de las bis-DHP's. Dentro del reactor se introdujeron 6 esferas de acero inoxidable de 1cm de diámetro. Se colocó el reactor dentro del equipo PM 100 asegurándolo manualmente hasta obtener un sonido "click" indicando la presión necesaria para comenzar la molienda dentro del reactor. Se comenzó utilizando una potencia de 400 rpm y posteriormente se repitió el procedimiento





anterior ahora con 500 y finalmente a 600 rpm. Fue necesario ajustar la pesa del equipo a 200 g al emplear la potencia de 600 rpm. La reacción se monitoreo en todos los casos a través de *ccf*, cada 10 minutos.

Terminado el tiempo de reacción, el crudo obtenido tanto en el método A y B, se colocó dentro de un vaso de precipitados (50 mL) y a éste se agregaron 5 mL de etanol caliente, a su vez, 10 g de hielo molido, dejando reposar la mezcla por 1 hora. El precipitado obtenido se filtró a vacío con ayuda de un embudo Büchner adaptado a un matraz Kitazato (50 mL). El producto recuperado se pasó se recristalizó con etanol.

La caracterización de los productos tanto en todos los casos para las DHP's y *bis*-DHP's se llevó a cabo por métodos espectroscópicos comunes: RMN ^1H , RMN ^{13}C , EMIE.

5.4. Síntesis de nuevas DHP's mediante HSBM, método C.

Se colocó dentro de un reactor de acero inoxidable (cilindro metálico) una mezcla de 1 mmol de 4-(1*H*-Imidazol-1-il)benzaldehído, 2 mmol de β -cetoéster (acetoacetato de metilo/etilo) y 1 mmol (77 mg) de acetato de amonio. Se adicionaron a la mezcla 6 esferas de acero inoxidable de 1cm de diámetro dentro del reactor y este se aseguró manualmente dentro del equipo de molienda hasta obtener un sonido similar a un “click” por parte del seguro de ajuste sobre el reactor por parte del equipo. La velocidad de molienda se manipulo digitalmente a 600 rpm, así como el tiempo de molienda. El seguimiento de la reacción se efectuó cada 10 minutos mediante *ccf*.

Para la obtención de los productos **10a** y **10b**, el crudo de reacción (pasta fundida) se lavó en una columna cromatográfica con un sistema de elusión AcOEt/*n*-hexano (80:20 v/v). El producto obtenido de la separación en columna (líquido amarillo-fluorescente) se purificó mediante una recristalización por difusión de líquidos (véase anexo A) de CHCl_3 / *n*-hexano (1:4 v/v). Obteniéndose el producto en forma cristalina de color blanco.

La caracterización de los productos obtenidos se realizó por métodos espectroscópicos: IR, RMN ^1H , COSY, RMN ^{13}C , HETCOR, EMIE y EMAR-EI y pf.





6. Resultados y discusión.

Con el paso del tiempo, la preparación de ésteres de Hantzsch o dihidropiridinas, ha sufrido diversas modificaciones al método tradicional, el cual consiste en la condensación en medio alcohólico de un aldehído aromático, un β -cetoéster y una fuente de amoníaco (hidróxido de amonio, urea o acetato de amonio). Entre las diversas modificaciones al protocolo original, encontramos reportados las síntesis por métodos de activación alterna, entre las que destacan: microondas, irradiación infrarroja y empleo de catalizadores naturales (arcillas).

En nuestro equipo de investigación se busca implementar técnicas de activación alternativas a las ya existentes, principalmente aquellas que presenten menor impacto ambiental. En consecuencia, este trabajo de tesis busca la obtención de las DHP's mediante el uso de una técnica nueva de activación, que no sólo mejore el rendimiento y disminuya los tiempos de reacción, sino a su vez, disminuya la huella ambiental de la síntesis, siguiendo para ello los principios establecidos por la química verde. En consecuencia, se empleó una fuente de energía diferente a las citadas en el párrafo anterior para la obtención de DHP's en ausencia de disolvente; conocida como triboquímica, la cual está basada en la generación de energía térmica a través de la energía mecánica. A pesar de ser una técnica que se encuentra en su albor, se propone aportar con el presente trabajo a su divulgación e implementación en síntesis orgánica.

Con el fin de demostrar los alcances a los que se pueden llegar con esta técnica; se decidió estandarizar una metodología de resultados óptimos, para ello se preparó una serie de DHP's, así como la síntesis de moléculas nuevas de la misma familia.

Es conveniente resaltar que dado el amplio número de moléculas de la clase de DHP's, obtenidas por esta nueva metodología, la discusión de los resultados y datos espectroscópicos se consideró apropiado abordarlos por grupos:

- a) Mono-Hantzsch (**4a-m** y **6a-m**) ya informados.
- b) *bis*-Hantzsch (**8a-d**) ya informados.
- c) Mono-Hantzsch (**10a-b**) moléculas nuevas.





6.1. Parte A. Síntesis de DHP's (4a-m y 6a-m) por método A.

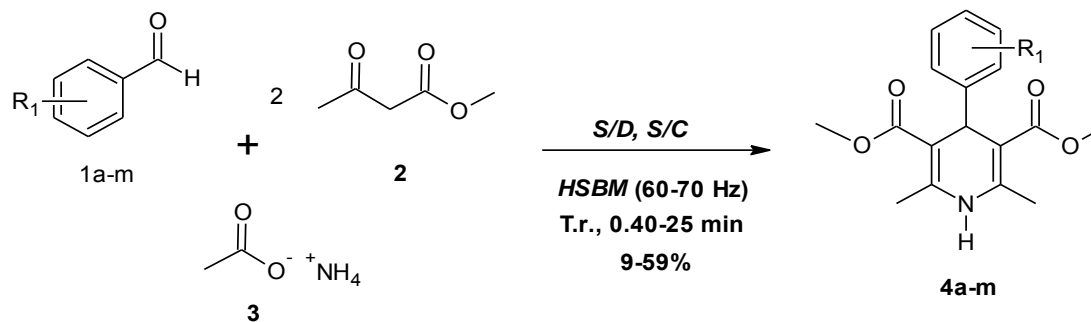
La serie de DHP's obtenidas por el método A, se dividió en dos secciones: **AI** y **AII**, siendo el empleo de 2 esferas (con 5 mm de diámetro de acero inoxidable) correspondiente al método **AI** y 7 esferas (con 3 mm de acero inoxidable) para **AII**, con el fin de conocer la influencia del número sobre el tiempo de reacción y rendimiento en la síntesis de DHP's.

La obtención de DHP's **4a-m**, se llevó a cabo preparando una mezcla de aldehído aromático, β -cetoéster y acetato de amonio, utilizando una estequiometría 1:2:1, la reacción se llevó a cabo por molienda mecánica (acción triboquímica), usando la técnica *HSBM* en un equipo amalgamador de uso odontológico Ultramat S[®], empleando primero el método **AI** y posteriormente las DHP's, se reprodujeron nuevamente empleando ahora el método **AII**. Se utilizaron diferentes tiempos de reacción, esto con respecto a cada aldehído aromático empleado, siguiendo el avance de reacción a través de *ccf* con un sistema de elución de *n*-hexano/AcOEt (20:80 v/v). Luego de terminarse la reacción, la pasta obtenida dentro del reactor (capsula de teflón), se purificó mediante cromatografía en columna tipo flash y finalmente, se recristalizó en etanol, obteniendo las correspondientes DHP's **4a-m**. En la tabla 6.1, se muestran alcances logrados en la parte A de la investigación.





Tabla 6.1. DHP's **4a-m** preparadas en ausencia de disolvente empleando la técnica *HSBM* por método A^[a] y efecto al modificar el número y peso de esferas sobre la reacción.



Ensayo	DHP	R ₁	Método AI		Ensayo	Método AII		Punto de fusión (°C)	
			T. Rx	%R		T. Rx	%R	Observado	Referencia
1	4a	H	10	9	14	1	45	190	196-198 ^[107]
2	4b	2,5-OCH ₃	12	13	15	5	42	Líquido	
3	4c	4-NO ₂	25	7	16	18	30	123	
4	4d	4-N(CH ₃)	20	15	17	15	23	198	200-201
5	4e	3-OH-4-OCH ₃	15	13	18	4	52	Líquido	Líquido ^[108]
6	4f	4-CHO	10	25	19	0.40	34	191	206-208
7	4g	3-CHO	10	20	20	0.50	29	145	
8	4h	2-OCH ₃	15	10	21	1.24	34	102	
9	4i	4-OCH ₃	10	10	22	1	50	177	181-183 ^[107]
10	4j	2,4- OH	15	20	23	1	50	Líquido	Líquido ^[109]
11	4k	4-OCHF ₂	14	16	24	2	40	149	158-161
12	4l	3-Br	13	10	25	3	40	245	
13	4m	3-CH ₃ -4-OCH ₃	15	25	26	5	30	Líquido	Líquido ^[109]

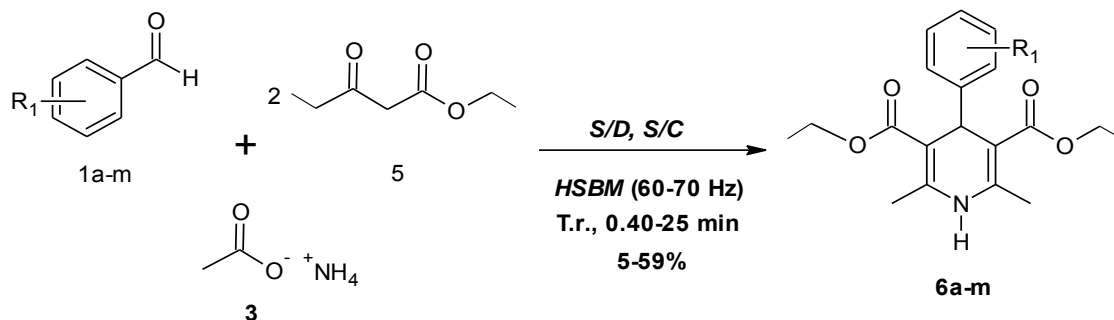
[a]Condiciones de reacción usando aldehído aromático sustituido **1a-m** (1 mmol), acetoacetato de metilo **2** (2 mmol), acetato de amonio **3** (1 mmol), 2 esferas de acero inoxidable (5 mm) / 7 esferas de acero inoxidable (3 mm), Equipo Ultramat S[®]. [b] Rendimiento aislado.

La obtención de DHP's **6a-m**, se realizó de la misma forma que para los compuesto **4a-m**. La tabla 6.2 muestra los resultados alcanzados para estos productos con el método A.





Tabla 6.2. DHP's **6a-m** preparadas en ausencia de disolvente empleando la técnica *HSBM* por método A^[a] y efecto al modificar el número y peso de esferas sobre la reacción.



Ensayo	DHP	R_1	Método AI		Ensayo	Método AII		Punto de fusión (°C)	
			T. Rx	%R		T. Rx	%R	Observado	Referencia
27	6a	H	10	10	40	1.1	47	150	157 ^[110,111]
28	6b	2,5-OCH ₃	12	10	41	5	40	154	151-153 ^[112]
29	6c	4-NO ₂	25	5	42	15	25	122	126 ^[110]
30	6d	4-N(CH ₃)	20	15	43	17	20	195	200-202 ^[111]
31	6e	3-OH-4-OCH ₃	15	13	44	4	32	118	120-121 ^[111]
32	6f	4-CHO	10	17	45	0.40	20	189	
33	6g	3-CHO	10	25	46	0.50	29	227	
34	6h	2-OCH ₃	15	8	47	1.24	34	120	138-143 ^[113]
35	6i	4-OCH ₃	10	10	48	1	48	156	158-160 ^[112]
36	6j	2,4- OH	15	17	49	1	42	179	190-193 ^[114]
37	6k	4-OCHF ₂	16	13	50	1	45	Líquido	
38	6l	3-Br	15	5	51	1.5	36	122	126-127
39	6m	3-CH ₃ -4-OCH ₃	20	21	52	3	34	132	

[a]Condiciones de reacción usando aldehído aromático sustituido **1** (1 mmol), acetoacetato de etilo **5** (2 mmol), acetato de amonio **3** (1 mmol), 2 esferas de acero inoxidable (5 mm) / 7 esferas de acero inoxidable (3 mm), Equipo Ultramat S[®]. [b] Rendimiento aislado.





El uso de *HSBM* empleando el método A, conforme a las modificación del número de esferas en el reactor para comenzar la molienda mecánica, influyó notablemente en los tiempos de reacción para las series de DHP's obtenidas, mostrando un menor tiempo para el método **A II**, es decir, empleado 7 esferas, ya que el tiempo se redujo considerablemente; sin embargo, no sólo el aumento de esferas favoreció la velocidad de reacción, sino que también mejoraron los rendimientos, obteniendo resultados moderados (20-50 %), en comparación a los rendimientos bajos obtenidos por el método **AI** (5-25%), como se mostró en las tablas 6.1 y 6.2

Otro factor al que se atribuyen los resultados obtenidos fue debido al sustituyente que se encuentra en el aldehído aromático, ya que éste juega un papel fundamental para la obtención de la DHP. Agrupando los sustituyentes en activantes, activantes moderados y desactivantes. Los grupos activantes y activantes moderados, disminuyen la deficiencia electrónica del carbono que soporta el carbonilo, así mismo, la reactividad disminuye y un ataque nucleófilico se encuentra menos favorecido, sin embargo, los desactivantes, aumentan la deficiencia electrónica por efecto inductivo en el carbono del carbonilo, aumentando de esta manera la reactividad del carbonilo. La idea anterior, puede ser mostrada de manera más clara con ayuda de los efectos de resonancia que los sustituyentes efectúan sobre el grupo carbonilo (Figura 6.5).

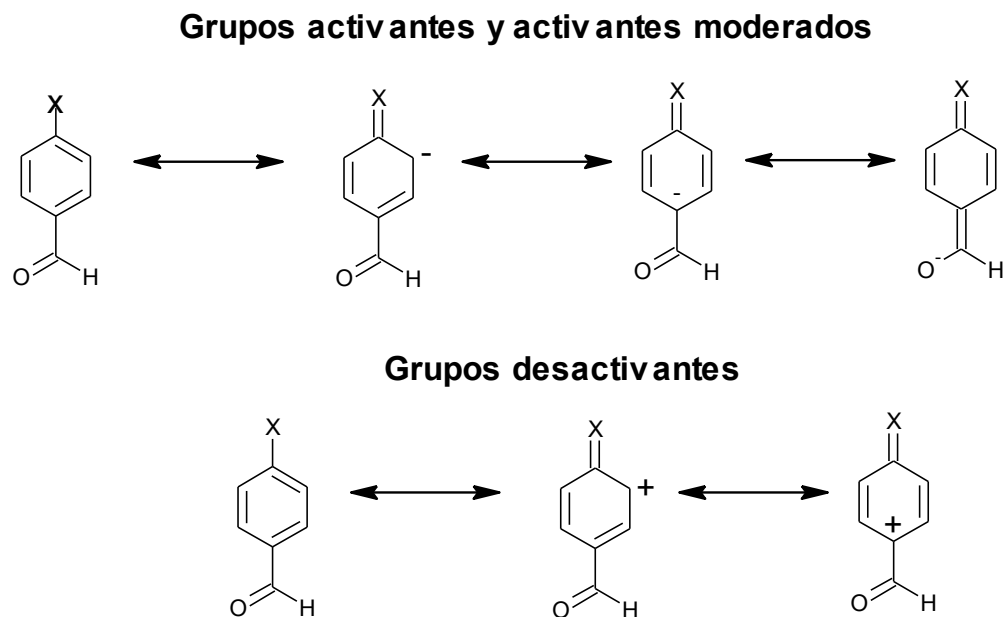


Figura 6.5. Efecto de los sustituyentes en el carbonilo del benzaldehído.

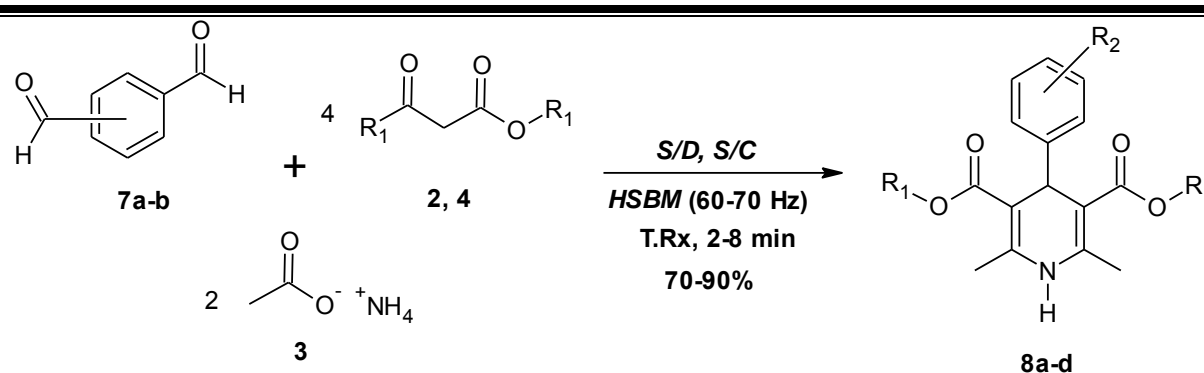




6.1.1. bis-DHP's obtenidas por HSBM, empleando el método A.

La síntesis de bis-DHP's, para este caso en particular, se realizó preparando una mezcla de reacción con una estequiometría de 1: 4: 2; usando un dialdehído aromático, β-cetoéster y acetato de amonio. Al igual que con las DHP's **4a-m** y **6a-m**, se realizó la síntesis de bis-DHP's **8a-d** empleando la técnica HSBM siguiendo el método A, con sus correspondientes variables, 2 esferas de 5 mm de diámetro (Método AI) y 7 esferas de 3 mm de diámetro (Método AII). En la tabla 6.3, se presentan los resultados obtenidos para estos compuestos.

Tabla 6.3. bis-DHP's **8a-d** preparadas en ausencia de disolvente empleando la técnica HSBM por método A^[a] y efecto al modificar el número y peso de esferas sobre a reacción.



Ensayo	DHP	R ₁	R ₂	Método AI		Ensayo	Método A II		Punto de fusión (°C)	
				T. Rx	%R		T. Rx	%R	Observado	Referencia
53	8a	Et	3-DHP-4-il	5	80	57	2	90	300	297-298 ^[115]
54	8b	Et	4-DHP-4-il	7	70	58	2	90	187	186- 188 ^[115]
55	8c	Me	3-DHP-4-il	8	70	59	2	90	153	157-159 ^[115]
56	8d	Me	4-DHP-4-il	7	86	60	2	90	>300	>300 ^[115]

[a]Condiciones de reacción usando dialdehído aromático: Tereftaldehído **7a**, isoftaldehído **7b** (1 mmol), acetoacetato de metilo/etilo **2, 4** (4 mmol), acetato de amonio **3** (1 mmol), 2 esferas de acero inoxidable (5 mm) / 7 esferas de acero inoxidable (3 mm), Equipo Ultramat S[®]. [b] Rendimiento aislado.





Los rendimientos obtenidos de las *bis*-DHP's, bajo el método A, dieron buenos resultados (80%) con 2 esferas de 5 mm de diámetro (Método **AI**) y en cuanto a la modificación del método al emplear 7 esferas de 3 mm (Método **AII**), los rendimientos fueron excelentes (90%), en comparación con las DHP's del apartado anterior. Esto se atribuye a la estructura del sustrato, un dialdehído aromático (Figura 6.9), tiene dos centros reactivos en cada carbonilo y ambos al ser grupos desactivantes del anillo aromático, genera un efecto inductivo mediante la desactivación del anillo, generando de esta manera una mayor deficiencia electrónica en el carbono carbonílico, siendo más susceptibles a ataques nucleófilos y en consecuencia una más rápida condensación de Knoevenagel.

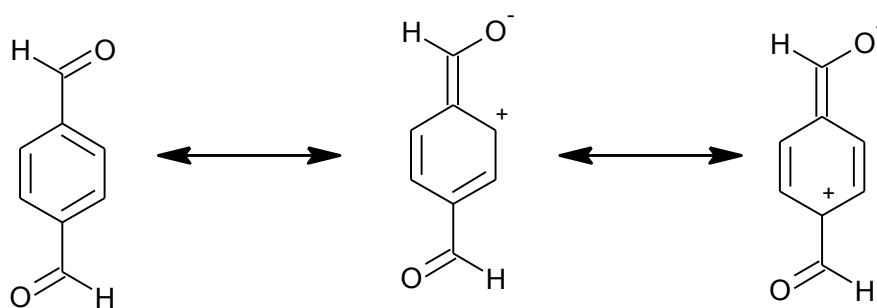


Figura 6.9. Estructuras de resonancia del dialdehídos aromático.

6.2. Parte B. Síntesis de DHP's por el método B

Una vez observados los resultados con la metodología A y con el propósito de mejorar los rendimientos de las DHP's, en este método se evaluó el efecto de la potencia de molienda, para ello se empleó un equipo con capacidad de operar a potencias de diferente magnitud y consecuentemente más elevada a la empleada en el equipo Ultramat S[®] usado en la metodología anterior. Cabe resaltar que el molino PM 100, tampoco está diseñado para efectuar reacciones químicas, sin embargo, éste presenta condiciones más apropiadas para efectuar la molienda mecánica en comparación al equipo Ultramat S[®].

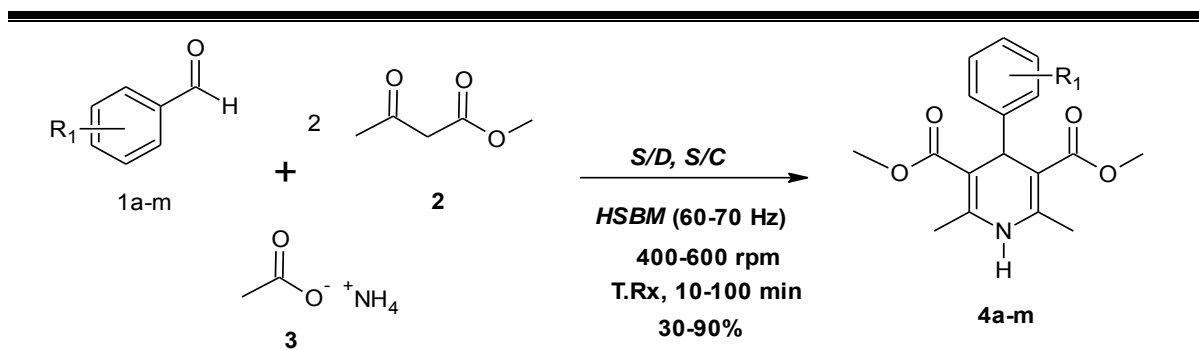
6.2.1. DHP's obtenidas por el método B.

Se preparó una mezcla de aldehído aromático, β -cetoéster y acetato de amonio, con estequiometría 1:2:1 dentro del reactor, esta mezcla estuvo constituida con proporciones mayores, dado que el reactor del equipo PM 100 era de mayor capacidad en comparación con utilizado en el método A. Se emplearon 6 esferas de acero inoxidable de 1 cm de diámetro para molienda mecánica por *HSBM*, empleando 400, 500 y 600 rpm. A continuación se muestran los resultados obtenidos en este apartado B en las tablas 6.4 y 6.5.





Tabla 6.4. DHP's **4a-m** preparadas en ausencia de disolvente empleando la técnica *HSBM* por método B^[a].



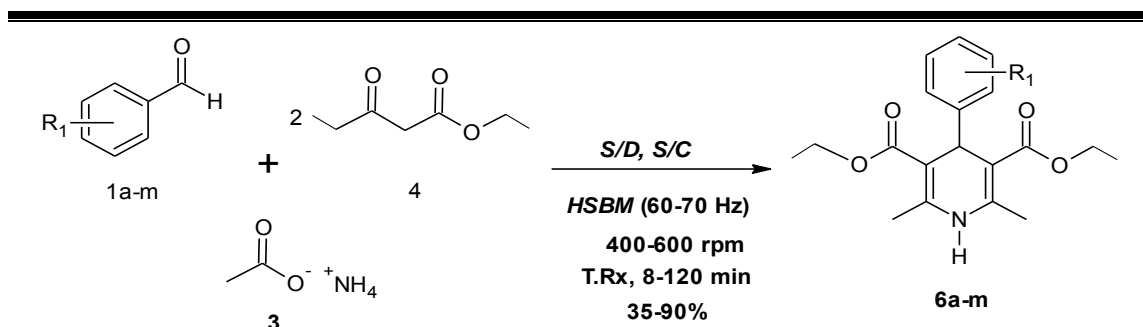
Ensayo					T. de reacción (min)			%R		
400 ^[b]	500 ^[b]	600 ^[b]	DHP	R ₁	400 ^[b]	500 ^[b]	600 ^[b]	400 ^[c]	500 ^[c]	600 ^[c]
61	74	87	4a	H	65	40	30	50	65	80
62	75	88	4b	2,5-OCH ₃	50	40	30	60	70	84
63	76	89	4c	4-NO ₂	100	90	70	35	45	50
64	77	90	4d	4-N(CH ₃)	100	90	70	30	45	75
65	78	91	4e	3-OH-4-OCH ₃	60	50	35	65	72	80
66	79	92	4f	4-CHO	20	15	10	33	40	45
67	80	93	4g	3-CHO	20	13	10	30	40	45
68	81	94	4h	2-OCH ₃	60	45	35	60	75	80
69	82	95	4i	4-OCH ₃	65	50	45	65	70	89
70	83	96	4j	2,4- OH	100	80	55	70	75	80
71	84	97	4k	4-OCHF ₂	70	55	35	50	78	83
72	85	98	4l	3-Br	65	50	30	57	80	90
73	86	99	4m	3-CH ₃ -4-OCH ₃	40	35	30	50	75	90

[a] Condiciones de reacción usando aldehído aromático sustituido **1a-m** (1 mmol), acetoacetato de metilo **2** (2 mmol), acetato de amonio **3** (1 mmol), 6 esferas de acero inoxidable (1 cm), Equipo PM 100. [b] rpm a las que se trabajó el equipo. [c] Rendimiento aislado.





Tabla 6.5. DHP's **6a-m** preparadas en ausencia de disolvente empleando la técnica *HSBM* por método B^[a].



Ensayo					T. de reacción (min)			%R		
400 ^[b]	500 ^[b]	600 ^[b]	DHP	R ₁	400 ^[b]	500 ^[b]	600 ^[b]	400 ^[c]	500 ^[c]	600 ^[a]
100	113	127	6a	H	60	45	35	50	65	90
101	114	128	6b	2,5-OCH ₃	80	50	35	60	70	84
102	115	129	6c	4-NO ₂	120	90	70	35	45	50
103	116	130	6d	4-N(CH ₃)	120	90	70	30	45	65
104	117	131	6e	3-OH-4-OCH ₃	60	45	30	67	75	80
105	118	132	6f	4-CHO	20	15	11	25	30	40
106	119	133	6g	3-CHO	30	15	8	30	37	45
107	120	134	6h	2-OCH ₃	60	50	30	40	48	55
108	122	135	6i	4-OCH ₃	80	55	40	50	65	80
109	123	136	6j	2,4- OH	75	60	35	45	75	80
110	124	137	6k	4-OCHF ₂	70	45	30	55	65	87
111	125	138	6l	3-Br	80	50	35	50	70	90
112	126	139	6m	3-CH ₃ -4-OCH ₃	90	60	40	47	68	80

[a] Condiciones de reacción usando aldehído aromático sustituido **1a-m** (1 mmol), acetoacetato de etilo (2 mmol), acetato de amonio (1 mmol), 6 esferas de acero inoxidable (1 cm), Equipo PM 100. [b] rpm a las que se trabajó el equipo. [c] Rendimiento aislado.





En las tablas 6.4 y 6.5, se pueden observar los resultados obtenidos del método B, se muestra que se obtuvieron las DHP's **4a-m** y **6 a-m**, con rendimientos de regulares a excelentes (25-90%), indicando que efectivamente, la técnica *HSBM* depende de la potencia como de la cantidad y tamaño de las esferas, como se vio reflejado en los resultados del método A, para obtener resultados óptimos. Como se puede observar en las tablas anteriores se obtuvieron las DHP's a 400, 500 y 600 rpm. Mostrando que a exposiciones de 400 rpm el rendimiento mejora en comparación con la metodología A, sin embargo, es menor en comparación con 500 rpm. En las tablas antes mencionadas también puede observarse que empleando 600 rpm, el rendimiento aumenta, confirmando lo esperado, es decir, que el rendimiento aumenta al incrementar la potencia de molienda, mostrando efectivamente una relación directamente proporcional entre la potencia, el rendimiento y tiempo de reacción. Nótese que en este último se encuentra favorecido en gran medida por el equipo Ultramat S[®], ya que éste trabaja a 445 oscilaciones por minuto y el tiempo de reacción está marcado por un intervalo de 0.45 s -5 min, traduciendo las oscilaciones a rpm, equivalen a 4680 rpm, siendo una velocidad muy elevada. Sin embargo los rendimientos son menores a los comparados con los reportados en el equipo PM 100, esto quiere decir que el sistema entra en estrés térmico y el equilibrio de la reacción se desplaza hacia los productos, como lo dice el principio de Le Chatelier: “*si se afecta una parte del sistema, el equilibrio se desplaza en sentido contrario*”. Lo que quiere decir que la cantidad de energía generada a 4680 rpm, sobrepasa la energía que necesita el sistema para reaccionar y en consecuencia disminuye el rendimiento. Este mismo efecto en la disminución del rendimiento de los compuestos se muestra en el equipo PM 100 cuando la molienda a 600 rpm se somete a más de una hora.

6.2.2. *bis-DHP's obtenida por método B.*

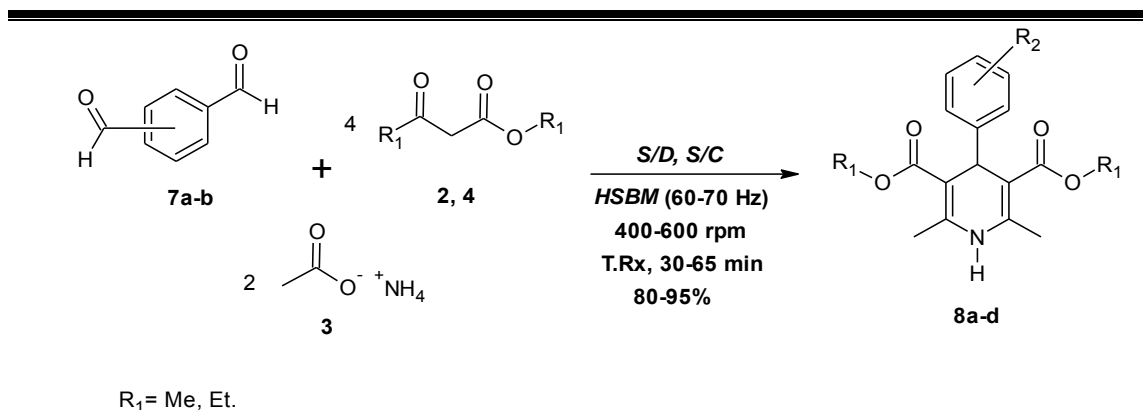
Siguiendo la metodología descrita en el apartado 5.2., la preparación de *bis-DHP's* se efectuó preparando una mezcla constituida por aldehído aromático, β -cetoéster y acetato de amonio, en estequiometría de 1:4:2, ésta acompañada de 6 esferas de 1cm de diámetro dentro del reactor. Por las ventajas observadas en la síntesis de DHP's por el método B y los altos rendimientos obtenidos en el método A, no se mantuvo el tiempo de reacción establecido en la metodología A para *bis-DHP's*, por ello el avance de reacción se monitoreo por *ccf*, a diferentes intervalos de tiempos.

De manera análoga como ocurrió con las DHP's, las *bis-DHP's* presentaron un efecto positivo al aumentar la potencia, ya que los tiempos de reacción disminuyeron y los productos se obtuvieron en rendimientos excelentes (80-95%). Tabla 6.6.





Tabla 6.6. bis-DHP's **8a-d** preparadas en ausencia de disolvente empleando la técnica *HSBM* por método B^[a] y efecto al modificar la potencia de molienda sobre la reacción.



Ensayo							T. de reacción (min)			%R		
400 ^[b]	500 ^[b]	600 ^[b]	DHP	R ₁	R ₂	400 ^[b]	500 ^[b]	600 ^[b]	400 ^[c]	500 ^[c]	600 ^[c]	
140	144	148	8a	Et	4-DHP-4-il	65	45	30	90	95	95	
141	145	149	8b	Et	3-DHP-4-il	60	45	30	90	95	95	
142	146	150	8c	Me	3-DHP-4-il	60	45	30	90	90	95	
143	147	151	8d	Me	4-DHP-4-il	60	45	30	80	90	95	

[a]Condiciones de reacción usando dialdehído diaromático: tereftaldehído **7a**, isoftaldehído **7b** (1 mmol), β-cetoéster: acetoacetato de metilo **2** y metilo **4** (4 mmol), acetato de amonio **3** (2 mmol), 6 esferas de acero inoxidable (1 cm), Equipo PM 100. [b] rpm a las que se trabajó el equipo. [c] Rendimiento aislado.

6.3. Análisis espectroscópico del compuesto **4a**.

La caracterización del producto **4a**, sólido de color amarillo, al igual que las DHP's **4b-m** y **6a-m**, fueron identificadas mediante RMN ¹H, RMN ¹³C, EMIE y características físicas (punto de fusión), éstas técnicas de identificación se consideraron suficientes, ya que son moléculas de carácter conocido y por lo tanto, se encuentran reportadas. A manera de ejemplo se presenta el análisis para el compuesto **4a**. La Figura 6.1, presenta el espectro de RMN ¹H del compuesto **4a**.



