



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabajo de Tesis Doctoral

**SÍNTESIS ECOCOMPATIBLE DE HETEROCICLOS
NITROGENADOS BIOACTIVOS EMPLEANDO
CATÁLISIS POR HETEROPOLIÁCIDOS
TIPO WELLS-DAWSON**

Laura Mabel Sanchez

Directores:

Gustavo P. Romanelli

y

Horacio J. Thomas

-2014-



Este trabajo fue realizado en el
Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas
“Dr Jorge J. Ronco”, CINDECA,
dependiente de la Facultad de Ciencias Exactas de la U.N.L.P.
y del CCT La Plata-CONICET.

Dedicado a Daniel, mi compañero en la vida.

A mis padres Mabel y Daniel, y a mi hermano Guillermo.

La presente tesis doctoral se ha concretado gracias a la guía, colaboración y apoyo de muchas personas.

En primer lugar se encuentran mis directores, Gustavo Romanelli y Horacio Thomas. A ellos quiero agradecer el recibimiento para formar parte de su grupo de trabajo, su guía, su apoyo, sus enseñanzas y el tiempo dedicado a mi formación durante estos años.

Quiero agradecer por su ayuda y compañerismo a todo el personal del CINDECA. En especial quiero mencionar a los becarios del centro, y a todos mis compañeros del segundo pasillo.

Quisiera incluir también a dos investigadores que no trabajan en el mencionado Instituto. A Graciela Baronetti le agradezco por su tiempo, las discusiones y la gran calidez que sentí siempre a su lado. A Jorge Jíos quiero agradecer la colaboración y las medidas de RMN realizadas en Alemania.

Quiero agradecerle a Daniel, mi esposo, por su constante apoyo. Él me impulsó a realizar la tesis doctoral en La Plata a pesar de la distancia que nos separaría durante años estando él en Mar del Plata. También me acompañó y apoyó en todo momento cuando estuve perfeccionándome fuera del país. Le agradezco por ser un gran compañero de vida.

También quiero agradecer a mis padres, Daniel y Mabel, y a mi hermano Guillermo. Agradezco la educación y oportunidades que me han brindado, su apoyo y todos los esfuerzos que hicieron para que pueda cumplir mis sueños.

Además, quiero agradecer a todos mis amigos: a los que se encuentran en Mar del Plata, a los que tengo aquí en La Plata, y también a los nuevos amigos que conocí durante mi estadía en Valencia. Su amistad hizo de mi estadía en cada ciudad una experiencia hermosa e inolvidable.

Quiero agradecer al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por las becas doctorales para la realización de la presente tesis doctoral y al Programa de Becas de Formación en el Exterior en Ciencia y Tecnología (BEC.AR) por la beca otorgada para realizar la estadía de capacitación en el Instituto de Tecnología Química (ITQ) en Valencia, España. En este agradecimiento quiero incluir al Dr. Avelino Corma y a la Dra. Sara Iborra, mis tutores durante la estadía en el exterior.

A cada persona que ha colaborado y me ha acompañado, le agradezco.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	i
ÍNDICE DE FIGURAS	ii
ÍNDICE DE TABLAS	xii
CAPÍTULO I. RESUMEN Y OBJETIVOS	1
CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	5
II.1- QUÍMICA VERDE	7
II.2- CATÁLISIS Y CATALIZADORES	14
II.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS	19
II.3.1- DIHIDROPIRIDINAS	19
II.3.1.1- Propiedades de las 1,4-dihidropiridinas	19
II.3.1.2- Preparación de las 1,4-dihidropiridinas	23
II.3.2- PIRIDINAS	26
II.3.2.1- Propiedades de las piridinas	26
II.3.2.2- Preparación de las piridinas	30
II.4- REFERENCIAS	33
CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL	49
III.1- GENERAL	54
III.1.1- SUSTANCIAS EMPLEADAS	55

III.1.1.1- Reactivos Inorgánicos	55
III.1.1.2- Reactivos Orgánicos	55
III.1.1.3- Solventes	57
III.1.2- EQUIPAMIENTO EMPLEADO	59
III.1.2.1- Caracterización de materiales catalíticos	59
III.1.2.2- Análisis de compuestos orgánicos	59
III.2- CATALIZADORES	60
III.2.1- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES	60
III.2.1.1- Preparación de $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$	61
III.2.1.2- Preparación de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$	61
III.2.1.3- Preparación de $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$	61
III.2.1.4- Preparación de $1-H_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 25H_2O$	62
III.2.1.5- Preparación de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ soportado sobre sílice	62
III.2.2- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES	63
III.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS	65
III.3.1- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS SIMÉTRICAS	65
III.3.1.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método A	66
III.3.1.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método B	73
III.3.1.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método C	87
III.3.2- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS ASIMÉTRICAS	93
III.3.2.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método A	93
III.3.2.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método B	109
III.3.2.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método C	115

III.3.3- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN MULTICOMPONENTE O EN ETAPAS	118
III.3.3.1- Preparación de piridinas por el método A	118
III.3.3.2- Preparación de un derivado de piridina por el método B	125
III.3.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN	129
III.3.4.1- Preparación de piridinas por el método A	129
III.3.4.2- Preparación de piridinas por el método B	134
III.3.4.3- Preparación de piridinas por el método C	137
III.4- REFERENCIAS	140
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	143
IV.1- CATALIZADORES	151
IV.1.1- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES MÁSCOS	152
IV.1.1.1- Preparación de $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$	152
IV.1.1.2- Preparación de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$	152
IV.1.1.3- Preparación de $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$	153
IV.1.1.4- Preparación de $1-H_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 25H_2O$	153
IV.1.2- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES MÁSCOS	154
IV.1.2.1- Resonancia magnética nuclear (RMN)	154
IV.1.2.2- Espectroscopía infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR)	156
IV.1.2.3- Difracción de rayos X (DRX)	158
IV.1.2.4- Titulación potenciométrica	160
IV.1.2.5- Microscopía electrónica de barrido (SEM)	163
IV.1.2.6- Análisis termogravimétrico (TGA)	164

IV.1.3- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES SOPORTADOS	166
IV.1.4- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES SOPORTADOS	167
IV.2- HETEROCICLOS NITROGENADOS	168
IV.2.1- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS SIMÉTRICAS	168
IV.2.1.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método A	171
IV.2.1.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método B	180
IV.2.1.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método C	192
IV.2.2- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS ASIMÉTRICAS	203
IV.2.2.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método A	204
IV.2.2.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método B	227
IV.2.2.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método C	231
IV.2.3- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN MULTICOMPONENTE O EN ETAPAS	237
IV.2.3.1- Preparación de piridinas por el método A	238
IV.2.3.2- Preparación de un derivado de piridina por el método B	247
IV.2.3.3- Comparación de métodos A, B y de literatura	250
IV.2.3.4- Posible mecanismo de reacción	251
IV.2.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN	255
IV.2.4.1- Preparación de piridinas por el método A	256
IV.2.4.2- Preparación de piridinas por el método B	265
IV.2.4.3- Preparación de piridinas por el método C	279
IV.3- REFERENCIAS	289
 CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	 293

APÉNDICE I	304
¹ H-RMN: 4-(6-metil-4-oxo-1-benzopirán-3-il)-3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (Experiencia 15, Producto B)	305
¹³ C-RMN: 4-(6-metil-4-oxo-1-benzopirán-3-il)-3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (Experiencia 15, Producto B)	306
¹ H-RMN: 3-(3-hidroxifenilamino)-2-butenato de metilo (Experiencia 40).	307
¹³ C-RMN: 3-(3-hidroxifenilamino)-2-butenato de metilo (Experiencia 40)	308
¹ H-RMN: 5-(5-fluoro-2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-metilpiridina (Experiencia 62)	309
¹³ C-RMN: 5-(5-fluoro-2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-metilpiridina (Experiencia 62)	310
¹ H-RMN: 5-(2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-fenilpiridina (Experiencia 63)	311
¹³ C-RMN: 5-(2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-fenilpiridina (Experiencia 63)	312

APÉNDICE II	313
Figura 25. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.	315
Figura 26. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.	316
Figura 34. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.	317
Figura 35. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.	318
Figura 36. Posible competencia de mecanismos de reacción: Parte I.	319
Figura 37. Posible competencia de mecanismos de reacción: Parte II.	320
Figura 53. Posible mecanismo de reacción.	321
Figura 62. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.	322
Figura 63. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.	323

Figura 74. Posible mecanismo de reacción: Parte I.	324
Figura 75. Posible mecanismo de reacción: Parte II.	325
Figura 85. Posible mecanismo de reacción.	326
Figura 99. Posible mecanismo de reacción.	327
Figura 100. Posible mecanismo de reacción.	328
Figura 108. Posible mecanismo de reacción.	329

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

- ✓ 1,4-DHPs: 1,4-dihidropiridinas.
- ✓ CCD: Cromatografía de capa delgada.
- ✓ CG: Cromatografía Gaseosa.
- ✓ DRX: Difracción de rayos X.
- ✓ EA: Economía Atómica.
- ✓ Eact: Energía de Activación.
- ✓ FT-IR: Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier.
- ✓ HPA: Heteropoliácido, HPAs: Heteropoliácidos.
- ✓ HWDV: $1\text{-H}_7\text{P}_2\text{VW}_{17}\text{O}_{62}\cdot 25\text{H}_2\text{O}$.
- ✓ IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.
- ✓ MAS-RMN: Resonancia magnética nuclear con Magic spin angle.
- ✓ OCDE: Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos.
- ✓ ONU: Organización de las Naciones Unidas.
- ✓ PMI: Intensidad de Masa del Proceso.
- ✓ POMs: Polioxometalatos.
- ✓ RMN: Resonancia magnética nuclear.
- ✓ SEM: Microscopía electrónica de barrido.
- ✓ TGA: Análisis termogravimétrico.
- ✓ WD: $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$.
- ✓ WDK: $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 10\text{H}_2\text{O}$.
- ✓ WDKV: $1\text{-K}_7\text{P}_2\text{VW}_{17}\text{O}_{62}\cdot 18\text{H}_2\text{O}$.

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

II.1- QUÍMICA VERDE

- Figura 1.** Primera reacción multicomponente. 10
- Figura 2.** Preparación de un α -aminoácido por medio de una reacción multicomponente. 10
- Figura 3.** Obtención de la primer 1,4-dihidropiridina. 11
- Figura 4.** Preparación de una dihidropirimidinona mediante la reacción de Biginelli. 11
- Figura 5.** Preparación de una espiropirrolidina. 11
- Figura 6.** Obtención de un tetrahidrofurano sustituido. 11

II.2- CATÁLISIS Y CATALIZADORES

- Figura 7.** Estructura α -Keggin en su presentación atómica y poliédrica. 15
- Figura 8.** Estructura Wells-Dawson en su presentación atómica y poliédrica. 15
- Figura 9.** Estructura tipo Wells-Dawson: unidades isoméricas α (rotación 0°) y β (rotación 60°). 16
- Figura 10.** Estructura Wells-Dawson completa (a) y lacunares (b, c y d). 16

II.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS

II.3.1- DIHIDROPIRIDINAS

- Figura 11.** Obtención de la primer 1,4-dihidropiridina. 19
- Figura 12.** Isómeros de dihidropiridinas: a) 1,2-dihidropiridina; b) 1,4-dihidropiridina; c) 2,3-dihidropiridina; d) 2,5-dihidropiridina; e) 3,4-dihidropiridina. 19
- Figura 13.** Algunas 1,4-dihidropiridinas presentes en fármacos. 21
- Figura 14.** Estructuras de 1,4-dihidropiridinas simétrica y asimétricas. 23

Figura 15. Rutas sintéticas para la preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas: a) reacción en etapas y b) reacción multicomponente.	24
Figura 16. Compuestos orgánicos empleados como catalizador en la preparación de 1,4- dihidropiridinas.	25
II.3.2- PIRIDINAS	
Figura 17. Estructura de la piridina.	26
Figura 18. Estructura de la niacina.	26
Figura 19. Estructuras de la piridoxina y de la nicotina.	27
Figura 20. Ejemplos de piridinas bioactivas presentes en productos farmacéuticos.	27
Figura 21. Estructuras de biperidina y terpiridina.	28
Figura 22. Ejemplos de piridinas presentes en productos agroquímicos.	29
Figura 23. Estructura de la vinilpiridina.	29
Figura 24. Obtención de piridinas mediante reacciones de condensación a) [5+1], b) [4+2], c) [3+3], d) [3+2+1], e) [2+2+2] y f) [2+2+1+1].	31

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL

III.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS

III.3.1- 1,4-DIHDROPIRIDINAS SIMÉTRICAS

Figura 1. Reacción general esperada al aplicar el método A.	66
Figura 2. Reacción general esperada al aplicar el método B.	74
Figura 3. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B, variante B1.	75
Figura 4. Reacciones esperadas al aplicar el método C.	87

III.3.2- 1,4-DIHDROPIRIDINAS ASIMÉTRICAS

Figura 5. Reacción general esperada al aplicar el método A.	93
--	-----------

Figura 6. Reacción general esperada en la preparación de 3-aminocrotonatos.	94
Figura 7. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A'.	95
Figura 8. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B'.	101
Figura 9. Reacción general esperada al aplicar el método B.	110
Figura 10. Reacción general esperada en la preparación de 2-arilmetilenoacetatos.	110
Figura 11. Reacción general esperada al aplicar el método C.	115

III.3.3- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN MULTICOMPONENTE O EN ETAPAS

Figura 12. Reacción general esperada al aplicar el método A.	118
Figura 13. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A, variante A1.	119
Figura 14. Reacción general esperada al aplicar el método B, variante B1.	126
Figura 15. Reacción general esperada al aplicar el método B, variante B2.	127

III.3.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN

Figura 16. Reacción general esperada al aplicar el método A.	129
Figura 17. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A.	131
Figura 18. Yodometría para valorar H ₂ O ₂ .	132
Figura 19. Reacción general esperada al aplicar el método B.	134
Figura 20. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B.	135
Figura 21. Reacción general esperada al aplicar el método C.	137
Figura 22. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método C.	138

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1- CATALIZADORES

IV.1.1- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES MÁSCOS

Figura 1. Ecuación general de síntesis de WDK.	152
Figura 2. Ecuación general de preparación de WD.	152
Figura 3. Ecuación general de preparación de WDKV.	153
Figura 4. Ecuación general de preparación de HWDV.	153

IV.1.2- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES MÁSCOS

Figura 5. Espectros ^{31}P MAS-RMN de WDK y WDKV.	155
Figura 6. Estructura Wells-Dawson: unidades isoméricas α (rotación 0°) y β (rotación 60°).	155
Figura 7. Espectros ^{31}P MAS-RMN de WD y HWDV.	156
Figura 8. Espectros FT-IR para WDK y WDKV.	157
Figura 9. Espectros FT-IR para el heteropolioxoanión lacunar.	157
Figura 10. Espectros FT-IR para WD y HWDV.	158
Figura 11. Difractograma DRX de WDK y WDKV.	159
Figura 12. Difractograma DRX de WD y HWDV.	159
Figura 13. Curvas de titulación potenciométrica de WDK y WDKV.	161
Figura 14. Curvas de titulación potenciométrica de WD y HWDV.	161
Figura 15. Derivada de potencial versus volumen de solución de <i>n</i> -butilamina para WDK y WDKV.	162
Figura 16. Derivada de potencial versus volumen de solución de <i>n</i> -butilamina para WD y HWDV.	162
Figura 17. Micrografías SEM, magnificación x 1000 para WDK y WDKV.	163
Figura 18. Micrografías SEM, magnificación x 2500 para WDK y WDKV.	163

Figura 19. Micrografías SEM, magnificación x 1000 para WD y HWDV.	164
Figura 20. Micrografías SEM, magnificación x 2500 para WD y HWDV.	164
IV.2- HETEROCICLOS NITROGENADOS	
IV.2.1- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS SIMÉTRICAS	
Figura 21. Estructura general de las 1,4-DHPs simétricas.	168
Figura 22. 1,4-DHPs simétricas preparadas satisfactoriamente.	170
Figura 23. Reacción general esperada al aplicar el método A.	171
Figura 24. Estructura general y numeración de las 1,4-DHPs preparadas.	175
Figura 25. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.	179
Figura 26. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.	180
Figura 27. Reacción general esperada al aplicar el método B.	181
Figura 28. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B, variante B1.	181
Figura 29. Selección de la cantidad óptima de WD como catalizador.	182
Figura 30. Selección de la temperatura óptima de reacción.	183
Figura 31. Estructura general y numeración de las 1,4-DHPs preparadas.	187
Figura 32. Reacciones esperadas al aplicar el método C.	192
Figura 33. Estructura del 2-acetil-3-(4-oxo-1 <i>H</i> -benzopiran-3-il) acrilato de metilo.	193
Figura 34. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.	197
Figura 35. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.	198
Figura 36. Posible competencia de mecanismos de reacción: Parte I.	199
Figura 37. Posible competencia de mecanismos de reacción: Parte II.	200

IV.2.2- 1,4-DIHDROPIRIDINAS ASIMÉTRICAS

Figura 38. Estructuras generales de las 1,4-DHPs asimétricas.	203
Figura 39. 1,4-DHP asimétrica preparada satisfactoriamente.	204
Figura 40. Reacción general esperada al aplicar el método A.	204
Figura 41. Reacción general esperada en la preparación de 3-aminocrotonatos.	205
Figura 42. 3-aminocrotonatos preparados satisfactoriamente.	205
Figura 43. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A'.	206
Figura 44. Selección de la temperatura óptima de reacción.	206
Figura 45. Selección de carga óptima de catalizador.	207
Figura 46. Selección de cantidad óptima de catalizador.	208
Figura 47. Reutilización de 0.4WDSiO ₂ .	210
Figura 48. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B'.	212
Figura 49. Selección de la cantidad de catalizador WD másico.	213
Figura 50. Selección de temperatura.	214
Figura 51. Reutilización del catalizador WD másico.	215
Figura 52. Estructura general y numeración de los 3-aminocrotonatos preparados.	221
Figura 53. Posible mecanismo de reacción.	225
Figura 54. Reacción general esperada al aplicar el método B.	227
Figura 55. Estructura del 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo.	228
Figura 56. Reacción general esperada al aplicar el método A''.	228
Figura 57. Estructura del 2-benziliden-3-oxobutanoato de etilo.	228
Figura 58. Reacción general esperada al aplicar el método B''.	229

Figura 59. Reacción general esperada al aplicar el método C".	230
Figura 60. Reacción general esperada al aplicar el método C.	231
Figura 61. Estructura y numeración de la 1,4-DHP asimétrica preparada.	233
Figura 62. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.	235
Figura 63. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.	236

IV.2.3- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN MULTICOMPONENTE O EN ETAPAS

Figura 64. Estructura general de las piridinas.	237
Figura 65. Derivados de piridinas preparados satisfactoriamente.	238
Figura 66. Reacción general esperada al aplicar el método A.	238
Figura 67. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A, variante A1.	239
Figura 68. Selección de la cantidad óptima de WD másico.	239
Figura 69. Selección de la temperatura óptima de reacción.	240
Figura 70. Reutilización de WD másico.	241
Figura 71. Estructura general y numeración de derivados de piridinas preparados.	244
Figura 72. Reacción general esperada al aplicar el método B, variante B1.	248
Figura 73. Reacción general esperada al aplicar el método B, variante B2.	249
Figura 74. Posible mecanismo de reacción: Parte I.	253
Figura 75. Posible mecanismo de reacción: Parte II.	254

IV.2.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN

Figura 76. Estructura general de las piridinas.	255
Figura 77. Derivado de piridina preparado satisfactoriamente.	256

Figura 78. Reacción general esperada al aplicar el método A.	256
Figura 79. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A.	257
Figura 80. Selección del catalizador. Descomposición de H ₂ O ₂ (200 vol.) en el sistema con WDKV.	258
Figura 81. Selección de la cantidad de catalizador.	260
Figura 82. Selección de la relación molar 1,4-DHP:H ₂ O ₂ a emplear.	261
Figura 83. Selección de la temperatura de reacción a emplear.	262
Figura 84. Estructura y numeración del derivado de piridina preparado.	263
Figura 85. Posible mecanismo de reacción.	265
Figura 86. Reacción general esperada al aplicar el método B.	266
Figura 87. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B.	266
Figura 88. Selección del catalizador óptimo. Descomposición de H ₂ O ₂ (200 vol.) en el sistema con HWDV.	267
Figura 89. Selección de la relación molar 1,4-DHP:H ₂ O ₂ óptima.	269
Figura 90. Selección de la temperatura de reacción a emplear.	270
Figura 91. Selección de la cantidad óptima de catalizador.	271
Figura 92. Determinación del orden de reacción.	272
Figura 93. Ecuación de velocidad.	273
Figura 94. Obtención de la expresión para la determinación del valor de k a cada temperatura.	273
Figura 95. Determinación de k para cada temperatura.	274
Figura 96. Ecuación de Arrhenius.	274
Figura 97. Determinación de la Energía de activación (E _{act}).	275

Figura 98. Distribución protónica de un HPA tipo Keggin en solución.	276
Figura 99. Posible mecanismo de reacción.	277
Figura 100. Posible mecanismo de reacción.	278
Figura 101. Reacción general esperada al aplicar el método C.	279
Figura 102. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método C.	280
Figura 103. Selección del ácido óptimo.	280
Figura 104. Selección del catalizador, comparación con igual fase activa.	281
Figura 105. Selección del catalizador, comparación con igual masa.	283
Figura 106. Selección de la temperatura.	285
Figura 107. Reutilización de 0.1WDSiO ₂ .	286
Figura 108. Posible mecanismo de reacción.	288

APÉNDICE II

Figura 25. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.	315
Figura 26. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.	316
Figura 34. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.	317
Figura 35. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.	318
Figura 36. Posible competencia de mecanismos de reacción: Parte I.	319
Figura 37. Posible competencia de mecanismos de reacción: Parte II.	320
Figura 53. Posible mecanismo de reacción.	321
Figura 62. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.	322

Figura 63. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.	323
Figura 74. Posible mecanismo de reacción: Parte I.	324
Figura 75. Posible mecanismo de reacción: Parte II.	325
Figura 85. Posible mecanismo de reacción.	326
Figura 99. Posible mecanismo de reacción.	327
Figura 100. Posible mecanismo de reacción.	328
Figura 108. Posible mecanismo de reacción.	329

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

II.2- CATÁLISIS Y CATALIZADORES

Tabla 1. Constantes ácidas de los heteropoliácidos en medios no acuosos.	18
---	-----------

II.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS

II.3.1- DIHIDROPIRIDINAS

Tabla 2. Características estructurales deseadas para que las 1,4-DHPs presenten actividad biológica.	22
---	-----------

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL

III.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS

III.3.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN

Tabla 1. Programa de temperatura empleado en el monitoreo mediante CG.	130
Tabla 2. Ensayos preliminares para la determinación del agente oxidante óptimo.	131

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1- CATALIZADORES

IV.1.2- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES MÁSICOS

Tabla 1. Análisis de 2θ para HWDV.	160
Tabla 2. Número de H ₂ O de hidratación obtenido mediante TGA para WDK, WDKV, WD y HWDV.	165

IV.2- HETEROCICLOS NITROGENADOS

IV.2.1- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS SIMÉTRICAS

Tabla 3. Obtención de 1,4-DHPs simétricas mediante el método A.	172
Tabla 4. Señales de $^1\text{H-NMR}$ y constantes de acoplamiento J (Hz) de las 1,4-DHPs preparadas 1–10.	176
Tabla 5. Señales de $^{13}\text{C-NMR}$ de las 1,4-DHPs preparadas 1–9.	177
Tabla 6. Obtención de 1,4-DHPs simétricas por el método B, variante B1.	184
Tabla 7. Señales de $^1\text{H-NMR}$ y constantes de acoplamiento J (Hz) de las 1,4-DHPs preparadas 1–5.	188
Tabla 8. Señales de $^{13}\text{C-NMR}$ de las 1,4-DHPs preparadas 1–5.	189
Tabla 9. Obtención de 3-aminocrotonatos.	194
Tabla 10. Obtención de derivados de piridinas por el método C.	195
IV.2.2- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS ASIMÉTRICAS	
Tabla 11. Selección de la relación molar óptima de sustratos.	209
Tabla 12. Obtención de 3-aminocrotonatos por el método A'.	211
Tabla 13. Obtención de 3-aminocrotonatos por el método B'.	216
Tabla 14. Comparación de métodos de obtención de 3-aminocrotonatos.	219
Tabla 15. Señales de $^1\text{H-NMR}$ de los 3-aminocrotonatos preparados 1–12.	223
Tabla 16. Señales de $^{13}\text{C-NMR}$ de los 3-aminocrotonatos preparados 1–12.	224
Tabla 17. Obtención de 1,4-DHPs asimétricas por el método A.	226
Tabla 18. Obtención de 2-arilmetilenacetoacetatos por el método C'.	230
Tabla 19. Obtención de 1,4-DHPs asimétricas por el método C.	232
Tabla 20. Señales de $^1\text{H-NMR}$ y constantes de acoplamiento J (Hz) de la 1,4- DHP asimétrica preparada.	233
Tabla 21. Señales de $^{13}\text{C-NMR}$ de la 1,4-DHP asimétrica preparada.	234

IV.2.3- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN MULTICOMPONENTE O EN ETAPAS

Tabla 22. Obtención de derivados de piridinas por el método A.	242
Tabla 23. Señales de ¹ H-NMR y constantes de acoplamiento J (Hz) de los derivados de piridinas preparados 1–8.	245
Tabla 24. Señales de ¹³ C-NMR de los derivados de piridinas preparados 1–8.	246
Tabla 25. Obtención de un derivado de piridina por el método B, variante B1.	248
Tabla 26. Comparación de métodos de obtención de la 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxycarbonilpiridina.	251

IV.2.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN

Tabla 27. Ensayos preliminares para la determinación del agente oxidante óptimo.	257
Tabla 28. Señales de ¹³ C-NMR del derivado de piridina preparado.	263
Tabla 29. Selección del catalizador: comparación con igual fase activa.	282
Tabla 30. Selección del catalizador: comparación con igual masa.	284

CAPÍTULO I:
RESUMEN Y OBJETIVOS.

CAPÍTULO I. RESUMEN Y OBJETIVOS.

El desarrollo industrial derivado del progreso científico tiene muchos beneficios, pero su costo medioambiental ha sido alto: la industria química ha producido sustancias para las cuales la naturaleza no tiene estrategias eficientes de reconversión. Debido a ello, el cuidado ambiental es una de las preocupaciones centrales en la actualidad. Esta realidad direcciona a los científicos hacia la búsqueda de metodologías de trabajo más benignas hacia su entorno, y que al mismo tiempo consigan la síntesis de aquellos productos con los cuales cuenta la humanidad hoy en día. A partir de estos hechos surge el movimiento conocido como Química Verde que, instalado hace pocas décadas, asume el desafío de conseguir el diseño de procesos cada vez más benignos para el medio ambiente.

Es así como el empleo de catalizadores para lograr una producción rentable y sustentable cobra una destacada importancia. Los materiales catalíticos más apropiados son aquellos estables y reutilizables que permitan obtener elevados valores de rendimiento con gran selectividad hacia el producto deseado. En dicho contexto, el uso de sistemas oxídicos complejos como catalizadores en procesos heterogéneos es ampliamente usado por la industria química. La utilización de heteropoliácidos (HPAs) y de heteropolioxometalatos (POMs) en catálisis es un campo de gran importancia y en constante crecimiento. Entre los diferentes POMs, los que poseen estructura de tipo Keggin son hasta el presente los de mayor aplicación como catalizadores. Por otra parte, los POMs con estructura tipo Wells-Dawson han sido menos estudiados, a pesar de su elevada actividad catalítica y la constancia de la misma a lo largo de varios ciclos catalíticos, debido a que no son comercialmente accesibles y a que requieren de previa preparación para su empleo como catalizadores.

Algunas otras estrategias sintéticas que podrían reducir la contaminación ambiental asociada a procesos de la industria química son: la minimización del uso de sustancias auxiliares, el empleo de reacciones que se llevan a cabo en condiciones libres de solvente (solvent-free), el uso de fuentes alternativas de energía y las transformaciones por medio de reacciones de alta economía atómica, entre otras.

Nuestro grupo de investigación lleva ya varios años realizando estudios de sistemas oxídicos complejos como catalizadores en síntesis orgánica, especialmente en reacciones de protección-desprotección de grupos funcionales, preparación de heterociclos (como cumarinas, flavonas y dihidropirimidinonas) y, combinados con un agente oxidante ecocompatible (como el peróxido de hidrógeno) en reacciones de oxidación de fenoles, sulfuros y alcoholes.

CAPÍTULO I. RESUMEN Y OBJETIVOS.

En dicho contexto se ha centrado la presente tesis doctoral, para la cual se propusieron como principales objetivos la síntesis, caracterización y aplicación de heteropoliácidos con estructura tipo Wells-Dawson en reacciones multicomponente de formación de sistemas heterocíclicos bioactivos mediante catálisis ácida y, además, en reacciones de oxidación de dichos heterociclos. Otra de las principales metas propuestas consiste en llevar a cabo las diferentes reacciones aplicando metodologías sintéticas que cumplimenten con la mayor cantidad posible de aquellos principios que componen las bases de la Química Verde.

El trabajo que se ha desarrollado durante la tesis doctoral se ha organizado en las siguientes secciones:

- ✓ Capítulo II. Antecedentes Bibliográficos.
- ✓ Capítulo III. Experimental.
- ✓ Capítulo IV. Resultados y discusión.
- ✓ Capítulo V. Conclusiones y Perspectivas.

En el capítulo II se presenta el estado del arte respecto de los principales temas que se abordan durante la tesis. La información ha sido clasificada en cuatro secciones:

II.1- Química Verde

II.2- Catálisis y Catalizadores

II.3- Heterociclos Nitrogenados

II.4- Referencias

Luego, en el capítulo III se expresa en detalle el procedimiento experimental que tuvo lugar. Se hace mención de las sustancias y equipos empleados, así como también se encuentran las estructuras y los principales datos de caracterización de los productos obtenidos. El capítulo se ha organizado en cuatro secciones, a saber:

III.1- General

III.2- Catalizadores

III.3- Heterociclos Nitrogenados

III.4- Referencias

CAPÍTULO I. RESUMEN Y OBJETIVOS.