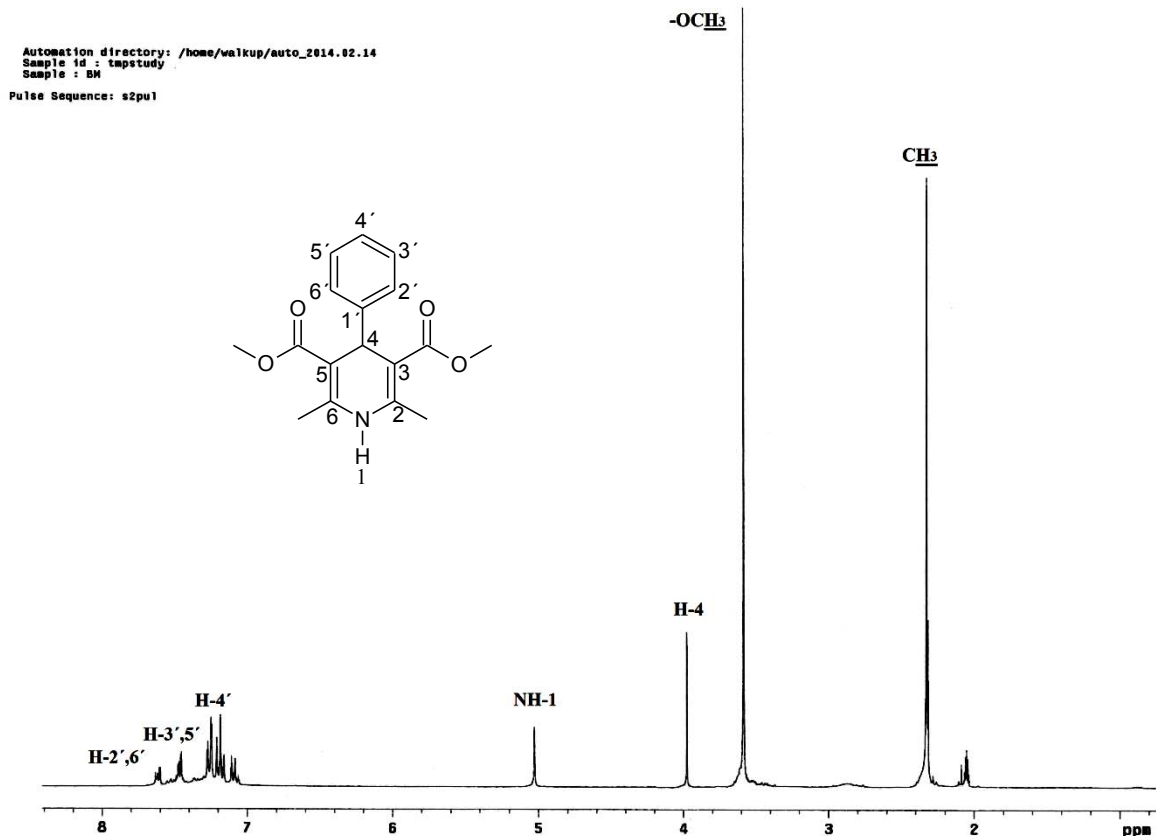


Figura 6.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, acetona- d_6) de la DHP 4a.

Mediante la caracterización del compuesto **4a** por RMN ^1H , pueden observarse las señales principales de este tipo de compuestos, como lo es la señal simple con un δ 4.00 ppm que corresponde al H-4 en posición 4 con respecto al anillo de dihidropiridina, así mismo a 5.01 ppm, se muestra una señal simple asignada para el H-1 con base en el nitrógeno.

Por otro lado, encontramos en campo bajo las señales aromáticas, a δ 7.00-7.60 ppm, mientras que a campos altos una señal simple a 2.30 ppm correspondiente a los metilos en posición 2 y 5 en la dihidropiridina y debido a la simetría de la molécula. Finalmente encontramos los protones correspondientes a los metoxycarbonilo, los cuales al igual que los metilos de la dihidropiridina, aparece una señal simple con una integración para 6 hidrógenos y que se presenta con un δ 3.60 ppm.

A continuación se observa la Figura 6.2, correspondiente a la RMN ^{13}C , caracterización aplicada al producto **4a**, donde observamos 10 señales para los 17 carbonos que se encuentran en la estructura de la molécula, debido a la equivalencia de algunos de éstos; consecuencia de la simetría que presenta la molécula. Por ejemplo, a 188.4 ppm se encuentra la señal que corresponde al C del grupo carbonilo y a 50.9 ppm debido al efecto





paramagnético que causa el oxígeno sobre estos carbonos se encuentra la señal perteneciente al C del metoxi, ambas señales corresponde a los 4 carbonos de los metoxicarbonilos. Otras señales que pertenecen para más de un carbono son las que aparecen a desplazamiento de 103.6 y 146.16 ppm, la primera, corresponde a los carbonos C-3 y C-5 del anillo de dihidropiridina, encontrándose a desplazamientos bajos por efecto que del carbonilo sobre ellos; la segunda, pertenece a los C-2 y C-6, al igual que el caso anterior, éstos se presentan a campos aún más bajos debido al efecto paramagnético que presentan a causa del nitrógeno. Seguidamente encontramos las señales correspondientes a los metilos a 18.8 ppm ubicados en las posiciones 2 y 6 de la dihidropiridina. Las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático: C-4'; C-2',6'; C-3', 5' y C-1' muestran desplazamientos de 126.8, 128,8, 129.2 y 159 ppm respectivamente.

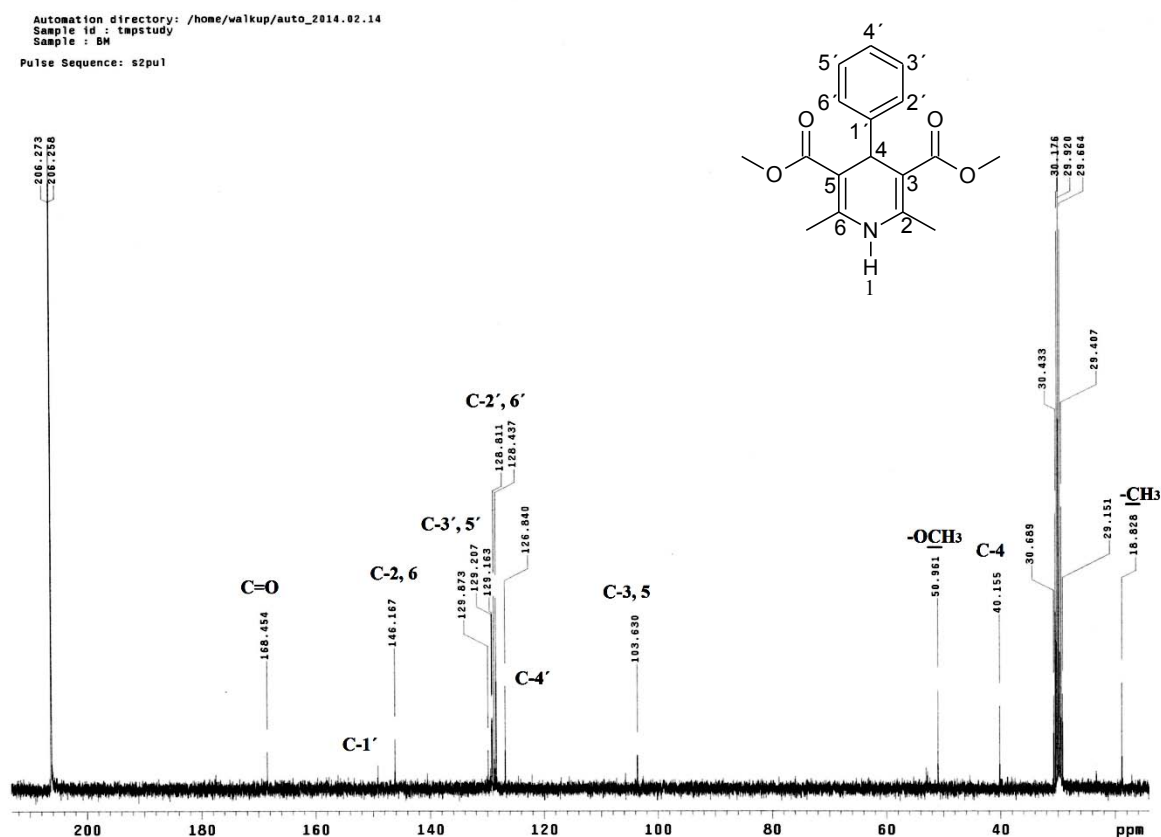


Figura 6.2. Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, acetona- d_6) de la DHP 4a.

Para corroborar la correcta asignación de las señales en los espectros anteriores, se recurrió a un experimento de dos dimensiones HMBC, con el cual se pudo observar el acoplamiento protón-carbono a dos y tres enlaces para estos núcleos en la molécula bajo estudio.





En la figura 6.3, puede observarse claramente el acoplamiento de los protones con los carbonos. Inicialmente podemos observar claramente que el C=O presenta acoplamiento a 3 enlaces con el H-4, así mismo presenta acoplamiento a tres enlaces con los protones de los metilos con base el oxígeno (metoxicarbonilo); un dato interesante se puede observar al mostrar un acoplamiento a 4 enlaces con los metilos en los C-2, 6. Por otro lado, C-1' muestra correlación con el H-4 a dos enlaces. Otros carbonos que tiene correlación con el H-4, son los C-2', 6' a 3 enlaces. Los carbonos C-2, 6 del anillo de dihidropiridina, se acoplan a dos enlaces con los protones de los metilos unidos a ellos y así mismo se acoplan a dos enlaces con el H-1 con base en el nitrógeno. Así mismo los C-3, 5, se acoplan a 3 enlaces con el H-1.

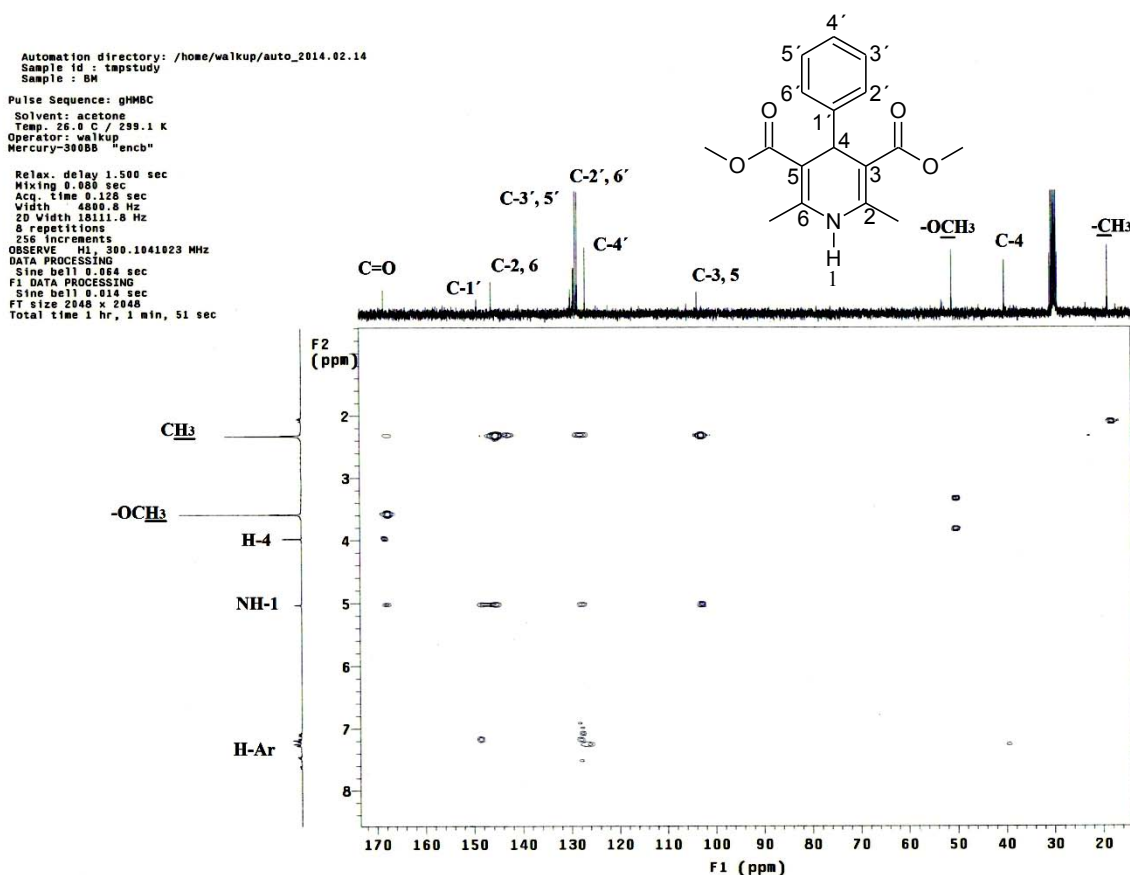


Figura 6.3. Espectro del experimento HBMC (300 MHz, acetona-*d*6) de la DHP **4a**.

Para terminar con la caracterización del compuesto **4a**, se obtuvo la EMIE, donde el patron de fragmentación se muestra en la figura 6.4, se grafica la relación del porcentaje de abundancia relativa (% ar) con relación a la *m/z*. Podemos observar de derecha a izquierda el orden de fragmentación que presenta la DHP **4a**, iniciando con el $M^{+•}$ con *m/z* 301 (2%





ar), el cual corresponde con el peso molecular aproximado al calculado teóricamente, a partir de éste y con ayuda de la regla del nitrógeno, podemos deducir si efectivamente se trata del compuesto buscado; como el valor m/z es un número non, indica que nuestro compuesto tiene dentro de su estructura sólo un átomo de nitrógeno, lo cual corresponde correctamente. A continuación, puede apreciarse la aparición del pico base (pb) $[M-C_6H_5]^+$, m/z 224 (100% ar), este pb corresponde a la pérdida del sustituyente aromático que se encuentra en la posición C-4 de la dihidropiridina, enseguida la pérdida de 2 metoxicarbonilos, formado el catión $[M-C_6-H_5-O_4]^+$ de m/z 105. El pico m/z 77, corresponde al fragmento $[M-C_{11}-H_{14}-O_4-N_1]^+$.

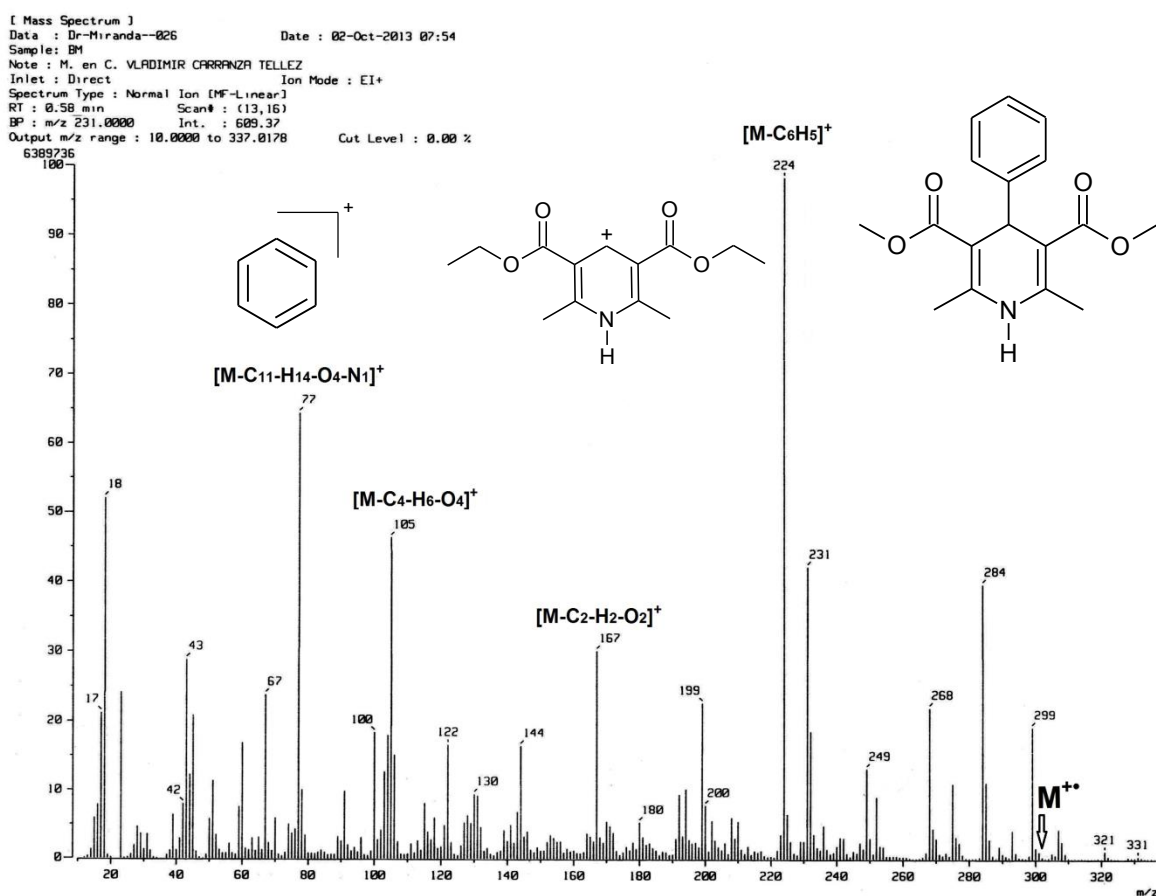


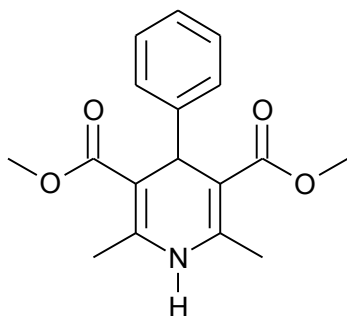
Figura 6.4. Espectro de EMIE (70 eV) de la DHP 4a.



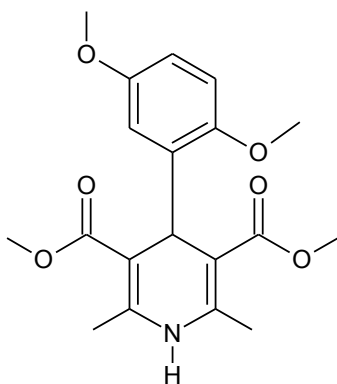


6.3.1. Resumen espectroscópico de las DHP's 4a-m y 6a-m.

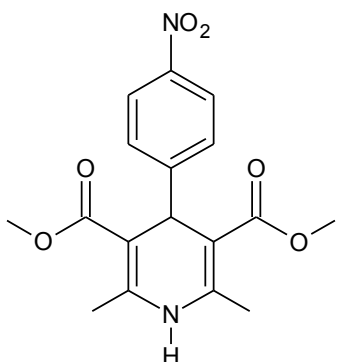
A continuación se muestran los resultados confinados de RMN ^1H y ^{13}C , EMIE y la fase de elución, correspondientes a cada molécula sintetizada. Los espectros se encuentran en el material de soporte de este trabajo.



4a: 3,5-Dicarbemetoxy-4-phenyl-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ^1H** (300 MHz, acetona-*d*6): δ 7.6 (2H, d, Ar-H), 7.45 (2H, d, Ar-H), 7.3-7.1 (1H, m, Ar-H), 5 (1H, s, N-H), 3.9 (1H, s), 3.59 (6H, s, 2 x O-CH₃), 2.3 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, acetona-*d*6) δ 168.45 (2C, 2 x C=O), 149 (1C, C₁- Ar), 146.16 (2C, C_{2,6} -anillo DHP), 129.87 (1C, C₃ - Ar), 129.16 (1C, C₅ - Ar) 128.81 (1C, C₂ - Ar), 128.43 (1C, C₆ - Ar), 106.84 (1C, C₄ - Ar), 103.63 (2C, C_{3,5} - anillo DHP), 50.96 (2C, 2 x O-CH₃), 40.15 (1C, C₄ - anillo DHP), 18.82 (2C, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 301 (2) M⁺, 224 (100) [M-C₆H₅]⁺, 105 (37) [M-C₆-H₅-O₄]⁺, 77 (84) [M- C₁₁H₁₄O₄N₁]⁺.

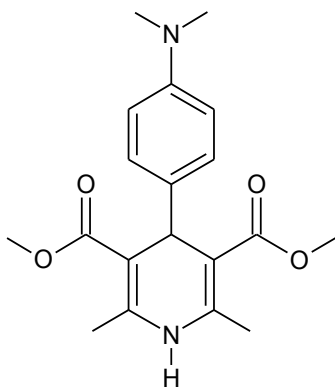


4b: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(2,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Líquido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (5:5 v/v). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl₃): δ 6.97-6.62 (3H, m, Ar-H), 5.89 (1H, s, N-H), 5.29 (1H, s), 3.74 (6H, s, 2 x O-CH₃), 2.46 (3H, s, Ar-OCH₃) 2.27 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 361 (8) M⁺, 224 (100) [M-C₈H₉O₂]⁺ 105 (42) [M-C₆-H₅-O₄]⁺, 77 (70) [M- C₁₁H₁₄O₄N₁]⁺.

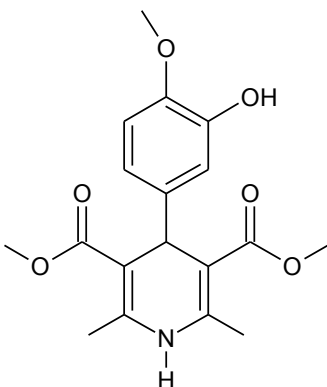


4c: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con con AcOEt-*n*-Hexano (5:5 v/v). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13-8.05 (2H, m, Ar-H), 7.44-7.25 (2H, m, Ar-H), 5.86 (1H, s, N-H), 5.08 (1H, s), 3.62 (6H, s, 2 x O-CH₃), 2.34 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 342 (5) M⁺, 224 (100) [M- C₆H₄O₂N₁]⁺, 192 (11), 149 (10), 76 (12) [M- C₁₁H₁₄O₄N₁]⁺.

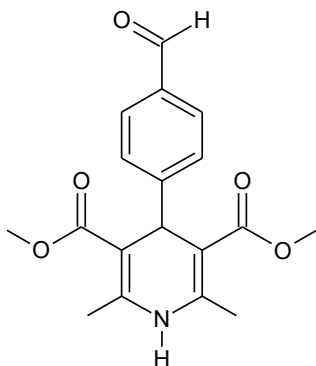




4d: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (5:5 v/v). **RMN ¹H** (75 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (2H, d, Ar-H), 6.70 (2H, d, Ar-H), 6.24 (1H, s, N-H), 5 (1H, s), 3.63 (6H, s, 2 x O-CH₃) 3.07 (6H, s, NCH₃), 2.35 (1H, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar): 343 (M, 20), 329 (9), 285 (24), 224 (100), 105 (13), 77 (35).

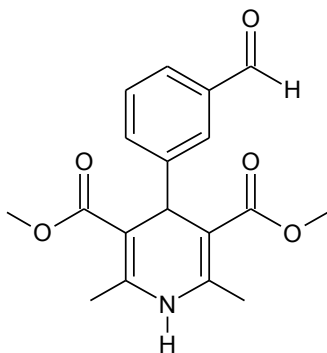


4e: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(3-hidroxi-4-hidroxi-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Líquido amarillo; elución con AcOEt - *n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (1H, s, Ar-H), 7.07 (2H, d, Ar-H), 6.87 (2H, d, Ar-H), 5.8 (1H, s, N-H), 5.5 (1H, s), 4.9 (1H, OH), 3.96 (6H, s, 2 x O-CH₃), 2.58 (3H, s, Ar-OCH₃), 2.31 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 345 (17) M⁺⁺, 330 (25) [M-Me]⁺, 224 (100) [M-C₇H₇O₂]⁺, 105 (18) [M-C₇H₇O₂-C₄H₆O₄]⁺, 43 (20), 18 (22) [H₂O].

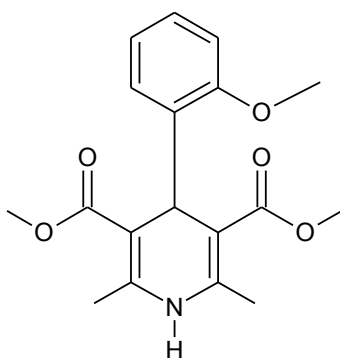


4f: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 10.06 (1H, s, COH), 7.95-7.27 (4H, M, Ar-H), 6.16 (1H, s, N-H), 5.06 (1H, s), 3.98 (6H, s, 2 x O-CH₃), 2.35 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 327 (14) M⁺, 312 (23) [M-Me]⁺, 224 (100) [M-C₇H₅O₁]⁺, 77 (9) [M-C₁₁H₁₄O₄N₁-COH]⁺.

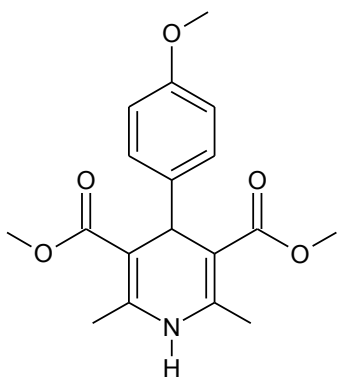




4g: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(3-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 10.16 (1H, s, COH), 7.91-7.22 (4H, m, Ar-H), 6.20 (1H, s, N-H), 5.08 (1H, s), 4.01 (6H, s, 2 x O-CH₃), 2.31 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 329 (3) M⁺, 224 (100) [M-C₇H₅O₁]⁺, 105 (9) [M-C₁₁H₁₄O₄N₁]⁺, 77 (18) [M-C₁₁H₁₄O₄N₁-COH]⁺.

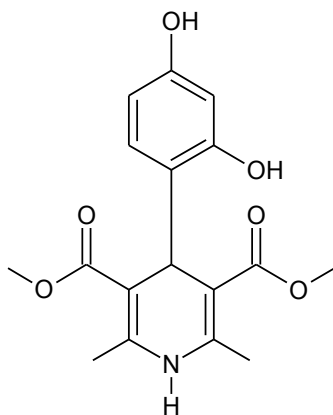


4h: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(2-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con Acetona-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-6.84 (4H, m, Ar-H), 5.95 (1H, s, N-H), 5.31 (1H, s), 3.86 (6H, s, 2 x O-CH₃), 3.61 (3H, s, Ar-OCH₃), 2.14 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **RMN ¹³C** (75 MHz, acetona-*d*6) δ 168.42 (2C, 2 x C=O), 158.49 (1C, C_{2'}-Ar), 148.31 (2C, C_{2,6}-Ar), 145.23 (1C, C_{1'}-Ar), 132.92 (1C, C_{3'}-Ar), 128.02 (1C, C_{4'}-Ar), 120.37 (1C, C_{5'}-Ar), 111.13 (1C, C_{6'}-Ar), 106.78 (2C, C_{3,5}-anillo DHP), 55.42 (2C, 2 x O-CH₃), 52.03 (1C, -Ar-OCH₃), 35.49 (1C, C₄-anillo DHP), 20.37 (2C, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 331 (16) M⁺, 272 (12), 316 (14) [M-Me]⁺, 224 (100) [M-C₇H₇O₁]⁺, 77 (45) [M-C₁₁H₁₄O₄N₁-CH₃O]⁺.

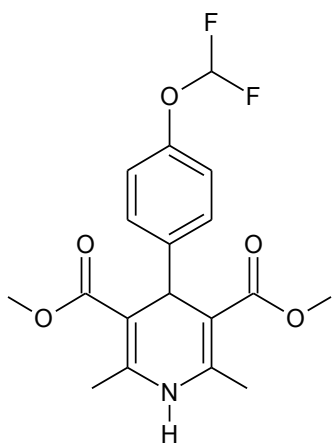


4i: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con Acetona-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.5 (2H, d, Ar-H), 6.93 (2H, d, Ar-H), 5.7 (1H, s, N-H), 4.9 (1H, s), 3.98 (6H, s, 2 x O-CH₃), 3.7 (3H, s, Ar-OCH₃), 2.33 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 331 (5) M⁺, 316 (8) [M-Me]⁺, 224 (100) [M-C₇H₇O₁]⁺, 77 (31) [M-C₁₁H₁₄O₄N₁-CH₃O]⁺.

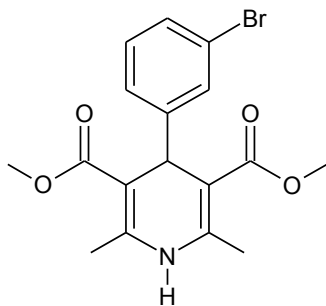




4j: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(2,4-dihydroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Líquido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v); **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.3 (1H, s, Ar-H), 7.1-6.5 (2H, d, Ar-H), 5.45 (1H, s, N-H), 4.7 (1H, s), 4.2 (2H, s, 2 x OH), 3.7 (6H, s, 2 x O-CH₃), 2.05 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **RMN ¹³C** (75 MHz, acetona-*d*6) δ 161 (2C, 2 x C=O), 153 (2C, C_{2,4}-Ar-OH), 146 (2C, C_{2,6}-anillo DHP), 143 (1C, C₁-Ar), 125 (1C, C₃-Ar), 118 (1C, C₅-Ar), 117 (1C, C₆-Ar), 108 (2C, C_{3,5}-anillo DHP), 53 (2C, 2 x O-CH₃), 40 (1C, C₄-anillo DHP), 20 (2C, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 333 (32) M⁺, 224 (100) [M-C₆H₆O₂]⁺, 18 (25) [H₂O].

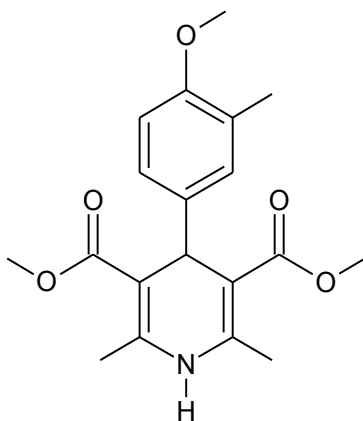


4k: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-difluorometoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6 (2H, d, Ar-H), 7.45 (2H, d, Ar-H), 7.3-7.1 (1H, m, Ar-H), 6 (1H, s, N-H), 4.98 (1H, s), 3.99 (1H, s, Ar-OCHF₂), 3.6 (6H, s, 2 x O-CH₃), 2.3 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 367 (5) M⁺, 352 (8) [M-Me]⁺, 224 (100) [M-C₇H₅O₁F₂]⁺.

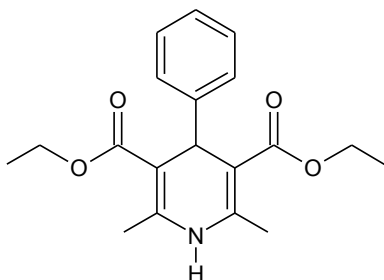


4l: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(3-bromofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con Acetona-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, acetona-*d*6) δ 7.8-7.1 (4H, m, Ar-H), 5.7 (1H, s, N-H), 5 (1H, s), 3.6 (6H, s, 2 x O-CH₃), 2.3 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **RMN ¹³C** (75 MHz, acetona-*d*6) δ 167.9 (2C, 2 x C=O), 147.9 (1C, C₁-Ar), 146 (2C, C_{2,6}-anillo DHP), 132 (1C, C₃-Ar), 131 (1C, C₂-Ar), 130 (1C, C₄-Ar), 128 (1C, C₅-Ar), 125 (1C, C₆-Ar), 108 (2C, C_{3,5}-anillo DHP), 54 (2C, 2 x O-CH₃), 49.9 (1C, C₄-anillo DHP), 20 (2C, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 379 (4) M⁺, 364 (5) [M-Et]⁺, 224 (100) [M-C₆H₄Br]⁺.

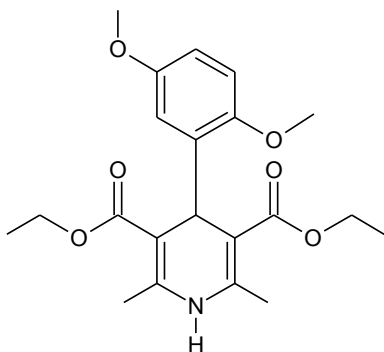




4m: 3,5-Dicarboxy-4-(3-metil-4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Líquido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (7:3 v/v). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (3H, m, Ar-H), 5.87 (1H, s, N-H), 5.3 (1H, s), 3.87 (6H, s, 2 x O- CH_3), 3.73 (3H, s, Ar- OCH_3), 2.47 (3H, s, Ar- CH_3), 2.12 (6H, s, 2 x CH_3) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 153.58 (2C, 2 x C=O), 136.29 (1C, $\text{C}_{1'}$ - Ar), 130.32 (2C, $\text{C}_{2,6}$ - Ar), 122.69 (1C, $\text{C}_{5'}$ - Ar), 118.12 (1C, $\text{C}_{6'}$ - Ar), 102.43 (2C, $\text{C}_{3,5}$ - anillo DHP), 55.51 (2C, 2 x O- CH_3), 49 (1C, - Ar- OCH_3), 35.37 (1C, C_4 - anillo DHP), 25.79 (1C, - Ar- CH_3), 18.92 (2C, 2 x CH_3) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 345 (16) M^{++} , 224 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_1]^+$, 77 (22) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_1 - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_1]^+$.

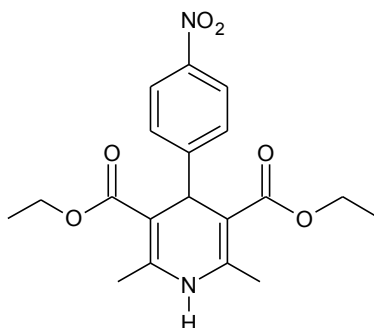


6a: 3,5-Dicarboxy-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (2H, d, Ar-H), 7.4 (2H, d, Ar-H), 7.28-7.19 (1H, m, Ar-H), 5.6 (1H, s, N-H), 4.9 (1H, s), 4.13-4.02 (4H, m, 2 x O- CH_2CH_3), 2.35 (6H, s, 2 x CH_3), 0.9 (6H, t, 2 x O- CH_2CH_3) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 329 (8) M^{++} , 284 (63) $[\text{M}-\text{OEt}]^+$, 252 (100) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 224 (41) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 77 (24) $[\text{M}-\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_1]^+$.

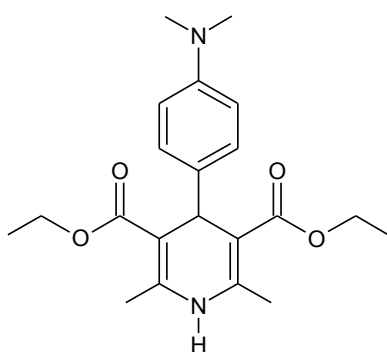


6b: 3,5-Dicarboxy-4-(2,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (5:5 v/v). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.79-6.62 (3H, m, Ar-H), 5.84 (1H, s, N-H), 5.22 (1H, s), 4.11-4 (4H, m, 2 x O- CH_2CH_3), 2.45 (3H, s, Ar- OCH_3), 2.24 (6H, s, 2 x CH_3), 1.31-1.14 (6H, m, 2 x O- CH_2CH_3) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 389 (21) M^{++} , 360 (37) $[\text{M}-\text{Et}]^+$, 316 (21) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 252 (100) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 224 (28) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, 77 (17) $[\text{M}-\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_1]^+$.

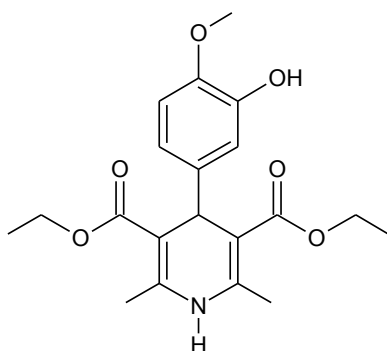




6c: 3,5-Dicarboxy-4-(4-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (5:5 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (2H, d, Ar-H), 7.45 (2H, d, Ar-H), 5.79 (1H, s, N-H), 5.07 (1H, s), 4.22-4.03 (4H, m, 2 x O-CH₂CH₃), 2.62 (6H, s, 2 x CH₃), 1.36-1.18 (6H, m, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **RMN ¹³C**; **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 374 (5) M⁺, 345 (12) [M-Et]⁺, 301 (12) [M-C₃H₅O₂]⁺, 252 (100) [M-C₆H₄O₂N₁]⁺, 224 (25) [M-C₆H₄O₂N₁-C₂H₄]⁺, 76 (15) [M-C₁₃H₁₈O₄N₁]⁺.