En el capítulo IV se presentan los resultados obtenidos, y sobre toda la información recopilada se realiza una discusión. En este caso se encuentran tres secciones:

IV.1- Catalizadores

IV.2- Heterociclos Nitrogenados

IV.3- Referencias

Finalmente, en el capítulo V se elaboran las conclusiones pertinentes al trabajo realizado, y se realiza el planteo de las perspectivas.

Capítulo II:
Antecedentes Bibliográficos.

ÍNDICE

II.1- QUÍMICA VERDE	7
II.2- CATÁLISIS Y CATALIZADORES	14
II.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS	19
II.3.1- DIHIDROPIRIDINAS	19
II.3.1.1- Propiedades de las 1,4-dihidropiridinas	19
II.3.1.2- Preparación de las 1,4-dihidropiridinas	23
II.3.2- PIRIDINAS	26
II.3.2.1- Propiedades de las piridinas	26
II.3.2.2- Preparación de las piridinas	30
II.4- REFERENCIAS	33

II.1- QUÍMICA VERDE.

La industria química ha provisto a la humanidad durante décadas de innumerables sustancias empleadas con fines muy variados. Gran parte de los productos químicos han sido empleados con el objetivo principal de mejorar la calidad de vida, tornándose esenciales en la sociedad actual. Sin embargo, gran parte del desarrollo industrial tuvo lugar en épocas donde se desconocía la potencialidad tóxica de algunos reactivos y solventes empleados, lo cual llevó también a descuidar el tratamiento y depósito de los residuos generados. Como consecuencia de los hechos mencionados, comienza entonces a tener lugar la contaminación ambiental en sus más diversas formas.

La creciente preocupación por los efectos de la nueva problemática ambiental llevó, hace ya décadas, a la aparición de un movimiento cuyo objetivo es lograr el crecimiento de la industria química empleando procesos y sustancias más benignos con el medio ambiente, buscando conseguir el crecimiento económico con respeto del medio ambiente y de la sociedad.

Mediante diversas estrategias comenzaron a buscarse herramientas para alcanzar un desarrollo sustentable, el cual se define como “el desarrollo que satisface las necesidades del presente, sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras para satisfacer sus propias necesidades” [1]. Este concepto surgió en el año 1987 de la mano de la Dra. G. H. Brundland en la Comisión de Medio Ambiente de la ONU. Puntualmente, el término “Química Verde” fue acuñado y definido por el Dr. P. Anastas a principios de la década de 1990. Los doctores P. Anastas y J. Warner enunciaron en 1998 doce principios que conforman las bases de la Química Verde [2], los cuales se presentan a continuación:

1- **Prevención.** Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de eliminarlo una vez que se ha formado.

2- **Economía de átomos.** Se deben diseñar métodos de síntesis de manera que incorporen al máximo, en el producto final, los materiales empleados durante el proceso.

3- **Reacciones con compuestos de baja toxicidad.** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deben diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o nula toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

4- **Desarrollo de compuestos seguros.** Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan, en simultáneo, la eficacia y una baja o nula toxicidad.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

5- **Disminución del uso de solventes y auxiliares.** Debe evitarse el uso de sustancias que no sean imprescindibles y, en caso de ser necesarias, deberán ser tan inocuas como sea posible.

6- **Eficiencia energética.** Debe reducirse el uso de energía en los procesos de síntesis, minimizando así el impacto ambiental y económico. Se prefieren los procesos a presión y temperatura ambiente.

7- **Uso de sustancias renovables.** Siempre que sea técnica y económicamente viable, debe emplearse sustancias y fuentes de energía renovables.

8- **Evitar la derivatización.** Se debe evitar la formación de derivados por medio de protección/desprotección de grupos funcionales, por bloqueo de los mismos y por modificación temporaria mediante procesos físico-químicos.

9- **Catálisis.** Se debe emplear catalizadores selectivos en lugar de reactivos estequiométricos, siendo de especial interés los materiales reutilizables.

10- **Desarrollo de compuestos degradables.** Los productos químicos deben diseñarse de manera tal que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos inocuos mediante su degradación.

11- **Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación.** Los procesos deben desarrollarse de manera tal que permitan un monitoreo y control en tiempo real de la posible formación de sustancias peligrosas.

12- **Química segura para la prevención de accidentes.** Los materiales empleados en un proceso químico deben ser escogidos de manera tal que minimicen riesgos de siniestros, incluyendo emanaciones, explosiones e incendios.

En el año 1999, en la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), se aprobó el concepto de “Química Sustentable” definido de la siguiente manera: “La Química Sustentable es el diseño, la fabricación y el uso eficiente, eficaz y seguro de productos y procesos químicos para el ambiente”.

Luego, el grupo de trabajo sobre rutas sintéticas y procesos de Química Verde de la IUPAC acordó en el año 2000 adoptar el término “Química Verde” bajo la siguiente definición: “La Química Verde es la invención, diseño y aplicación de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas”.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Otros países adoptaron la doble terminología “Química Verde y Sustentable”, definida como: “El diseño y producción de productos para aplicaciones sustentables, mediante transformaciones moleculares con eficiencia energética, eliminación de residuos y el uso de materias primas renovables tanto como sea posible”. Dicha definición surgió en el año 2003 por parte de la Comisión de Acción COST D29 de la Unión Europea.

Se han creado, además, doce nuevos principios para complementar el diseño de productos y procesos sustentables [3]. Los doce principios de la llamada “Ingeniería Verde” se presentan a continuación:

- 1- Garantizar en el diseño que los insumos y productos son intrínsecamente no peligrosos.
- 2- Prevenir la generación de residuos en lugar de tratar aquellos que se han generado.
- 3- Realizar operaciones de separación y purificación con el mínimo consumo de energía y materiales.
- 4- Diseñar productos, procesos y sistemas maximizando masa, energía, tiempo y eficiencia.
- 5- Diseñar sistemas de alimentación y descarga con mínimo consumo de energía.
- 6- Conservar la complejidad en el diseño de productos.
- 7- En el diseño, el objetivo es conseguir la durabilidad, no la inmortalidad.
- 8- Cumplir con las necesidades y minimizar el exceso en el diseño de productos.
- 9- Diseñar sistemas multicomponente.
- 10- Diseñar sistemas que consideren la integración y la interconexión con la energía disponible.
- 11- Diseñar productos que permitan su uso una vez finalizada su vida útil.
- 12- Considerar el uso de energía renovable en el diseño de procesos.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Tal como lo menciona el noveno principio de la Ingeniería Verde, y centrándonos en procesos de síntesis orgánica, una vía útil para minimizar la generación de residuos es incluir en los procesos el uso de las llamadas “reacciones multicomponente”. Las reacciones multicomponente son reacciones convergentes en las cuales tres o más materiales de partida reaccionan para formar un producto, donde básicamente todos o la mayoría de los átomos contribuyen al nuevo producto formado. La primera reacción multicomponente fue llevada a cabo por A. Laurent y C. F. Gerhardt en 1838 cuando el aceite de almendras amargas (benzaldehído) reaccionó con amoníaco y ácido cianhídrico, dando lugar a la reacción que se presenta en la Figura 1. Luego, en 1850 A. Strecker logró preparar α -aminoácidos por medio de una reacción multicomponente a través de la condensación de un aldehído, amoníaco y ácido cianhídrico (Figura 2) [4].

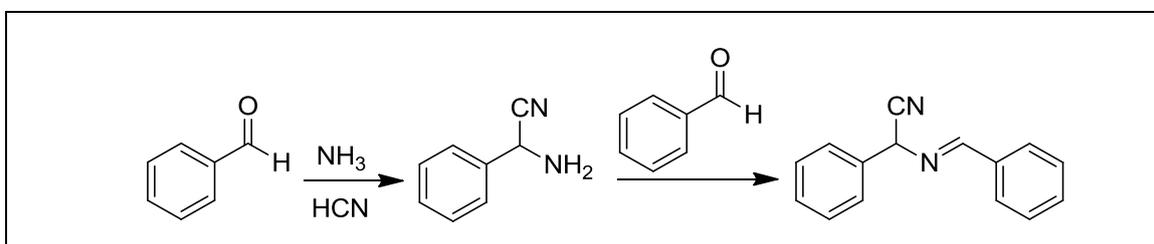


Figura 1. Primera reacción multicomponente.

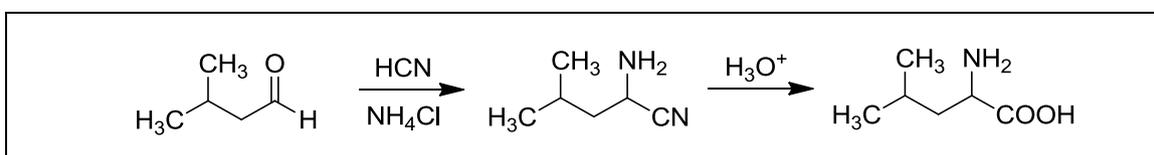


Figura 2. Preparación de un α -aminoácido por medio de una reacción multicomponente.

A principios de 1880 se extendió el uso de las reacciones multicomponente hacia nuevos horizontes: en 1882 A. Hantzsch preparó 1,4-dihidropiridinas (Figura 3) [5] y en 1893 P. Biginelli ideó la reacción que consigue obtener dihidropirimidinonas (Figura 4) [6]. También se han preparado espiropirrolidinas (Figura 5) [7] y tetrahidrofuranos sustituidos (Figura 6) [8], entre muchos otros ejemplos. Hoy en día se prepara una gran cantidad de compuestos orgánicos por este tipo de vía dado que, en contraste con las síntesis tradicionales, las reacciones multicomponente requieren de un trabajo mínimo, no necesitan del empleo de solventes para aislar productos intermedios, y suelen ser acompañadas de buenos rendimientos.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

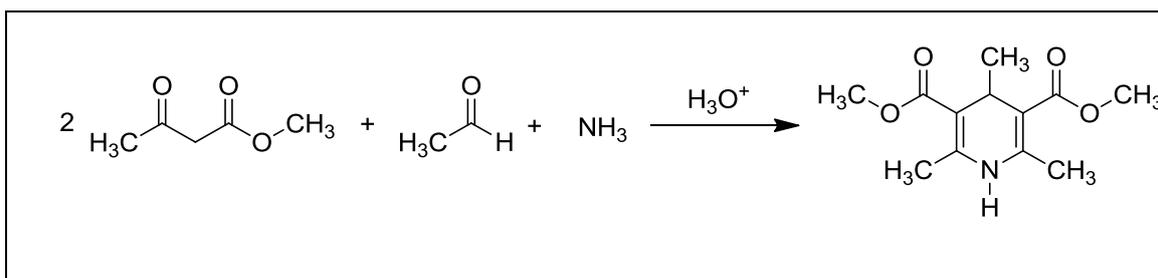


Figura 3. Obtención de la primer 1,4-dihidropiridina.

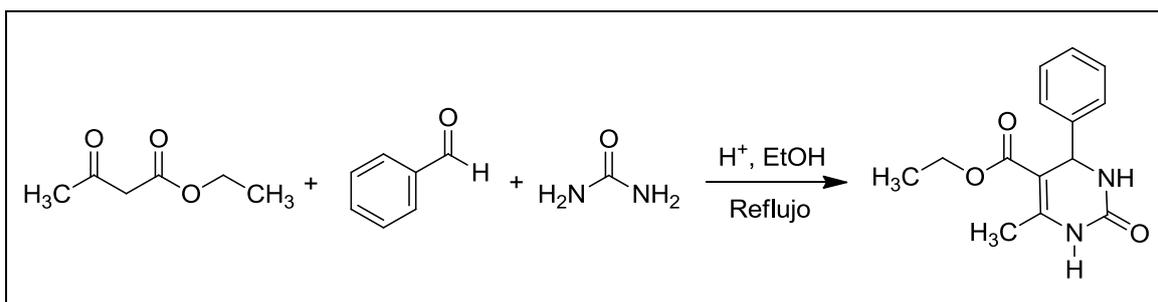


Figura 4. Preparación de una dihidropirimidinona mediante la reacción de Biginelli.

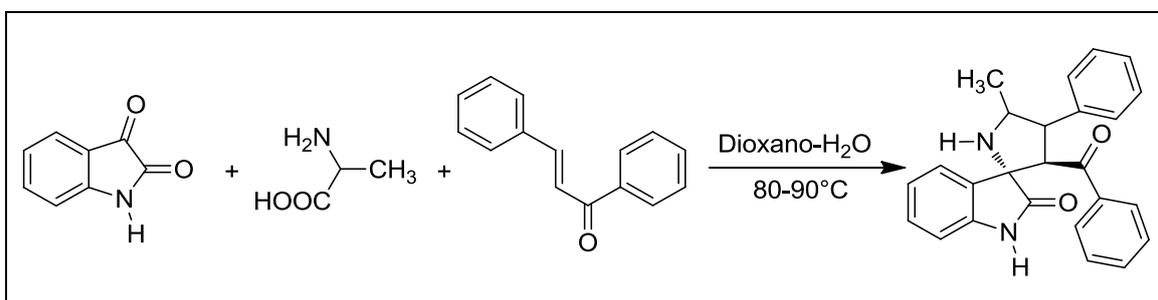


Figura 5. Preparación de una espiropirrolidina.

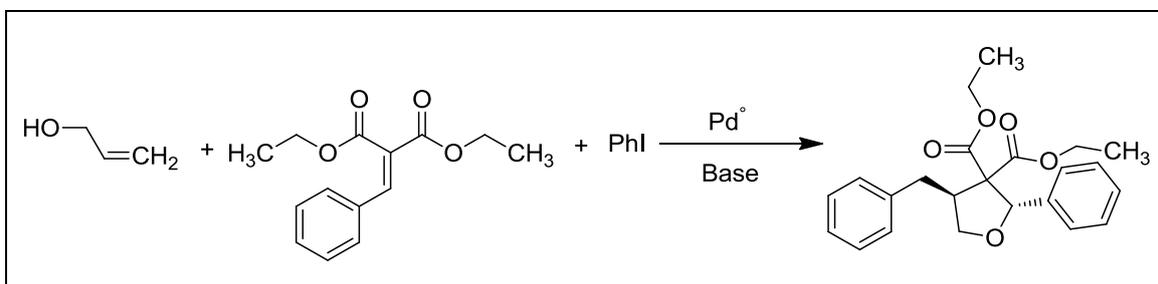


Figura 6. Obtención de un tetrahidrofurano sustituido.

Actualmente se observa un creciente interés, tanto a escala de laboratorio como industrial, por incluir metodologías de trabajo que contemplen los principios y estrategias anteriormente mencionados. Las herramientas que se han presentado son necesarias para

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

lograr prácticas sustentables combinadas con prosperidad económica, teniendo responsabilidad social y ambiental. El beneficio que produce su inclusión puede evaluarse a través del análisis del grado de sustentabilidad de una reacción. Con esta finalidad se realiza el cálculo de ciertos parámetros, entre los cuales se destacan el rendimiento y selectividad por ser aquellos más comúnmente empleados [9].

$$\% \text{Rendimiento} = \frac{\text{masa de productos obtenidos} \times 100}{\text{masa teórica de productos obtenidos}}$$

$$\% \text{Selectividad de reacción} = \frac{\text{moles de producto obtenidos} \times 100}{\text{moles de reactivo convertidos}}$$

Otro parámetro útil es la Economía Atómica (EA), concepto desarrollado por B. Trost, que describe la eficiencia de conversión de un proceso químico en término de todos los átomos involucrados en el proceso de transformación. En un proceso químico ideal la cantidad de material inicial (reactivos) es igual a la cantidad de todos los productos generados sin dar lugar al desecho de átomos en forma de subproductos. En dicho caso, la economía atómica sería del 100%.

La economía atómica puede calcularse empleando la siguiente expresión:

$$\% \text{Economía atómica} = \frac{\text{Masa molar de productos deseados} \times 100}{\text{Masa molar de todos los reactivos}}$$

El valor obtenido puede ser mejorado al modificar el proceso en cuestión seleccionando cuidadosamente las materias primas y el sistema catalítico.

Además, puede realizarse una evaluación global de un proceso por medio del cálculo de su intensidad de masa (Process Mass Intensity, PMI). Con dicho parámetro también es posible comparar dos métodos que conduzcan a la obtención de un producto en particular. Cuanto más pequeño es el valor de PMI, podría considerarse más ecocompatible al proceso en cuestión. La expresión para realizar el mencionado cálculo se presenta a continuación:

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

$$\text{PMI} = \frac{\text{Masa de materiales}}{\text{Masa de producto}}$$

En la expresión anterior, “Masa de materiales” incluye toda la materia prima empleada en el proceso que se está evaluando (reactivos, sustancias y solventes auxiliares). Así, mediante modificaciones tales como la reducción de volumen de solvente o incluso su supresión, entre otras estrategias, es posible reducir el valor obtenido para el PMI (lo cual refleja una mejora en la ecocompatibilidad del proceso).

II.2- CATÁLISIS Y CATALIZADORES.

Tal y como se mencionó en el noveno principio de la Química Verde (Sección II.1), se prefieren los procesos catalíticos por sobre los estequiométricos. Esta preferencia se basa en que, mientras que un reactivo estequiométrico generará un mol de producto por cada mol de reactivo utilizado, un catalizador probablemente llevará a cabo una cantidad de transformaciones mucho mayor antes de que éste se agote. El papel de los catalizadores es facilitar una transformación sin que éste se modifique ni se consuma como parte de la reacción, y sin incorporarse en el producto final. Los catalizadores ofrecen, además, ventajas al ser selectivos hacia un producto determinado y al minimizar tanto la generación de residuos como el consumo energético [1].

En el campo de la síntesis orgánica se ha logrado minimizar la generación de residuos al incluir el uso de materiales catalíticos reciclables y reutilizables capaces de sustituir los ácidos minerales tradicionalmente empleados en cantidades estequiométricas. Los esfuerzos se enfocan hacia la preparación de sólidos térmicamente estables en los que los sitios ácidos sean del tipo y fuerza requeridos para catalizar una reacción dada. Dado que los heteropolicompuestos cumplen con todos los requisitos recientemente expuestos, la catálisis mediante el empleo de dichos materiales es una estrategia que ha tomado gran importancia tanto a escala de investigación como industrial.

Dentro de la familia de los heteropolicompuestos se encuentran los heteropolianiones, los cuales están basados principalmente en la estructura de Keggin. Son compuestos formados por un conjunto de octaedros MO_6 fusionados, situados alrededor de un tetraedro conteniendo tradicionalmente un elemento del grupo principal, o raramente un metal de transición. El primer heteropolianión fue preparado en 1826 por J. J. Berzelius [10]. Se trató de un sólido amarillo correspondiente al ion fosfomolibdato $[PMo_{12}O_{40}]^{-3}$, cuya estructura se resolvió por Rayos X en 1933 de la mano de J. F. Keggin [11]. A partir de ese momento, los heteropolicompuestos de fórmula general $[XM_{12}O_{40}]^{-n}$ reciben la denominación de estructura tipo Keggin, donde X corresponde al átomo central ($B^{(III)}$, $Si^{(IV)}$, $Ge^{(IV)}$, $P^{(V)}$, $As^{(V)}$ o metales de transición con distintos estados de oxidación) y M es el átomo adenda ($Mo^{(VI)}$ y $W^{(VI)}$ pudiendo ser, a su vez, sustituidos por otros iones como $V^{(V)}$, $V^{(IV)}$, $V^{(III)}$, $Co^{(III)}$, $Co^{(II)}$, $Zn^{(II)}$, etc.). En la Figura 7 se muestra, de manera general, la estructura tipo Keggin en su presentación atómica y poliédrica.

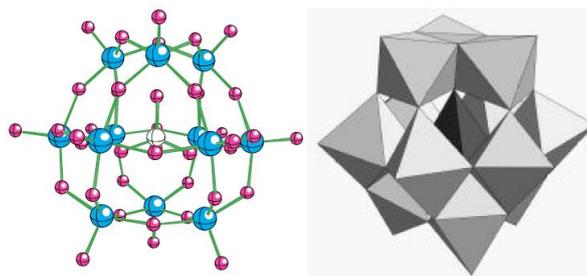


Figura 7. Estructura α -Keggin en su presentación atómica y poliédrica.

Otro tipo de estructura muy conocida entre los heteropoliconpuestos es la estructura tipo Wells-Dawson. El primer compuesto fosfotúngstico con estructura tipo Wells-Dawson fue preparado en 1892 por F. Kehrman. Posteriormente, B. Dawson realizó el primer estudio cristalográfico de dicho material a mediados del siglo XX [12]. A partir de allí, los heteropolianiones con fórmula general $[(X^{n+})_2M_{18}O_{62}]^{-(16-2n)}$ presentan estructura tipo Wells-Dawson: se trata de unidades octahédricas tipo MO_6 que rodean un tetraedro central en el que se encuentra X ($P^{(V)}$, $As^{(V)}$, $S^{(VI)}$), donde M es el átomo adenda ($Mo^{(VI)}$ y $W^{(VI)}$) pudiendo ser, a su vez, sustituidos por otros iones como $V^{(V)}$, $Fe^{(III)}$, $Ce^{(III)}$, $Cu^{(II)}$, $Ni^{(II)}$, $Co^{(II)}$, $Co^{(III)}$, $Cr^{(III)}$, $Sm^{(III)}$, $Lu^{(III)}$, $Eu^{(III)}$, $Mn^{(II)}$, $Mn^{(III)}$, $Zn^{(II)}$, etc.) [13]. De manera análoga, en la Figura 8 se muestra en forma general la estructura tipo Wells-Dawson en su presentación atómica y poliédrica.

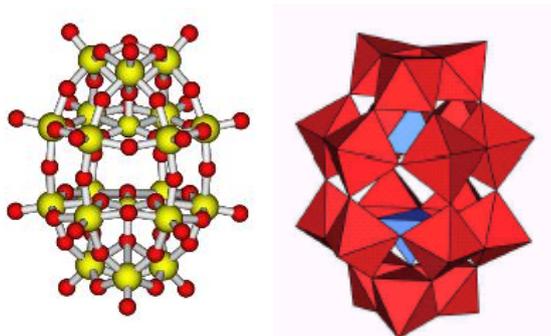


Figura 8. Estructura Wells-Dawson en su presentación atómica y poliédrica.

La estructura tipo Wells-Dawson puede considerarse como el resultado de la unión de dos unidades XM_9O_{34} con la geometría de una estructura de Keggin. Es posible encontrar dos isómeros que se diferencian por presentar una rotación de 60° en la dirección del eje x. Las unidades isoméricas se conocen como α (rotación 0°) y β (rotación 60°) (Figura 9) [14].

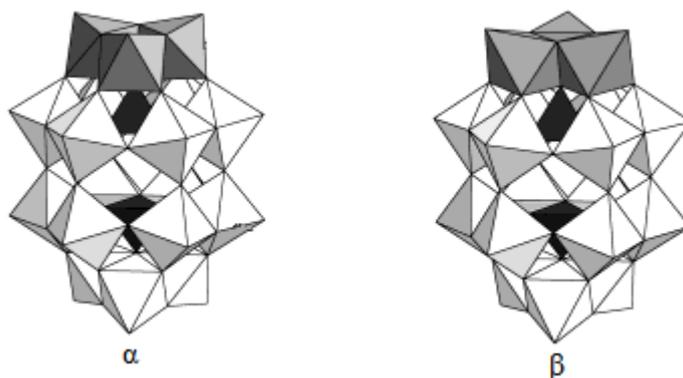


Figura 9. Estructura tipo Wells-Dawson: unidades isoméricas α (rotación 0°) y β (rotación 60°).

Por otra parte, existen también compuestos con estructura tipo Wells-Dawson lacunares (estructuras que poseen una vacante metálica, es decir, sin uno de los átomos metálicos y su oxígeno terminal), obtenidas por medio del tratamiento del heteropolianión en medio básico. Las especies lacunares (Figura 10) pueden ser aisladas como sólidos puros, e incluso pueden ser empleadas como intermediarios de síntesis para incluir una variedad de átomos adenda.

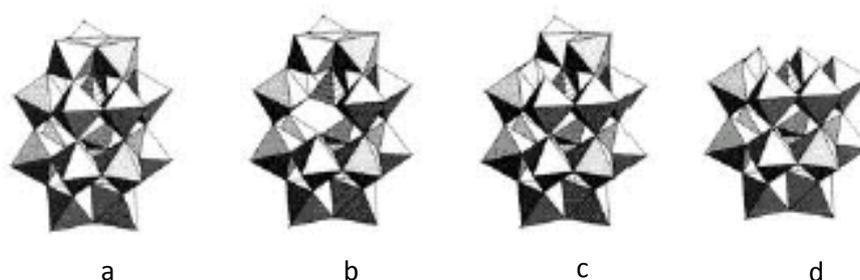


Figura 10. Estructura Wells-Dawson completa (a) y lacunares (b, c y d).

Si bien existe una amplia variedad de heteropolicompuestos, aquellos con estructuras tipo Keggin y tipo Wells-Dawson son los más usados en catálisis hasta el momento, y ello se debe a su alta estabilidad y facilidad de síntesis.

Se pueden distinguir tres tipos de estructuras jerárquicas en cada heteropolicompuesto [15]:

1- La estructura primaria, correspondiente al polianión que constituye el cristal iónico. Esta estructura se encuentra en solución.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

2- La estructura secundaria, correspondiente al arreglo tridimensional de los polianiones, los contraiones, aguas de hidratación y las moléculas adicionales que se encuentren en el sistema. Se trata de la llamada “celda unidad”.

3- La estructura terciaria, correspondiente a la manera en que las estructuras secundarias se disponen para formar partículas sólidas. Dicha estructura define las propiedades texturales (como tamaño de partícula, área específica y estructura de poro) y la distribución de centros ácidos.

Cuando los heteropolianiones se conjugan con protones se forman compuestos conocidos como heteropoliácidos (HPAs). Estas especies son catalizadores atractivos puesto que una misma estructura tiene multifuncionalidad intrínseca: son ácidos fuertes que se disocian completamente en solución acuosa y pueden tener alta capacidad oxidante [16, 17]. Es posible realizar el diseño del catalizador a escala atómica/molecular, basándose en las propiedades acídicas y redox buscadas. Además, la fuerza y el número de centros ácidos (tanto de Brönsted como de Lewis) pueden ser modificados, también, realizando pretratamientos térmicos, soportando el material, etc.

Los valores de las constantes de disociación (pKa) de algunos HPAs tipo Keggin y tipo Wells-Dawson se han comparado con ácidos minerales tradicionales en medios no acuosos empleando diferentes solventes: se observa que, en las condiciones de ensayo, los HPAs son ácidos más fuertes que los ácidos minerales comúnmente empleados (Tabla 1) [18-20].

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Tabla 1. Constantes ácidas de los heteropoliácidos en medios no acuosos.

Ácido	Ácido acético	Acetonitrilo			Acetona			Etanol		
	pK ₁	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₁	pK ₂	pK ₃
H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₄	4.39	1.8	5.7	7.7						
H ₆ P ₂ Mo ₁₈ O ₆₄	4.36	2.0	6.0	8.0						
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	4.70	1.7	5.3	7.2	1.6	3.0	4.1	1.6	3.0	4.1
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	4.68				2.0	3.6	5.3	1.8	3.4	5.3
H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀	4.87	1.9	5.9	7.9	2.0	3.6	5.3	2.0	4.0	6.3
H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀	4.78				2.1	3.90	5.9			
H ₄ GeW ₁₂ O ₄₀	4.25									
CF ₃ SO ₃ H	4.97	5.5			2.7					
HClO ₄	4.87									
HBr	5.60									
H ₂ SO ₄	7.00									
HCl	8.40				4.0					
HNO ₃	10.1							3.57		

Como es bien conocido, el aumento del área superficial de un catalizador conlleva a un aumento en su actividad catalítica. Dado que los HPAs másicos presentan una baja superficie específica, una conocida estrategia para aumentarla consiste en soportarlos en sustancias con elevada superficie específica. Debido al carácter ácido de los HPAs, suelen utilizarse para tal fin sustancias ácidas o neutras. Algunos ejemplos de soportes ampliamente utilizados son: silice, carbón activado, resinas de intercambio iónico (Amberlyst-15), polímeros orgánicos (polisulfona, polietersulfona, poliacetileno, polianilina y polipirrol) y tamices moleculares (MCM-41). Los soportes sólidos de carácter básico suelen descomponer la estructura de los HPA [15, 21].

En adición al aumento de la superficie específica, soportar los HPAs ofrece la posibilidad de realizar catálisis heterogénea. De esta manera se facilita la separación del material catalítico del medio de reacción.

II.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS.

II.3.1-DIHIDROPIRIDINAS.

Las 1,4-dihidropiridinas fueron sintetizadas por primera vez por Arthur Hantzsch, en 1882 [5]. Hantzsch investigó la reacción entre acetoacetato de etilo, acetaldehído y amoníaco, empleando HCl como catalizador en un medio de reacción calefaccionado, y creyó que el producto obtenido correspondía a una 2,3-dihidropiridina. Sin embargo, pronto se reconoció al producto como el isómero 1,4-dihidropiridina [22]. La reacción multicomponente que tuvo lugar se esquematiza es la Figura 11.