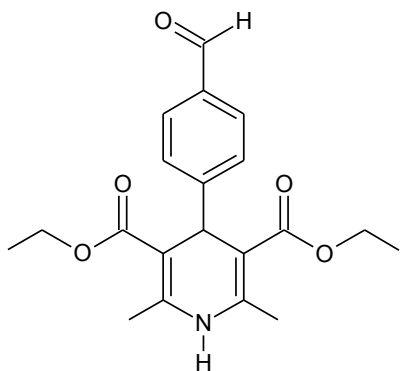


6d: 3,5-Dicarboxy-4-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (5:5 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (2H, d, Ar-H), 7.2 (2H, d, Ar-H), 5.9 (1H, s, N-H), 4.9 (1H, s), 4.1 (4H, m, -O-CH₂CH₃) 3.63 (6H, s, 2 x O-CH₃) 3.1 (6H, s, NCH₃), 2.4 (1H, 2 x CH₃), 1.25 (6H, c, -O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 372 (38) M⁺, 343 (73) [M-Et], 299 (97) [M-C₃H₅O₂], 252 (100) [M-C₈H₁₀N₁], 224 (38) [M-C₈H₁₀N₁-C₂H₄]⁺, 77 (23) [M-C₁₃H₁₈O₄N₁]⁺.

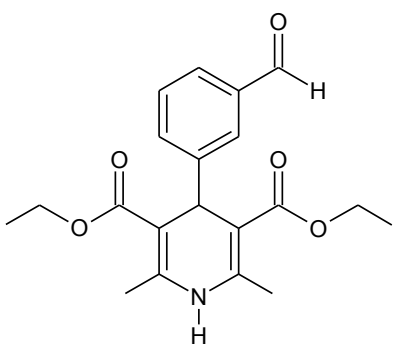


6e: 3,5-Dicarboxy-4-(3-hidroxi-4-hidroxi-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (1H, s, Ar-H), 7.1 (2H, d, Ar-H), 6.85 (2H, d, Ar-H), 5.8 (1H, s, N-H), 5.6 (1H, s), 4.9 (1H, s, OH), 4.19 (4H, c, 2 x O-CH₂CH₃), 3.09 (3H, s, Ar-OCH₃), 2.59 (6H, s, 2 x CH₃), 1.12 (6H, t, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 373 (22) M⁺, 344 (48) [M-Et]⁺, 252 (100) [M-C₇H₇O₂]⁺.

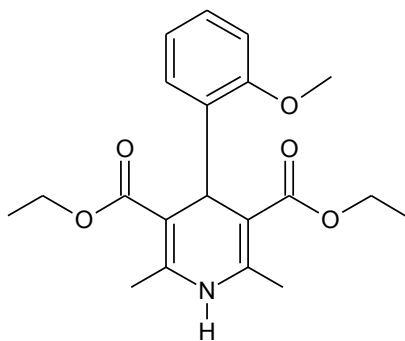




6f: 3,5-Dicarboxy-4-(4-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 10.14 (1H, s, COH), 7.96-7.27 (4H, m, Ar-H), 5.88 (1H, s, N-H), 5.06 (1H, s), 4.17-4.05 (4H, m, 2 x O-CH₂CH₃), 2.36 (6H, s, 2 x CH₃), 1.44 (6H, t, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 357 (5) M⁺, 328 (9) [M-Et]⁺, 284 (15) [M-C₃H₅O₂]⁺, 252 (100) [M-C₇H₅O₁]⁺, 224 (35) [M-C₇H₅O₁-C₂H₄]⁺, 77 (27) [M-C₁₃H₁₈O₄N₁]⁺.

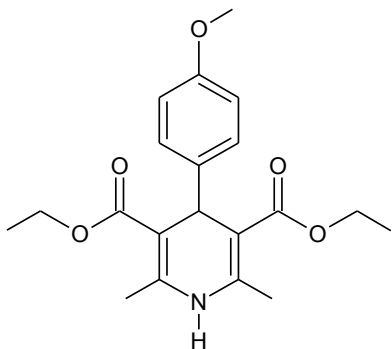


6g: 3,5-Dicarboxy-4-(3-formilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v). δ 10.21 (1H, s, COH), 7.84-7.31 (4H, m, Ar-H), 6.01 (1H, s, N-H), 5.11 (1H, s), 4.19 (4H, m, 2 x O-CH₂CH₃), 2.41 (6H, s, 2 x CH₃), 1.50 (6H, t, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar): 357 (17) M⁺, 328 (21) [M-Et]⁺, 252 (100) [M-C₇H₅O₁]⁺, 224 (12) [M-C₇H₅O₁-C₂H₄]⁺, 196 (26) [M⁺-C₇H₅O₁-C₂H₅]⁺.

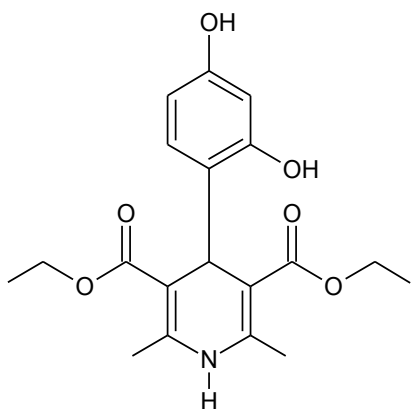


6h: 3,5-Dicarboxy-4-(2-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con acetona-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4-6.8 (4H, m, Ar-H), 5.8 (1H, s, N-H), 5.3 (1H, s), 4.05 (4H, c, 2 x O-CH₂CH₃), 3.8 (3H, s, Ar-OCH₃), 2.6 (6H, s, 2 x CH₃), 0.9 (6H, t, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 359 (14) M⁺, 330 (27) [M-Et]⁺, 252 (100) [M-C₇H₇O₁]⁺, 77 (28) [M-C₁₃H₁₈O₄N₁]⁺.

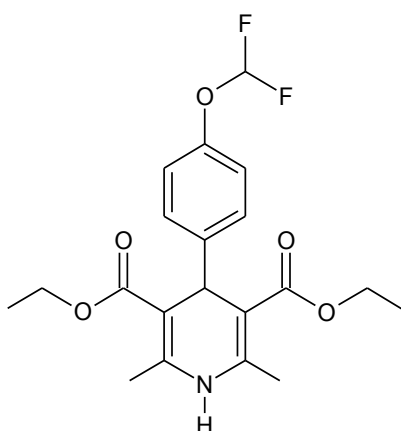




6i: 3,5-dicarboxy-4-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine. Sólido amarillo; elución con Acetona-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (2H, d, Ar-H), 6.9 (2H, d, Ar-H), 5.8 (1H, s, N-H), 4.9 (1H, s), 4.05 (4H, c, 2 x O-CH₂CH₃), 3.8 (3H, s, Ar-OCH₃), 2.6 (6H, s, 2 x CH₃), 1.1 (6H, t, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 359 (15) M⁺, 330 (26) [M-Et]⁺, 286 (35), 252 (100) [M-C₇H₇O₁]⁺, 224 (24) [M-C₇H₇O₁-C₂H₄]⁺, 77 (14) [M-C₁₃H₁₈O₄N₁]⁺.

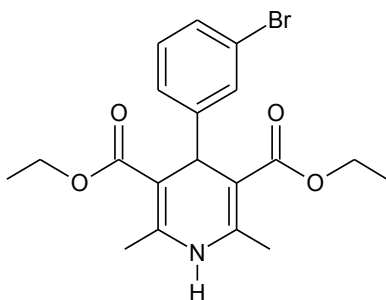


6j: 3,5-Dicarboxy-4-(2,4-dihydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8.1 (1H, s, Ar-H), 7.28-7.18 (2H, d, Ar-H), 5.98 (1H, s, N-H), 4.75 (1H, s), 4.65 (2H, s, 2 x OH), 4.2- 4.05 (4H, m, 2 x O-CH₂CH₃), 2.78 (3H, s, Ar-OCH₃), 2.59 (6H, s, 2 x CH₃), 1.31-1.18 (6H, m, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 361 (13) M⁺, 332 (1) [M-Et]⁺, 313 (6) [M-OEt]⁺, 252 (100) [M-C₆H₅O₂]⁺, 78 (8) [M-C₁₃H₁₈O₄N₁]⁺.

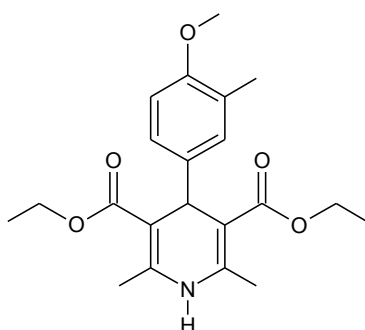


6k: 3,5-Dicarboxy-4-(4-difluoromethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine. Líquido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (5:5 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, acetona-*d*₆) δ 7.8-6.8 (4H, m, Ar-H), 5.8 (1H, s, N-H), 5 (1H, s), 4.2 (4H, c, 2 x O-CH₂CH₃), 4.1 (1H, s, Ar-OCHF₂), 2.3 (6H, s, 2 x CH₃), 1.3-1.1 (6H, m, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 395 (8) M⁺, 366 (16) [M-Et]⁺, 322 (19), 252 (100) [M-C₇H₅O₁F₂]⁺, 224 (24) [M-C₇H₅O₁F₂-C₂H₄]⁺.





6l: 3,5-Dicarbetoxy-4-(3-bromofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con Acetona-*n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, acetona-*d*6) δ 7.8-7.26 (4H, m, Ar-H), 5.7 (1H, s, N-H), 5 (1H, s), 4.15-4.02 (4H, m, 2 x O-CH₂CH₃), 2.35 (6H, s, 2 x CH₃), 1.27-1.17 (6H, m, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 379 (10) M⁺, 334 (8) [M-OEt]⁺, 306 (8) [M-C₃H₅O₂]⁺, 252 (100) [M-C₆H₄Br₁-]⁺, 224 (24) [M-C₆H₄Br₁-C₂H₄]⁺, 76 (4) [M-C₁₃H₁₈O₄N₁]⁺.



6m: 3,5-Dicarbetoxy-4-(3-metil-4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt-*n*-Hexano (7:3 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, acetona-*d*6) δ 7.1 (1H, d, Ar-H), 6.9 (1H, s, Ar-H), 6.77 (2H, d, Ar-H), 5.9 (1H, s, N-H), 5.3 (1H, s), 4.11-3.96 (4H, c, 2 x O-CH₂CH₃), 3.93 (3H, s, Ar-OCH₃), 2.4 (1H, s, Ar-CH₃), 2.27 (6H, 2 x CH₃), 1.32-1.12 (6H, t, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 373 (11) M⁺, 252 (100) [M-C₈H₉O₁-]⁺, 224 (24) [M-C₈H₉O₁-C₂H₄]⁺.





6.4. Análisis espectroscópico de la bis-DHP's 8a.

Las bis-DHP's, se caracterizaron por métodos espectroscópicos (RMN ^1H , ^{13}C y EMIE) y por su punto de fusión, caracterización suficiente por pertenecer a moléculas ya conocidas. Por lo tanto y de manera análoga con la DHP 4a, la figura 6.6, presenta la caracterización por RMN ^1H de la bis-DHP's 8a. A frecuencias altas con un desplazamiento de 1.00-1.20 ppm una señal multiple correspondiente a los CH_3 de los etoxicarbonilos, presentándose a frecuencias más bajas de 3.30-4.10 ppm una señal multiple para los CH_2 de los etoxicarbonilos debido al efecto de desprotección que sufren los protones por efecto del oxígeno al que se encuentra unido a su carbono base. Los protones de los metilos en las posiciones 2 y 6 del anillo de dihidropiridina presentan una señal simple a 3.30 ppm. Las señales bajo las cuales se identifican estos compuestos se presentan a frecuencias bajas siendo una señal simple a 5.50 ppm correspondiente al protón de C-4 del anillo de dihidropiridina y para el H-1 con base el nitrógeno muestra un desplazamiento de 8.50 ppm con una señal simple. Las señales de los protones aromáticos dan una señal simple a 7.10 ppm, para 4 protones, esto debido a su equivalencia.

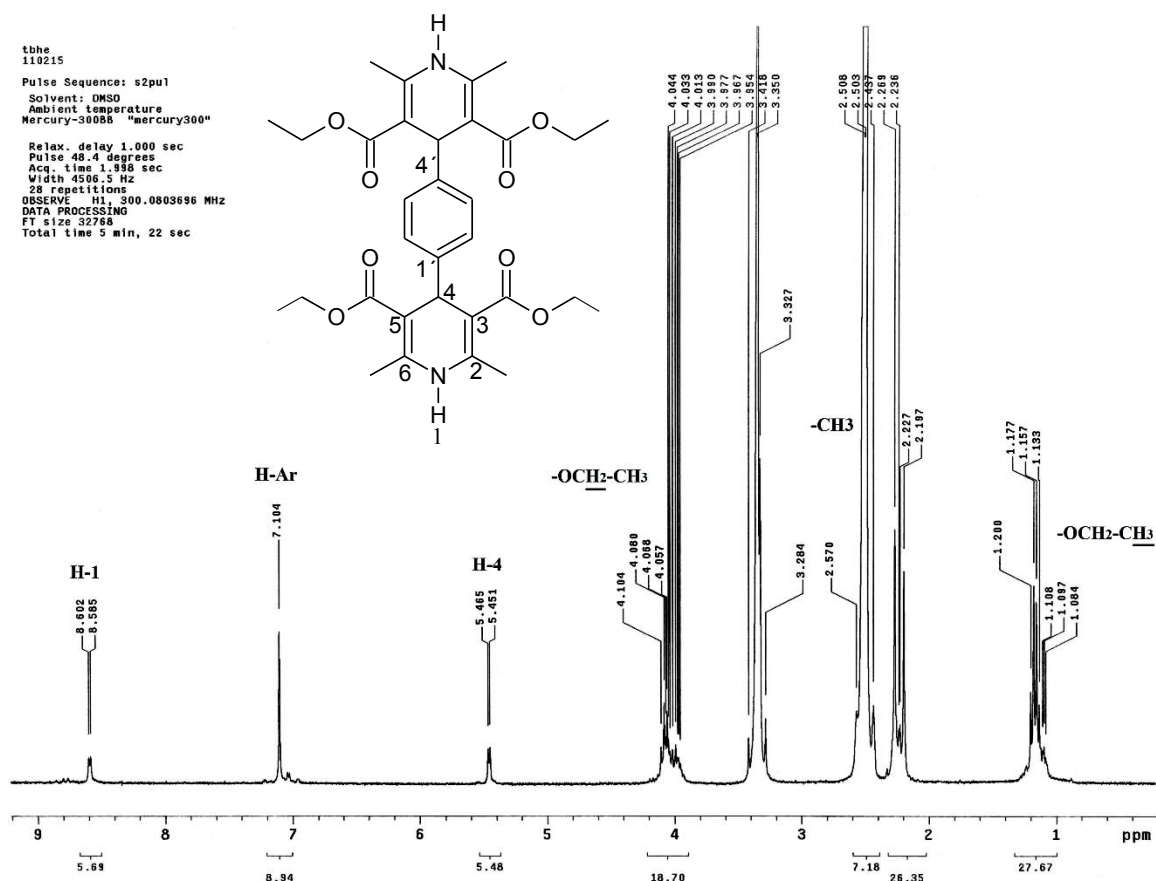


Figura 6.6. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) de la bis-DHP 8a.





El espectro de RMN ^{13}C del compuesto **8a** que se presenta en la Figura 6.7, puede analizarse en términos de equivalencia, ya que se muestran 9 señales para los carbonos de los 30 átomos de carbono existentes en la molécula. Puede observarse las señales correspondientes a los 6 carbonos del etoxicarbonilo, la primera señal a campos bajos (189.45 ppm) pertenece al carbono del carbonilo, seguidamente hacia campos altos la señal del CH_2 (45.00 ppm) y la señal del CH_3 (18.00 ppm). Las señales de los átomos de carbono del anillo de dihidropiridina se presentan a frecuencias de 145.00 ppm para los C-2, 6; 111.20 ppm para C-3,5 y a 40.00 ppm para el C-4. Para los carbonos aromáticos encontramos la señal 131.6 para los 4 carbonos: 2', 3', 5' y 6', mientras para los carbonos C-1', 4' unidos a la dihidropiridina muestran un desplazamiento a 146.00 ppm. La señal restante con desplazamiento de 26 ppm pertenece a los carbonos del metilo en las posiciones 2 y 6 del anillo heterociclo.

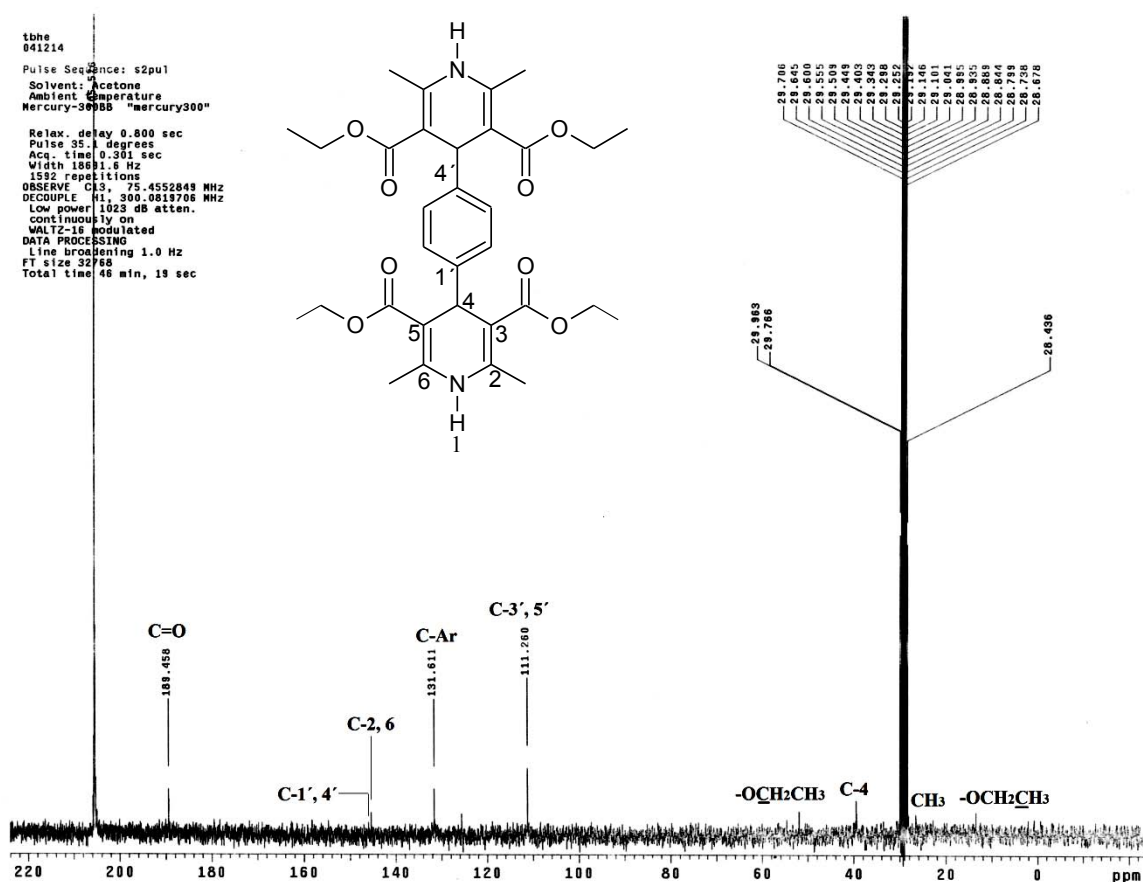


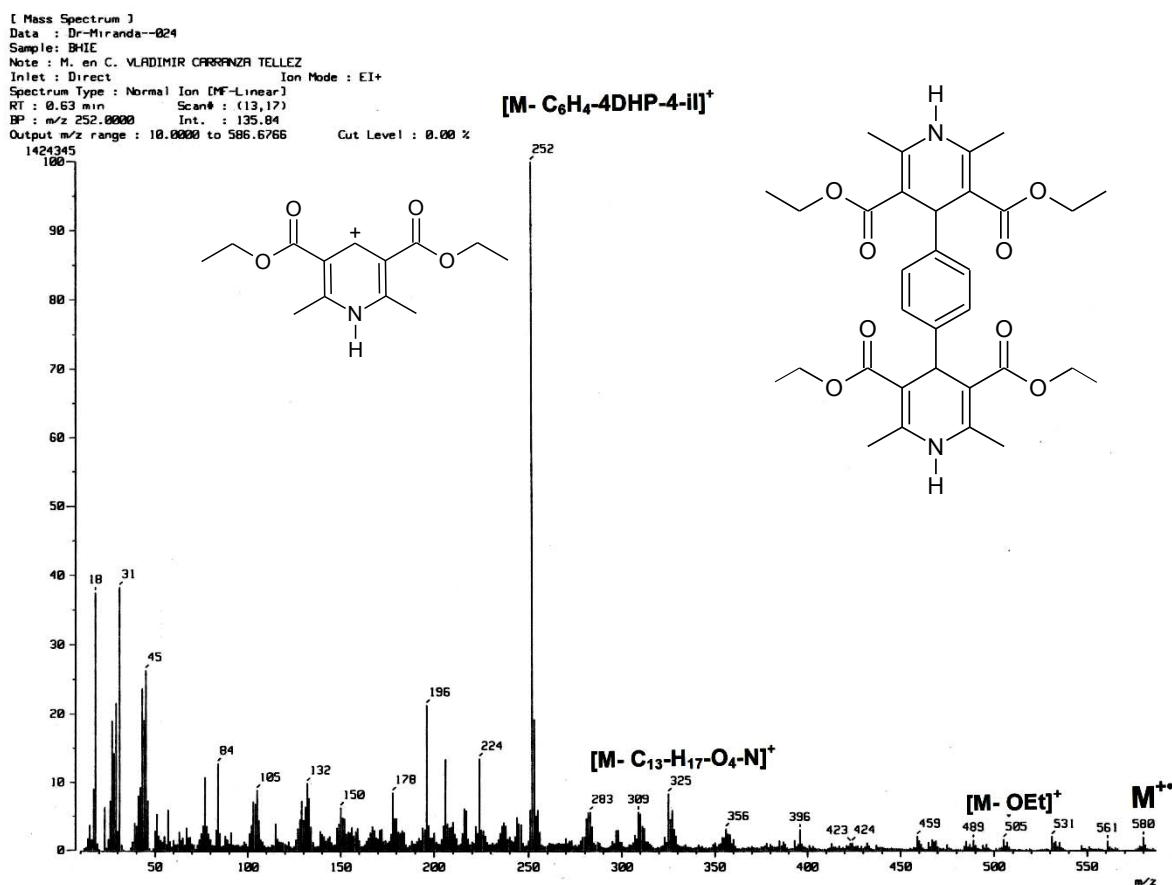
Figura 6.7. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de la *bis*-DHP **8a**.





La fragmentación que muestra la *bis*-DHP **8a** y que se ilustra en el espectro EMIE (Figura 6.8), presenta un comportamiento análogo al de la DHP **4a**, ya que ambas moléculas involucran en su esqueleto un anillo heterocíclico (anillo de dihidropiridina), forma el fragmento característico de estos compuestos. Como primera señal de fragmentación se muestra el M^{++} m/z 580 (20% ar), siendo exactamente el calculado teóricamente; aplicando la regla del nitrógeno como en el caso de la DHP **4a**, la m/z es un número *par*, indicando que el compuesto tiene dentro de su estructura 2 átomos de nitrógeno, siendo correcta esta hipótesis, ya que nuestro compuesto efectivamente contiene 2 átomos de nitrógeno. En seguida encontramos un orden de fragmentación desde el M^{++} , inicialmente se muestra la pérdida de 91 unidades formando el catión $[M-O_2Et_2]^+$ m/z 489, debido a la pérdida de 2 etóxilos; la pérdida de 252 unidades a partir del M^{++} da como resultado el catión-radical $[M-C_{13}-H_{17}O_4-N]^+$.

El PB, se forma a partir del M^{++} por la pérdida de 328 unidades, se presenta formando el catión $[M-C_6H_5-4DHP-4-il]^+$, m/z 252 (100% ar), este pb, es la característica principal y referencia de las DHP en espectrometría de masas.



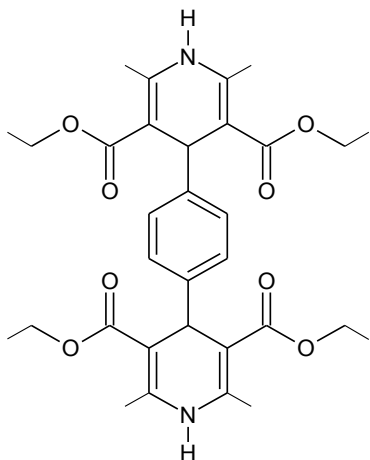
Espectro 6.8. Espectro EMIE (70 eV) de la *bis*-DHP **8a**.



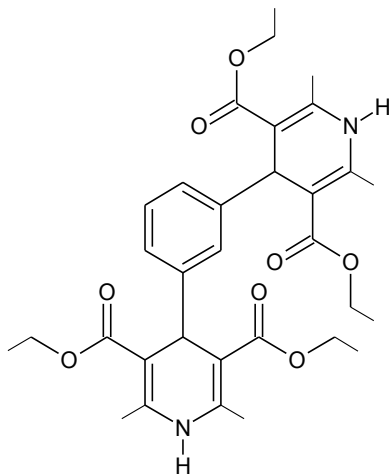


6.4.1. Resumen espectroscópico de las bis-DHP's 8a-d.

A continuación se muestra el resumen confinado de los resultados espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C , EMIE y la fase de elución, correspondiente a cada molécula sintetizada. Los espectros se encuentran en el **material de soporte** de este trabajo.

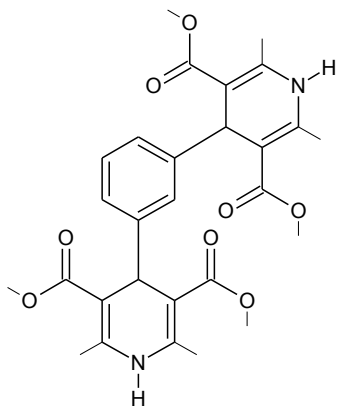


8a: 3,5-Dicarboxy-4-(4-(2,6-dimethyl-3,5-dicarboxy-1,4-dihydropyridin-4-yl)-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido; amarillo elución con AcOEt - *n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ^1H** (75 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.59 (2H, s, N-H), 7.1 (4H, s, Ar-H), 5.45 (2H, s), 4.1-3.35 (8H, m, 2 x O-CH₂CH₃), 2.5 (12H, s, 2 x CH₃), 1.15 (12H, t, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 eV) *m/z* (% ar) [Asing]: 580 (18) M⁺, 505 (10) [M-OEt]⁺, 252 (100) [M-C₂₄H₂₁O₄N₁]⁺, 224 (34) [M-C₂₄H₂₁O₄N₁-C₂H₄]⁺.

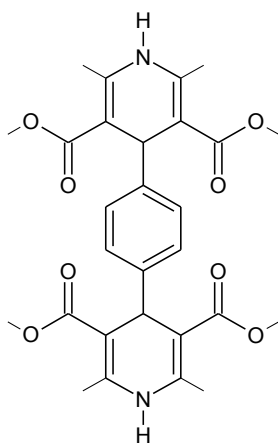


8b: 3,5-Dicarboxy-4-(3-(2,6-dimethyl-3,5-dicarboxy-1,4-dihydropyridin-4-yl)-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo, elución con AcOEt - *n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ^1H** (75 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.89 (2H, s, N-H), 7.1 (4H, s, Ar-H), 5.64 (2H, s), 4.1-3.35 (8H, m, 2 x O-CH₂CH₃), 2.5 (12H, s, 2 x CH₃), 1.15 (12H, t, 2 x O-CH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 eV) *m/z* (% ar) [Asing]: 580 (25) M⁺, 505 (4) [M-OEt]⁺, 325 (9) [M-C₁₃H₁₇O₄N₁]⁺, 252 (100) [M-C₂₄H₂₁O₄N₁]⁺, 224 (13) [M-C₂₄H₂₁O₄N₁-C₂H₄]⁺.





8c: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(3-(2,6-dimetil-3,5-dicarbemetoxy-1,4-dihidropiridin-4-il)-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo, elución con AcOEt - *n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.92 (2H, s, N-H), 7.09 (1H, s, Ar-H), 7.02-6.94 (3H, m, H-Ar), 4.82 (2H, s), 3.54 (12H, m, 2 x O-CH₃), 2.5 (12H, s, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 eV) *m/z* (% ar) [Asig]: 522 (6) M⁺, 299 (51) [M-C₁₁H₁₄O₄N₁]⁺, 224 (100) [M-C₁₇H₁₈O₄N₁]⁺.



8d: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-(2,6-dimetil-3,5-dicarbemetoxy-1,4-dihidropiridin-4-il)-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido amarillo; elución con AcOEt - *n*-Hexano (8:2 v/v). **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*6) 8.92 (2H, s, N-H), 7.09 (4H, s, Ar-H), 4.82 (2H, s), 3.45 (12H, m, 2 x O-CH₃), 2.5 (12H, s, 2 x CH₃). **EMIE** (70 eV) *m/z* (% ar) [Asig]: 524 (14) M⁺, 224 (100) [M-C₁₇H₁₈O₄N₁]⁺, 165 (14) [M-C₁₇H₁₈O₄N₁-C₂H₃O₂]⁺, 77 (9) [M-C₁₂H₂₈O₈N₂]⁺

En la literatura podemos encontrar el mecanismo de reacción para la obtención de las DHP's en solución, el cual se puede dividir en 3 etapas: condensación de Knoevenaguel, formación de enamina y finalmente la reacción de ciclación de los intermediarios formados en las etapas anteriores, dentro de esta última se presenta una tautomería imina-enamina, obteniéndose la respectiva DHP. Sin embargo, en ausencia de disolvente no se ha reportado un mecanismo de reacción para la obtención de las moléculas de interés. Además, en ausencia de disolvente, las interacciones intermoleculares con el disolvente como puentes de hidrogeno o solvatación de iones intermediarios se encuentran desfavorecidos, y pueden propiciar la creación de una nueva ruta sintética por parte de los sustratos. Sin embargo, el estudio sobre la ruta mécanística que siguen los sustratos se encuentra fuera de los objetivos de este trabajo, nos limitamos a proponer un mecanismo de reacción en ausencia de disolvente mediante el *HSBM*. Para el lector interesado, la propuesta antes hablada se encuentra reportada en el **apéndice A**.





6.5. Análisis del rendimiento de las DHP'S en función de la energía cinética.

En las tablas 6.1- 6.6 , podemos observar la diferencia notable en cuanto al rendimiento que presentan los métodos **A** y **B**, atribuyéndolo a la importancia sobre la cantidad de energía térmica (calor) que se produce por acción mecánica, consecuencia del aumento de esferas y potencia, para activar la reacción. Los equipos empleados para la molienda mecánica: Ultramat S[®] y PM 100. El primero, promueve una agitación del tipo bidireccional, mientras que el segundo, efectúa una agitación planetaria.

La función de las esferas como fuente de calor; radica sobre el principio básico sobre el cual está basada la mecanoquímica, recordando un pequeño fragmento sobre la definición de la IUPAC acerca de este método, que dice lo siguiente: " [...] *transformación química inducida por la absorción directa de energía mecánica que puede provenir de un proceso de maceración, molienda, agitación o fricción* [...] ". Sabiendo que la energía mecánica se define como la suma de energía cinética y potencial de un cuerpo, se expresa de la siguiente manera:

$$E_m = \frac{1}{2}m * v^2 + m * g * h \quad \text{Ecuación (6.1)}$$

Dividiendo la ecuación 1, en sus componentes principales, encontramos que la energía potencial está representada por la siguiente ecuación matemática:

$$E_p = m * g * h \quad \text{Ecuación (6.2)}$$

Siendo m , la masa del objeto; g , la gravedad y, h , la altura a la que se encuentra el cuerpo.

La energía cinética está dada por:

$$E_c = \frac{1}{2}m * v^2 \quad \text{Ecuación (6.3)}$$

Donde m , corresponde a la masa del cuerpo y, v , es la velocidad del cuerpo.

Un vez dicho esto se puede observar que el segundo término de la ecuación 6.1, la energía potencial (energía de reposo), para efecto de este trabajo es despreciable, $E_p = 0$, ya que la posición del equipo no cambio de altura o posición. Por otro lado, la energía cinética (energía de movimiento) es quien juega el papel fundamental sobre la generación de la energía térmica para activar el proceso de síntesis. Por lo que la ecuación para la energía mecánica adopta la forma

$$E_m = E_c \quad \text{Ecuación (6.4)}$$

La ecuación 6.3, nos permite conocer la información de dependencia que existe de la energía cinética con la masa y la velocidad del cuerpo (esferas). Cabe señalar que ésta ecuación sólo aplica para un molino con agitación bidireccional (Ultramat S[®], figura 6.10a). Sin embargo, para una esfera que rueda (agitación planetaria, como se produce en el





molino PM 100, figura 6.10 b), la energía cinética total consta de dos términos y no solo de uno como en la ecuación anterior, uno asociado al movimiento de traslación del centro de masas y otro relacionado con el giro de la esfera alrededor de un eje que pasa por su centro de masas.^[114]

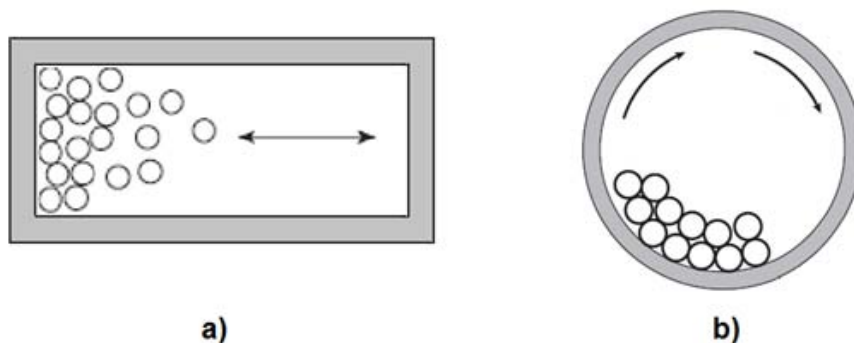


Figura 6.10. Tipos de agitación que presentan los molinos de molienda mecánica; a) agitación bidireccional; b) agitación planetaria.

Sumando las contribuciones del giro de la esfera en una agitación planetaria a la ecuación 3, se obtiene

$$Ec(total) = \frac{1}{2}mv^2 + \frac{1}{2}I\omega^2 \quad \text{Ecuación (6.5)}$$

Siendo m , la masa de la esfera, v la velocidad de traslación del centro de masas, I el momento de inercia de la esfera respecto al eje que pasa por su centro de masas y ω la velocidad angular de giro.

El momento de inercia de la esfera está dada por

$$I = \frac{2}{5}mr^2 \quad \text{Ecuación (6.6)}$$

Siendo r el radio de la misma y m la masa, la ecuación cinemática para calcular la velocidad puede expresarse de la siguiente manera

$$v = \omega r \quad \text{Ecuación (6.7)}$$





Tabla 6.7. Energía cinética total producida para cada sistema dado de esferas y potencia, utilizado en la técnica *HSBM*.

No y Φ de la esfera	$m^{[a]/[b]} (Kg)$	$EC_{total} (J)^{c/d}$		
		400 ^[e]	500 ^[e]	600 ^[e]
7 (3 mm)	0.000258/0.001806	7.12 E-6 /0.0008	1.11 E-5/0.0004	1.60 E-5/0.0006
2 (5 mm)	0.000494/0.000988	5.41 E -6/0.0002	8.46 E-6/0.0003	1.21 E-5/0.0004
6 (1 cm)	0.00396/0.02376	5.2 E-4/0.038	8.1 E-4/0.0596	1.17 E-3/0.0986

[a]Masa individual de las esferas. [b] Masa total de las esferas. [c] Energía para agitación bidireccional. [d] Energía para agitación planetaria. [e] rpm de molienda.

Los resultados mostrados en la tabla 6.7 permiten afirmar que al aumentar la masa, resultado del aumento en el número y tamaño de esferas, así como la potencia se obtendrá una mayor energía cinética en conjunto. Otro resultado que podemos obtener de la tabla anterior es la diferencia de energía que existe en la agitación bidireccional y la agitación planetaria, siendo la última de mejores resultados. Lo que nos lleva a recordar que dentro del molino PM 100 existe mayor movimiento por parte de las esferas, alcanzando una mayor energía cinética. Figura 6.11.

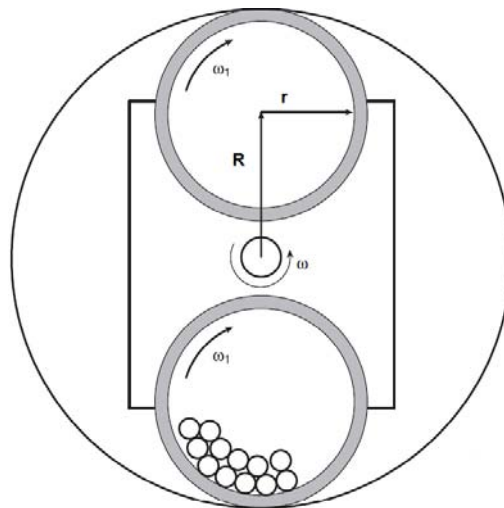


Figura 6.11. Giro de la capsula dentro del molino PM 100.





La energía mecánica, que es igual a la cinética (ecuación 6.4), no se conservara, dado que existe rozamiento entre las esferas, en este punto cabe recordar que, aunque la energía mecánica no se conserve, sí lo hace la energía total del sistema, ya que: *la energía no se crea ni se destruye, sólo se transforma*. De modo tal que la energía cinética perdida al rozar o chocar entre esferas se convertirá, en este caso, en energía térmica (calor) y una pequeña fracción como sonido. Figura 6.12.

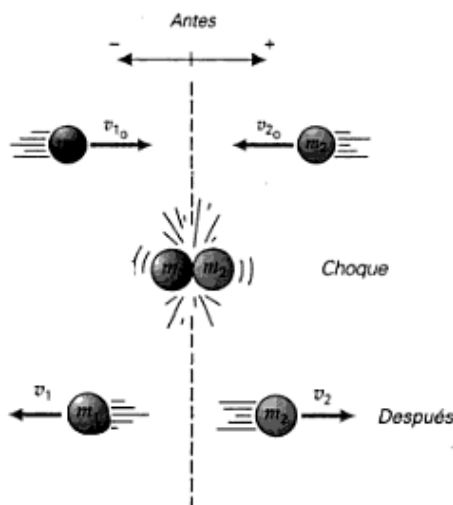


Figura 6.12. En el choque de las esferas, la energía cinética ganada se pierde como energía térmica

Es importante mencionar que dentro del reactor se encuentran dos sistemas a diferente temperatura, de modo tal que siguiendo la primera ley de la termodinámica el sistema de menor temperatura (sustratos), absorberá la energía térmica del sistema de mayor temperatura, siendo en este caso la superficie de las esferas, temperatura gana como consecuencia de la acción mecánica sobre las mismas. Mediante el equilibrio térmico entre los dos sistemas dará como resultado el proceso triboquímico: al ocurrir la reacción química en la superficie de contacto mediante la absorción de la energía térmica en la superficie de las esferas por el sistema químico. Figura 6.13. Es apropiado mencionar que la temperatura que alcanzan las esferas durante la molienda se calculó teóricamente, dado que los equipos empleados para la molienda carecen de un termómetro para medir la temperatura dentro de la capsula (véase apéndice B). Por otro lado, la cantidad de energía que podrá absorber el sistema químico será dependiente de “la huella” que se forma en la superficie de las esferas derivado del contacto entre las mismas, el cálculo se muestra en el apéndice B.



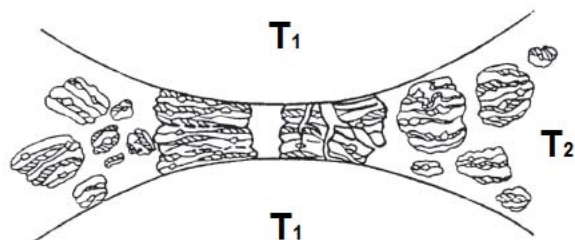
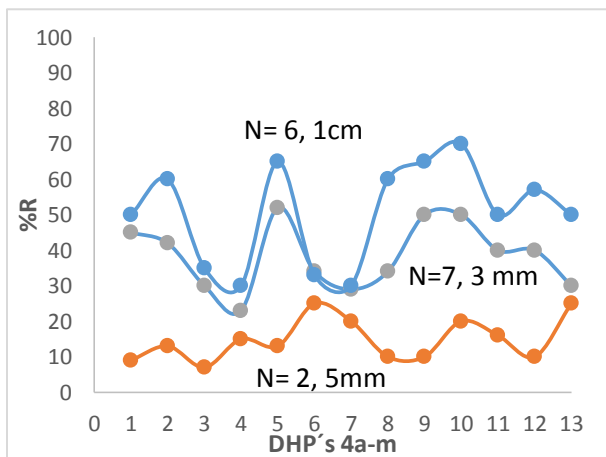
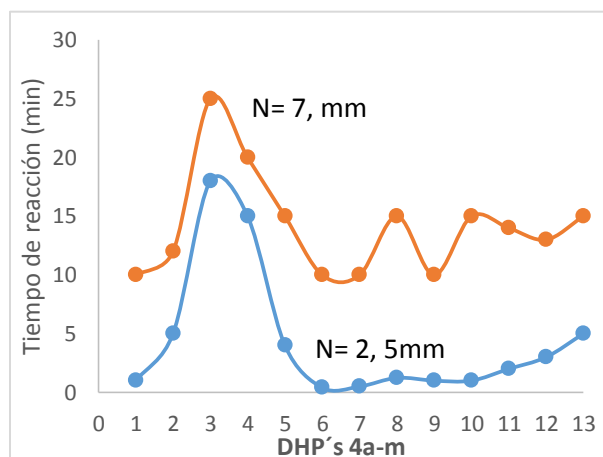


Figura 6.13. Equilibrio térmico entre la superficie de las esferas (T_1) y el sistema químico a reaccionar (T_2).

En seguida se muestran los resultados mostrados anteriormente en las tablas 6.1-6.6, ahora de manera comparativa por medio de gráficas, en las cuales se puede observar de manera más fácil o evidente que en efecto existe una consecuencia sustancial al modificar el número de esferas, el diámetro de éstas, el peso general y la potencia de molienda. Debido a lo anterior, se modifican los resultados de la reacción en cuanto a tiempo y rendimiento. Comprobándose la dependencia del método con la ecuación 6.3.



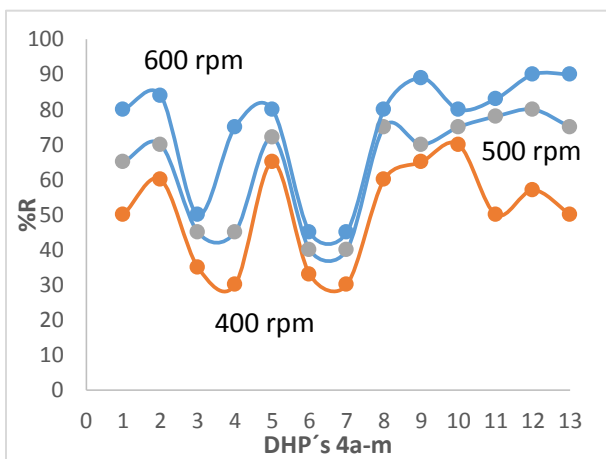
(a)



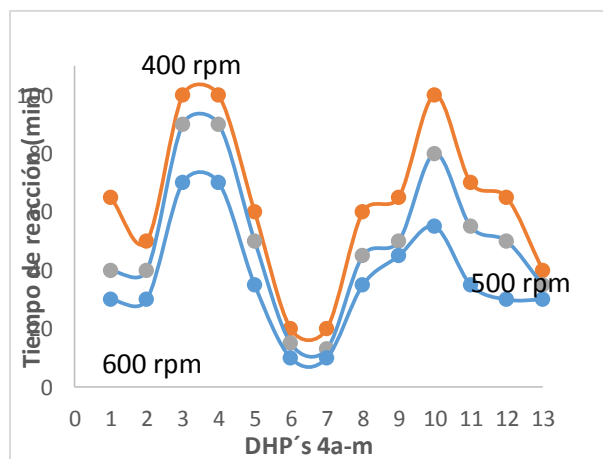
(b)

Figura 6.14. Efecto del número, diámetro y masa de las esferas sobre el rendimiento (Gráfica a) y tiempo de reacción (gráfica b) en la síntesis de DHP's 4a-m (método A)



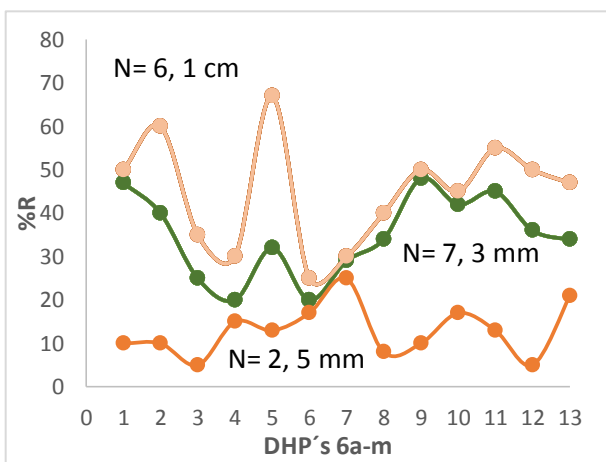


(a)

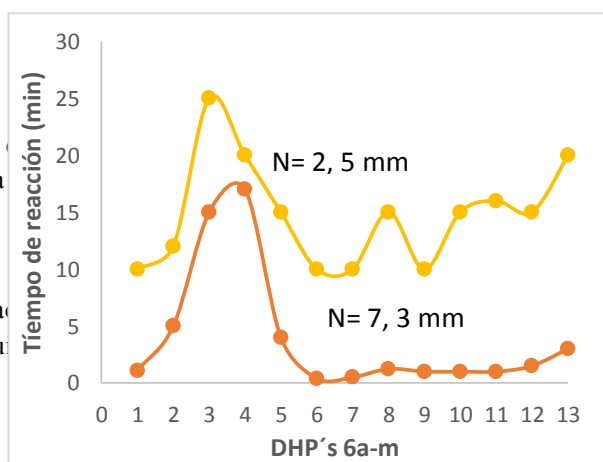


(b)

Figura 6.15. Efecto de la potencia de molienda: 400, 500 y 600 rpm, sobre el rendimiento (Grafica a) y tiempo de reacción (Grafica b) en la síntesis de DHP's 4a-m (método B).



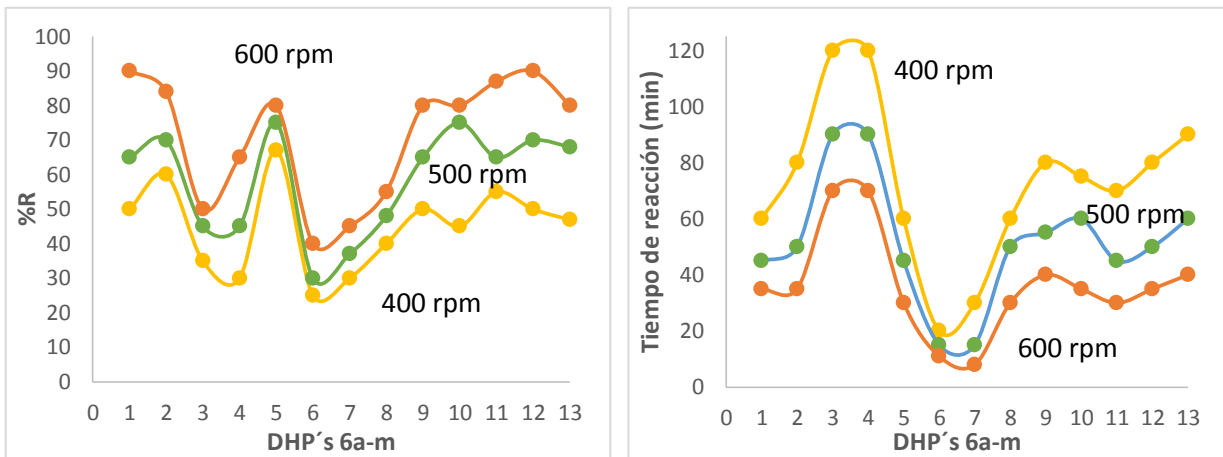
(a)



(b)

Figura 6.16. Efecto del número, diámetro y masa de las esferas sobre el rendimiento (Grafica a) y tiempo de reacción (Grafica b) en la síntesis de DHP's 6a-m (método A).

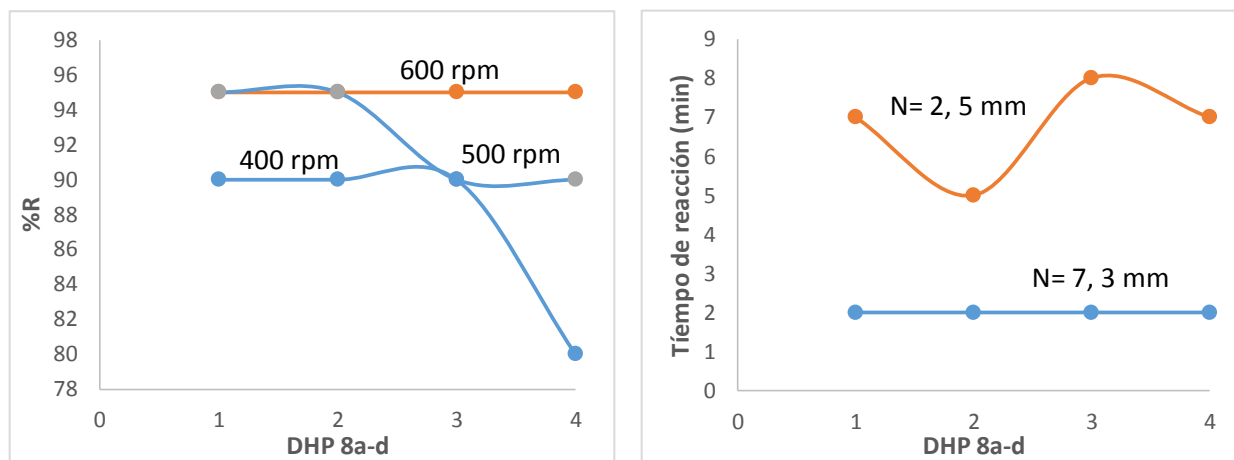




(a)

(b)

Figura 6.17. Efecto de la potencia de molida: 400, 500 y 600 rpm, sobre el rendimiento (Grafica a) y tiempo de reacción (Grafica b) en la síntesis de DHP's 6a-m (método B).



(a)

(b)

Figura 6.18. Efecto del número, diámetro y masa de las esferas sobre el rendimiento y tiempo de reacción (Grafica b) en la síntesis de DHP's 8a-d (método A)



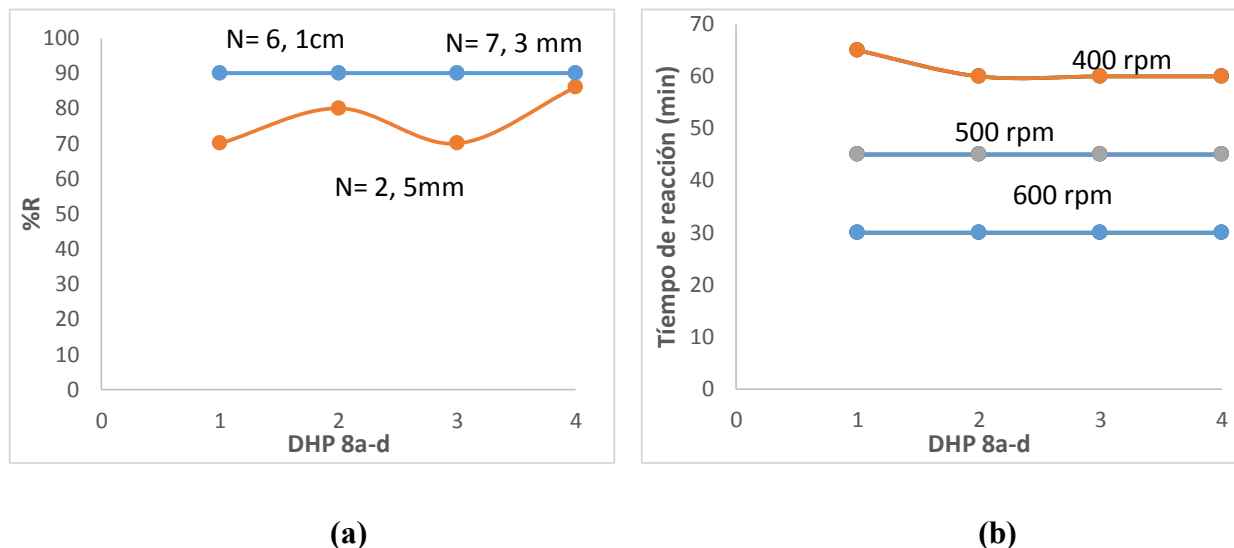


Figura. 6.19. Efecto de la potencia de molienda: 400, 500 y 600 rpm, sobre el rendimiento (Grafica a) y tiempo de reacción (Grafica b) en la síntesis de DHP's 8a-d (método B).

6.6. Parte C. Estandarización de la metodología para la obtención de DHP's mediante HSBM (método C).

Luego de la evaluación de los parámetros esenciales que podían medirse en laboratorio; y en vista de los resultados satisfactorios obtenidos en el aumento del número de esferas (método A), la potencia (método B) y al análisis teórico para los sucesos experimentales observados (sección 6.4), la metodología más apropiada con base en todo lo dicho anteriormente, se emplearon 6 esferas de 1 cm de diámetro, ya que la energía cinética generada es mayor que al emplear mayor número de esferas y de mayor peso. Así mismo el uso de un número mayor de esferas no se consideró viables ya que ocuparía un mayor espacio dentro de la capsula metálica, impidiendo un movimiento libre por parte de las esferas.

La potencia de molienda fue establecida de igual manera a la cantidad y tamaño de las esferas, es decir, con base en los resultados obtenidos (tablas 6.1-6.6). A pesar de las ventajas en el tiempo de reacción realmente mínimo obtenido en el equipo Ultramat S[®], se usaron 600 rpm para realizar la molienda en el equipo 100 PM, debido a que presenta mejores condiciones de molienda: fisco, de seguridad, mecánicas y se obtienen mejores rendimientos en comparación al equipo Ultramat S[®]. Potencia que se mantuvo como límite al utilizar el equipo, consecuencia de las vibraciones difíciles de controlar en la zona de molienda a partir de 600 rpm.



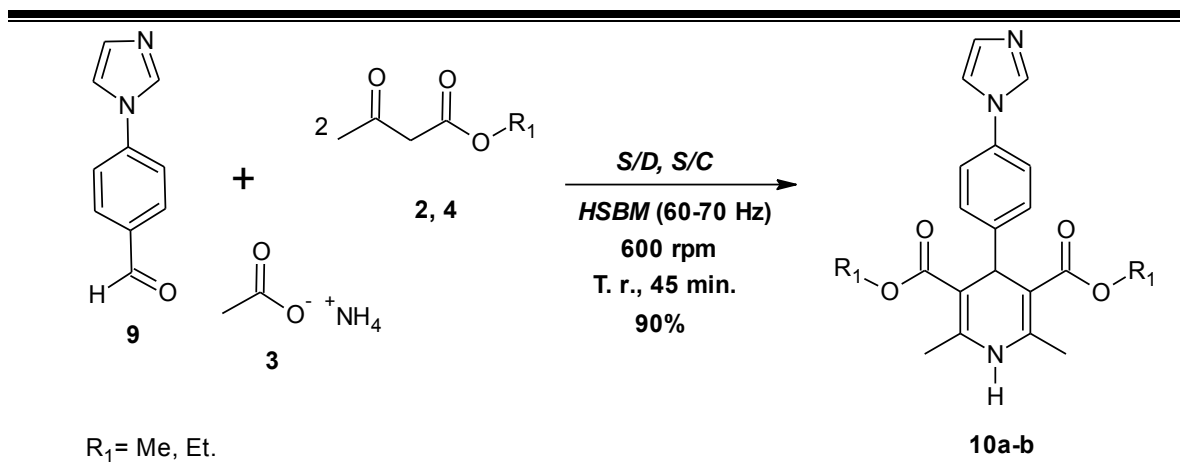


6.6.1. Síntesis de nuevas DHP's por el método C, mediante HSBM.

A pesar de ser compuestos con una alta gama de moléculas conocidas, una vez determinadas las mejores condiciones de reacción, se propuso a sintetizar 2 moléculas nuevas. Estas fueron los compuestos **10a** y **10b**.

La preparación de los compuestos **10a** y **10b** se realizó siguiendo la reacción de Hantzsch. Basados en la metodología empleada en este trabajo para la preparación de las DHP's, propia de nuestro laboratorio, empleando una mezcla compuesta por de 4-(1*H*-imidazol-1-il)benzaldehído, β-cetoéster (acetoacetato de etilo/metilo) y acetato de amonio. Los compuestos nuevos fueron preparados con excelentes rendimientos (90%).

Tabla 6.7. Alcance de la metodología estandarizada en la reacción de Hantzsch sobre 4-(1*H*-imidazol-1-il)benzaldehído, mediante HSBM ^[a].



Ensayo	DHP	R ₁	T. de reacción (min)	%R ^[b]	Punto de fusión (°C)	Solubilidad
152	10a	Et	45	90	157	DMSO, CHCl ₃ /moderada en acetona y EtOH
153	10b	Me	45	90	140	DMSO, CHCl ₃ /moderada en acetona y EtOH

[a]Condiciones de reacción usando 4-(1*H*-imidazol-1-il)benzaldehído **9** (1 mmol), β-cetoéster: acetoacetato de metilo **2** y etilo **4** (2 mmol), acetato de amonio **3** (1 mmol), 600 rpm, 6 esferas de acero inoxidable (1 cm), Equipo PM 100. [b] Rendimiento aislado.





6.6.2. Análisis espectrométrico del compuesto 10a obtenido.

Las nuevas DHP's fueron obtenidas como sólidos de color blanco. Estos compuestos fueron caracterizados por métodos espectroscópicos y espectrométricos: IR, RMN ^1H , COSY, RMN ^{13}C , HETCOR, EMIE, EMAR-IE. La figura 6.20, muestra el espectro de IR del compuesto 10a.

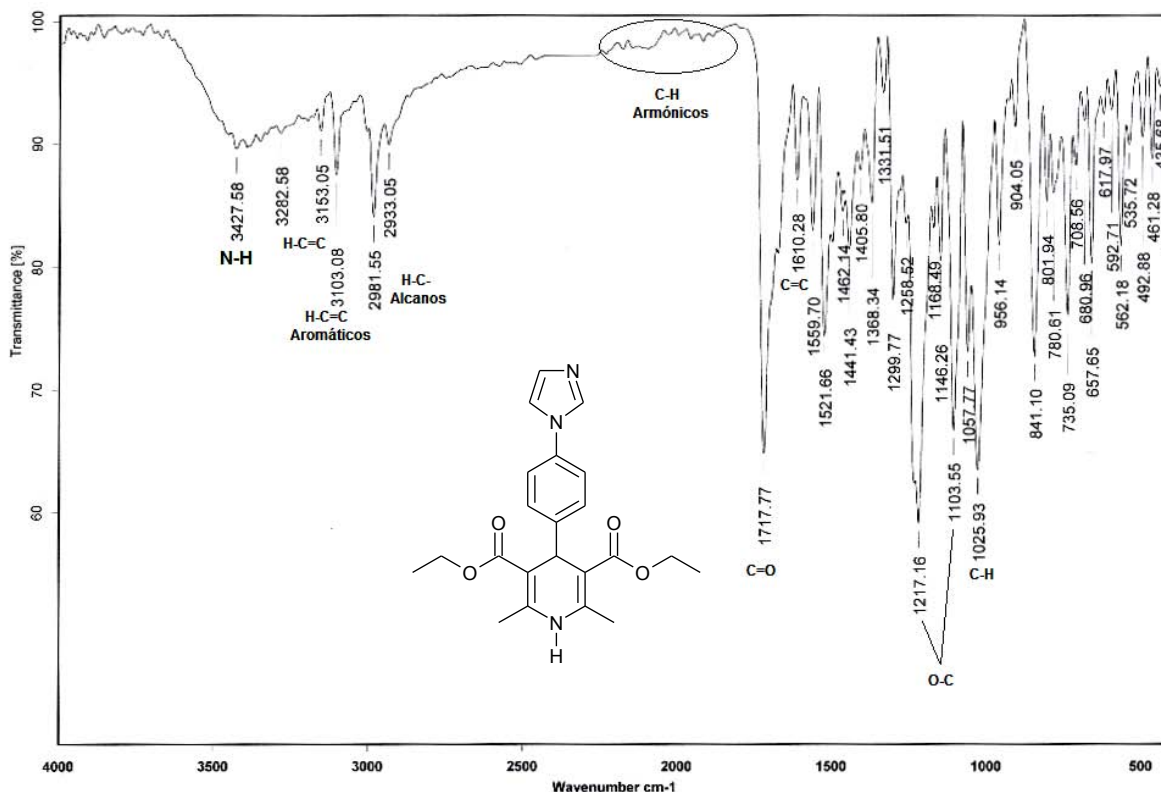


Figura 6.20. Espectro de IR (KBr) del compuesto 10a.

En el espectro anterior podemos observar la banda de absorción resultante de la vibración de estiramiento del enlace N-H a una longitud de onda de 3427.58 cm^{-1} con una débil intensidad, lo que corresponde a una amina secundaria tal como se encuentra en una dihidropiridina. En seguida encontramos a un pico con intensidad débil a una longitud de onda de 3153.05 cm^{-1} correspondiente a la vibración de estiramiento del enlace H-C=C de los alquenos, seguidos del pico a 3103.08 cm^{-1} para las vibraciones de estiramiento del H-C=C (aromáticos) del fenil, también se presenta la banda de estiramiento del enlace C=C a 1610.28 cm^{-1} , la presencia de un armónico en longitudes de $1900\text{-}2100\text{ cm}^{-1}$ confirma la presencia de un anillo aromático en la estructura y finalmente en campos bajos se encuentra la banda con longitud de onda de 1025.93 cm^{-1} para la flexión del enlace C-H, 2933.05 cm^{-1}





que pertenece a las vibraciones H-C- (alcanos) que corresponden a los metilos de la estructura buscada.

En campos bajos encontramos la banda correspondiente para la vibración de estiramiento del C=O a longitud de 1717.77 cm^{-1} , por ultimo tenemos las bandas de estiramiento que corresponde al enlace O-C de los ésteres, cuyas bandas se presentan a una longitud de 1217.16 y 1103.05 cm^{-1} .

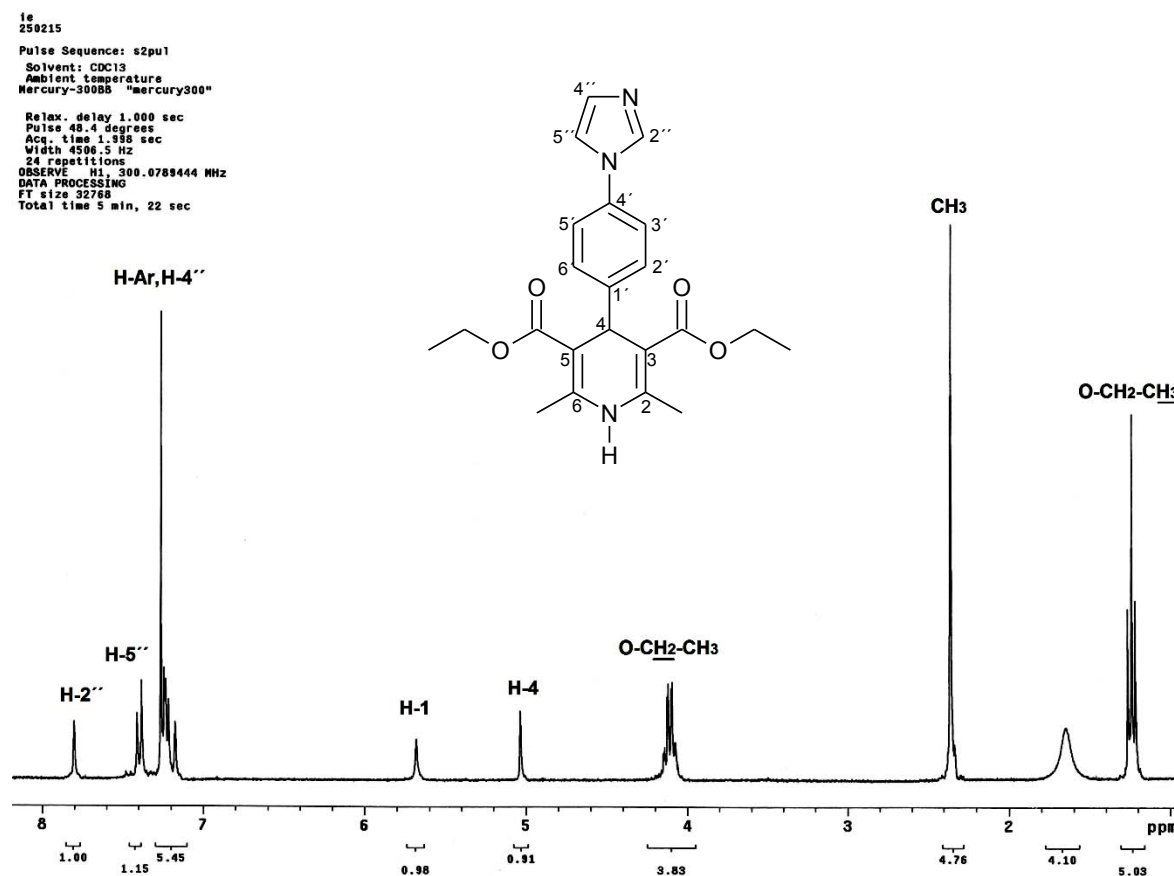


Figura 6.21. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 10a.

Con respecto al espectro de RMN ^1H (Figura 6.21), a frecuencias altas encontramos con δ 1.27 una señal triple que pertenece a los metilo de los etoxicarbonilo, observando las integrales de las señales encontramos que corresponden a 6H, dada la simetría del anillo de dihidropiridina, enseguida, se encuentra una señal simple con δ 2.39 ppm de los protones de los metilos en las posiciones 2 y 6 con respecto al anillo de dihidropiridina, donde si observamos la integral debajo de la señal corresponde a los 6H esperados en los metilos. A desplazamiento de 4.14 ppm se encuentra una señal cuádruple, la cual es asignada a los





metileno del etoxicarbonilo, observando nuevamente las integrales encontramos que es una señal correspondiente a 4H. Las siguiente señal simple con δ 5.07 ppm corresponde al H-4 en el anillo de dihidropiridina, obsérvese que la integración corresponde a un H. En seguida se muestra en campos bajos una señal simple, la cual corresponde al H con base en el nitrógeno de la dihidropiridina, esta señal tiene un δ 5.76 ppm debido al efecto de desprotección que sufre el protón por el nitrógeno. A campos más bajos se encuentra una señal múltiple con un desplazamiento de 7.25 ppm, que corresponde a los H-Ar, sin embargo al observar la integral encontramos que pertenece para 6H cuando se esperaría que integrase para 4, en consecuencia una señal debía ser del CDCl_3 y la restante corresponde al protón en posición 4'' en el anillo del imidazol, esta señal debería ser un doblete, pero se encuentra traslapada con las señales aromáticas pero en la ampliación nos permite ver que la señal tiene un desplazamiento de 7.26 ppm. Figura 6.22. A 7.42 ppm se observa una señal doble que corresponde al H-5'' con respecto al anillo de imidazol, observándose la integral encontramos que efectivamente corresponde a una señal para un H, doble H-5'' se acopla al H-4'' con una $J = 8.7$ Hz.