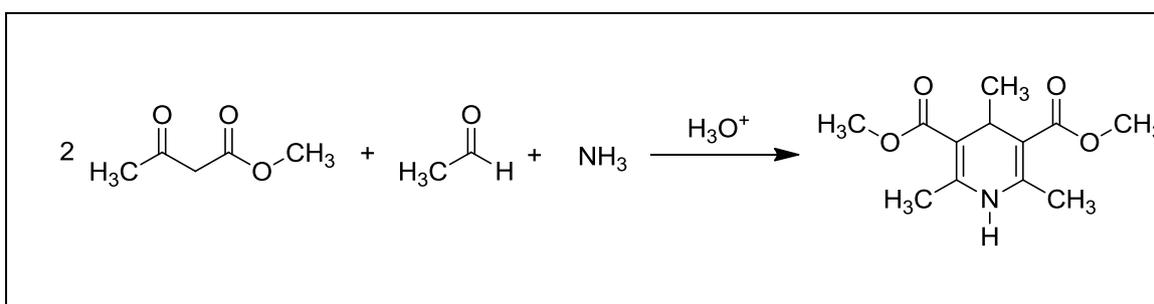


Figura 11. Obtención de la primer 1,4-dihidropiridina.

Existen 5 isómeros de dihidropiridinas que en teoría podrían prepararse, pero sólo los compuestos 1,2-dihidro y 1,4-dihidropiridina son los más conocidos (Figura 12) [22].

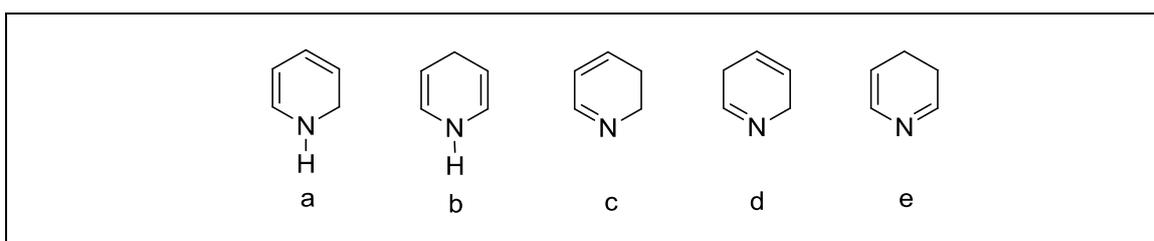


Figura 12. Isómeros de dihidropiridinas: a) 1,2-dihidropiridina; b) 1,4-dihidropiridina; c) 2,3-dihidropiridina; d) 2,5-dihidropiridina; e) 3,4-dihidropiridina.

II.3.1.1-Propiedades de las 1,4-dihidropiridinas.

Los compuestos pertenecientes a la familia de las 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) presentan un amplio espectro de propiedades, entre las cuales se destacan aquellas relacionadas con la bioactividad. Las 1,4-DHPs actúan como moduladores de las actividades agonista-antagonista de los canales de calcio [22, 23], como agentes

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

neuroprotectores [24], broncodilatadores, antitumorales, antidiabéticos y hepatoprotectores [25-27]. También pueden actuar como agentes antihipertensivos, contra las anginas de pecho [28-30], antiinflamatorios [31, 32], antituberculosos [33], analgésicos [34] y antitrombóticos [35, 36]. El esqueleto de las 1,4-DHPs está presente en agentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [24, 37], en modificadores de resistencia a drogas [38], antioxidantes [39], anticonvulsivos [40], para el tratamiento de la incontinencia urinaria [41], antimicrobianos (bacterias y hongos) [42-44], anticancerígenos [18, 45-48], antioxidantes [49-51], antiulcerosos [52] y vasodilatadores [53], entre otros.

Algunos ejemplos concretos de 1,4-DHPs presentes en fármacos son: Nemedipina B, Felodipina, Lacidipina, Amlodipina, Nitrendipina, Isradipina, Nicardipina y Nifedipina (Figura 13). La Nifedipina se encuentra presente en los fármacos conocidos como: Adalat®, Adalat® CC, Afeditab® CR, Nifedical® XL, Nifeditab CR®, Procardia XL® y Procardia®. En la Tabla 2 se resumen las características estructurales deseadas para que la 1,4-DHP en cuestión presente actividad biológica [54].

Por otra parte, las 1,4-DHPs también se utilizan en síntesis orgánica como agentes reductores [55] y en reacciones estereoselectivas de transferencia de H [56].

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

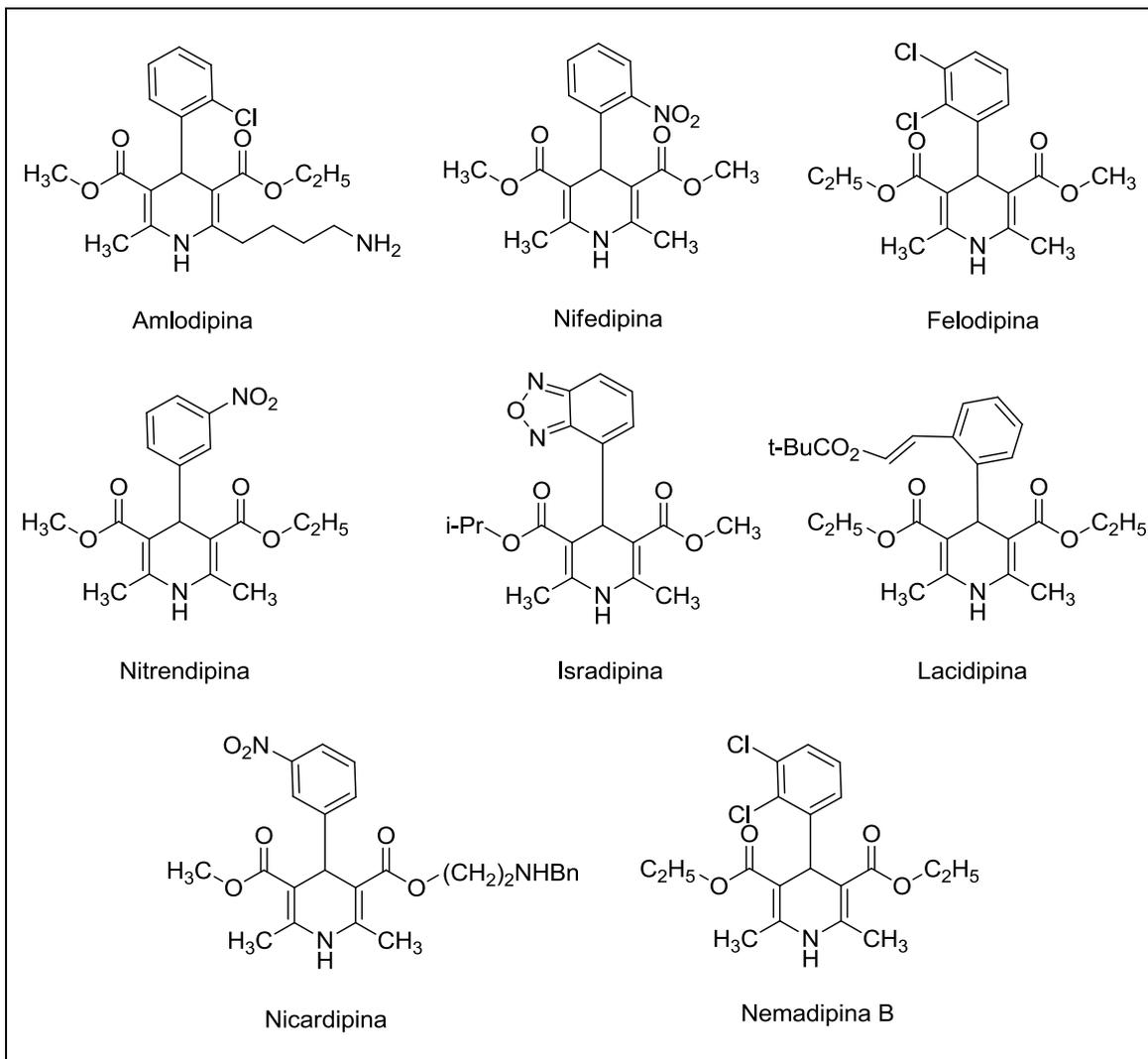
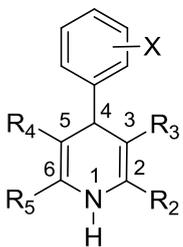


Figura 13. Algunas 1,4-dihidropiridinas presentes en fármacos.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Tabla 2. Características estructurales deseadas para que las 1,4-DHPs presenten actividad biológica.

Características estructurales que influyen sobre la actividad biológica	
Disminuyen actividad	Aumentan actividad
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;"> <p>Sustitución en la posición N₁.</p> <p>Oxidación o reducción del anillo de 1,4-DHP.</p> <p>Sustitución con pequeños grupos alquilo o cicloalquilo no planos en la posición C₄.</p> <p>Anillos fenilo no sustituidos o parasustituidos en la posición C₄.</p> </div> </div>	<p>El anillo 1,4-DHP es esencial.</p> <p>Sustituyentes alquílicos simples o NH₂ en las posiciones C₂ y C₆.</p> <p>Grupos éster en las posiciones C₃ y C₅.</p> <p>Sustitución con anillos fenilo en la posición C₄</p> <p>Anillos fenilo en la posición C₄, con sustituyentes en las posiciones orto o meta.</p>

II.3.1.2-Preparación de las 1,4-dihidropiridinas.

De acuerdo al tipo de sustituyente presente en cada posición de la 1,4-DHP, es posible clasificar la estructura como simétrica o asimétrica (Figura 14).

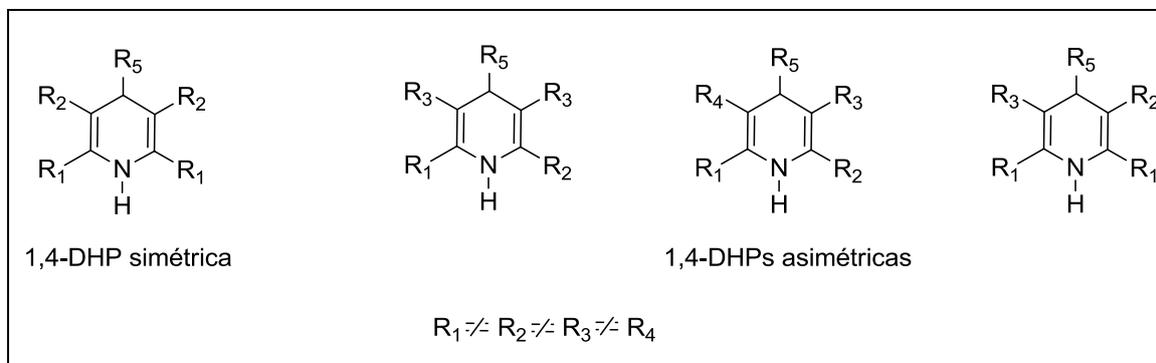


Figura 14. Estructuras de 1,4-dihidropiridinas simétrica y asimétricas.

Los métodos clásicos que se han empleado para preparar 1,4-DHPs simétricas involucran la condensación de un mol de aldehído con dos moles de un compuesto β-dicarbonílico y amoníaco, en reflujo de ácido acético o etanol empleando un ácido mineral como catalizador [57-58] (Figura 11, Sección II.3.1.1).

Por otra parte, se conocen al menos dos alternativas sintéticas para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas: por medio de una reacción en etapas (cada una de ellas entre dos componentes, Figura 15 ruta a), y a través de una reacción multicomponente (Figura 15 ruta b).

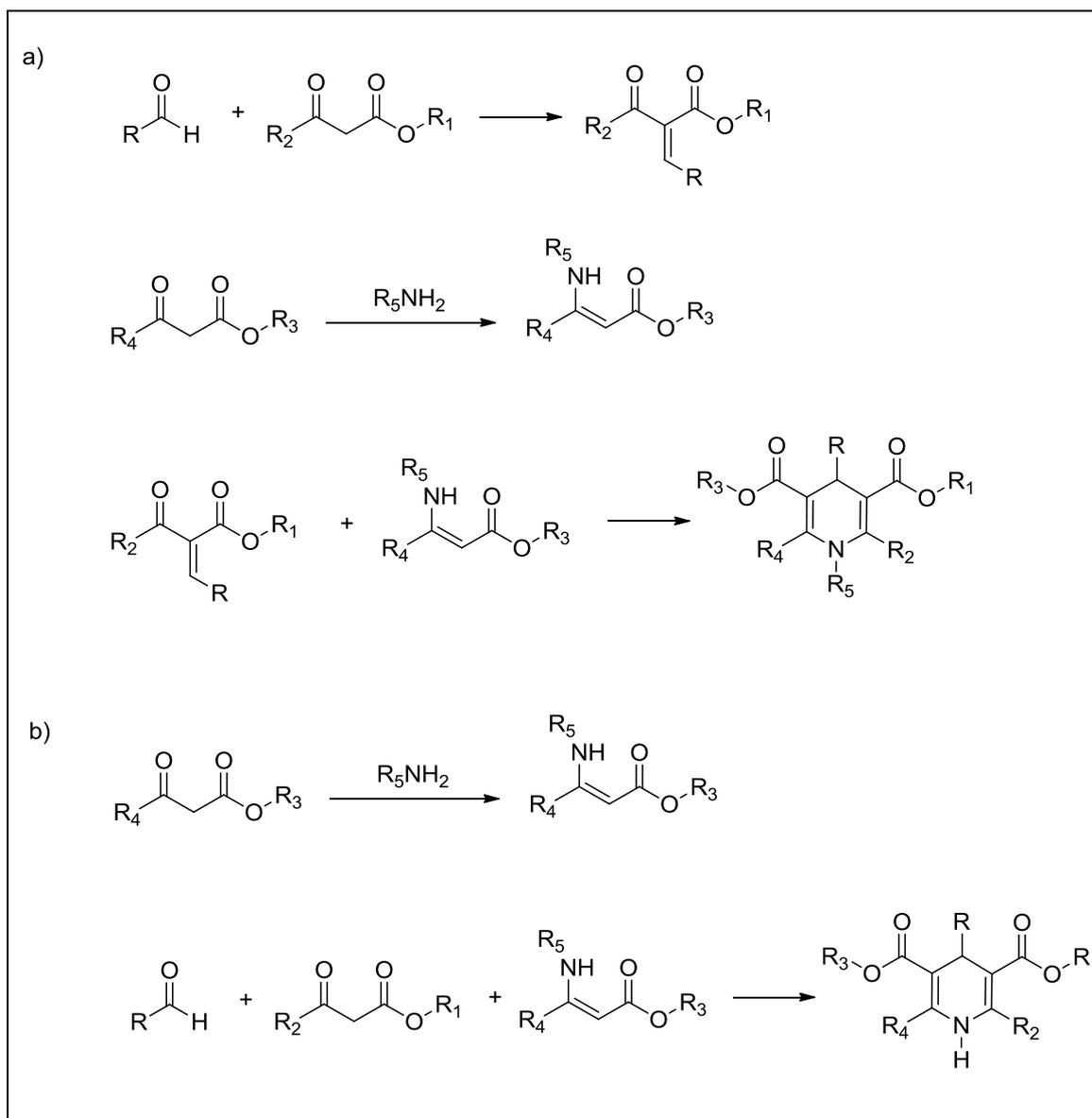


Figura 15. Rutas sintéticas para la preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas: a) reacción en etapas y b) reacción multicomponente.

Dado que tanto las 1,4-DHPs simétricas como las asimétricas presentan importantes aplicaciones, se han desarrollado diversos métodos para su obtención, buscando maximizar su rendimiento, minimizar los tiempos de reacción, ofrecer productos de gran pureza, trabajar en condiciones de reacción más suaves y minimizar la generación de residuos y sustancias tóxicas.