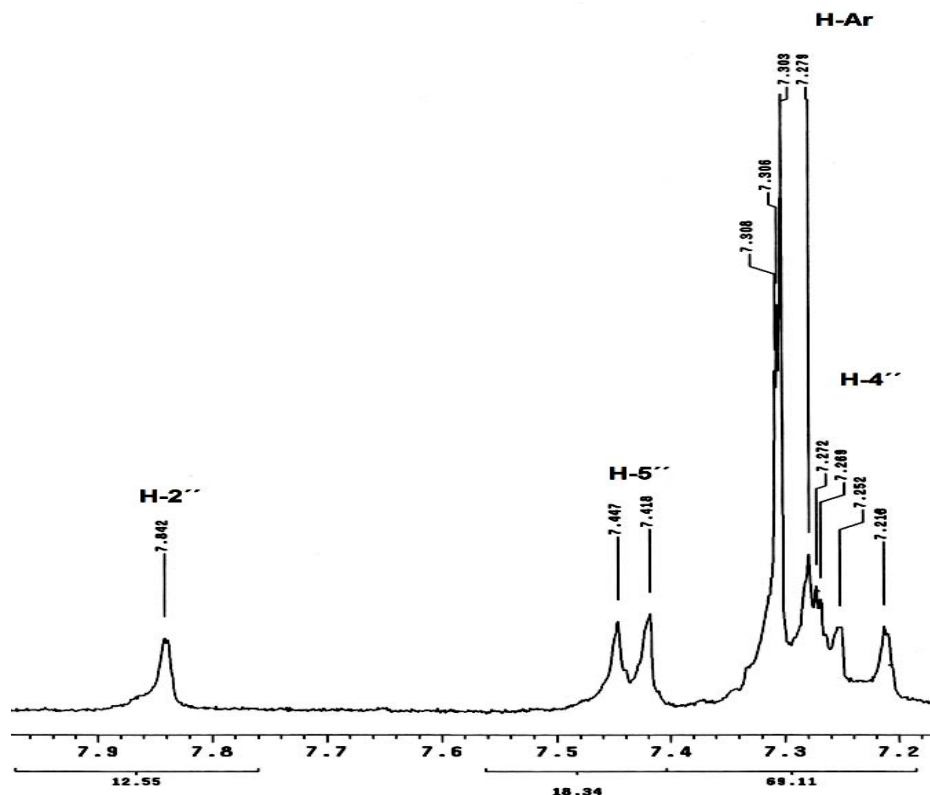


Figura 6.22. Ampliación a campos bajos del espectro de $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **10a**.





La señal correspondiente al H-5'' se encuentra en campo más bajo en comparación al H-4'' debido a dos efectos de resonancia; el primero, se genera en el anillo del imidazol, entre el N-1'' y la insaturación entre los C-4'' y C-5'' (Figura 6.23 a). La segunda entre el N-1'' y el anillo aromático (Figura 6.23 b).

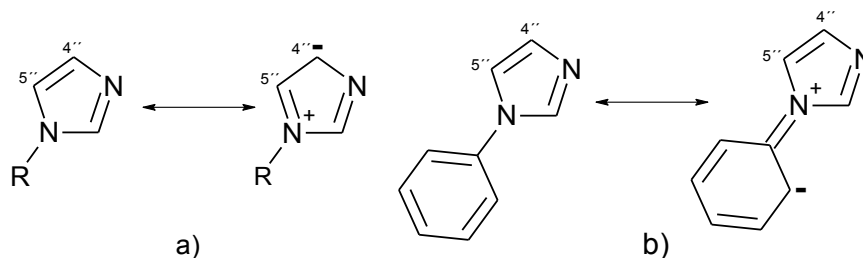


Figura 6.23. Efecto de protección de C-4''.

Finalmente a δ 7.80 ppm encontramos la señal a simple vista simple pero que en realidad corresponde a una señal doble debido a acoplamiento débil a cuatro enlaces del H-2'' con el N-4'' del imidazol (figura 6.24), así mismo su integral refiere que la señal corresponde a un H con una $J=0.9$ Hz. Esta señal se encuentra en campos tan bajos debido al efecto inductivo que se generan los nitrógenos vecinales sobre el núcleo del H-2'', dejando a éste desprotegido y en consecuencia permite que un campo bajo de magnetismos haga entrar en resonancia al núcleo.

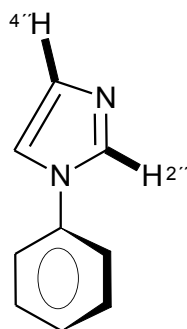


Figura 6.24. Acoplamiento del H-2'' con H-4''.

Como se explicó en el párrafo anterior encontramos que en al integrar la señal múltiple en δ 7.25 ppm, se encontraba también la señal doble del H-4''. Para apoyar la afirmación anterior se propuso realizar un experimento COSY el cual nos ayudara a observar de manera más clara el acoplamiento de los H. En la figura 6.25, se muestra el experimento COSY aplicado al compuesto **10a**.



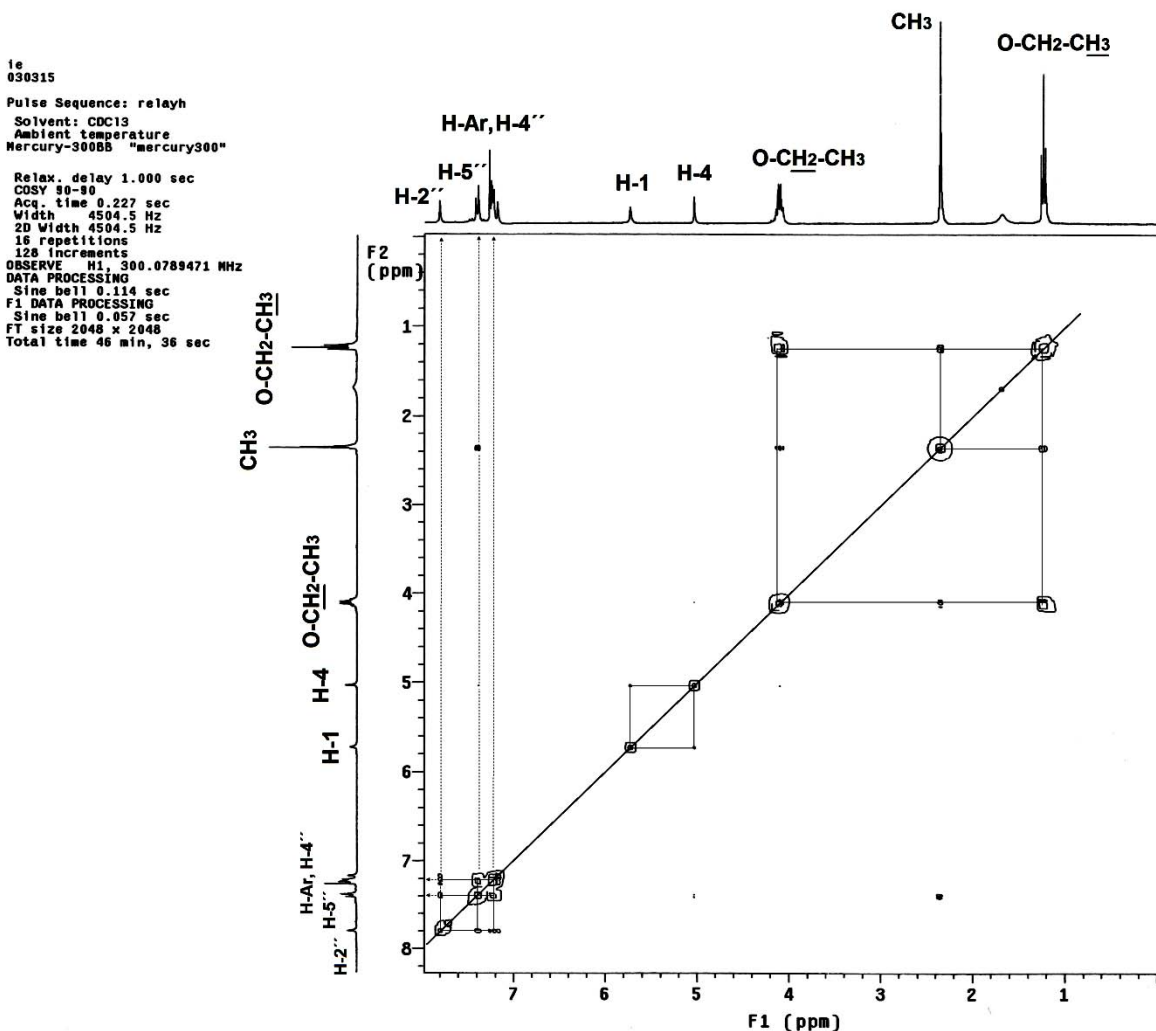


Figura 6.25. Experimento COSY (300 MHz, CDCl₃) aplicado al compuesto 10a.

Se puede observar el acoplamiento que presenta H-H, en la diagonal encontramos el espectro en 1D, que se refiere al mostrado en la figura 6.20. Observamos a campos altos y moderadamente bajos las asignaciones hechas anteriormente para los protones de las moléculas mostrando correspondencia sin error, pero es conveniente comentar que se observa una leve interacción que presentan los H-1 y H-4 de la dihidropiridina, comprobando que ésta tiene una conformación del tipo bote^[116]. Figura 6.26.



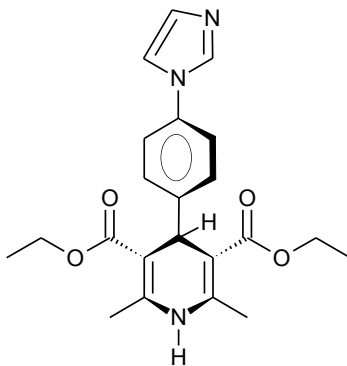


Figura 6.26. Conformación tipo bote del anillo de dihidropiridina.

En campos bajos encontramos las señales aromáticas en donde encontramos que los protones aromáticos tienen acoplamiento con el H-5'', lo que afirma que la señal del H-4'' se encuentra traslapada, así mismo el H-5'' se acopla con H-4'', comprobando la señal doble (véase figura 14). Los H-Ar sienten una interacción con el H-2'' del imidazol, lo que nos permite establecer que los H del imidazol se encuentra en posición ecuatorial, dicho esto, la asignación de la señal para el H-4'' es correcta dado que se ve afectado por el H-2''.

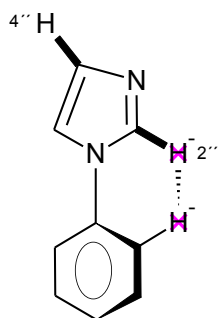


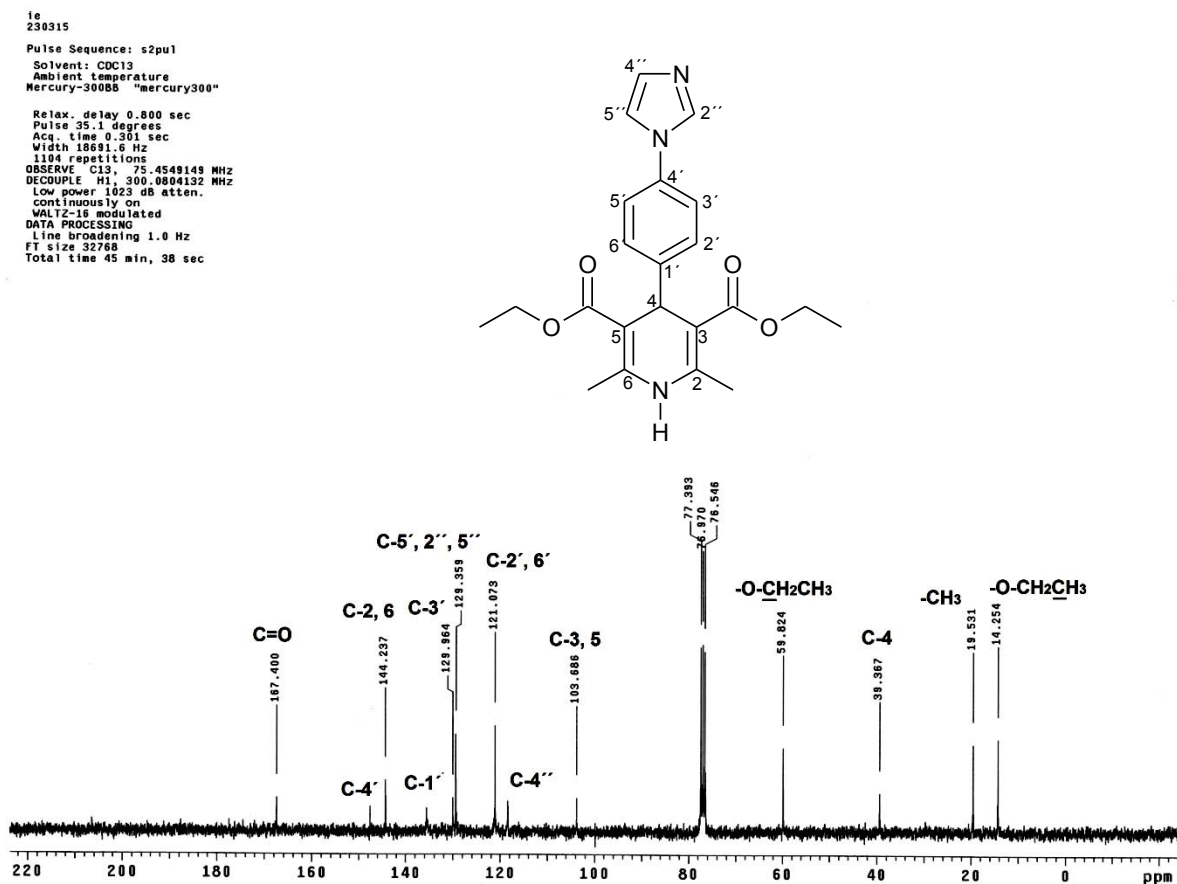
Figura 6.26. Acoplamiento del H-2'' con H-4'' y su débil interacción con H-Ar.

La caracterización por RMN ^{13}C para el compuesto **10a** se muestra en la figura 6.27, recordando la simetría que presenta la molécula solo puede observarse 11 señales para los 22 carbonos presentes en el producto obtenido. Las señales correspondientes a los etoxicarbolinos del compuesto correspondientes a 6 carbonos pueden observarse con δ 14.25 ppm para los metilos y 59.82 ppm para los metilenos, que por efecto paramagnético que causa el oxígeno sobre ellos, su señal sale más baja en el espectro de resonancia y el C que soporta el carbonilo se muestra a 167.40 ppm donde el efecto que ejerce el oxígeno sobre el carbono es más intenso. Los metilos con posición C-2, 6 de la dihidropiridina se encuentran con un δ 19.53 ppm, seguido de la señal correspondiente para el C-4 con un





desplazamiento de 39.36 ppm. En campos bajos encontramos una señal a 144.23 para los C-2,6 de la dihidropiridina y a 103.58 para los C-3,5 del mismo. Los C-Ar se encuentra con δ 148.00 ppm para el C-4' y 135.80 ppm referente al C-1', mientras que las señales más intensas que se muestran en el espectro a 129.35 ppm pertenece al C-5' y la señal mostrada con δ 121.07 ppm pertenece a los C-2', 6'.m A 129.96 ppm un se observa la señal correspondiente al C-3' y en 118.00 ppm para C-4'' que pertenecen al anillo de imidazol; por último, la señal para el C-2'' y C-5'' ubicado en el imidazol, se encuentran traslapadas con la señal del C-5' con desplazamiento de 129.35 ppm.



Posteriormente se realizó un experimento HETCOR (Figura 6.28) para el compuesto **10^a**, con el fin de correlacionar y confirmar de manera inequívoca la asignación de los carbonos correspondientes al anillo aromático y del imidazol con las señales en el espectro anterior, debido a que las señales se encontraba muy cercanas y podía realizarse una interpretación equivocada.



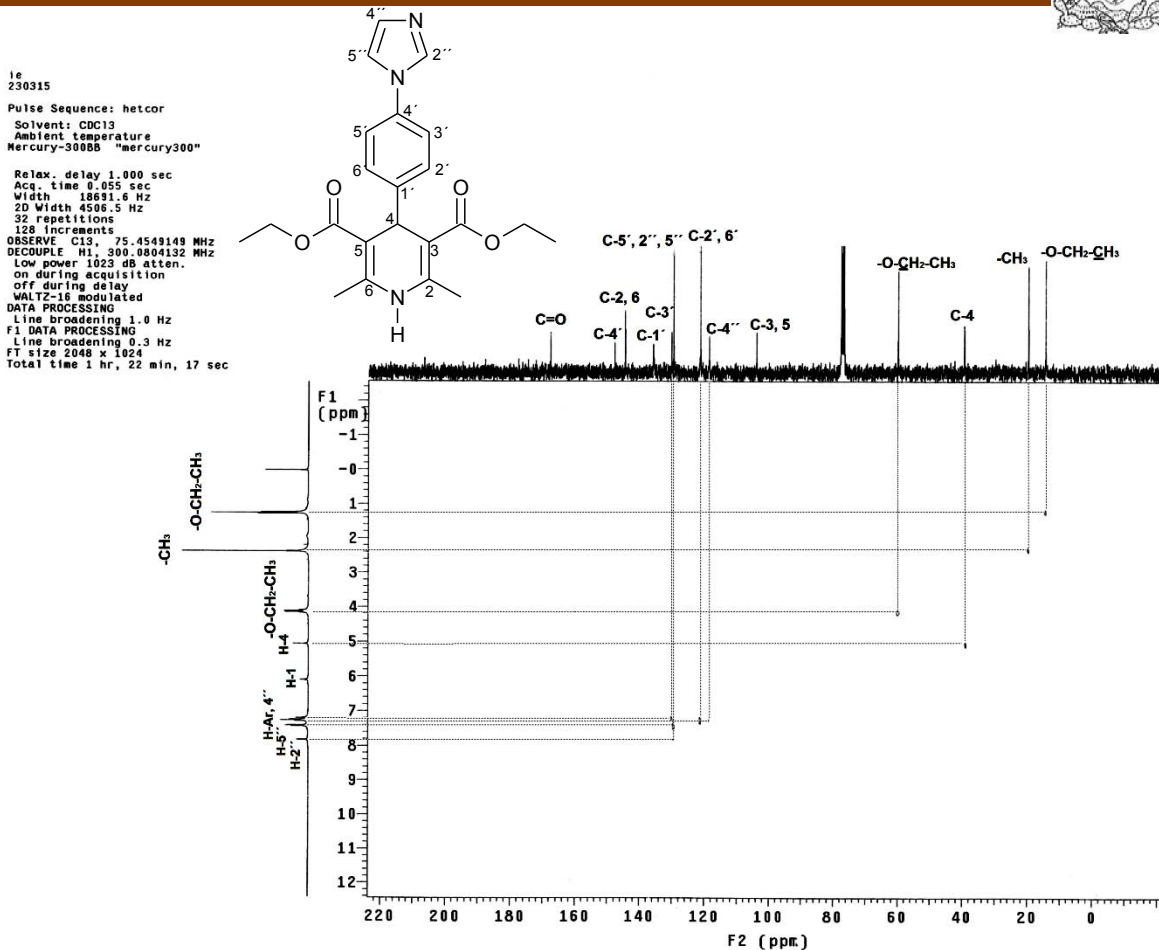


Figura 6.27. Experimento HETCOR (300 MHz, CDCl₃) realizado al compuesto 10a.

Se puede apreciar el acoplamiento de los protones aromáticos con los carbonos a desplazamientos 129.96, 129.35 y 121.07 ppm, correspondientes a C-3', C-5' y C-2',6' respectivamente. Así mismo se encuentra un acoplamiento entre el multiplete perteneciente a los protones aromáticos y la señal doble correspondiente al H-5'' con la señal a 129.35 ppm, indicando el traslape del C-5'' del imidazol, así mismo podemos observar que también la señal para el C-2'' se encuentra traslapada con la señal del C-5'. Las señales restantes, para los carbonos de los etoxicarbonilos, así como los metilos en los C-2, 6 del anillo de dihidropiridina fueron correlacionados a campos altos sin problema alguno.

Complementario a los estudios de caracterización antes mencionados para el compuesto 10a, se realizó un análisis espectrométrico mediante EMIE. En la figura 6.29, se puede observar la fragmentación que presenta el compuesto a 70eV. Inicialmente observamos el M⁺, m/z 395, con una abundancia relativa de 19 %. A continuación se observa un pico m/z 366 correspondiente al fragmento [M-Et]⁺ a partir de la pérdida de 29 unidades, equivalentes a la pérdida de un etilo. A continuación encontramos una fragmentación con m/z 322, consecuencia de la pérdida de 73 unidades correspondientes a la pérdida del





etoxicarbonilo, $[M-Et-CO_2]^+$. Con una abundancia relativa de 100% encontramos el pico base (pb) $[M-C_9-H_7-N_2]^+$ m/z 252, cabe señalar al igual que se ha dicho anteriormente, el PB observado es característico y fundamental de las DHP's, dado que su estructura contiene un anillo de DHP en él. Seguidamente encontramos un fragmento m/z 224, formado a través de la pérdida de 2 metilenos del PB $[M-C_9-H_7-N_2-C_2-H_4]^+$, en seguida se presenta el fragmento correspondiente a la pérdida de otros 2 metilenos $[M-C_9-H_7-N_2-C_4-H_8]^+$ m/z 196. Finalmente se el fragmento m/z 144. Corresponde al sustituyente de la dihidropiridina en posición 4, a partir de la pérdida de éste sobre el M^{++} , formando el fragmento catiónico $[M-C_{13}-H_{17}-O_4-N_1]^+$.

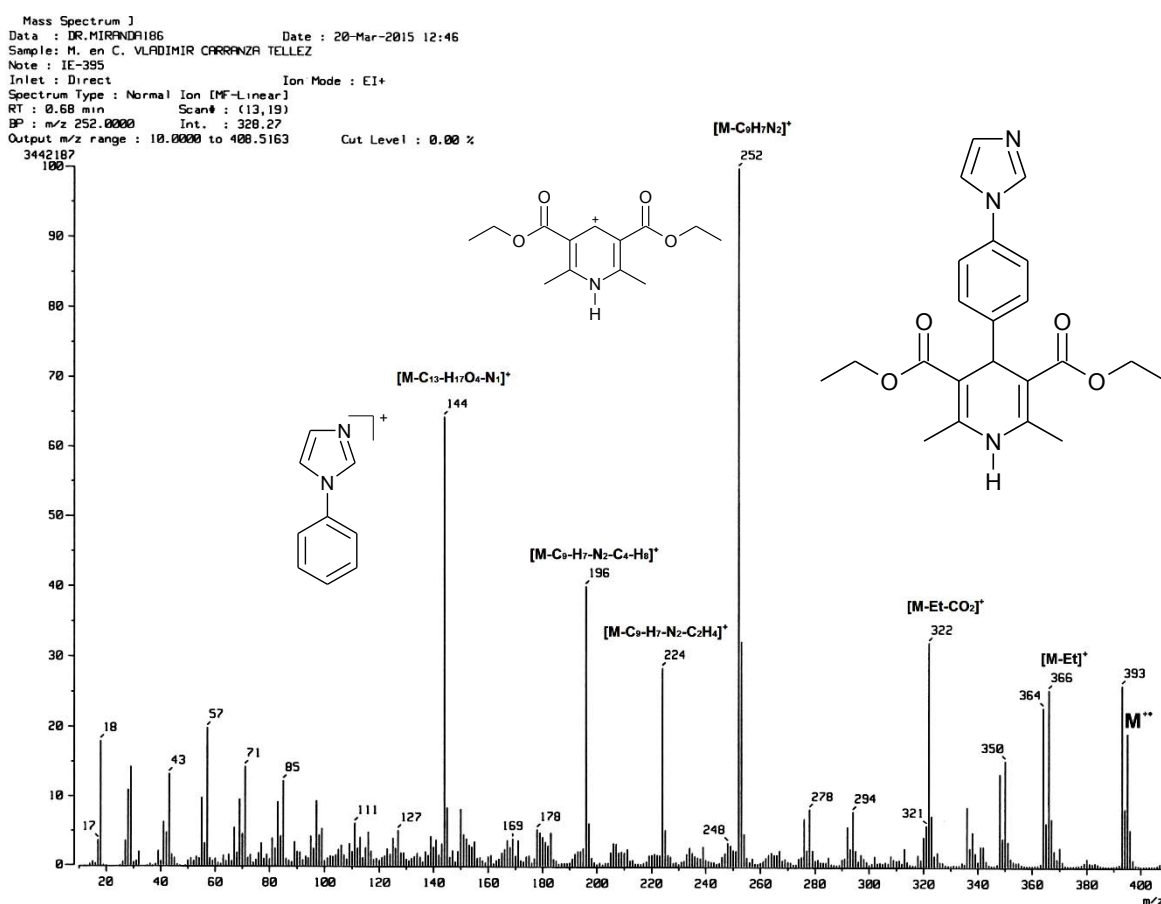


Figura 6.29. Espectro de EMIE (70 eV) para el compuesto 10a.



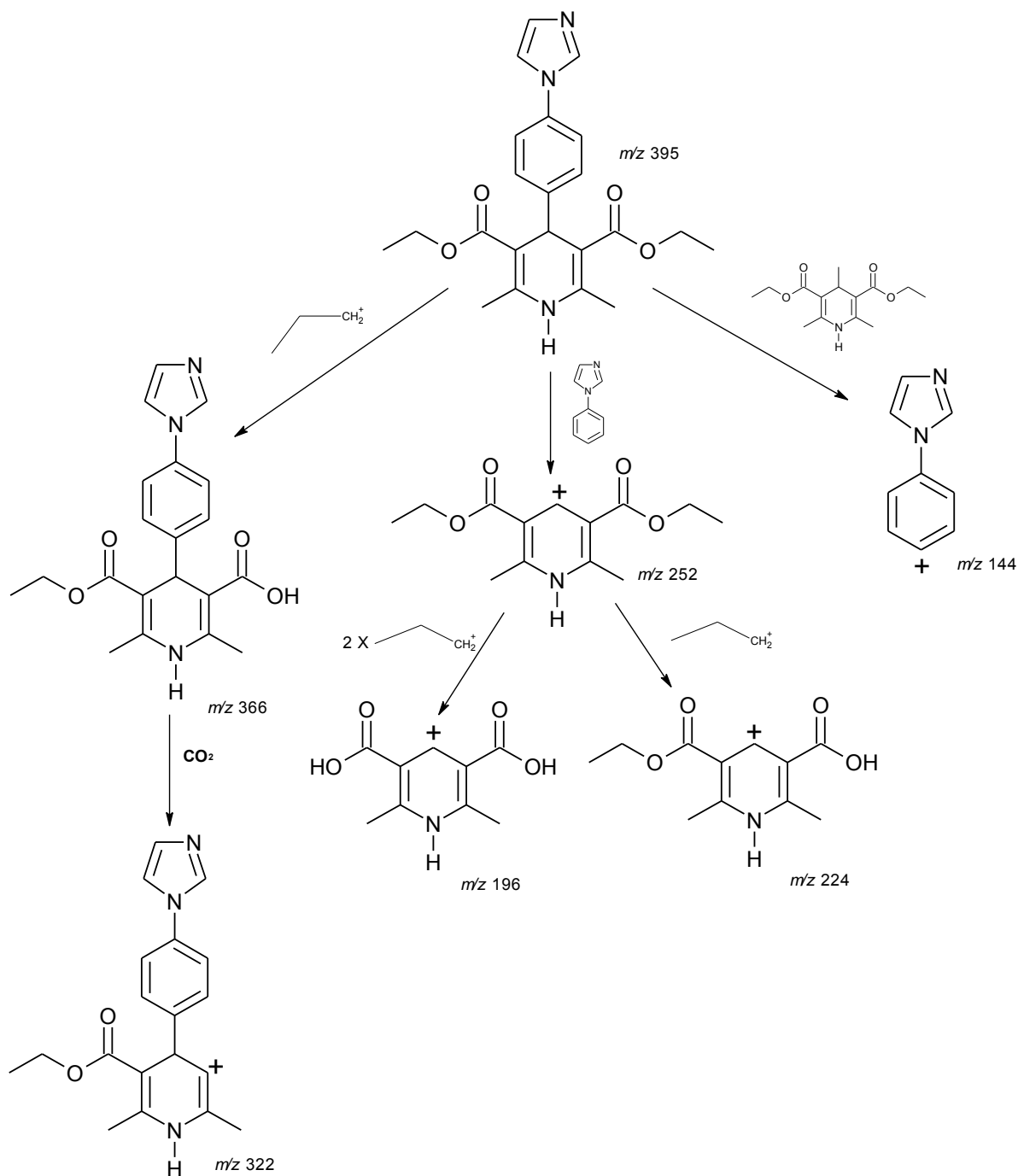


Figura 6.30. Patrón de fragmentación del compuesto **10a**.

Concluyendo con la caracterización de compuesto **10a**, se realizó un estudio de EMAR-IE para conocer exactamente la composición elemental del compuesto y así mismo el peso molecular. Los resultados obtenidos del estudio mencionado se muestran en la Figura 6.31, Donde encontramos la composición se correlaciona de manera exacta con la fórmula





condensada esperada para el compuesto **10a**, $C_{22}H_{25}N_3O_4$, por otro lado, el peso molecular observado difiere 2.8 ppm del calculado, error ampliamente aceptado y finalmente, tenemos las 12 insaturaciones esperadas para la molécula estudiada. Concluyendo con la correcta obtención del compuesto deseado y a su vez se obtuvo su tiempo de retención mediante HPLC, encontrándose éste de 27.156 min. Figura 6.32.

[Elemental Composition]

Data : Dr.MIRANDA103 Date : 20-Mar-2015 15:38
Sample: M.en.C.VLADIMIR-CARRANZA-TELLEZ
Note : IE-395
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
RT : 0.82 min Scan#: 6
Elements : C 30/0, H 25/0, N 4/0, O 4/0
Mass Tolerance : 1000ppm, 10mmu if m/z > 10
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 12.0

Page: 1

Observed m/z	Int%						
395.1856	3.1						
Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N	O	
395.1845	+2.8 / +1.1	12.0	22	25	3	4	

Figura 6.31. Resultados del estudio de EMAR (IE, 70 eV) para el compuesto **10a**.

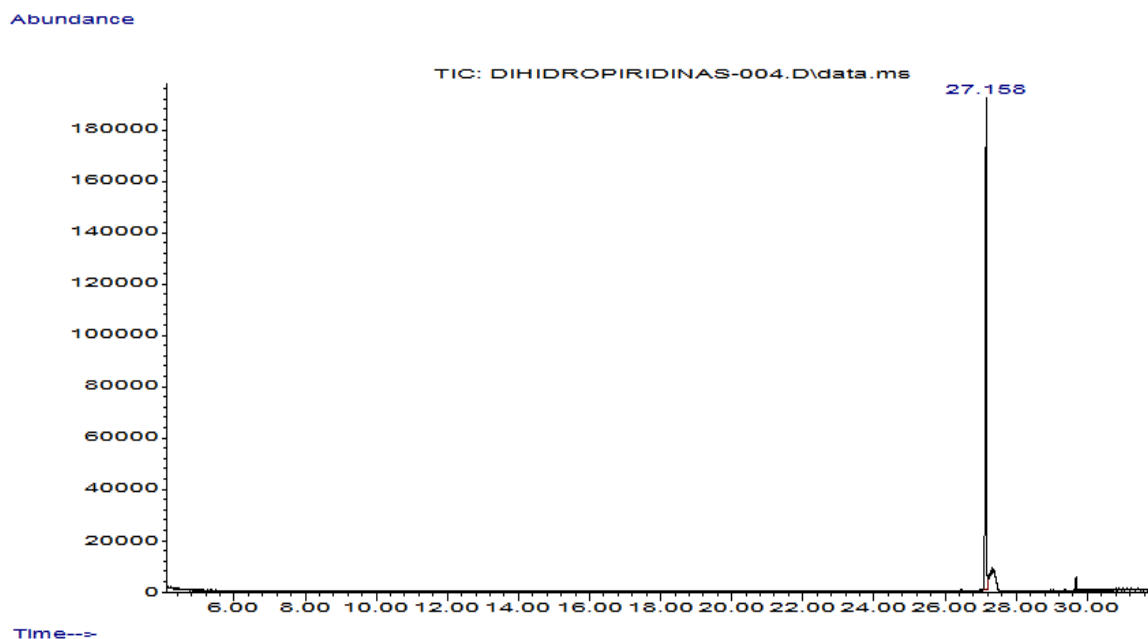


Figura 6.32. Cromatograma de gases para el compuesto **10a**.



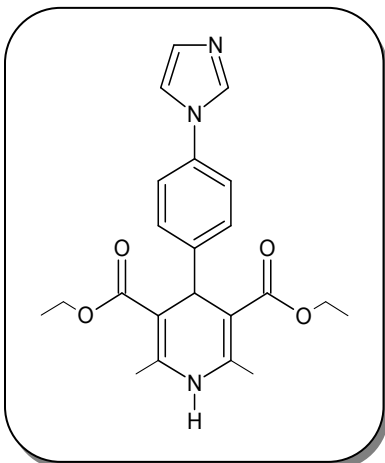


El análisis del compuesto **10b** es análogo al descrito anteriormente para el compuesto **10a**, ya que la única variante entre ambos compuestos es la ausencia de 2 metilos en el compuesto **10b**, simplificando las señales en los espectros y así mismo su interpretación de las pruebas de caracterización realizadas para conocer su estructura (véase anexo C), al observarse una señal simple en donde antes se observara una señal cuádruple, correspondiente al metilo de metoxicarbonilo y desapareciendo la señal triple acampos bajos en RMN ^1H . En consecuencia, en el RMN ^{13}C a campos bajos desaparece la señal antes observada para el metilo del etoxicarbonilo del compuesto **10a**, para aparecer solamente la señal del metilo del metoxicarbonilo. En cuanto a la EMIE, el compuesto **10b** se muestra un M^{+} m/z 367, así como un PB de 100% ar y m/z 224. Por último, el análisis de EMAR-IE, se obtiene un error sobre la masa calculada de 4 ppm, con una formula condensada de $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$, que concuerda exactamente con la formula teórica establecida, así como las instauraciones que son 12.