Las modificaciones en cuanto a los materiales catalíticos incluyen el empleo de compuestos orgánicos (Figura 16) [59], heteropoliácidos [60, 61], cenizas industriales [62], óxidos metálicos [63], Iodo [64, 65], complejos de metales de transición [66],

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

trifenilfosfina [67], enzimas (como Lipasa B de *Candida antarctica*) [68], $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ [69], hidrotalcitas [70], trifluoroacetato y trifluorometanosulfonato de hierro (III) [71], TiCl_4 [72], $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ [73], montmorillonita K_{10} [74], VOX_3 ($\text{X} = \text{F}$ o Cl) [75, 76] y cloruro de trimetilsilano- NaI [77], entre otros. También se han llevado a cabo algunas preparaciones en ausencia de catalizador [78].

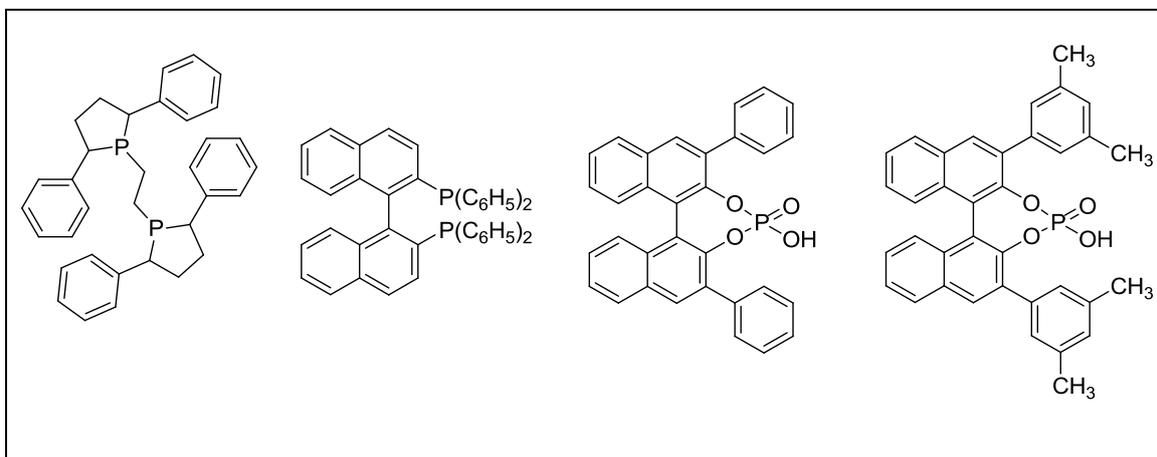


Figura 16. Compuestos orgánicos empleados como catalizador en la preparación de 1,4-dihidropiridinas.

Varias 1,4-DHPs han sido preparadas en condiciones libres de solvente [60, 61, 19, 80], con líquidos iónicos e incluso con agua [81-83]. Solventes como metanol [84] e isopropanol [85] también se han informado en la literatura.

Se ha innovado, además, en cuanto a las fuentes energéticas empleadas. Las fuentes tradicionales están siendo reemplazadas por microondas [80, 86, 87], radiación infrarroja [88] y ultrasonido [89].

II.3.2- PIRIDINAS.

La primera piridina fue aislada por T. Anderson, en el año 1846, a partir del aceite obtenido por el calentamiento de huesos de animales a altas temperaturas. El líquido que se separó del aceite tenía un olor desagradable y, debido a su inflamabilidad, Anderson llamó aquella sustancia piridina: “pir” proviene del griego, haciendo referencia al fuego, mientras que “idina” es el sufijo empleado para hacer referencia a bases aromáticas. En 1869 W. Körner, y luego en 1871 J. Dewar, formularon de manera independiente un mono-aza-análogo del benceno, proponiéndose así la correcta estructura de la piridina (Figura 17) [90].

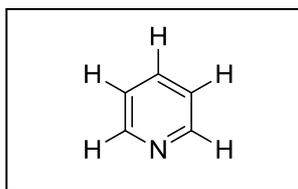


Figura 17. Estructura de la piridina.

II.3.2.1-Propiedades de las piridinas.

Las piridinas forman parte de la estructura de la niacina (empleada en la prevención de la dermatitis y en el tratamiento de la demencia, Figura 18) y de la piridoxina (vitamina B₆), así como también se encuentran formando parte de la estructura de alcaloides altamente tóxicos como la nicotina (Figura 19) [91]. Entre sus aplicaciones encontramos su capacidad de actuar como agentes antiinflamatorios, antiasmáticos [92], antidepresivos [93], antituberculosos y antibacterianos [94]. También hay ejemplos de piridinas que actúan como potentes inhibidores de la proteasa del HIV [94], y algunos derivados de piridinas junto a sus complejos metálicos actúan como importantes bloques de construcción de sensores químicos y de dispositivos moleculares fotoactivos [95]. En la industria farmacéutica, las piridinas forman parte del núcleo de cerca de 7000 drogas [96, 97]. Algunas de estas drogas y sus aplicaciones se muestran en la Figura 20 [92-94, 98, 99].

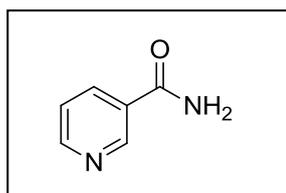


Figura 18. Estructura de la niacina.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

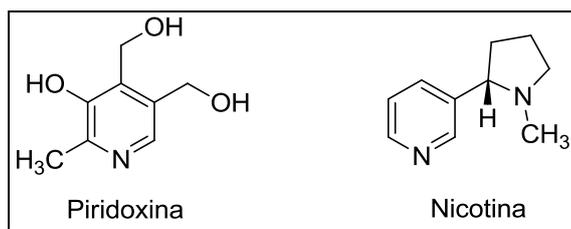


Figura 19. Estructuras de la piridoxina y de la nicotina.

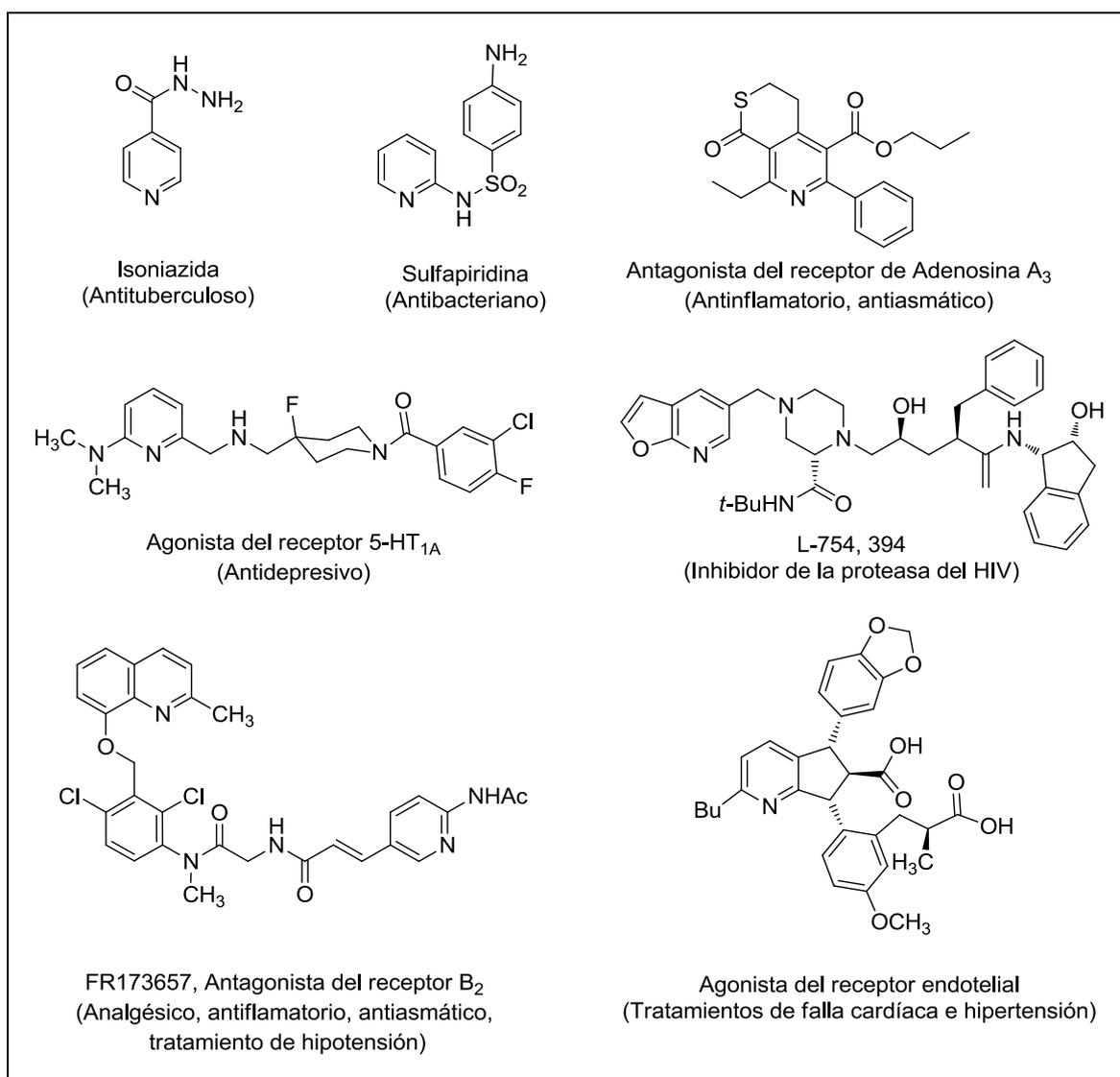


Figura 20. Ejemplos de piridinas bioactivas presentes en productos farmacéuticos.

Las piridinas también resultan útiles en química de coordinación: las biperidinas y terpiridinas (Figura 21) tienen una excelente habilidad para complejar iones metálicos,

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

incluyendo Ru, Zn y Cu. Estos complejos tienen múltiples aplicaciones, entre las que pueden mencionarse su capacidad de actuar como reactivos analíticos altamente sensibles, y en síntesis enantioselectiva [95].

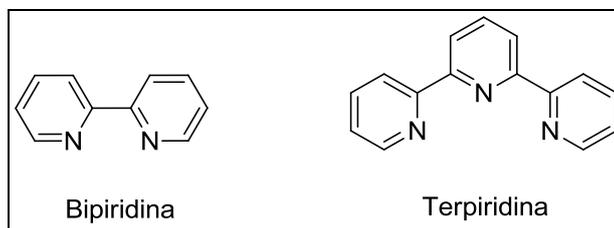


Figura 21. Estructuras de bipyridina y terpiridina.

Las sales de N-alquilpiridinio se emplean como líquidos iónicos, los cuales pueden disolver tanto compuestos orgánicos como inorgánicos, son altamente polares y no son capaces de actuar como ligandos. Estos líquidos iónicos presentan una serie de propiedades que los vuelve atractivos: baja presión de vapor, estabilidad térmica y química, baja o nula inflamabilidad y alta conductividad iónica, entre otros [100].

El anillo de piridina también está presente muy frecuentemente en agroquímicos. Algunos ejemplos de estos compuestos y sus aplicaciones se encuentran en la Figura 22 [101-103].

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

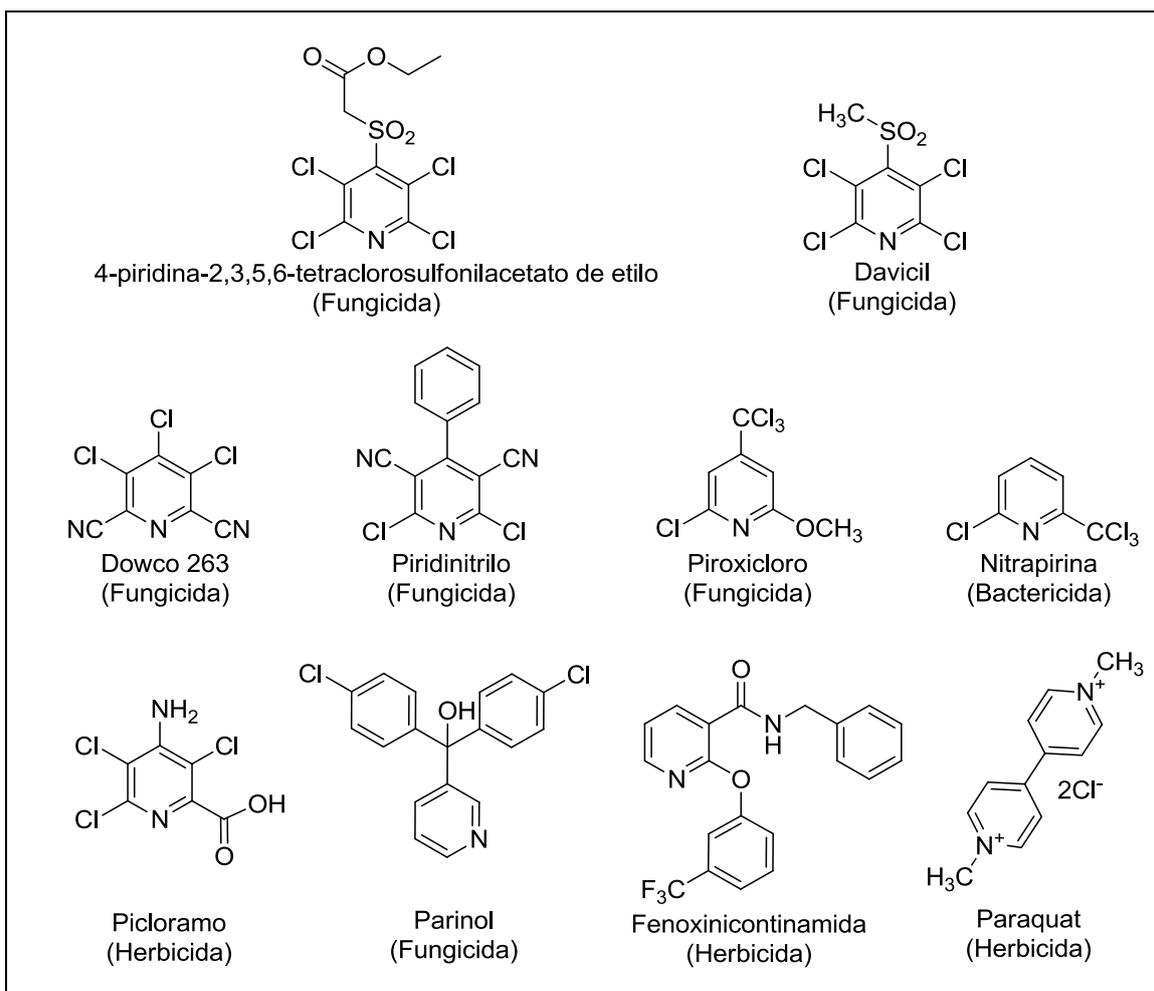


Figura 22. Ejemplos de piridinas presentes en productos agroquímicos.