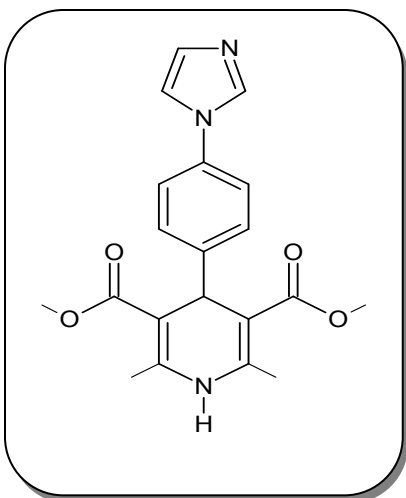




6.6.3. Resumen espectroscópico y espectrométrico de las nuevas DHP'S obtenidas.



10a: 3,5-Dicarbetoxy-4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido cristalino blanco; elución en columna con AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v) y recristalización por difusión de líquidos CHCl₃/*n*-hexano (1:4 v/v). **IR** (KBr) cm⁻¹: 3427.58 (N-H), 3153.05 (H-C=), 3103.08 (Ar-H), 2981.65 (Alq-H), 1717.77 (C=O), 1610.28 (C=C), 1217.16, 1103.55 (O-Alq), 1025.93 (C-H); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (1H, d, H-2'', *J*=0.9 Hz), 7.42 (1H, d, H-5'', *J*=8.7 Hz), 7.26 (1H, d, H-4'', *J*=8.7 Hz), 7.25 (5H, m, Ar-H), 5.76 (1H, s, -NH_{DHP}), 5.07 (1H, s, H-1), 4.14 (4H, c, 2 x -OCH₂CH₃), 2.39 (6H, s, 2 x CH₃), 1.27 (6H, t, 2 x -OCH₂CH₃) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 167.40 (2C, 2 x C=O), 148 (1C, C_{4'}-Ar), 144.23 (2C, C_{2',6'}-Ar), 135.8 (1C, C_{1'}-Ar), 129.26 (1C, C_{3'}-Ar), 129.35 (3C, C_{5',2'',5''}), 121 (2C, C_{2',6'}-Ar), 118 (1C, C_{4'}-Ar), 103.58 (2C, C_{3,5}-anillo DHP), 59.82 (2C, 2 x -OCH₂CH₃), 39.36 (1C, C₄-anillo DHP), 19.53 (2C, 2 x CH₃), 14.25 (2C x -OCH₂CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 395 (19) M⁺, 366 (27) [M-Et]⁺, 322 (33) [M-C₂H₅O₂]⁺, 252 (100) [M-C₉H₇N₂]⁺, 224 (29) [M-C₉H₇N₂C₂H₄]⁺, 196 (40) [M-C₉H₇N₂C₄H₈]⁺, 144 (64) [M-C₁₃H₁₇O₄N₁]⁺. **EMAR (IE)**: calculado para C₂₂H₂₅N₃O₄: 395.1845 encontrado 395.1856 (2.8 ppm error).



10b: 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Sólido cristalino blanco; elución con: AcOEt-*n*-Hexano (8:2 v/v) y recristalización por difusión de líquidos CHCl₃/*n*-hexano (1:4 v/v). **IR** (KBr) cm⁻¹: 3482.14 (N-H), 3169.99 (H-C=), 3054.40 (Ar-H), 2914.37 (Alq-H), 1690.14 (C=O), 1939.89 (C=C), 1266.34, 1182.11 (O-alq); 1088.35 (C-H). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (1H, d, -H-2'', *J*= 0.9 Hz), 7.36 (1H, d, H-5'', *J*= 8.7 Hz), 7.22 (1H, d, H-4'', *J*= 8.7 Hz) 7. 21 (5H, m, Ar-H), 5.8 (1H, s, -NH_{DHP}), 5.02 (1H, s, H-1), 3.64 (4H, 6, 2 x -OCH₃), 2.34 (6H, s, 2 x CH₃) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 167.80 (2C, 2 x C=O), 147.59 (1C, C_{4'}-Ar), 144.7 (2C, C_{2,6}-DHP), 141.00 (1C, C_{1'}-Ar), 129.90 (1C, C_{3'}-Ar), 129.14 (3C, C_{5',2'',5''}-anillo imidazol), 121.34 (2C, C_{2',6'}-Ar), 119.00 (1C, C_{4'}-Ar), 103.33 (2C, C_{3,5}-DHP), 51.05 (2C, 2 x -OCH₃), 39.09 (1C, C₄-DHP), 19.50 (2C, 2 x CH₃) ppm. **EMIE** (70 ev) *m/z* (% ar) [Asig]: 367 (8) M⁺, 336 (6) [M-C₁H₃O₁]⁺, 224 (100) [M-C₉H₇N₂]⁺, 144 (37) [M-C₁₁H₁₄O₄N₁]⁺. **EMAR (IE)**: calculado para C₂₀H₂₅N₃O₄: 367.1532 encontrado 367.1547 (4.0 ppm error).





6.7. Análisis de la síntesis de DHP's mediante HSBM, desde el enfoque de la química verde.

No olvidando que la síntesis de DHP's se desarrolló a través de activación triboquímica con base en los principios de la química verde, expresados por Anastas y Warner en 1998, así como cumplir con la mayor cantidad de ellos, se realizó un análisis de los resultados obtenidos conforme a estos lineamientos. Por otro lado, es apropiado mencionar que los puntos con los cuales nuestra experimentación se encuentra estrechamente relacionada, se explican de manera individual. A continuación se muestran los resultados así como los alcances obtenidos.

1. Prevención.

“Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.”

Partiendo de la idea anterior, y recordando el viejo adagio: *“una onza de prevención vale una libra de cura”*, la química verde es la prevención de la contaminación a nivel molecular, sin embargo, independientemente de la escala, el uso de materiales y procesos benignos, siempre será benéfico.^[118] De manera que la síntesis de DHP's mediante triboquímica contribuye con una generación mínima de residuos a ser tratados, esto gracias a la ausencia de disolvente para efectuar la reacción y del tipo de reacción efectuada, multicomponente, en la cual podemos observar a continuación (principio 2) que su economía atómica es buena (69-78%), teniendo así una generación mínima de subproductos (residuos) los cuales corresponden a un porcentaje que oscila entre 22-31%. Cabe mencionar que dentro de estos subproductos se encuentra la formación de agua, resultado de la condensación tipo Knoevenagel que sufren los reactantes para dar origen al producto final, compuesto de nula toxicidad al ser vivo

2. Economía atómica.

Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que se incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.

Normalmente las reacciones en síntesis de compuestos orgánicos tienen el marco de *“hacer el producto a cualquier precio”*. No obstante cada químico tiene su *“caja de herramientas”* siendo para el químico verde la implementación de reacciones en la cuales





la economía atómica sea elevada. ^[118] Debe prestarse especial atención a la diferencia entre economía atómica y rendimiento, puesto que, la primera; es la incorporación atómica de los reactantes al producto final, mientras que, el rendimiento, es el resultado estequiométrico de una reacción. Dicho lo anterior, se realizó un análisis preciso sobre la eficiencia atómica en la síntesis de DHP's, para ello, utilizamos la siguiente expresión matemática:

$$\% \text{ Economía atómica} = \frac{Pm \text{ del producto obtenido}}{\sum Pm \text{ de todos los reactantes}} \times 100 \quad \text{Ecuación (6.8)}$$

Donde, Pm es el peso molecular de la molécula

Tabla 6.8. Economía atómica de las diferentes DHP's preparadas en ausencia de disolvente mediante HSBM.

DHP	% Economía atómica	DHP	% Economía atómica
4a	72.530 %	6d	82.51 %
4b	82.10 %	6e	82.61 %
4c	81.52 %	6f	81.95 %
4d	81.74 %	6g	81.95 %
4e	81.56 %	6h	82.02 %
4f	80.81 %	6i	82.02 %
4g	80.81 %	6j	82.1 %
4h	80.89 %	6k	84.28 %
4i	80.89 %	6l	83.71 %
4j	81.06 %	6m	82.54 %
4k	82.32 %	8a	77.12 %
4l	82.93 %	8b	71.07 %
4m	81.48 %	8c	77.12 %
6a	74.26 %	8d	71.07 %
6b	83.10 %	10a	75.81 %
6c	82.58 %	10b	76.29 %





De la tabla anterior puede observarse el porcentaje que refleja la incorporación de reactantes al producto final, el cual se considera muy aceptable, de manera que nuestra síntesis mediante una reacción multicomponente de Hantzsch, en efecto, genera una mínima cantidad de subproductos, disminuyendo su contaminación por residuos (principio1).

El logro generalmente de una economía atómica elevada implica un mayor rendimiento, que es un conductor de la rentabilidad. Sin embargo, puede apreciarse que los rendimientos son menores en comparación a su economía atómica, en la metodología **A** en comparación al método **B**; consecuencia de utilizar un equipo inadecuado o rustico en el método **A**, el cual, no se encuentra diseñado para realizar reacciones químicas.

3. Uso de metodologías que generen productos menos peligrosos.

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.

Cuando se observa exclusivamente en el producto de una transformación química, lo que a menudo se desconoce, es la consecuencia que genera una reacción de varias etapas, esto es: la formación de productos o reactivos bastante peligrosos y tóxicos. El rediseño de las transformaciones existentes para incorporar material menos peligroso está en el principal objetivo de la química verde.^[118] Por consiguiente, la obtención de DHP's se realizó por una reacción multicomponente y, al efectuarse en un solo paso, disminuyo en gran medida la formación de productos intermediarios, contribuyendo de manera directa con el ahorro de energía (principio 6). Por otro lado, el uso de disolventes fue mínimo, dado que sólo se utilizaron disolventes "verdes", tales como: acetato de etilo, etanol y agua, estos según la lista TRI (Toxics Release Inventory) publicada por la EPA, en donde establece, bajo sus lineamientos, que los disolventes antes mencionados, no son considerados como contaminantes al ser desechados al ambiente. En el caso del empleo de Hexano se mantuvo bajo los lineamientos establecidos por la EPCRA (Emergency Planning and Community Right-to-Know Act), la cual permite el uso del 1%; limite respetado durante el uso de *ccf*, donde se utilizó 0.20 mL.

Por su parte, los ésteres de Hantzsch, son compuestos que carecen de toxicidad para los seres vivos en cantidades pequeñas por debajo de los 200 mg. Consecuentemente, los subproductos formados durante las síntesis de estos productos: agua, como se menciona anteriormente, es considerado como desecho inocuo.





5. Evitar o reducir el uso de sustancias auxiliares.

Se impedirá, 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 inocuo posible.

A menudo nos preocupamos principalmente en diseñar la ruta mecanística por la cual se obtendrá nuestro producto, sin embargo, esto sólo es, a manera de metáfora: “la punta del iceberg”. Porque a menudo surge como idea intrascendente de último momento, el disolvente a utilizar para efectuar el proceso y purificar los productos, donde estos son los mayores productores de contaminación ambiental.^[118] Dados a la tarea de eliminar o implementar la menor cantidad de disolvente dentro de nuestra síntesis, la metodología descrita a través de la triboquímica, nos brinda la ventaja sobre el hecho, que en ésta no hace falta la inclusión de disolventes de ningún tipo para efectuar la reacción entre los sustratos. No obstante los β -cetoéster (acetoacetato de etilo/metilo) además de ser un reactante, tienen una función extra, funcionando como lubricantes, mejorando el funcionamiento del equipo de triboquímica.

En cuanto a la purificación de los productos, se utilizó agua, acetona, acetato de etilo y etanol como disolventes, puesto que el primero, es un disolvente verde por excelencia y por otra parte la acetona y etanol son disolventes considerados verdes por la EPA; hacemos especial hincapié en la aseveración de que nuestro proceso se encuentra estrechamente relacionado con la eliminación o uso en pequeñas cantidades de disolventes con la menor o nula toxicidad, tal siendo el caso del *n*-hexano, el cual se empleó la menor cantidad posible.

6. Incrementar la eficiencia en el consumo de la energía.

Todas las necesidades energéticas requeridas en los procesos químicos deberán establecer el impacto ambiental y económico que representan. Se deberá minimizar el empleo de la energía y si es posible, todas las reacciones químicas deberán llevarse a cabo a temperatura y presión ambiente.

Las reacciones químicas, obviamente, son regidas por las leyes de la termodinámica y cinética. Cada transformación requiere una entrada de energía para superar la energía de activación del estado de transición. Dicho esto, las fuentes de energía son variadas, sin embargo, el empleo de la triboquímica como fuente de activación, trabaja bajo los límites más fácilmente accesibles de la energía y esto es el *movimiento*, ya que gracias a esto, la energía cinética (movimiento) se transforma en energía térmica, realizándose la reacción en





tiempo corto y consumiendo una cantidad de energía eléctrica realmente baja. Con ayuda de las siguientes ecuaciones, así como del precio actual de la energía eléctrica (kWh), según las tarifas aplicadas por la CFE (comisión federal de la electricidad); encontramos qué:

$$W(\text{energía que utiliza el equipo}) \times \frac{1 \text{ kW}}{1000 \text{ W}} \times \frac{1 \text{ h}}{60 \text{ min}} \times \text{min}(\text{tiempo de reacción})$$

= kWh (energía empleada en la reacción) **Ecuación (6.9)**

$$\text{kWh} \times \frac{\$ (\text{costo de la energía})}{1 \text{ kWh}} = \$ (\text{costo del proceso}) \quad \text{Ecuación (6.10)}$$





Tabla 6.9. Costo de la síntesis de las diferentes DHP's preparadas en función del gasto energético en los diferentes equipos de molienda ^[a]/^[b], mediante la técnica HSBM.

DHP	Gasto energético ^{[a]/[b]} (kWh)	Costo ^[c] (MX\$)	DHP	Gasto energético ^{[a]/[b]} (kWh)	Costo ^[c] (MX\$)
1^a	0.02/0.291	0.017/0.24	2d	0.353/1.248	0.291/1.029
1b	0.104/0.208	0.085/0.171	2e	0.083/0.208	0.068/0.171
1c	0.375/0.624	0.309/0.514	2f	0.008/0.228	0.006/0.188
1d	0.312/0.624	0,257/0.514	2g	0.01/0.166	0.008/0.137
1e	0.083/0.312	0.068/0.257	2h	0.025/0.208	0.021/0.171
1f	0.008/0.208	0.006/0.171	2i	0.02/0.208	0.017/0.171
1g	0.01/0.208	0.008/0.171	2j	0.02/0.249	0.017/0.205
1h	0.025/0.208	0.021/0.171	2k	0.02/0.249	0.017/0.205
1i	0.02/0.208	0.017/0.171	2l	0.031/0.312	0.025/0.257
1j	0.02/0.312	0.017/0.257	2m	0.062/0.208	0.051/0.171
1k	0.056/0.249	0.034/0.205	3a	0.041/0.187	0.034/0.154
1l	0.062/0.145	0.051/0.12	3b	0.041/0.208	0.034/0.171
1m	0.104/0.208	0.085/0.171	3c	0.041/0.208	0.034/0.171
2^a	0.022/0.312	0.018/0.257	3d	0.041/0.208	0.034/0.171
2b	0.104/0.312	0.085/0.257	4a	0.582	0.48
2c	0.375/1.248	0.309/1.029	4b	0.478	0.394

[a]Equipo Ultramat S[®]; [b] equipo PM 100; [c] precio kWh (0.825 pesos) por la CFE, última fecha de revisión 26/05/2015.





Con base en este principio y debido a la importancia, claro está, de disminuir en la manera posible la “huella” medioambiental en cuanto al consumo energético de cualquier fuente que ésta sea, podemos observar en la tabla 6.9, las cantidades energéticas, así como el costo que implica la síntesis de DHP’s a través de triboquímica empleando los dos equipos de molienda mecánica (Ultramat S[®] y PM 100), encontrando que, el consumo es mayor en el equipo PM 100, sin embargo las cantidades estequiometrias son mayores en éste y también los rendimientos se encuentran favorecidos, teniendo un mejor aprovechamiento la energía consumida. En comparación con otras técnicas (tabla 6.10) por las cuales han sido obtenidos los productos mencionados, la triboquímica se encuentra, por no decir que es el mejor método de síntesis, entre las fuentes que tiene una mejor productividad, aportando un menor impacto ambiental, gracias a su bajo consumo energético. Por otro lado, la tabla siguiente muestra que la reacción por microondas muestra menores consumos energéticos, no obstante, implica el uso de disolvente y catalizadores para efectuar la reacción.^[119]

Tabla 6.10. Comparación energética y económica de las técnicas de síntesis para la obtención de DHP’s.

Fuente de activación	Gasto ^{[a] / [b]} energético	Costo ^[c] (MX\$)
Triboquímica	0.396 ^[d] /0.202 ^[e]	0.327/0.167
Tradicional ^[6]		7.14 ^[f]
Microondas ^[119]	0.056	0.046
Infrarrojo ^[115]	0.799/0.449	0.659/0.370

[a] Media de DHP’s. [b] Media de *bis*-DHP’s. [c] precio kWh (0.825 pesos) por la CFE, última fecha de revisión 26/05/2015; [d] media energética de las DHP’s (4, 6 a-m) resultados obtenidos con el equipo PM100; [e] media de las *bis*-DHP’s (8a-d) resultados obtenidos con el equipo PM 100.[f] precio por litro de gas LP tarifa del Edo. Mex., última fecha de revisión 26/05/2015.





8. Evitar la formación innecesaria de derivados.

Se debe minimizar y en lo posible evitar la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificando temporal de procesos físicos/químicos), para no generar residuos.

La química orgánica sintética logró un éxito impresionante en medio del siglo XX. Síntesis elegantes de múltiples pasos fueron diseñados para trabajar cada vez más con "grupos protectores" que bloquearían temporalmente la reactividad de un grupo funcional específico hasta que un segundo reactivo muy específico se introdujese para quitarlo. Aunque estos clásicos de síntesis siendo siempre testamentos a la historia de la orgánica, el uso de grupos de bloqueo es menos aceptable que la síntesis que no los exige.^[118]

Este principio se encuentra íntimamente relacionado con los principios: 3, 5 y 6, ya que generar derivados (grupos de bloqueo), aumenta el riesgo de generar productos tóxicos y peligrosos, el uso innecesario de disolventes y un aumento en el gasto energético. En contraste con esto, la obtención de las DHP's se efectuó sin el uso de derivados, ya que su obtención consiste en solo un paso, sin la necesidad de estos.

11. Desarrollar metodologías analíticas para el seguimiento en tiempo real.

Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir un seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

Dentro de este principio hay dos aspectos en los cuales se debe prestar mucha atención: *tiempo y materiales*. Puesto que, en todos los procesos es importante el control, sin importar el tamaño de éste. Las técnicas analíticas juegan un papel esencial en las síntesis orgánicas, ya que ayudan a entender lo que está sucediendo dentro de las reacciones y también a identificar la presencia de productos.^[118]

Con el fin de evitar un gasto incensario de reactivos y energía, la síntesis de las DHP's se monitorea mediante *ccf*, dado que su preparación no implica grandes montajes pero sí una gran precisión; pueden realizarse en el lugar de trabajo y en poco tiempo. Esto con el fin de identificar en *tiempo real*, el momento en el cual se encontraba completa la síntesis, evitando extensiones de tiempo innecesarias, que por el contrario, aumentaría el gasto energético. La *ccf*, además de proporcionarnos información sobre el avance de la reacción, a su vez, gasta menos reactivos (*materiales*), como: crudo de reacción, reactivos y disolventes; para elaborar dicho control. Por lo tanto, el impacto ambiental que esta técnica





de monitoreo puede generar, con forme a los residuos creados, es mínimo, dado que las cantidades empleadas son a nivel de microescala.

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.

A menudo es ausente el debate sobre los procesos físicos peligrosos, explosivos e incluso los provocadores de incendios. Los temas de impacto ambiental y su toxicidad humana dominan la atención de los investigadores.^[118] Es importante reconocer los riesgos que conlleva realizar una síntesis a través de técnicas nuevas, sin embargo, la síntesis de DHP's, la cual se efectuó mediante activación mecánica: triboquímica, al realizarse en ausencia de disolventes permitió tener un control bajo posibles incendios, y explosiones. Por otro lado, durante la purificación se utilizó etanol, acetato de etilo, acetona, hexano, sin embargo, estos son compuestos altamente flamables, con respecto a esto, las condiciones de operación no incluyeron fuentes de calor que pudieran resultar en una combustión e incluso una autoignición por parte del disolvente empleado. En cuanto su toxicidad, como hemos indicado anteriormente, son sustancias consideradas por la EPA como *disolventes verdes* (excepto el hexano), en cuanto al uso de agua como disolvente, su grado tanto explosivo como tóxico es nulo.

Finalmente, los dos equipos con los cuales se efectuó la molienda: Ultramat S[®] y PM 100, contenían medidas de seguridad para el operario. El primero, contenía una cápsula de plástico que protegía de un desprendimiento de la cápsula del brazo en rotación (véase anexo A) y el segundo, el reactor se encontraba asegurado manualmente y bajo presión, con ayuda de una palanca, así mismo se encontraba resguardado con un domo de plástico que protege de cualquier incidente inesperado, además de contar con un sistema digitalizado para detener el movimiento del equipo en cualquier momento (anexo A).





7. Conclusiones

1. La síntesis de DHP's a través de la triboquímica empleando la técnica *HSBM*, fue exitosa, dado que las características físicas y espectroscópicas de los productos obtenidos, resultaron en gran medida relacionadas con las documentadas en la literatura.
2. La energía cinética producida por los equipos PM 100 y Ultramat S[®], siendo mayor y mejor aprovechada en el primero, fue suficiente para superar la energía de activación del sistema en cuestión. Como consecuencia de ello, la obtención de los productos de interés.
3. Al modificar la molienda mecánica *HSBM* con números y tamaños de esferas diferentes, mostró cambios significativos en los tiempos y rendimientos de reacción, siendo mejores al emplear un número mayor de esferas y consecuentemente de mayor peso.
4. Los rendimientos y tiempos de reacción en la síntesis de DHP's se favorecieron al mejorar la potencia de molienda mecánica en la técnica *HSBM*, así como emplear equipos con mayores cualidades mecánicas, obteniéndose los resultados óptimos al manejar 600 rpm en el equipo PM 100.
5. Los resultados anteriores (véanse tablas **6.1-6.6**) demuestran como la activación triboquímica es dependiente de la masa de las esferas y velocidad de molienda, acertando en las modificaciones realizadas a lo largo de la investigación, permitiendo mejorar los tiempos de reacción así como el rendimiento en los compuestos obtenidos.
6. Los resultados experimentales correlacionan y siguen la misma tendencia con los propuestos teóricamente, pretendiendo una validez *relativa* en los cálculos teóricos.
7. Mediante el estudio para encontrar la condiciones optimas al efectuar las reacciones tipo Hantzsch bajo condiciones triboquímicas mediante molienda mecánica con la técnica *HSBM*, se estandarizó una metodología, siendo esta: 6 esferas de acero inoxidable 1cm de diámetro a 600 rpm en el equipo PM 100, en la cual los resultados fueron los mejores.
8. Se sintetizaron, por la metodología estandarizada en este trabajo, y caracterizaron 2 compuestos nuevos [3,5-Dicarbeetoxi-4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina]**10a** y [3,5-Dicarbemetoxi-4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-





- 1,4-dihidropiridina] **10b**. Estos compuestos presenta como característica el acoplamiento de H-2'' con H-4'' correspondientes al anillo de imidazol, lo cual se refleja en una señal doble a frecuencias menores, así como el traslape de la señal H-4'' con las señales aromáticas
9. Los estudios de RMN ^1H , así como el experimento COSY y HETCOR, aplicado sobre los productos **10a** y **10b**, muestran en ambos casos que uno de los protones del imidazol se encuentra traslapado con las señales aromáticas y el acoplamiento entre los protones H-2'' y H-4''.
 10. La ruta de síntesis de las DHP's a partir de la materia prima bajo condiciones triboquímicas posiblemente presente un mecanismo diferente al descrito en la literatura, dado que la activación triboquímica se efectúa en ausencia de disolvente y es claro que diferentes interacciones intermoleculares presentes en las reacciones en solución no se efectúan.
 11. Con base en los resultados obtenidos, se pueden observar claramente los alcances adquiridos a través de la síntesis de DHP's mediante el uso de triboquímica, y dentro del protocolo de la química verde, en el cual se desempeñan o practican 8 principios de los 12 establecidos. Indicando de tal modo, el acierto de utilizar este método como fuente de activación alterna, y bajo los lineamientos de evaluación^[120]: qué tan "verde" es un proceso, encontramos que dicha síntesis se encuentra en: *un excelente acercamiento verde*.
 12. Por todo lo dicho anteriormente, el empleo de *HSBM* en síntesis orgánica es una técnica estratégica, novedosa, efectiva y de gran versatilidad, que además tiene un bajo impacto medioambiental, lo que permitirá que pronto sea una importante técnica en la obtención de compuestos bioactivos y consecuentemente en síntesis orgánica, no sólo a nivel laboratorio sino también industrial, así mismo con el presente trabajo se espera contribuir en gran medida a la divulgación de éste método, así como continuar con el creciente camino hacia una *química sostenible*.





8. Perspectivas a futuro.

Todo lo visto con anterioridad, acerca del método eficaz que resulta ser la triboquímica, apunta en una única dirección: la mejora de los procesos de síntesis existentes y la protección del medio ambiente, siendo el último de gran importancia para la humanidad, ya que se deben poner en marcha medidas urgentes para evitar el colapso ambiental a nivel mundial. Pero la realidad es que vivimos en un mundo con millones de habitantes y sólo una pequeñísima porción de estos, se interesan por conservar el planeta.

Esto dificulta tremendamente la puesta en práctica de los métodos de activación alterna a nivel mundial, más si se tiene en cuenta que algunos de los países con gran desarrollo, no están a favor de firmar ningún acuerdo que limiten sus expectativas de crecimiento, argumento frecuentemente reforzado por el ecoescepticismo del que adolecen ciertos países desarrollados.

Por otro lado están las notables diferencias entre las medidas para la protección ambiental que actualmente se están implementando algunos países desarrollados, por ejemplo E.E.U.U. y las que tenuemente aparecen en los países en desarrollo, como México (Ley Federal de Responsabilidad Ambiental (LFRA)).

Sin embargo, las perspectivas a futuro que esperamos con la divulgación del presente trabajo son principalmente en dos sectores: en el ámbito científico y social. Para ello se proponen las siguientes líneas de alcances:

1. Contribución a la química de las 1,4-Dihidropiridinas.

A pesar de ser compuestos conocidos, el ampliar la cantidad de éstas, presume la variedad que aún están por descubrirse y así mismo promover la importancia de las reacciones multicomponente dentro de la química orgánica y en especial de la química verde.

2. Investigar las propiedades farmacología de las moléculas nuevas sintetizadas.

Como moléculas nuevas y por el antecedente de la familia a la que pertenecen, se pretenden en un futuro el estudio de las propiedades farmacológicas que pudieran tener las moléculas, esperando resultados aún inciertos en cuanto a este propósito, pero con firmeza de encontrar algo útil en materia de actividad biológica.





3. Crecimiento de la divulgación del método: triboquímica.

Gracias a su eficacia como método alternativo de activación, se espera que aumente la cantidad de artículos y líneas de investigación alrededor de este tema, así como su alcance en otras áreas dentro de la química y no sólo en síntesis orgánica, convirtiéndose en un método multidisciplinario.

4. Fortalecimiento de las instituciones de investigación y divulgación en química verde.

La situación exige estrategias eficaces, que se concreten con actuaciones industriales en las que se impliquen directamente los procesos desarrollados en laboratorio. Así, con la divulgación de investigación de química verde ciertos gobiernos se verán interesados en poner en marcha procesos con alto potencial en protección ambiental mediante su implantación en ciertos procesos industriales y financiar los diferentes proyectos en crecimiento con respecto al tema.

5. Desarrollo de programas de educación en química verde

Indexar programas educativos, materias y talleres dentro las sectores de educación básica, medio superior y superior, en los cuales sea prioridad la enseñanza de los 12 principios de la química verde dentro y fuera de los laboratorios, como se vienen haciendo en algunas instituciones del país (como se vi en el apartado 6.7), con el fin de crear conciencia ambiental en las nuevas generaciones.

6. Iniciar nuevas investigaciones en procesos sostenibles.

Generar interés en los investigadores para emprender nuevas líneas de investigación que sigan los lineamientos de la química verde, ya que sólo así podemos caminar y construir una química más sostenible.





7. Comprobar las teorías expuestas en los apéndices de este trabajo.

Con el avance tecnológico que día a día muestra pasos más agigantados, esperamos que exista un equipo, de la marca Retsch o cualquier otra, que cuente con un tipo de termómetro que permita conocer la temperatura dentro del reactor de molienda, permitiendo comprobar o rechazar los cálculos matemáticos propuestos para el conocimiento de la temperatura. Por otro lado, el mecanismo de reacción mediante acción triboquímica, se propone un marcaje isotópico el cual permita identificar la vía química por la cual se obtienen los productos.

8. Modificaciones a la metodología expuesta en este trabajo.

Una vez mostradas las mejoras obtenidas a la obtención de DHP, consideramos que aún hay trabajo por hacer en cuanto a la optimización de la técnica *HSBM*. Se propone que en trabajos posteriores se emplee el uso de esferas metálicas diferentes de acero, por ejemplo, fabricadas de cobre, hierro, níquel, estaño, zirconio, etc. Con el fin de buscar una actividad catalizadora por parte de las esferas, dada la importancia de la catálisis en la química verde, poniendo en prueba su funcionalidad en reacciones en las cuales sea indispensable el uso de catalizadores, con lo que se esperan resultados positivos y en un futuro estos procesos se realicen sin necesidad de sustratos catalíticos, gracias al efecto dual de las esferas.

9. Diseño de molinos a nivel industrial para síntesis orgánica de compuesto bioactivos.

Dentro de los objetivos principales en nuestro equipo de investigación se encuentra el diseño de metodologías que tengan un potencial evidente para pasar de escala micro (laboratorio) a macro (industria), por lo tanto, se visualizaron las posibilidades que presenta la triboquímica en el sector industrial, encontrándose dentro del sector de interés, que existen ya equipos de molienda mecánica que se encargan de pulverizar materiales del tipo rocoso (grava, minerales, etc.), permitiéndonos el pensar que las posibilidades de diseñar molinos para realizar síntesis químicas es una idea muy viable.





“En definitiva es trabajo de todos los que desarrollamos investigación en el área química y no de algunos, el buscar nuevos productos a partir de procesos que tenga el menor impacto ambiental, bajo un escenario armónico y sostenible en el tiempo, respetuoso con la conservación del entorno y garantista de las condiciones de salubridad y bienestar tanto para el medioambiente como al ser humano. El camino es difícil y el reto es enorme, pero no hay otra senda más que la del equilibrio entre la actividad humana y el medio que le da soporte.”

José Manuel Rodríguez Molina.





9. Referencias.

1. W. Fessner, C. Ground, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30: 3133.
2. (a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs- Ann. Chem.* **1892**, 215: 1; *ibid.* **1892**, 219, (b) Eisener, U., Kuthan, J., *Chem. Rev.* **1972**, 72: 1.
3. (a) P. Biginelli, *Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317, 2962. (b) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1891**, 24: 1317, (c) O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33: 879. (c) C. Mannich, W. Kröschl, *Arch. Pharm.* **1912**, 250: 647. (d) C. Mannich, *Arch. Pharm.* **1917**, 255: 261. (e) M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, 46: 1791.
4. (a) I. Ugi, B. Warner, A. Dömling, *Targets in Heterocyclic Systems* **2000**, 4: 1. (b) A. Dömling, *Curr. Option in Chem. Biol.* **2002**, 6: 306.
5. C. Mannich, I. Krötsche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250: 647.
6. A.Hantzsch, *Ber.* **1881**, 14: 1637.
7. A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, 1: 215.
8. (a) M. N. Kaplan, *Hipertension, Waverly Hispan S. A.*, **2000**. (b) W. F. Jackson, *J. Hypertension*, **2000**, 35: 173.
9. S.G. Ouellet, A.S.M.Walji, D.W.C. MacMillan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40: 1327.
10. K.C. Patki, L. L. von Moltke, D. J. Grennblatt, *Drug Metab. Dispos.* **2003**, 31: 938.
11. R. Dinarvand, Z. Kouchakzadeh, S. H. Moghadam, F. Atyabi, *Iran. J. Pharm. Res.* **2006**, 4: 239.
12. K. D. Raemisch, J. Sommer, *J. Hypertension* **1983**, 5: 18.
13. W. A. Al-Turk, I. A. Majeed, W. J. Murray D. W. Newton, S. Othman, *Int. J. Pharm.* **1988**, 41: 227.
14. J. A. Berson, E. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77: 447.
15. H. Suzuki, S. Fujiwara, S. Kondo, I. Sugimoto, *J. Chromatogr.* **1958**, 341: 341.





16. A. Albini, E. Fasani, *In Drugs: Photochemistry and photostability*, The Royal Society of Chemistry, 1, **1998**.
17. L. Cancela, C. Rebut-Bonneton, *J. Steroid Biochemistry*, **1987**, 28: 479.
18. B. Illescas, M. A. Martínez-Grau, M. L. Torres, J. Fernández-Gadea, N. Martín, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43: 4133.
19. A. Hantzsch, *Ber.* **1881**, 14: 1637.
20. F. Bosser, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20: 762.
21. B. Loev, M. Goodman, K. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, *J. Med. Chem.* **1974**, 17: 956.
22. A. Sausins, G. Duburs, *Heterocycles* **1988**, 27: 269.
23. A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, V. Bertolasi, *Tetrahedron*, **2004**, 60: 2311.
24. S. S. Bisht, N. Dwivedi, R. P. Tripathi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48: 1187.
25. W. H. Correa, J. L. Scott, *Green Chem.* **2001**, 3: 296.
26. M. Maheswara, V. Siddaiah, Y. K. Rao, Y.-M. Tzeng, C. Sridhar, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, 260:179.
27. S. Kumar, P. Sharma, K. K. Kapoor, M. S. Hundal, *Tetrahedron* **2008**, 64: 536.
28. S. D. Sharma, P. Hazarika, D. Konwar, *Cat. Commun.* **2008**, 9: 709.
29. T. C. Y. Kwork, N. Ricker, R. Fraser, A. W. Chan, A. Burns, E. F. Stanley, P. McCourt, S. R. Cutler, P.L. Roy, *Nature*, **2006**, 91: 441.
30. H. Salehi, G. Qing-Xiang, *Synth. Commu.*, **2004**, 34: 4349.
31. M. Epicoco, V. Oltra, M. Saint Jean, *Technological Forecasting & Social Change*, **2014**, 81: 388.
32. J.A. Linthorst, *Found Chem.*, **2009**, 12: 55.





33. EPA, 2014, Green Chemistry www2.epa.gov/green-chemistry. Consultado: 12 de octubre del 2014.
34. I. Rico, *Comptes Rendus Chimie*, **2011**, 14: 619.
35. OECD, *Sustainable Chemistry: Evidence on Innovation From Patent Data*, OECD, París, **2011**.
36. S. Desmoullin-Canselier, N. Léca, REACH: une réglementation durable pour la chimie? Forthcoming in *Chimie 2.0. La nouvelle donne*, CNRS éd. **2011**.
37. R. Miranda, *Prácticas de laboratorio de Química Orgánica Verde*. Costa Rica: Editorial del Instituto Tecnológico de Costa Rica, **2009**.
38. R. Miranda, *QV Experimental*. México: Universidad Nacional Autónoma de México, **2011**.
39. P. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Cambridge, **1998**.
40. (a) R. S. J. Varma, *Green Chem.*, **1999**, 1: 43. (b) C. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43: 6250; (c) T. Mason, *J. Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26: 443.
41. L. Acemoglu, M. J. Williams, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, 196: 3.
42. S. Mikhailichenko, J. Bouillon, T. Besson, Y. Shernolovich, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51: 990.
43. C. Yie-Jia. *Tetrahedron*, **2002**, 58: 887.
44. T. Laszlo, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42: 7649
45. L. Takacs, *J. Met.*, **2000**, 52: 12.
46. A. Stolle, T. Szuppa, S.E.S. Leonhardt, B. Ondruschka, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40: 2317.
47. A. Stolle, T. Szuppa, S. E. S. Leonhardt and B. Ondruschka, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40: 2317.





48. G. Majano, L. Borchardt, S. Mitchell, V. Valtchev, J. Ramírez, *Microporous and Mesoporous Materials*, **2014**, 194: 106.
49. D. Almasi, D. A. Alonso, C. Najera, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350: 2467.
50. M. Faraday, *Q. J. Sci., Lit., Arts*, **1820**, 8: 374.
51. L. Takacs, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2007**, 90: 81.
52. A. R. Ling and J. L. Baker, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1893**, 63: 1314.
53. (a) C. Suryanarayana, *Prog. Mater. Sci.*, **2001**, 46, 1; (b) L. Takacs, *Prog. Mater. Sci.*, **2002**, 47, 355; (c) B. Rodríguez, A. Bruckmann, T. Rantanene and C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.*, 2007.
54. C. Kajdas, *Tribologia*, **1998**; 29: 389.
55. C. Kajdas, On a negative-ion concept of EP action of organo-sulfur compounds. *ASLE Trans* **1983**; 28: 21
56. F. P. Bowden, M.A. Stone, G.T. Tudor, *Proc. R. Soc. A.*, **1947**, 188: 329.
57. T. Sakurai, K. Sato, Study of corrosivity and correlation between chemical reactivity and load carrying capacity of oils containing extreme pressure agents, *ASLE Trans.*, **1966**, 9: 77.
58. M. Carey-Lea. On endothermic reactions effected by mechanical force. *Philos Mag* **1893**, 36, 351.
59. J. Kramer J. Der metallische Zustand. Goettingen, Germany: Vanderhoek and Ruprecht; **1950**.
60. C. Kajdas, Furey MJ, Ritter AL, Molina G.J., *A review. Lubr Sci*, **2002**, 14: 223.
61. C. Kajdas, *Tribologia* **1998**, 29: 148.
62. C. Kajdas, *Wear*, **1987**, 116: 167.
63. C. Kajdas, *Lubr Sci*, **1994**, 6: 20.





64. K. Nakayama, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **2002**, 35: 53
65. K. Nakayama, *Surf. Coat. Technol.* **2004**, 188/189: 599; K. Nakayama, *Jpn. J. Tribol.*, **1997**, 42: 1077.
66. J.M. Martin, *Trib. Lett.*, **1999**, 6: 1.
67. J. Gilman, *J. Mechanochemistry. Science*, **1996**, 274: 65.
68. J. K. Burdett. Chemical bonding in solids. New York: Oxford University Press; **1995**.
69. K. Nakayama, H. Hashimoto, *Tribol. Trans.*, **1995**, 38: 35.
70. K. Nakayama, H. Hashimoto, *Tribol. Trans.* **1992**, 35: 643.
71. K. Nakayama, H. Hashimoto, *Tribol. Int.*, **1996**, 29: 385.
72. K. Nakayama, R.A. Nevshupa, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **2002**, 35: 53.
73. K. Nakayama, R.A. Nevshupa, Characteristics and pattern of plasma generated at sliding contact, *Trans. ASME*, **2003**, 125: 780.
74. K. Nakayama, R.A. Nevshupa, *Vacuum*, **2004**, 74: 11.
75. K. Nakayama, H. Hashimoto, T. Susuki, *J Phys D.*, **1992**, 25: 303.
76. Kim M, Langford SC, Dickinson JT., *Tribol. Lett.*, **1995**, 1: 147.
77. J. G. Molina, M. J. Furey, A. L. Ritter, C. Kajdas, *Wear*, **2001**, 249: 214.
78. J. G. Molina, M.J. Furey, B. Vick , A. L. Ritter, C. Kajdas, Triboemission from the sliding contact of alumina systems. Proceedings of the Second World Tribology Congress, Vienna, Austria, September, **2001**, 3.
79. J. G. Molina, Triboemission from ceramics: charge intensity and energy distribution characterizations. PhD dissertation, Department of Mechanical Engineering, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg; **2000**.
80. K. Nakayama, *Tribol. Lett.* **1999**, 6: 37.





81. E.A.Varentso, Y. A. Khrustalev, Mechanoemission and mechanochemistry of molecular organic crystals. *Uspehi Khimii (Adv Chem)* **1995**, 64, 834–9 [in Russian].
82. P. Y. Butiagin, *Adv. Chem.* **1994**, 63: 1031.
83. C. Kajdas, *Tribol. Int.* **2005**, 38: 337.
84. C. Kajdas. On a negative-ion concept of EP action of organo-sulfur compounds. *ASLE Trans* **1983**, 28: 21.
85. C. Kajdas, *Wear*, **1987**, 116: 167.
86. C. Kajdas, *Lubr. Sci.*, **1994**, 6: 203.
87. S. Mori, K. Takahashi, K. Wayama, Y. Asabe, *Jpn. Int. Trib. Conf. Nagoya*, **1990**, 1171.
88. K. Nakayama, J. A. Leiva, *Tribol. Int.*, **1995**, 2:, 507.
89. C. Kajdas, On a negative-ion concept of EP action of organic-sulfur compounds, *ASLE Trans.*, **1984**, 28: 21.
90. P. Kasai, *American Society of Mechanical Engineers*, **1992**, 4: 291.
91. G. A. Somorjai, *Introduction to surface chemistry and catalysis*. New York: Wiley; **1994**.
92. C. Kajdas, Tribochemistry. In: Franek F, Bartz WJ, Pauschtz A. *Tribology* **2001**. Second world tribology congress. Vienna: The Austrian Tribology Society; **2001**, 39.
93. C. Kajdas, Hiratsuka H, Hashimoto M. Mechanism of water synthesis under Pt/Pt tribological system in vacuum. In: *Tribology Science and Application*, Herman MA (Ed.), CUN PAN, Warsaw, **2004**: 284–99.
94. (a) A. B. Northuro, D. W. C. Mac Millan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124: 6798; (b) T. I. Storer, D. W. C. Mac Millan, *Tetrahedron* **2004**, 60: 7705; (c) S. Källström, A. Erkkilä, P. M. Pihko, R. Sjöholm, R. Sillanpää, R. Leino, *Synlett* **2005**, 1:751.





95. A. D. Mc Naught, A. Wilkinson (Eds), IUPAC Compendium of Chemical Technology, (the “Gold Book”), second ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**.
96. S. L. Jamaes, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friscic, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, L. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41: 413.
97. E. Boldyreva, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42: 7719.
98. A. Pichon, A. Lauzen- Garay, S.L. James, *Cryst Eng Comm.*, **2006**, 8: 221.
99. (a) G. Kaupp. M.R., Naimi-Jamal. H. Ren, H. Zoz. *Advanced Technologies based on Self-Propagating and Bechanochemical Reactions for Environmental Protection*. Ed. G. Cao. F. Delogu, R. Orru. Research Signpost. Kerala. **2003**. 83; (b) S.Kip, V. Sepelak and K. Dieter Becker, *Chem. Unserer Zeit.*, **2005**. 39. 384; (c) V. P. Balema, K. W. Dennis, V. K. Pecharsky. *Chan. Commun.*, **2000**, 1665; (d) H. Ren, H. Zoz. G. Kaupp, M. R. Naimi- Jamal. *Adv. Powder. Metall. Part. Mater.* **2003**, 1:216; (e) A. Bakhshai, R. Pragani, L. Takacs. *Metall. Mater. Trans. A.* **2002**. 33A: 3521.
100. P. Waentig, *Kolloid-Z.*, **1927**, 41: 152; H. Staudinger, E. Dreher, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B*, **1936**, 69: 1091.
101. A. V. Trask and W. Jones, *Top. Curr. Chem.*, **2005**, 254: 41.
102. Z. V. Todres, *Organic Mechanochemistry and its Practical Applications*, Taylor and Francis, Boca Raton, **2006**.
103. D. Braga, L. Maini, S. L. Giaffreda, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto, *Chem.–Eur. J.*, **2004**, 10: 3261.
104. G. Kaupp, M. Rl Naimi-Jamal, J. Schmeyers, *Tetrahedron*, **2003**, 59: 3753.
105. K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.*, **2000**, 100: 1025.
106. G. W. Wang, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42: 7668.
107. S. Hojatollah, G. Qing-Xiang, *Synth. Commun.*, **2004**, 34: 4349.





108. Patente WO 2004111731 AI, Process for the preparation of 1,4-dihidropyridine derivatives useful as therapeutic agents, 2003.
109. Patente WO 2003099790 AI, Radiation sensitive compositions comprising a 1,4-dihidropyridine sentizer and imageable elements based thereon, 2003.
110. S. Manabendra, R. Sanchita,, K. C. Subrata, B. Sanjay, *Green Chem. Lett. Rev.*, **2008**, 2: 99.
111. T. Durai Ananda Kumar, P. Mohan, C. V. S. Subrahmanyam, K. Satyanarayana, *Synth. Commun.*, **2014**, 44: 574.
112. Y. I. Murthy, R. Abdul, R. Taraka M., J. Jeson babu, Ch. Praveen, K. Aruna Lakshmi, *Bioor. Med. Chem. Lett*, **2012**, 22: 6016.
113. B. Loev, *J. Med. Chem.*, **1974**, 17: 957
114. Faculty of chemical and pharmaceutical sciences, advanced organic synthesis laboratory, Universidad of Chile, Santiago, Chile Patricio A. Navarrete-Encina, **2007**.
115. G. P. Raquel, O. Roberto, Z. Isai, V. B. Benjamín, A. Gabriel, R. S. J. Eduardo, T. José, D. Francisco, M. René, *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, 51: 181.
116. R. Osnaya, Tesis de maestría, “Estudio de la síntesis de ésteres de Biginelli y ésteres de Hantzsch, mediante el contexto de la química orgánica verde”, **2006**, México, D.F.
117. F. Kh. URAKAEV, Institute of Geology and Mineralogy SB RAS, Russia.
118. J. C. Warner, A. S. Cannon, K. M. Dye, *Environ. Imp. Assess. Rev.*, **2004**, 24: 775.
119. M. Hügel, *Molecules*, **2009**, 14: 4936.
120. M. L. Morales, J. Martínez, L. Reyes-Sánchez, O. Martin, G. Arroyo, A. Obaya, R. Miranda, *Educ. Quím.*, **2011**, 22: 240.





APÉNDICE A

Se proponen cálculos matemáticos para conocer la temperatura de manera teórica dentro del reactor de molienda y el tamaño de la huella en la esfera sobre la cual se efectúa la reacción química.





Determinación de la temperatura dentro del reactor de molienda y tamaño de “la huella” sobre la superficie de la esfera.

El objetivo de este apéndice B es proporcionar al lector una idea descriptiva e intuitiva de la importancia del número y peso de las esferas, así como la potencia de molienda, como se mostró de manera cuantitativa en los resultados experimentales mostrados en el capítulo 6 (apartado 6.4), pero ahora con un enfoque meramente teórico-matemático. No debe olvidarse que tanto los resultados experimentales como los teóricos presentes en este apéndice se encuentran íntimamente relacionados.

Una incógnita que intentamos abordar durante la experimentación fue la manera de conocer la temperatura a la que se efectúa la reacción, ya que el equipo no cuenta con un termómetro para indicar la temperatura dentro del reactor/ capsula. Para ello, decidimos proponer el cálculo de la temperatura de manera teórica y para conseguirlo dedujimos y proponemos la siguiente ecuación matemática.

Sabiendo que la fricción entre dos cuerpos genera un incremento en la temperatura originado en el punto de contacto. El cuerpo que genera el incremento son las esferas en contacto con sí mismas y el reactor. Como se mencionó anteriormente, al chocar las esferas su energía cinética ganada se transforma en térmica, por lo tanto, nos interesa saber la cantidad de energía que puede generar en toda su superficie. Por lo tanto en esta sección se trata de obtener, en forma teórica, la temperatura que se alcanzará dentro del reactor.

Para estimar el incremento de la temperatura durante el contacto, es decir, la molienda, es conveniente modelar el contacto como un punto o una fuente localizada de calor. Sin embargo hay que recordar que para cualquier parte específica de la superficie tanto del reactor como de las esferas, los aumentos de temperatura tienen tiempos de vida muy cortos, por lo que se nombran como temperatura “*flash*”.

Para conocer la temperatura final, es importante conocer la temperatura inicial T^0 y la temperatura de contacto T^c . Así podremos conocer la temperatura *flash*, siendo ésta última la responsable del calentamiento dentro del reactor de molienda.

$$T_c = T_f$$

El equipo al cual se le calculara la temperatura será al PM 100, ya que cuenta con menos variables que considerar a la hora de hacer el cálculo. La forma del reactor es cilíndrica y la masa que estará en contacto (esferas) será constante como la velocidad de rotación.





Para este análisis se han tenido que tomar las siguientes hipótesis:

1. La zona de contacto se considera como una fuente semiesférica de calor.
2. El calor producido se conduce a través de las esferas y el reactor.
3. Se considera un máximo de roce $\mu=1$.

Cabe aclarar nuevamente que es una propuesta para aproximarnos al conocimiento de la temperatura de molienda, por lo que es imposible obtener un valor preciso del mismo, puesto que este depende de muchas variables, en las que cabe citar:

- Tipo de acabo de la superficie.
- Velocidad de deslizamiento
- Contaminación
- Lubricación
- Películas de óxidos.

Cowan y Winer (ASM, Handbook, **1992**, 18: 39) proponen la obtención de la Tf:

$$Tfa = 0.336 * \mu * \sqrt{\frac{Ev * W * V}{K * \rho * cp * R}} \quad \text{Ecuación (A.1)}$$

$$Tfm = 1.64 * Tfa \quad \text{Ecuación (A.2)}$$

Donde:

Tfa = Salto promedio de temperatura.

Tfm = Salto máximo de temperatura o temperatura *flash*.

V = Velocidad de las piezas en contacto.

W = Carga aplicada sobre el reactor (peso de las esferas).

μ = Coeficiente de roce ($\mu=1$) (según tabla de ASM handbook, Appendix: Stant and Kinetic Friction Coeficient Selected Materials”, **1992**,18).

Ev = Modulo de Young reducido $Ev = \frac{E}{1-\nu^2}$

E = Modulo de Young.

ν = Coeficiente de Poisson (acero, $\nu=0.3$)

R = Radio de la esfera

K =Conductividad térmica de las esferas (acero, $k=163.W/m^{\circ}C$)





$P =$ Densidad del material (acero, $\rho = 7817 \text{ kg/m}^3$)

$C_p =$ calor específico (acero $= 0.46 \text{ KJ/kg}^\circ\text{C}$)

Tabla A.1: Temperatura teórica a diferentes condiciones experimentales.

No (Φ)	Temperatura ($^\circ\text{C}$)					
	400 ^[a]		500 ^[a]		600 ^[a]	
	T _{fa}	T _{fm}	T _{fa}	T _{fm}	T _{fa}	T _{fm}
7 (3 mm)	17.1492	28.1248	19.1725	31.4429	21.0037	34.4462
2 (5 mm)	12.6835	20.8005	14.1762	23.249	15.5364	25.4798
6 (1 cm)	62.2037	102.0141	69.5459	114.0553	76.1644	124.9096

[a] rpm de molienda.

Los resultados obtenidos (Tabla A.1), muestran las temperaturas teóricas que se pueden obtener en el reactor, donde la máxima temperatura, $124.9096 \text{ }^\circ\text{C}$, se obtiene con 6 esferas de 1 cm a 600 rpm, disminuyendo al modificar la molienda con esferas más pequeñas y menor potencia. En conclusión, el método de cálculo propuesto puede considerarse eficaz hasta el momento en el que se correlacionen los resultados teóricos con los obtenidos experimentalmente, sin embargo, lo que podemos asegurar es la temperatura como dependiente de la masa de las esferas y potencia.

Por otro lado, recordando que la triboquímica estudia las reacciones químicas sobre las superficies de sólidos en contacto, nos dimos a la tarea de determinar las dimensiones de la zona de contacto. Teniendo entendido que dentro del reactor el contacto que la esfera presenta son: (a) esfera-esfera y (b) una esfera-superficie esférica cóncava, tal como se muestra en la figura A.1.



Figura A.1: Tipos de contactos que existen dentro del reactor de molienda.





Al aplicar una fuerza de compresión por parte de una esfera sobre la otra, éstos se deforman y el “punto” de contacto se convierte en una “huella” o superficie de contacto circular de radio a . La distribución de esfuerzos normales de compresión es no uniforme. El esfuerzo de compresión es máximo en el centro de la huella y tiende a cero hacia los bordes. Figura A.2.

Presionados uno contra otro por una fuerza P , inicialmente está en contacto en un solo punto. El efecto de la carga P es lograr que las superficies de los sólidos se deformen alrededor del punto inicial de contacto, haciendo que los dos cuerpos entren en contacto en una pequeña área alrededor de éste punto, que es aprovechado por los sustratos para efectuar la reacción química correspondiente.

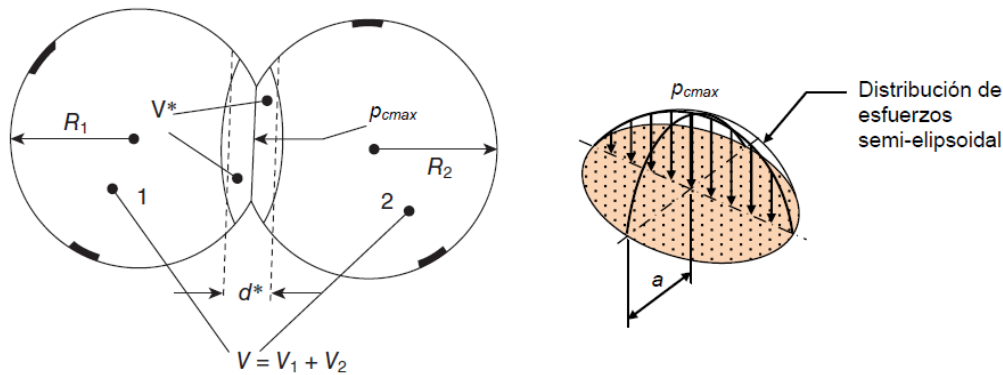


Figura A.2: Distribución de esfuerzos en la zona de contacto (formación de “la huella”) entre esfera-esfera.

Las ecuaciones para el cálculo del radio de la huella, a , la presión máxima, p_{cmax} , (esfuerzo compresivo máximo) y la profundidad, z_r , (a partir de la superficie de contacto) a la cual ocurre este último son usadas en mecánica de contacto y son

$$a = \sqrt[3]{0.75F \frac{\frac{(1 - \nu_1^2)}{E_1} + \frac{(1 - \nu_2^2)}{E_2}}{\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right)}} \quad \text{Ecuación (A.3)}$$

$$p_{cmax} = \frac{3F}{2\pi a^2} = 0.5784 \sqrt[3]{\frac{F\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right)^2}{\left[\frac{1 - \nu_1^2}{E_1} + \frac{1 - \nu_2^2}{E_2}\right]^2}} \quad \text{Ecuación (A.4)}$$





$$Zr = a \sqrt{\frac{2 + 2V}{7 - 2V}} \quad \text{(Ecuación A. 5)}$$

Donde V_1 y V_2 son las relaciones de Poisson de las esferas y E_1 y E_2 son los módulos de elasticidad de las esferas menor. El signo ‘+’ se toma cuando ambas esferas son convexas, y el signo ‘-’ cuando una de ellas es cóncava, empleando en este caso el signo “+”

Si $V_1 = V_2 = 0.3$ (índice de Poisson del acero) y $E_1 = E_2 = 21\,000 \text{ kg/mm}^2$ (módulo de elasticidad del acero) estas ecuaciones pueden reemplazarse por:

$$a = 0.088 \sqrt[3]{F \frac{2}{E} \frac{1}{r}} \quad \text{Ecuación (A. 3. 1)}$$

$$P_{cmax} = \frac{3F}{2\pi a^2} = 0.616 \sqrt[3]{\frac{F(\frac{2}{r})^2}{(\frac{2}{E})^2}} \quad \text{Ecuación (A. 4. 1)}$$

$$Zr = 0.063a \quad \text{Ecuación (A. 5. 1)}$$

Para calcular la fuerza del impacto, F , de la cual es dependiente a y P_{cmax} , se emplearon las siguientes ecuaciones:

$$F = ma \quad \text{Ecuación (A. 6)}$$

Sabiendo que la aceleración en a variación de la velocidad con respecto a la unidad de tiempo adquiere la siguiente expresión

$$F = m(dv/dt) \quad \text{Ecuación (A. 7)}$$

$$F = m(\Delta v/\Delta t) \quad \text{Ecuación (A. 8)}$$

$$V = \omega r \quad \text{Ecuación (6. 7)}$$

Sustituyendo la ecuación 12 en 11, obtenemos la siguiente expresión:

$$F = m \left(\frac{\Delta \omega r}{\Delta t} \right) \quad \text{Ecuación (A. 9)}$$

Siendo, m , la masa; ω , la frecuencia angular; r , el radio de la esfera y Δt , el intervalo de tiempo de duración de molienda.





Tabla A.2: Calculo teórico de las dimensiones de la huella de contacto.

Φ de la esfera	a (x10 ⁻⁸ m)			P _{cmax} (x10 ⁻⁸ atm)			Zr(x10 ⁻⁹ m)		
	400 ^[a]	500 ^[a]	600 ^[a]	400 ^[a]	500 ^[a]	600 ^[a]	400 ^[a]	500 ^[a]	600 ^[a]
3 mm	1.2078	1.311	1.3827	3.1333	3.3741	3.5857	4.3594	4.6960	4.4999
5 mm	6.9198	7.4541	7.9216	3.2816	3.5350	3.7567	7.6091	8.1969	8.7110
1 cm	3.8374 ^[b]	4.1337 ^[b]	4.3929 ^[b]	7.2185 ^[b]	7.7755 ^[b]	8.2636 ^[b]	2.4175 ^[c]	2.6042 ^[c]	2.7675 ^[c]

[a] rpm de molienda en el equipo PM100. [b] x10⁻⁷. [c] x10⁻⁸.

Recordando la definición que establece Kajdas^[54] sobre la triboquímica: “*la triboquímica es una rama de la química que se encarga del estudio de las reacciones químicas y fisicoquímicas producidas por la influencia de energía mecánica sobre una zona de contacto*”. Entonces podemos deducir de la definición anterior que mientras mayor sea “la huella” en el punto de contacto, las reacciones químicas se verán favorecidas, consecuencia de tener una mayor zona con energía por absorber y efectuar la reacción. Sin embargo, para obtener una huella de gran tamaño es necesario que la fuerza de impacto sea grande y como lo establece la ecuación A.6, muestra la dependencia de ésta con la masa y la aceleración. En consecuencia, mientras más grande y pesado sea el objeto (esferas) se generara una superficie mayor de contacto (“huella”) tal como lo muestran los resultados teóricos de la tabla A.2 y consecuentemente una mayor cantidad de energía disponible para ser aprovechada por el sistema químico; ocurriendo así la reacción química.





APENDICE B

Se propone un mecanismo de reacción alternativo a los ya existentes para síntesis de DHP's.





Propuesta del mecanismo de reacción para la formación de la DHP mediante acción triboquímica.

Como se ha mencionado anteriormente a lo largo de este trabajo, las DHP o ésteres de Hantzsch son compuestos conocidos y por tal motivo, la ruta que los sustratos siguen para la formación del producto ya es conocida, sin embargo, se propone un mecanismo de reacción que esquematice una demostración posible de la conversión triboquímica de los sustratos en el punto excitado térmicamente (“la huella”). La propuesta con forme a las modificaciones al método tradicional se muestra dividido en tres partes.

En la literatura encontramos que la fuente de nitrógeno empleada en la síntesis de DHP por la reacción de Hantzsch es amoníaco, sin embargo, la fuente de nitrógeno que nosotros empleamos fue acetato de amonio, pero este tiene un equilibrio a la formación de ácido acético y amoníaco. La generación de electrones de baja energía generados en el punto de contacto a partir de los sustratos son los causantes de las reacciones químicas en la superficie. Mediante la fricción el enlace más débil de los sustratos es el protón del ácido acético, generando los electrones de baja energía que desencadenara la reacción, así mismo, se generan protones (cationes) y el radical acetatil. Los electrones generados reaccionan con el amoníaco formando el ion amiduro y un radical protonil. Figura B.1.

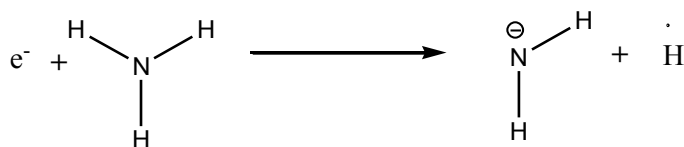


Figura B.1. Formación de ión amiduro.

En la primera etapa, se propone la condensación de Knoevenagel, entre el β-cetoéster y el aldehído aromático. En principio, se forma el grupo nucleofílico, a partir de la pérdida de un protón α del β-cetoéster, situado entre ambos grupos carbonilo, por acción de una base como el ión amiduro formado de la absorción de los electrones cedidos por el ácido acético, dado que este último es una base, en consecuencia se forma el nucleófilo y amoníaco.

Una vez formado el nucleófilo, éste realiza un ataque nucleofílico sobre el carbonilo del aldehído aromático, entrando en equilibrio ácido-base del tipo Brønsted-Lowry, en donde el donador de protones, ácido acético, formado en la obtención del radical protonil y el acetatil, y la base (aceptor de protones) es el ión alcóxido en posición bencílica, formado del ataque nucleofílico. Posteriormente, se forma un alcohol y recordando que los alcoholes





tienden a protonarse, éste adquirirá el H- α en posición adyacente, eliminándose agua y obteniéndose el intermediario **1a**. Figura B.2.

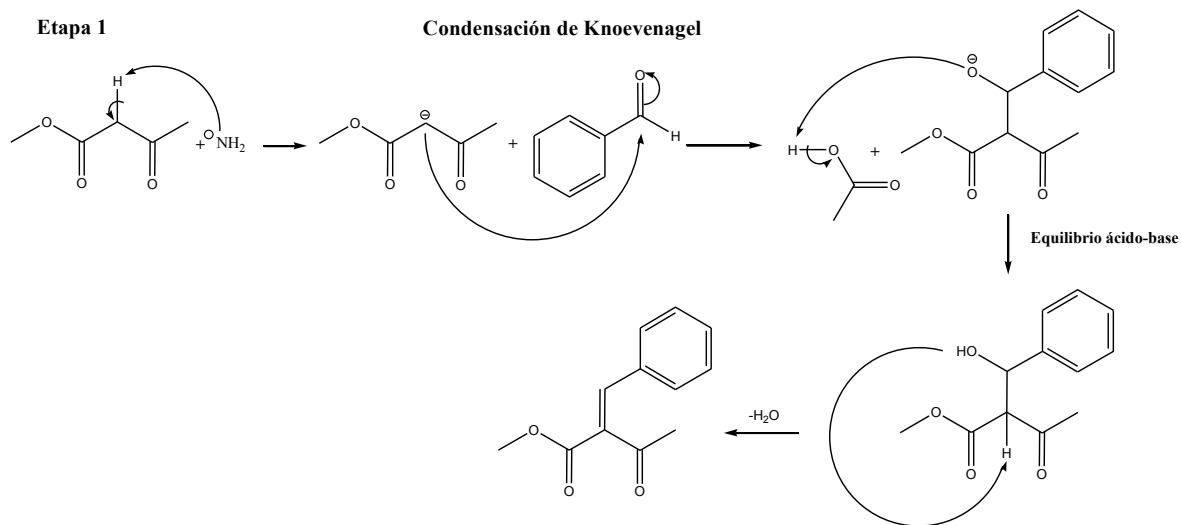


Figura B.1. Obtención del intermediaria **1a**.

La segunda etapa es la formación de la imina. Al tener amoniaco en el medio, mediante la fricción se comprará en nitrógeno trivalente, electrones y protones (Figura B.3.). El nitrógeno trivalente efectuara una reacción ácido-base del tipo Lewis, donde el ácido o electrófilo (aceptor de electrones) es el carbonilo de la cetona del β -cetoéster, mientras que la base o nucleófilo es el nitrógeno trivalente (donador de electrones), el catión radical formado sobre oxígeno por la reacción ácido-base se convierte en alcóxido por la absorción de los electrones presentes y éste se estabiliza con la obtención del protón liberado en la reacción triboquímica del amoniaco, formando un alcohol que posteriormente se protonara y se liberara agua, formando consecuentemente una enamina, intermediario **1b**.Figura B.4.



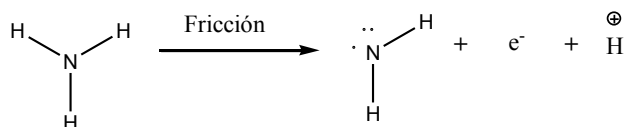


Figura B.3. Formación del nitrógeno trivalente.

Etapa 2

Formación de la enamina

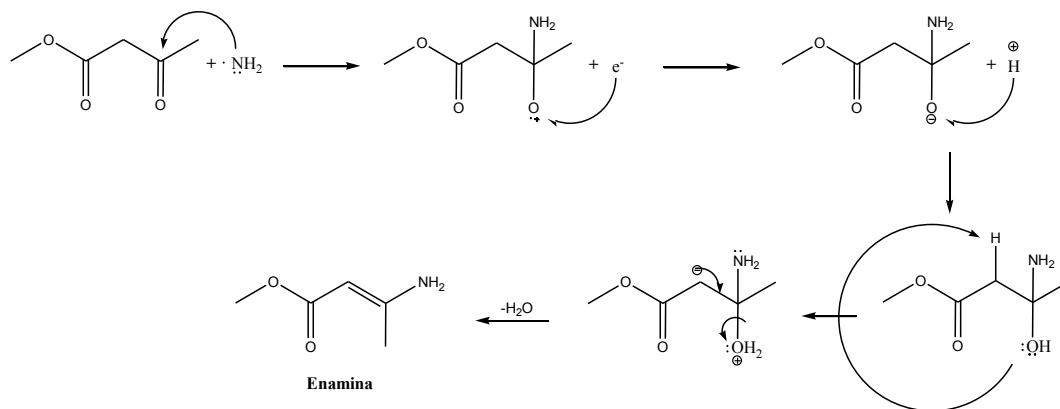


Figura B.4. Obtención de la enamina.

Por último, en la etapa 3, los intermediarios **1a** y **1b** reaccionan para formar la DHP, donde la enamina (**1b**) por acción triboquímica es quien genera los electrones al romperse un enlace N-H de la misma, formando: electrones, protones y el nitrógeno trivalente (como se observa en la Figura B).

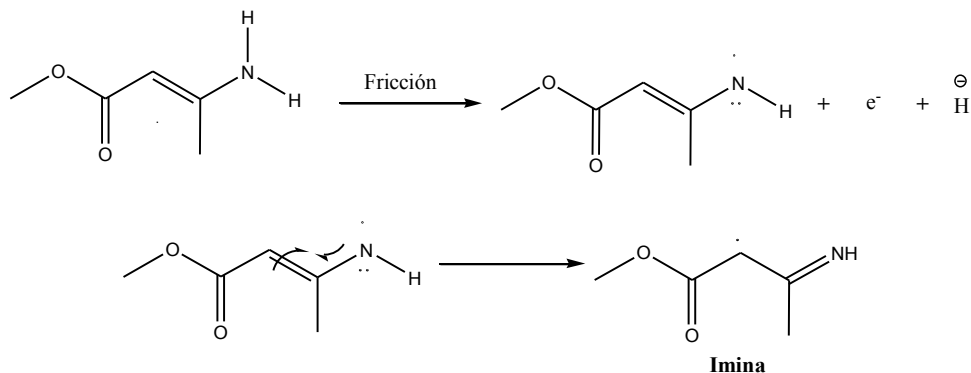


Figura B.5. Formación de la imina.

Los protones producidos en el paso anterior son adquiridos por la cetona en el intermediario **1a**, aumentando de esta manera la deficiencia electrónica del carbono adyacente, lo que conduce a la adquisición de un electrón, formando así un catión radical el cual





inmediatamente se estabiliza con ayuda del doble enlace α y dando como resultado un radical bencílico muy estable gracias a su resonancia.

Este último reacciona con el radical secundario formado de la estabilización a imina del nitrógeno trivalente formado por la enamina (Figura B.5.), una vez formado el enlace entre radicales, el alcohol presente en la estructura sustrae el H- α , liberándose como agua y en un doble enlace, que por deslocalización de electrones el nitrógeno de la imina adquiere un exceso de electrones y reacciona rápidamente con el carbocatión vinílico. Formándose la DHP correspondiente. Figura B.6.

Etapa 3

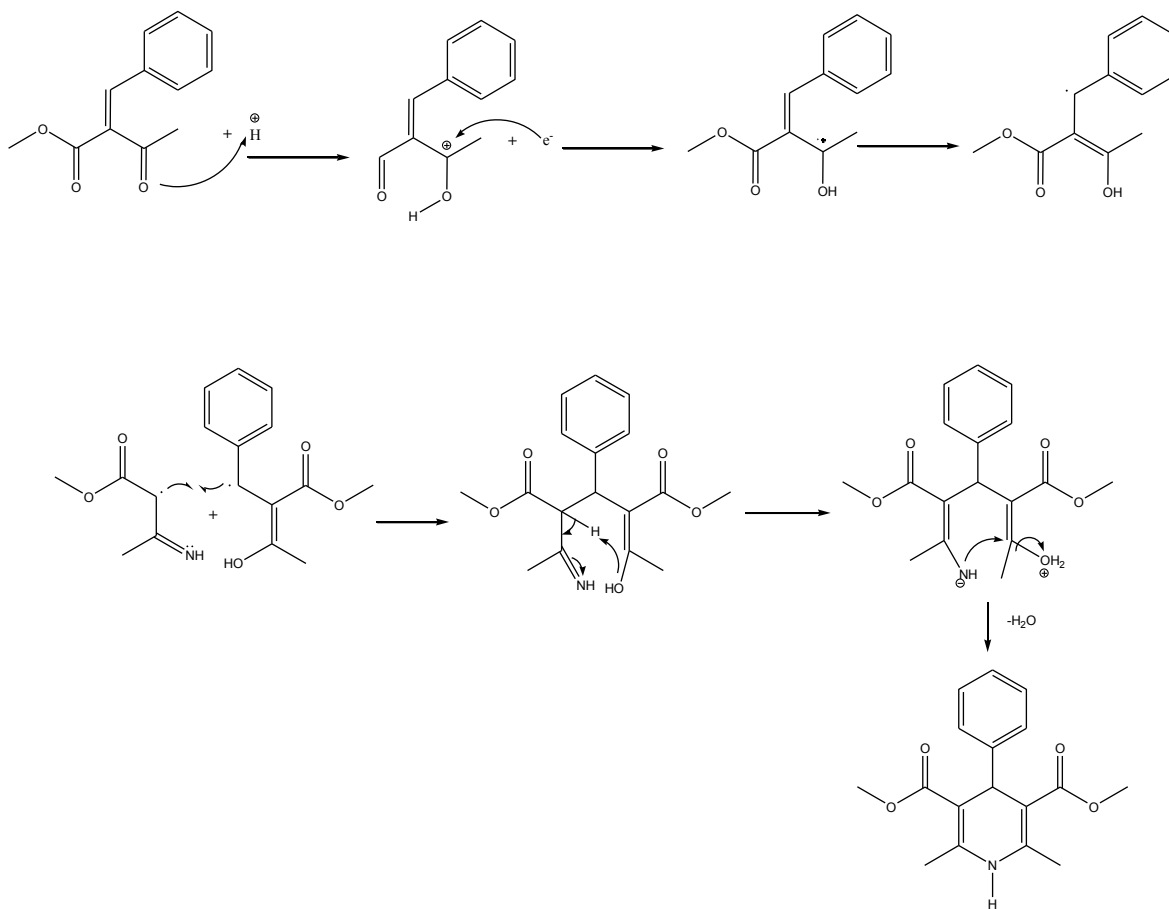


Figura B.6. Formación de la DHP.