Se conoce, además, otra importante aplicación de un derivado de piridina: la 2-vinilpiridina (Figura 23) funciona como un constituyente esencial para formar el material polimérico polivinilpiridina, también conocido como PVP [104].

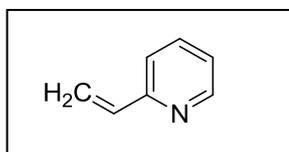


Figura 23. Estructura de la vinilpiridina.

II.3.2.2-Preparación de las piridinas.

A lo largo de más de un siglo se han desarrollado cientos de metodologías para preparar piridinas, entre las cuales se destacan las reacciones de condensación y las reacciones de deshidrogenación de dihidropiridinas.

De acuerdo al número de átomos que los reactivos aportan al anillo de piridina en la reacción de condensación, se pueden distinguir materiales tipo “1”, “2”, “3”, “4” y “5”. Así, un material tipo 1 aportará 1 átomo para constituir el anillo de piridina, mientras que un material tipo 2 aportará 2 átomos al anillo piridínico, y así sucesivamente. De este modo, hay protocolos de obtención de piridinas [5+1], [4+2], [3+3], [3+2+1], [2+2+2], [2+2+1+1]. Algunos ejemplos de dichos protocolos se muestran en la Figura 24 [5, 105-110].

Se ha informado una variedad de catalizadores para sintetizar piridinas mediante reacciones de condensación, entre los que se encuentran: el catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación ($C_{31}H_{38}Cl_2N_2ORu$) [111], PPh_3 [112], $[PdCl_2(PPh_3)_2] / CuI$ [113], $[RhCl(PPh_3)_3]$ [114], $Cu(acetato)_2$ [115], $[Fe(acetilacetato)_3]$ [116], $[RuCl(ciclopentadieno)(PPh_3)_2]$ [117], $Rh_2(acetato)_4$ [118], $[Mn(acetilacetato)_3]$ [119], Amberlyst 15 [120], $[Ru(ciclopentadieno)(CH_3CN)_3][PF_6]$ [121], $[ZrCl_2(ciclopentadieno)_2] / [NiCl_2(PPh_3)_2]$ [122], $[Co(ciclopentadieno)(ciclooctadieno)]$ [123] y la dupla $[Co(1,2-bis(difenilfosfin)etano)I_2] / Zn$ [124].

Entre los solventes más utilizados en estas metodologías se destacan: dimetilformamida [115, 125, 126], metanol/etanol [112], tolueno [114, 117, 122, 127], diclorometano [117, 128, 129], $H_2O/etanol$ [121] y tetrahidrofurano [121].

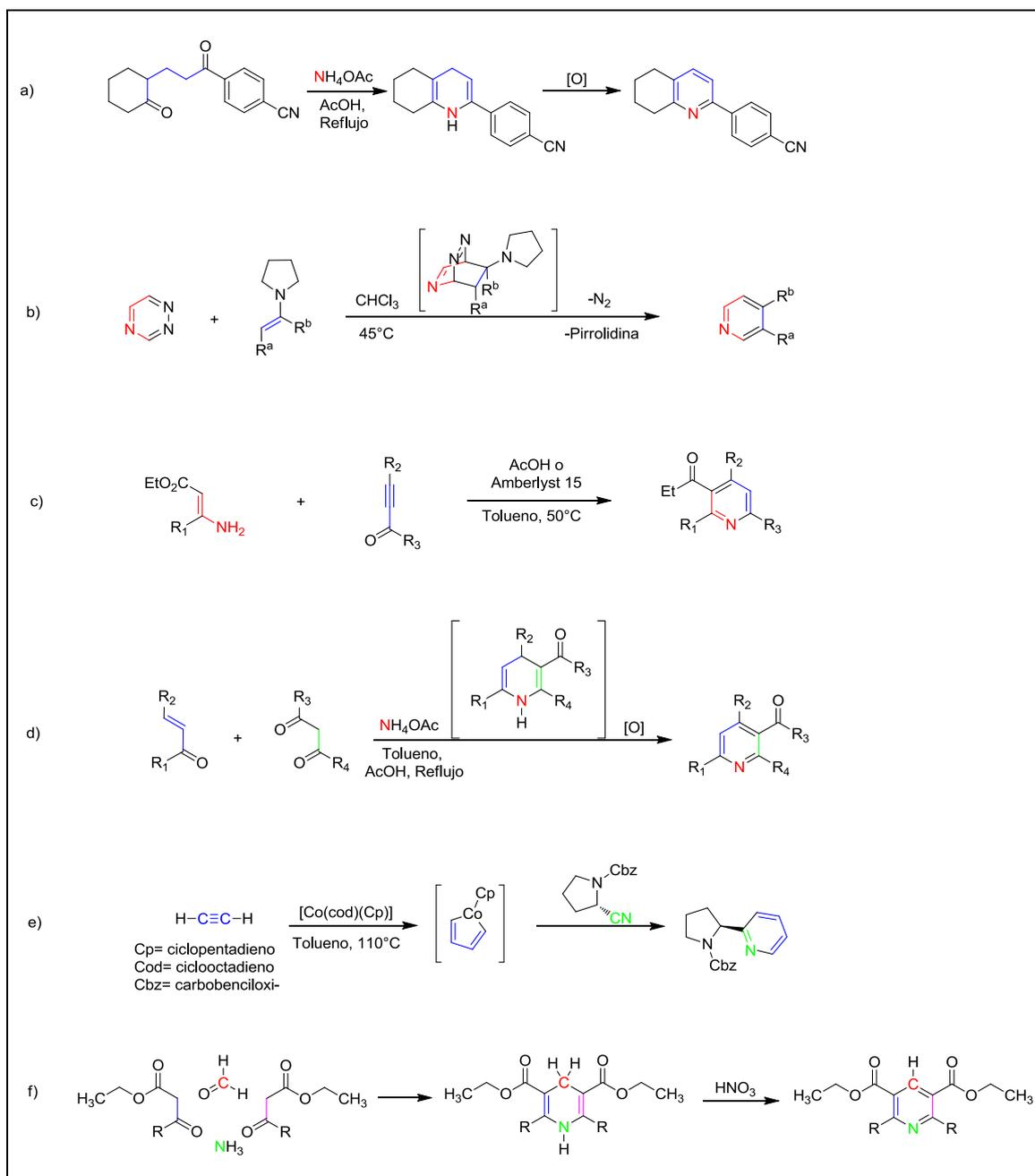


Figura 24. Obtención de piridinas mediante reacciones de condensación a) [5+1], b) [4+2], c) [3+3], d) [3+2+1], e) [2+2+2] y f) [2+2+1+1].

Por otra parte, la deshidrogenación de dihidropiridinas se trata de una reacción de oxidación que da como producto la correspondiente piridina. Algunos de los catalizadores que han sido informados para llevar a cabo reacciones de deshidrogenación de dihidropiridinas son: $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [130], $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ [73], $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ [131], RuCl_3 [132, 133], Pd/C [134], carbón activado [135], heteropoliácidos [136], cloruro de ftalocianina de $\text{Fe}(\text{III})$ [137], naftenato de $\text{Co}(\text{II})$ [138], entre otros. Por otra parte, también se han

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

reemplazado las tradicionales fuentes de energía empleando radiación de microondas [139-141], ultrasonido [142] y luz visible [143].

Los procedimientos de deshidrogenación (conocidos también como “oxidación”) de dihidropiridinas se han llevado a cabo en varios solventes, como acetato de etilo [144], acetonitrilo [145], ácido acético [136] y diclorometano [75], e incluso en condiciones libre de solvente [145].

Además, también se realizaron modificaciones en cuanto al agente oxidante empleado. Algunos ejemplos incluyen: ácido nítrico [132], ácido nitroso [146], nitratos metálicos [147], oxidantes con $\text{Cr}^{(\text{VI})}$ [148], CrO_2 [149], KMnO_4 [150], BaMnO_4 [151], MnO_2 [152], $\text{Mn}(\text{AcO})_3$ [153], $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [154], $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ [155], $\text{Pb}(\text{AcO})_4$ [156], SbCl_5 [157], SeO_2 [158], I_2 [159], Ag_2O [160] y S_8 [161]. También se han realizado oxidaciones empleando métodos electroquímicos [162, 163].

II.4- Referencias.

[1] J. G. Ávila, I. C. Gavilán, G. S. Cano. Teoría y experimentos de Química Orgánica con un enfoque de Química Verde. Editorial de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (2011) México D. F., México.

[2] P. T. Anastas, J.C. Warner. Green Chemistry: theory and practice. Ed. S. Publications (1998) Oxford University Press, New York, U.S.A.

[3] P. T. Anastas, J. B. Zimmerman. Peer Reviewed: Designed Through the 12 Principles of Green Engineering". Environ. Sci. Technol. (2003) 37 (5): 94A-101A.

[4] A. Dömling, I. Ugi. Multicomponent Reactions with Isocyanides. Angew. Chem. Intl. Ed. (2000) 39 (18): 3168-3210.

[5] I. Ugi. Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions. Pure Appl. Chem. (2001) 73 (1): 187-191.

[6] M. G. Kulkarni, S. W. Chavhan, M. P. Shinde, D. D. Gaikwad, A. S. Borhade, A. P. Dhondge, Y. B. Shaikh, V. B. Ningdale, M. P. Desai, D. R. Birhade. Zeolite catalyzed solvent-free one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones. A practical synthesis of monastrol. Beilstein J. Org. Chem. (2009) 5 (4) . .

[7] D. Fokas, W. J. Ryan, D. S. Casebier, D. L. Coffen. Solution phase synthesis of a spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindole] library via a three component 1,3-dipolar cycloaddition reaction. Tetrahedron Lett. (1998) 39 (16): 2235-2238.

[8] M. Cavicchioli, E. Sixdenier, A. Derrcy, D. Bouyssi, G. Balme. Three partners for a one-pot palladium-mediated synthesis of various tetrahydrofurans. Tetrahedron Lett. (1997) 38 (10): 1763-1766.

[9] A. D. Curzons, D. J. C. Constable, D. N. Mortimer, V. L. Cunningham. So you think your process is green, how do you know?—Using principles of sustainability to determine what is green—a corporate perspective. Green Chem. (2001) 3: 1-6.

[10] P. Gouzerh, M. Che. From Scheele and Berzelius to Müller –Polyoxometalates (PMOs) revisited and the “missing link” between the bottom up and top down approaches. L'Actualité Chim. (2006) 298: 1-14.

[11] J. F. Keggin. The structure and formula of 12-phosphotungstic acid. P. Roy. Soc. Lond., (1934) 144 (851): 75-100.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[12] B. Dawson. The Structure of the 9(18)-Heteropoly Anion in Potassium 9(18)-Tungstophosphate, $K_6(P_2W_{18}O_{62}) \cdot 14H_2O$. *Acta. Cryst.* (1953) 6: 113-126.

[13] L. E. Briand, G. T. Baronetti, H. J. Thomas. The state of the art on Wells-Dawson heteropolycompounds. A review of their properties and applications. *Appl. Catal. A-Gen.* (2003) 256: 37-50.

[14] X. López, C. Bo, J. M. Poblet, J. P. Sarasa. Relative Stability in α and β -Wells-Dawson Heteropolyanions: A DFT Study of $[P_2M_{18}O_{62}]^{n-}$ ($M = W$ and Mo) and $[P_2W_{15}V_3O_{62}]^{n-}$. *Inorg. Chem.* (2003) 42: 2634-2638.

[15] N. Mizuno, M. Misono. Heterogeneous catalysis. *Chem. Rev.* (1998) 98 (1), 199-218.

[16] I. V. Kozhevnikov, K.I. Matveev. Homogeneous catalysts based on heteropoly acids (review). *Appl. Catal.* (1983) 5 (2): 135-150.

[17] I. V. Kozhevnikov. Advances in Catalysis by Heteropolyacids. *Russ. Chem. Rev.* (1987) 56 (9): 811-825.

[18] M. Timofeeva. Acid catalysis by heteropoly acids. *Appl. Catal. A-Gen.* (2003) 256 (1-2): 19-35.

[19] I. V. Kozhevnikov, S. M. Kulikov, K. I. Matveev. A study of the acid properties of heteropoly acids in nonaqueous solutions using the electric conductivity method. *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.* (1980) 10: 2213-2219.

[20] S. M. Kulikov, I. V. Kozhevnikov. A study of the acid properties of heteropoly acids in acetone and acetic acid by electric conductivity. *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.* (1981) 3: 498-504.

[21] I. V. Kozhevnikov. Catalysis by heteropoly acids and multicomponent polyoxometalates in liquid-phase reactions. *Chem. Rev.* (1998) 98: 171-198.

[22] U. Eisner, J. Kuthan. The Chemistry of Dihydropyridines. *Chem. Rev.* (1972) 72 (1): 1-42.

[23] Y. Sawada, H. Kayakiri, Y. Abe, T. Mizutani, N. Inamura, M. Asano, C. hatori, I. Aramori, T. Oku, H. Tanaka. Discovery of the first non-peptide full agonists for the human bradykinin B2 receptor incorporating 4-(2-picolylloxy)quinolone and 1-(2- picolyl) benzimidazole frameworks. *J. Med. Chem.* (2004) 47 (11): 2853-2863.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

- [24] V. Klusa. Cerebrocrast. Neuroprotectant, cognition enhancer. *Drugs Future* (1995) 20: 135-138.
- [25] A. Sausins, G. Duburs. Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions. *Heterocycles* (1988) 27: 269-289.
- [26] P. P. Mager, R. A. Coburn, A. J. Solo, D. J. Triggle, H. Rothe. QSAR, diagnostic statistics and molecular modelling of 1,4- dihydropyridine calcium antagonists: A difficult road ahead. *Drug. Des. Discov.* (1992) 8: 273-289.
- [27] R. Mannhold, B. Jablonka, W. Voigt, K. Schonafinger, E. Schraven. Calcium- and calmodulin-antagonism of elnadipine derivatives: Comparative SAR. *Eur. J. Med. Chem.* (1992) 27: 229-235.
- [28] B. Love, M. Goodman, K. Snader, R. Tedechi, E. Macko. Hantzsch type dihydropyridine hypertensive agent. *J. Med. Chem.* (1974) 17: 956-965.
- [29] F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger. 4-Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonists. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1981) 20: 762-769.
- [30] J. G. Breitenbucher, G. Figliozz. Solid-phase synthesis of 4-aryl-1,4-dihydropyridines via de Hantzsch three component condensation. *Tetrahedron Lett.* (2000) 41: 4311-4315.
- [31] V. M. Briukanov. The effect of Ca antagonist on the development of inflammatory edema in rats. *Exp. Clin. Pharmacol.* (1994) 57: 47-49.
- [32] S. Bahekar, S. Devanand. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1,4-Dihydropyridines. *Acta Pharm. (Zagreb) A* (2002) 4: 281-287.
- [33] G. A. Wachter, M. C. Davis. Antimycobacterial activity of substituted isosters of pyridines and pyrazine carboxylic acids. *J. Med. Chem.* (1998) 41: 2436-2438.
- [34] S. Gullapalli, P. Ramarao. L-type Ca²⁺ channel modulation by dihydropyridines potentiates-k-opioid receptor agonist induced acute analgesia and inhibits development of tolerance in rats. *Neuropharmacology* (2002) 42: 467-475.
- [35] C. E. Sunkel, M. F. De Casa Juana, L. Santos. 4-alkyl-1,4- dihydropyridines as specific PAF-acether antagonists. *J. Med. Chem.* (1990) 33: 3205-3210.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[36] O. Handkinura. Effect of Ca^{+2} antagonist, vasodilators, diltizem, nifedipine, perhexiline and verapamil on platelet aggregation *in vitro*. *Arzneim-forsch Drug Res.* (1981) 3: 1131-1134.