La estructura de la DPH puede generar dudas acerca del impedimento que puede tener el sustituyente aromático en la posición C-4 de la dihidropiridina, sin embargo, el C-4, al tener una hibridación sp^3 , permite que el sustituyente pueda acomodarse de manera que obtenga una conformación de bajo nivel energético, que en consecuencia estabilice la molécula. Experimentalmente esto se ha visto reportado por Osnaya^[116], donde la difracción de rayos x de la dihidropiridina más sencilla, muestra que el anillo de





dihidropiridina presenta una conformación de tipo bote, por lo tanto, C-4 se encuentra fuera del plano, eliminando el impedimento estérico con los demás sustituyentes. Además se observa la ligera interacción entre H-4 y H-1, en el experimento COSY (véase anexo C) efectuado a los compuestos **10a** y **10b**.





ANEXO A

Se presenta la técnica empleada para la purificación de los compuestos 10a y 10b.





Purificación mediante recristalización por difusión de líquidos.

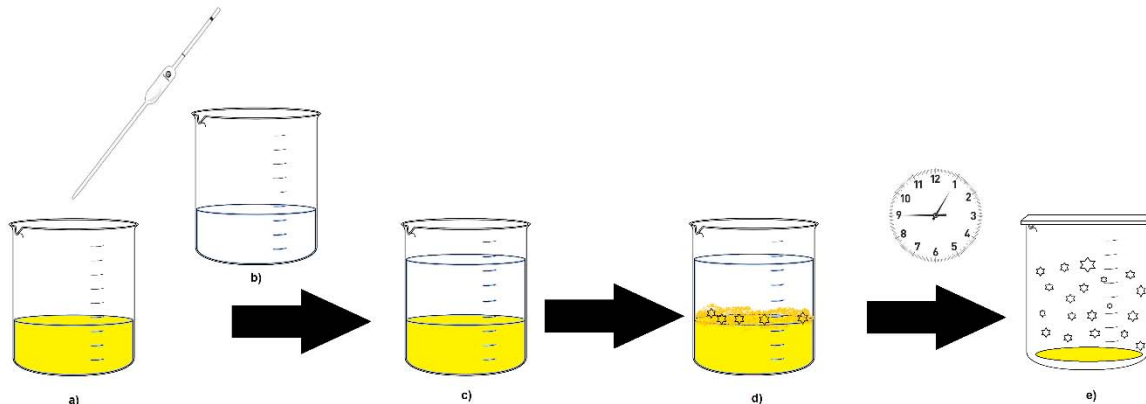


Figura An.1: Metodología de recristalización por difusión de líquidos.

Es una técnica muy efectiva de recristalización o purificación de compuestos, en el cual se emplean dos disolventes. Uno en el cual la muestra sea soluble y otro en el cual sea totalmente insoluble y a su vez los disolventes empleados sean inmiscibles, empleando una estequiometría 1:4 v/v (disolvente/precipitante). Figura An.1.

En un vaso de precipitados de 50 mL se colocó el producto obtenido del lavado en columna cromatografía y éste se disolvió en 5 mL de cloroformo (vaso a). Posteriormente, sobre el vaso a), se vertieron 20 mL de *n*-Hexano, (vaso b) con ayuda de una pipeta Pasteur, resbalando el disolvente por las paredes del vaso a), evitando que se rompiera la interfase (vaso c), en esta última comenzó a percibirse la formación de los cristales (producto, vaso d) a medida que difundían las 2 fases. Finalmente se tapó y dejó a difusión por 5 días, obteniéndose el producto pegado a las paredes del vaso (vaso e), estos se retiraron con ayuda de una espátula, obteniendo su RMN, repitiéndose una vez más en caso de ser necesario.





ANEXO B

Se presentan las características mecánicas de los equipos de molienda empleados para las reacciones triboquímicas por HSBM.





Equipo Ultramat S[®]

Características

Principio de molienda	Impacto, fricción
Frecuencia de mezcla	4550 oscilaciones por minuto (+/- 1%)/4680 rpm.
Consumo de energía	Bajo
Potencia	W
Consumo de potencia	1250 W (VA)
A x H x F mm	217x 173 x 180mm
Peso	2.43 Kg (5.4lbs)
Voltaje	100-120 voltios 220-240 voltios 50-60 Hz



Figura Bn.1. Equipo Ultramat S[®].





Equipo PM 100

Características

Principio de molienda	Impacto, fricción
Velocidad máx.	100-650 min ⁻¹
Combinación de parámetros memorizables	Sí
Motor	Motor asíncrono con convertidor de frecuencia
Potencia	750 W
Tipo de protección	IP 30
Consumo de potencia	1250 W (VA)
A x H x F cerrado	630 x 468 x 415mm



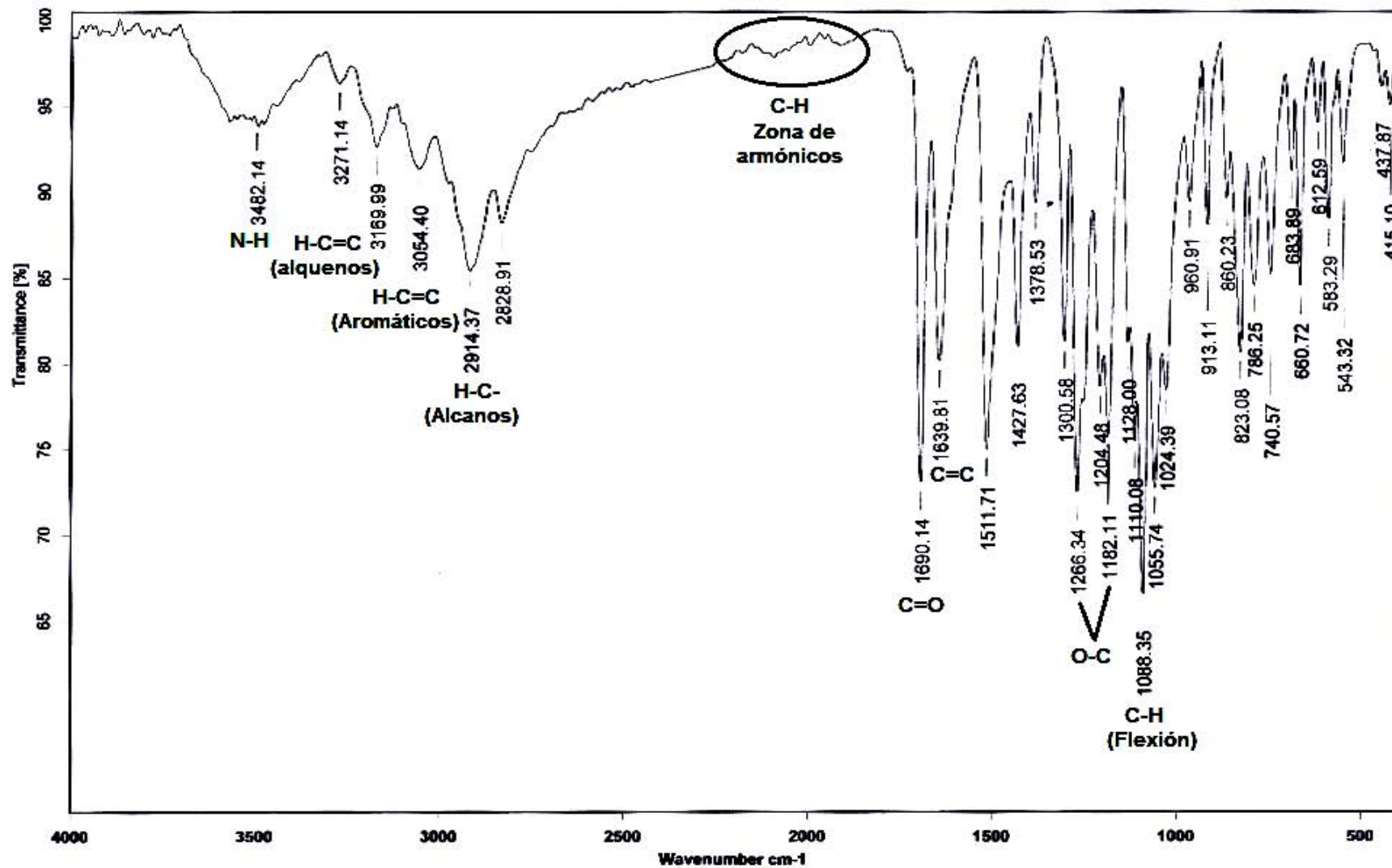
Figura Bn.2. Equipo PM 100.



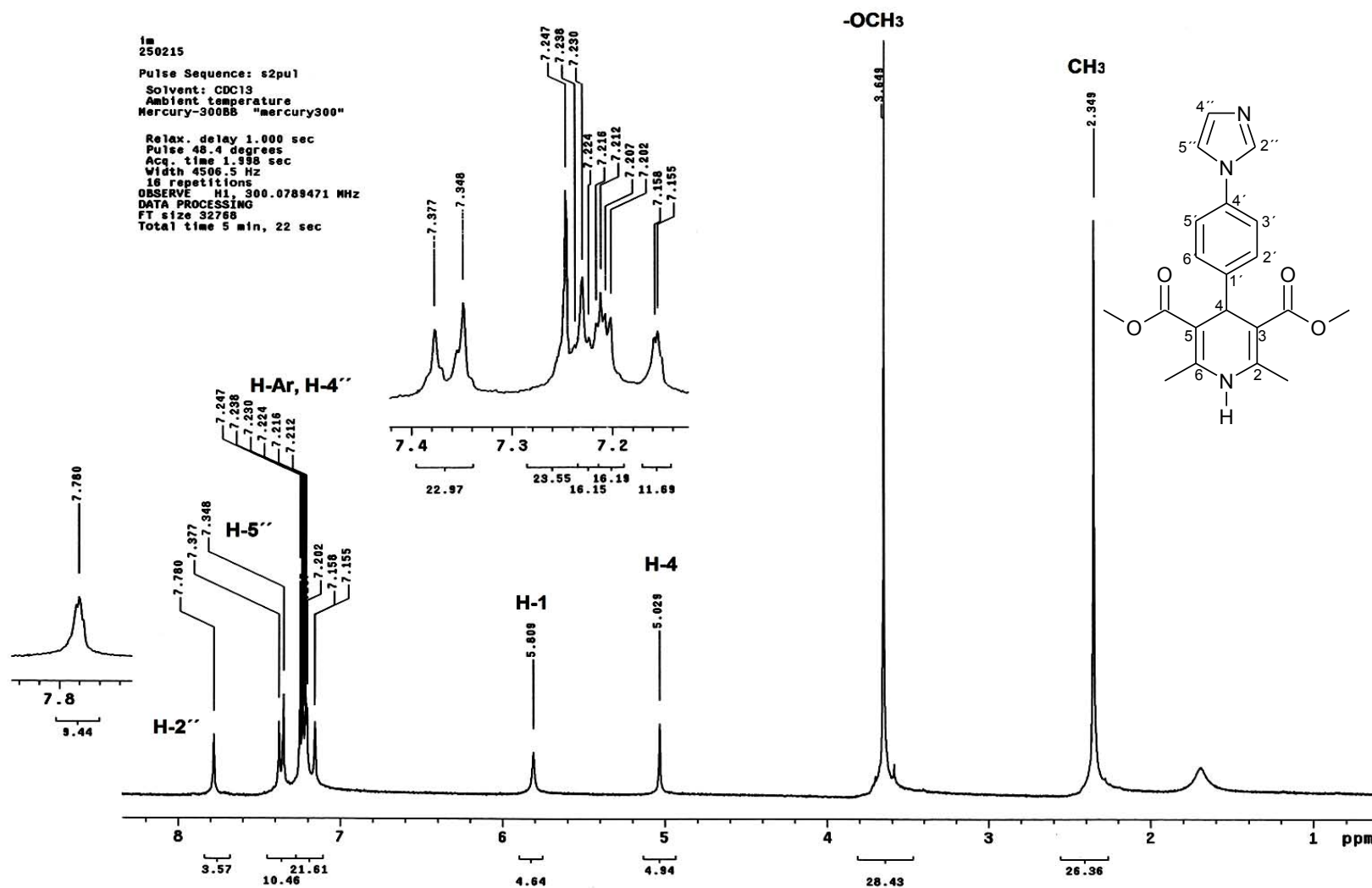


ANEXO C

A continuación se presentan espectros y cromatogramas de esta investigación para el compuesto 10b. La totalidad de los espectros de las moléculas sintetizadas pueden obtenerse del material de soporte de la tesis.



Espectro 1. IR (KBr) de 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina [10b].

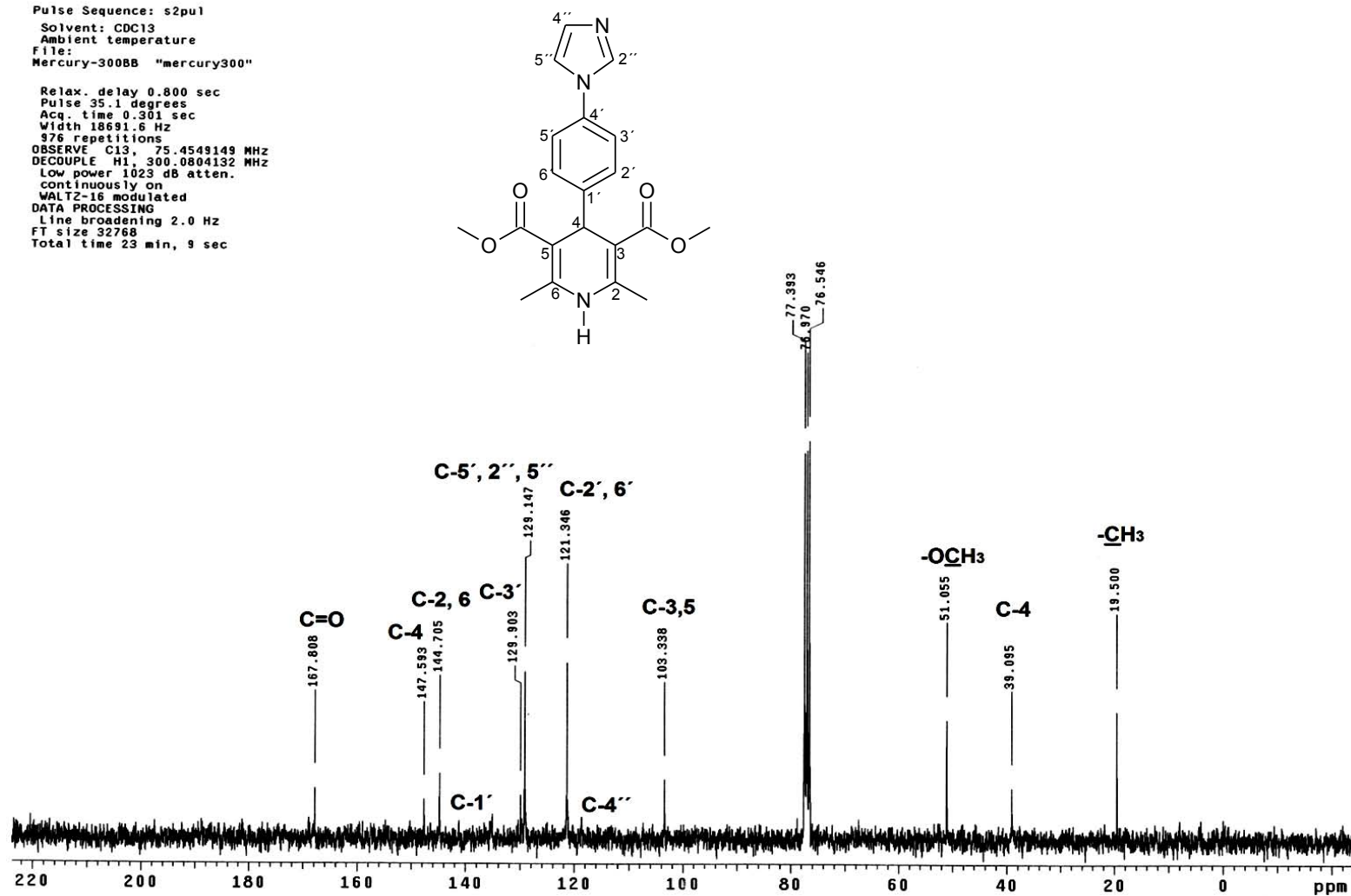


Espectro 2. RMN ^1H a 300 MHz de 3,5-Dicarbemetoxi-4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina [**10b**].



im
230315
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File:
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 0.800 sec
Pulse 35.1 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 18691.6 Hz
976 repetitions
OBSERVE C13, 75.4549149 MHz
DECOUPLE H1, 300.0804132 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 32768
Total time 23 min, 9 sec



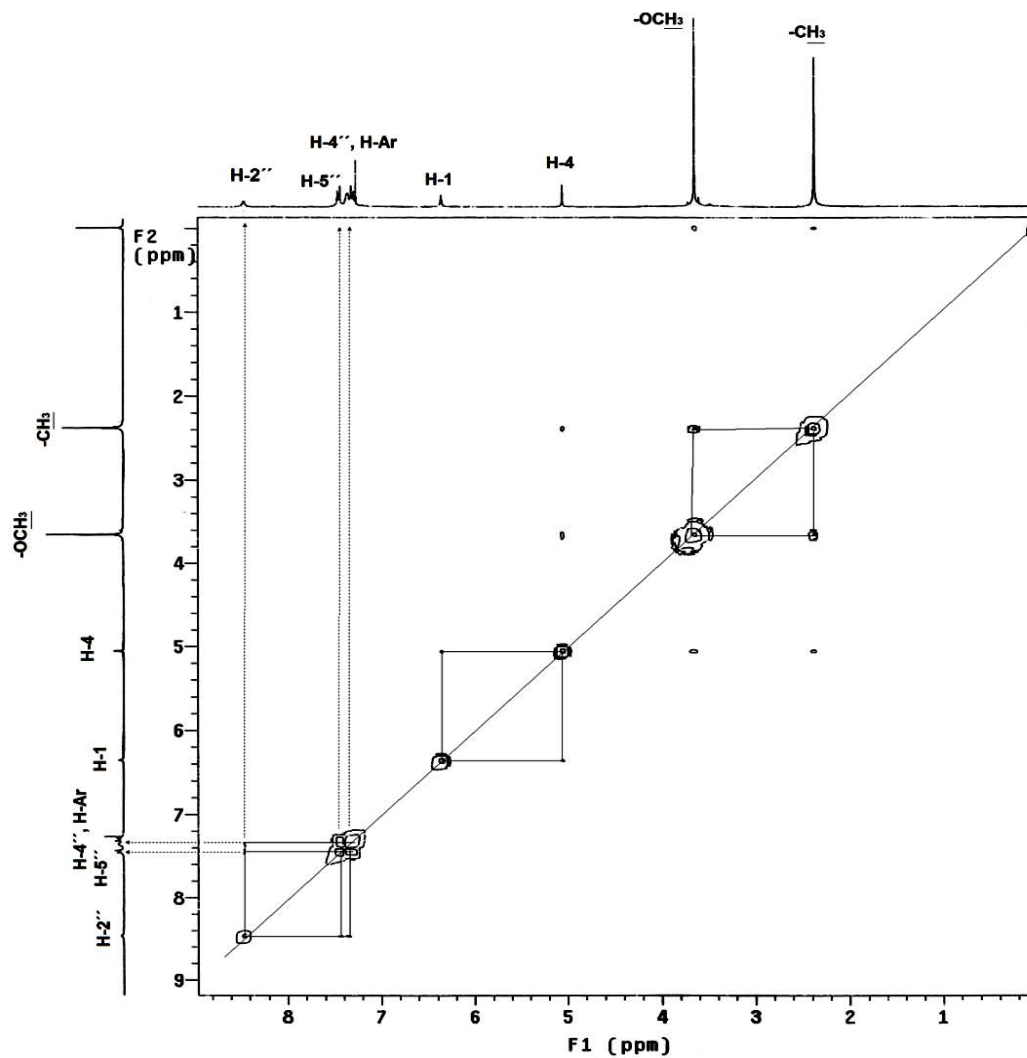
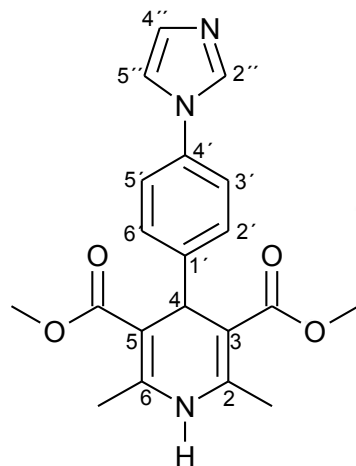
Espectro 3. RMN ^{13}C a 75 MHz de 3,5-Dicarbemetoxy-4-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina [10b].



STANDARD 1H OBSERVE

Pulse Sequence: relayh
Solvent: CDC13
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

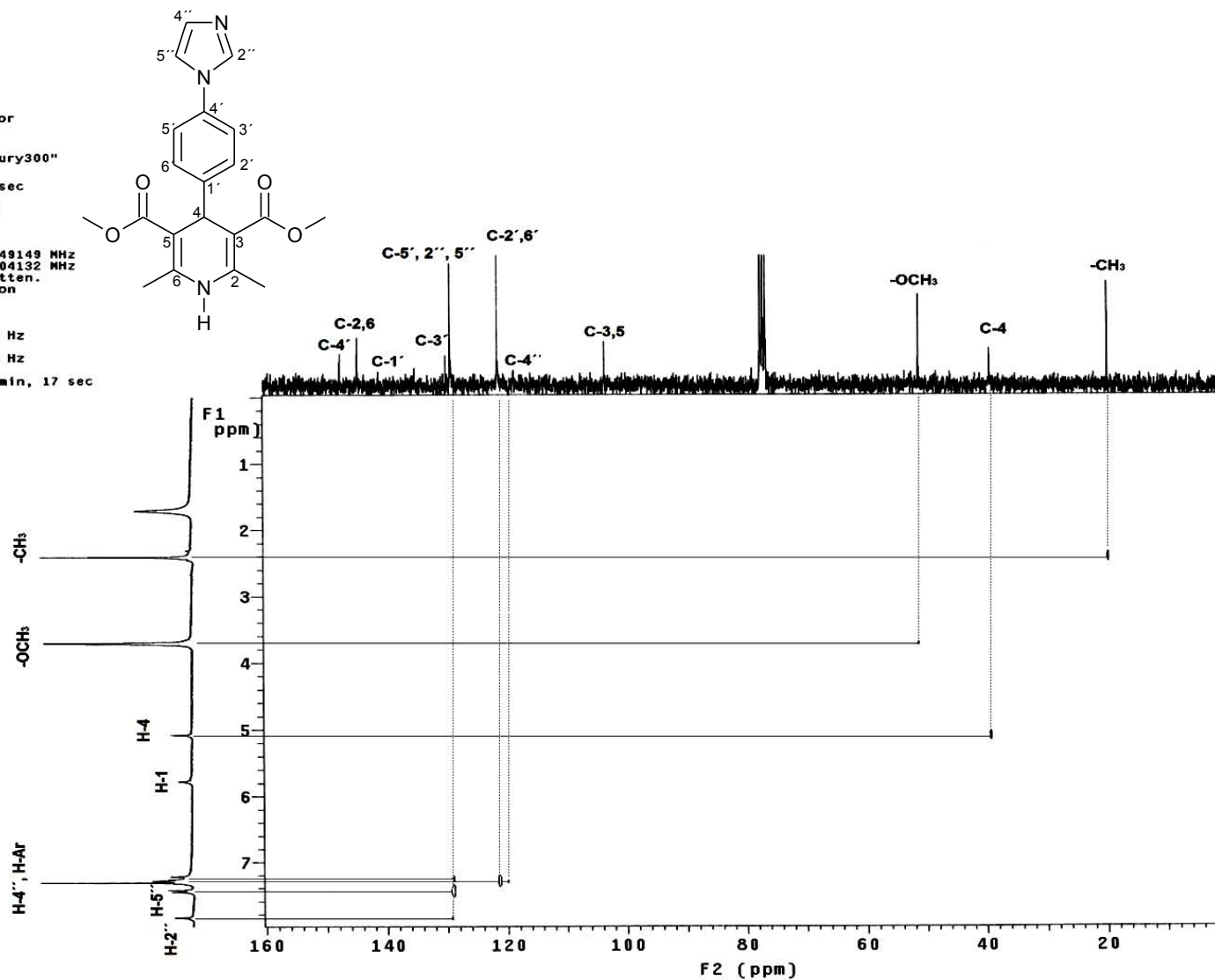
Relax. delay 1.000 sec
COSY 90-90
Acq. time 0.227 sec
Width 4504.5 Hz
2D Width 4504.5 Hz
16 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 300.0789471 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.114 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.057 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 44 min, 18 sec



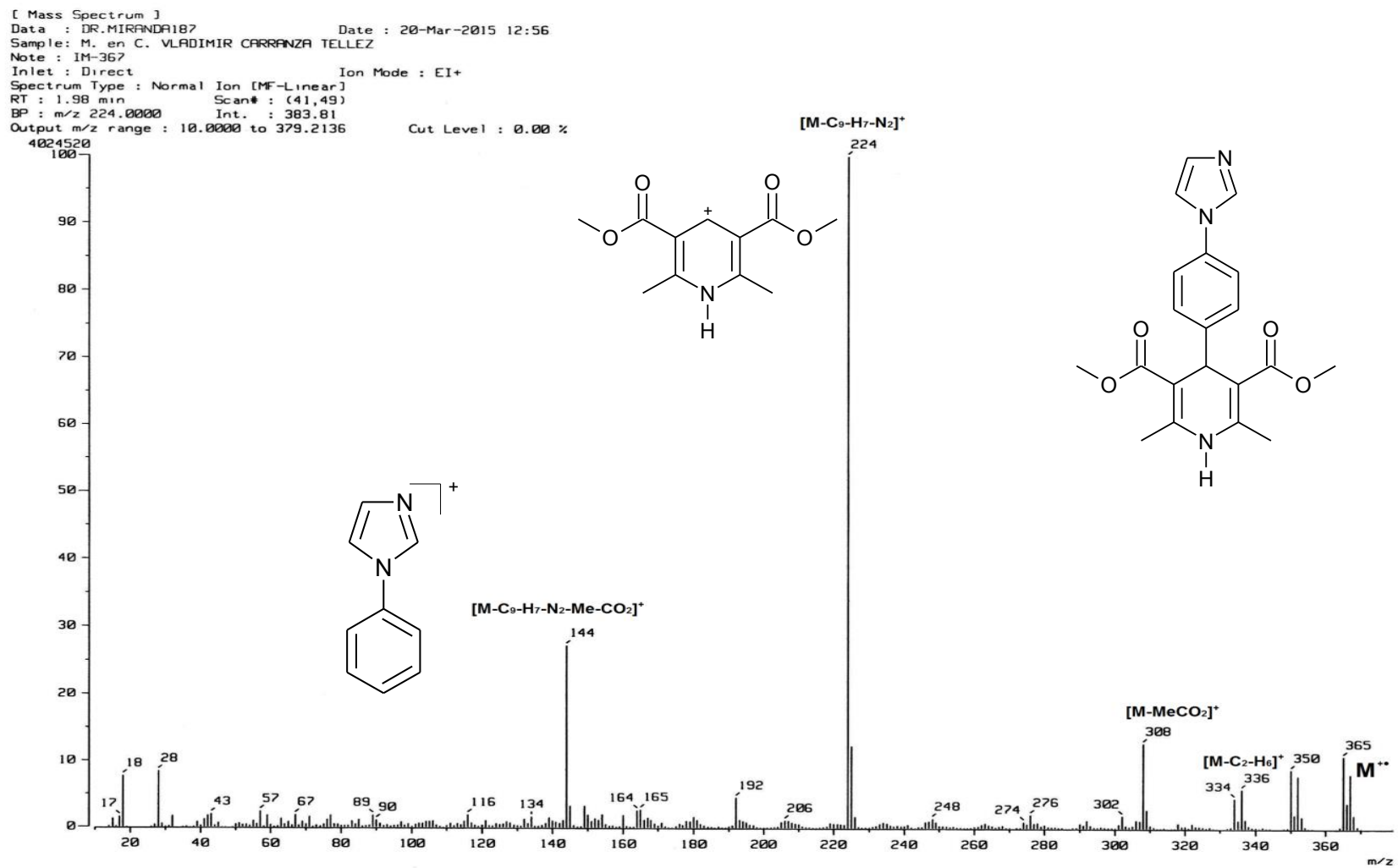
Espectro 4. Experimento COSY de 3,5-Dicarbomethoxy-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina [10b].



1m
 230315
 Pulse Sequence: hetcor
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.055 sec
 Width 18691.6 Hz
 2D Width 4506.5 Hz
 32 repetitions
 128 increments
 OBSERVE C13, 75.4549149 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0804132 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 F1 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 2048 x 1024
 Total time 1 hr, 22 min, 17 sec



Espectro 5. Experimento HETCOR de 3,5-Dicarbemetoxi-4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina [10b].



Espectro 6. EMIE a 70 eV de 3,5-Dicarbometoxi-4-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina [10b].



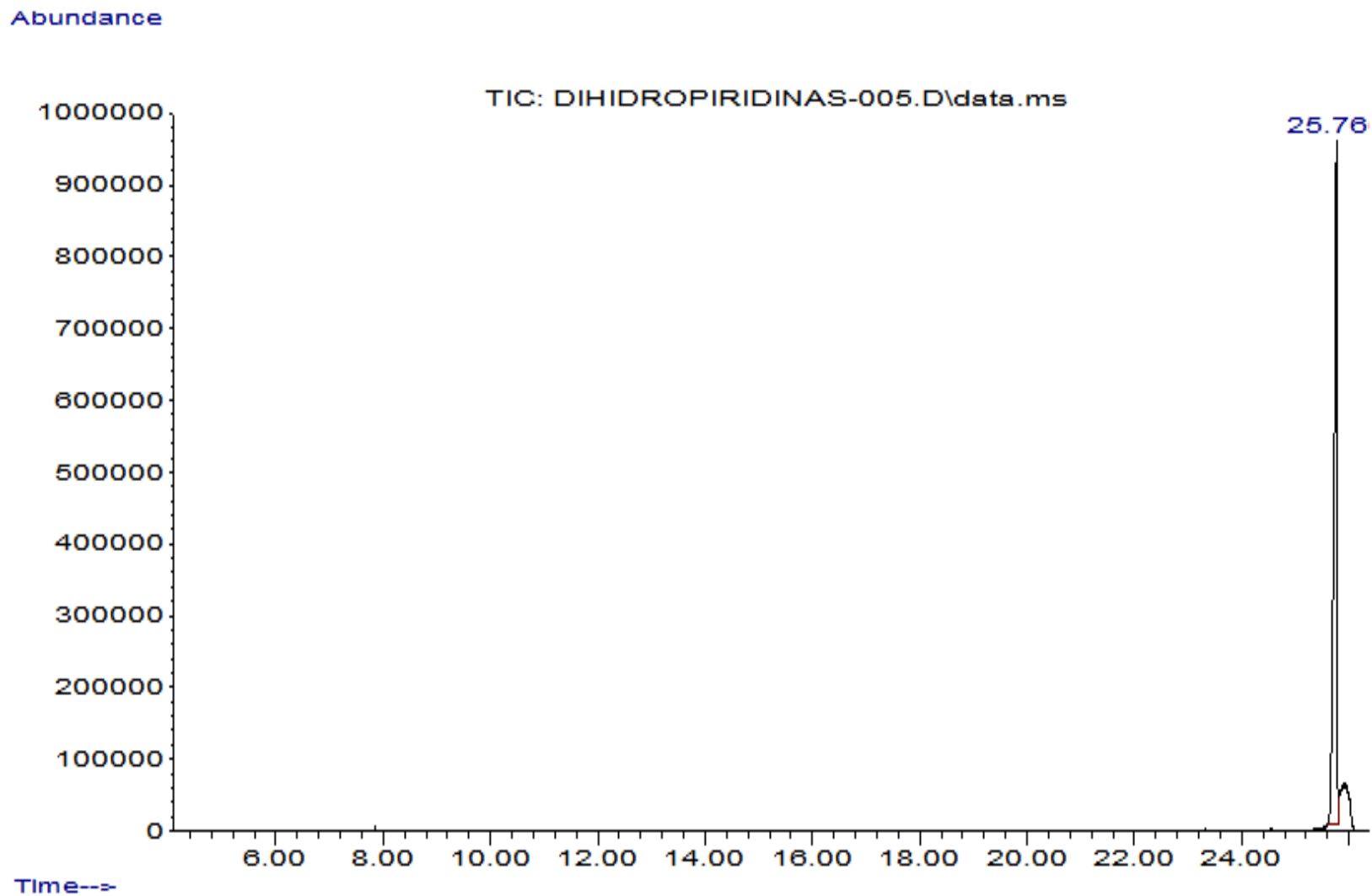
[Elemental Composition]

Page: 1

Data : Dr.MIRANDA102 Date : 20-Mar-2015 13:04
Sample: M.en.C.VLADIMIR-CARRANZA-TELLEZ
Note : IM-367
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
RT : 1.48 min Scan#: 10
Elements : C 30/0, H 25/0, N 4/0, O 4/0
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z > 5
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0

Observed m/z	Int%						
367.1547	89.7						
Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N	O	
367.1532	+4.0 / +1.5	12.0	20	21	3	4	

Espectro 7. EMAR-IE a 70 eV de 3,5-Dicarbemetoxi-4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina [**10b**].



Espectro 8. Cromatograma de gases a 70 eV de 3,5-Dicarbemetoxi-4-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina [10b].



Universidad Nacional Autónoma de México.



Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