[37] R. Boer, V. Gekeler. Chemosensitizers in tumor therapy: New compounds promise better efficacy. *Drugs Future* (1995) 20: 499-509.

[38] R. Sridhar, P. T. Perumal. A new protocol to synthesize 1,4- dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzeneboronic acid as a catalyst in ionic liquid: Synthesis of novel 4-(3-carboxyl-1Hpyrazol- 4- yl)-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron* (2005) 61: 2465-2470.

[39] M. M. Heravi, F. K. Behbahani, H. A. Oskooie, R. H. Shoar. Catalytic aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by ferric perchlorate in acetic acid. *Tetrahedron Lett.* (2005) 46: 2775-2777.

[40] J. M. Tussel, S. Barron, J. Seratosa. Anticonvulsant activity of -HCH, calcium channel blockers and calmodulin antagonists in seizures induced by lindane and other convulsant drug. *Brain Res.* (1993) 622: 99-104.

[41] J. D. Moseley. Alternative esters in the synthesis of ZD0947. *Tetrahedron Lett.* (2005) 46: 3179-3181.

[42] K. Sirisha, G. Achaiah, V. M. Reddy. Facile Synthesis and Antibacterial, Antitubercular, and Anticancer Activities of Novel 1,4-Dihydropyridines. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* (2010) 343: 342-352.

[43] S. K. Dube, E. E. Knaus. Synthesis of heterocyclic 1,4- dihydropyridylacetic acid derivatives of 6- aminopenicillanic acid and D-aaminobenzylpenicillin with antibacterial activity. *Can. J. Chem.* (1985) 63 (3): 559-564.

[44] Mithlesh, P. K. Pareek, R. Kant, S. .K. Shukla, K. G. Ojha. Rapid synthesis and biological evaluation of 1, 4- dihydropyridine derivatives containing a benzothiazolyl moiety. *Cent. Eur. J. Chem.* (2010) 8(1): 163-173.

[45] M. Kawase, A. Shah, H. Gaveriya, N. Motohashi, H. Sakagami, A. Varga, J. Molna. 3,5-Dibenzoyl-1,4-dihydropyridines: Synthesis and MDR Reversal in Tumor Cells. *Bioorgan. Med. Chem.* (2002) 10: 1051-1055.

[46] S. Tasaka, H. Ohmori, N. Gomi, M. Iino, T. Machida, A. Kiue, S. Naito, M. Kuwanoc. Synthesis and Structure Activity Analysis of Novel Dihydropyridine Derivatives to Overcome Multidrug Resistance. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2001) 11: 275-277.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[47] N. I. Ryabokon, N. V. Nikitchenko, O. V. Dalivelya, R. I. Goncharova, G. Duburs, M. Konopacka, J. Rzeszowska-Wolny. Modulation of cellular defense processes in human lymphocytes in vitro by a1,4- dihydropyridine derivative. *Mutat. Res.* (2009) 679: 33–38.

[48] B. Marquez, L. Neuville, N. J. Moreau, J.P. Genet, A. Feitosa dos Santos. Multidrug resistance reversal agent from *Jatropha elliptica*. *Phytochemistry* (2005) 66: 1804–1811.

[49] G. Tirzitis, D. Tirzitis, Z. Hyonen. Antioxidant activity of 2,6-dimethyl- 3,5-dialkyloxycarbonyl-1,4-dihydropyridines in metal ion catalyzed lipid peroxidation. *Czech. J. Food Sci.* (2001) 19(3): 81-84.

[50] D. Tirzite, A. Krauze, A. Zubareva, G. Tirzitis, and G. Duburs. Synthesis and Antiradical activity of 5-acetyl-2-alkylthio-4-aryl-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid nitriles. *Chem. Heterocycl. Comp.* (2002) 38(7): 795-800.

[51] A. Kumar, R. A. Maurya, S. Sharma, M. Kumar, G. Bhatia. Synthesis and biological evaluation of N-aryl-1,4-dihydropyridines as novel antidyslipidemic and antioxidant agents. *Eur. J. Med. Chem.* (2010) 45: 501–509.

[52] B. B. Subudhi, P. K. Panda. Synthesis antiulcer activity of 1,4-dihydropyridines and their mannich bases with sulfanilamide. *Indian J. Chem.* (2009) 48B: 725-728.

[53] J. M. Beale, J. H. Block. *Wilson and Gisvold's Text Book Of Organic medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. (2011) Philadelphia, USA.

[54] G. Swarnalatha, G. Prasanthi, N. Sirisha, C. Madhusudhana Chetty. 1,4-Dihydropyridines: A Multifunctional Molecule- A Review. *Int. J. Chem. Tech. Res.* (2011) 3: 75-89.

[55] Q. Kang, Z. A. Zhao, S. L. You. Asymmetric Transfer Hydrogenation of β,γ -Alkynyl α -Imino Esters by a Brønsted Acid. *Org. Lett.* (2008) 10: 2031-2034.

[56] M. Rueping, C. Brinkmann, A. P. Antonchick, I. Atodiresei. Asymmetric Synthesis of Indolines by Catalytic Enantioselective Reduction of 3H-Indoles. *Org. Lett.* (2010) 11: 4604-4607.

[57] V.K. Ahluwalia, B. Goyal, U. Das. One-pot Syntheses of 5-Oxo- 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolines and Pyrimido[4,5-b]quinolones using Microwave Irradiation and Ultrasound. *J. Chem. Res. (S)* (1997) 7: 266-266.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[58] V. K. Ahluwalia, B. Goyal. One-pot synthesis of 4-aryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2,7,7-trimethylquinoline-3-carboxylates. *Ind. J. Chem. B.* (1996) 35(10): 1021-1025.

[59] C. G. Evans, J. E. Gestwicki. Enantioselective organocatalytic Hantzsch synthesis of polyhydroquinolines. *Org. Lett.* (2009) 11: 2957-2959.

[60] A. Sathicq, G. Romanelli, A. Ponzinibbio, G. Baronetti, H. Thomas. An Efficient One-Step Hantzsch Multicomponent Synthesis of 1,4- Dihydropyridines via a Wells-Dawson Heteropolyacid Catalyst Under Solvent-Free Conditions. *Lett. Org. Chem.* (2010) 7: 511-518.

[61] E. Rafiee, S. Eavani, S. Rashidzadeh, M. Joshaghani. Silica supported 12-tungstophosphoric acid catalysts for synthesis of 1,4- dihydropyridines under solvent-free conditions. *Inorg. Chim. Acta* (2009) 362: 3555-3562.

[62] M. Gopalakrishnan, P. Sureshkumar, V. Kanagarajan, J. Thanusu, R. Govindaraju. A simplified green chemistry approaches to organic synthesis in solid media. Activated fly ash, an industrial waste (pollutant) as an efficient and novel catalyst for some selected organic reactions in solvent-free conditions under microwave irradiation. *Arquivoc* (2006) 13: 130-141.

[63] F. M. Moghaddam, H. Saeidian, Z. Mirjafary, A. Sadeghi. Rapid and Efficient One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridine and Polyhydroquinoline Derivatives Through the Hantzsch Four Component Condensation by Zinc Oxide. *J. Iran. Chem. Soc.* (2009) 6: 317-324.

[64] S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C. F. Yao. Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. *Tetrahedron Lett.* (2005) 46: 5771-5774.

[65] J. D. Akbari, S. D. Tala, M. F. Dhaduk, H. S. Joshi. Molecular iodine catalyzed one-pot synthesis of some new Hantzsch 1,4- dihydropyridines at ambient temperature. *Arkivoc* (2008) 12: 126-135.

[66] H. Khabazzadeh, I. Sheikhshoae, S. Saeid-Nia. A molybdenum(VI) complex as an efficient catalyst for the synthesis of dihydropyridines. *Transit. Met. Chem.* (2010) 35: 125-127.

[67] A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni. An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines via a triphenylphosphine-catalyzed three-

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

component Hantzsch reaction under mild conditions. *Tetrahedron Lett.* (2009) 50: 5248-5250.

[68] J. L. Wang, B. K. Liu, C. Yin, Q. Wu, X. F. Lin. *Candida antarctica* lipase B-catalyzed the unprecedented three-component Hantzsch type reaction of aldehyde with acetamide and 1,3-dicarbonyl compounds in non-aqueous solvent. *Tetrahedron* (2011) 67: 2689-2692.

[69] A. A. Mohammadi, A. Hadadzahmatkesh, M. R. Asghariganjeh. $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (alum)-catalyzed preparation of 1,4- dihydropyridines: improved conditions for the Hantzsch reaction. *Monatsh. Chem.* (2012) 143: 931-933.

[70] C. A. Antonyraj, S. Kannan. Hantzsch pyridine synthesis using hydrotalcites or hydrotalcite-like materials as solid base catalysts. *Appl. Catal. A: Gen.* (2008) 338: 121-129.

[71] H. Adibi, H. A. Samimi, M. Beygzadeh. Iron(III) trifluoroacetate and trifluoromethanesulfonate: Recyclable Lewis acid catalysts for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones or their sulfur analogues and 1,4-dihydropyridines via solvent-free Biginelli and Hantzsch condensation protocols. *Catal. Commun.* (2007) 8: 2119-2124.

[72] T. Sirijindalert, K. Hansuthirakul, P. Rashatasakhon, M. Sukwattanasinitt, A. Ajavakom. Novel synthetic route to 1,4- dihydropyridines from α -aminoacrylates by using titanium (IV) chloride under facile conditions. *Tetrahedron* (2010) 66: 5161-5167.

[73] M. Adharvana Chari, K. Syamasundar. Silica gel/ NaHSO_4 catalyzed one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. *Catal. Commun.* (2005) 6: 624-626.

[74] A. Moshtaghi Zonouz, N. Sahranavard. Synthesis of 1,4- Dihydropyridine Derivatives Under Aqueous Media. *E-Journal Chem.* (2010) 7(S1): 372-376.

[75] M. Filipan-Litvic, M. Litvic, V. Vinkovic. Rapid, efficient, room temperature aromatization of Hantzsch-1,4- dihydropyridines with vanadium(V) salts: superiority of classical technique versus microwave promoted reaction. *Tetrahedron* (2008) 64: 10912-10918.

[76] A. Gradillas, C. del Campo, J. V. Sinisterra, E. F. Llama. Novel synthesis of 5,10,15,20-tetraarylporphyrins using high-valent transition metal salts. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* (1995) 1: 2611-2613.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[77] G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, Ch. S. Reddy, J. S. Yadav. A novel TMSI-mediated synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. *Tetrahedron Lett.* (2003) 44(21): 4129-4131.

[78] H. Li, J. L. Yu, S. Cao, L. Shen, M. X. Wu, J. H. Cheng, X. H. Qian. An efficient three-component domino synthesis of difluoromethyl containing 1, 4-dihydropyridines under solvent and catalyst free conditions. *Sci. China. Chem.* (2010) 53: 1509-1513.

[79] E. Kolvari, M. A. Zolfigol, N. Koukabi, B. Shirmardi-Shaghasemi. A simple and efficient one-pot synthesis of Hantzsch 1,4- dihydropyridines using silica sulphuric acid as a heterogeneous and reusable catalyst under solvent-free conditions. *Chem. Papers* (2011) 65: 898-902.

[80] A. Kuraitheerthakumaran, S. Pazhamalai, M. Gopalakrishnan. An efficient and solvent-free one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation. *Chinese Chem. Lett.* (2011) 22: 1199-1202.

[81] J. Legeay, J. J. V. Eyndeb, J. P. Bazureau. Ionic liquid phase technology supported the three component synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and Biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under microwave dielectric heating. *Tetrahedron* (2005) 61(52): 12386–12397.

[82] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah. Three-component coupling reactions in ionic liquids: an improved protocol for the synthesis of 1,4-dihydropyridines. *Green Chem.* (2003) 5 (1): 60–63.

[83] J. Xia, G. Wang. One-Pot Synthesis and Aromatization of 1,4-Dihydropyridines in Refluxing Water. *Synthesis* (2005) 14: 2379–2383.

[84] M. Satyanarayana Reddy, G. D. Krupadanam, G. Srimannarayana. A facile synthesis of 3-(4'-dihydropyridyl) chromones. *Indian J. Chem.* (1990) 29B: 978-979.

[85] M. Filipan Livtic, M. Livtic, I. Cepanec, V. Vinkovic. Hantzsch Synthesis of 2,6-Dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-4-(o-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine; a novel cyclisation leading to an unusual formation of 1-amino-2-methoxy-carbonyl-3,5-bis(o-methoxyphenyl)-4-oxa-cyclohexan-1-ene. *Molecules* (2007) 12: 2546-2558.

[86] K. K. Pasunooti, C. N. Jensen, H. Chai, M. L. Leow, D. W. Zhang, X. W. Liu. Microwave-assisted copper(II)-catalyzed one-pot four component synthesis of multifunctionalized dihydropyridines. *J. Comb. Chem.* (2010) 12: 577-581.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[87] X. H. Yang, P. H. Zhang, L. H. Hu, M. Zhang, C. G. Liu, H. J. Liu, Y. H. Zhou. Synthesis and bioactivity evaluation of lignin related high-added value 1,4-dihydropyridines and polyhydroacridines. *Ind. Crop. Prod.* (2012) 38: 14-20.

[88] R. Osnaya, G. A. Arroyo, L. Parada, F. Delgado, J. Trujillo, M. Salmón, R. Miranda. Biginelli vs Hantzsch esters study under infrared radiation and solventless conditions. *Arkivoc* (2003) 11: 112-117.

[89] S. X. Wang, Z. Y. Li, J. C. Zhang, J. T. Li. The solvent-free synthesis of 1,4-dihydropyridines under ultrasound irradiation without catalyst. *Ultrason. Sonochem.* (2008) 15: 677-680.

[90] L. Dobbin. The Story of the Formula for Pyridine. *J. Chem. Educ.* (1934) 11 (11): 596-599.

[91] G. H. Henry. De novo synthesis of substituted pyridines. *Tetrahedron* (2004) 60 (29): 6043-6061.

[92] A. H. Li, S. Moro, N. Forsyth, N. Melman, X. Ji, K. A. Jacobson. Synthesis, CoMFA Analysis, and Receptor Docking of 3,5-Diacyl-2,4-Dialkylpyridine Derivatives as Selective A₃ Adenosine Receptor Antagonists. *J Med Chem* (1999) 42 (4): 706-721.

[93] B. Vacher, B. Bonnaud, P. Funes, N. Jubault, W. Koek, M. B. Assie, C. Cosi, M. Kleven. Novel Derivatives of 2-Pyridinemethylamine as Selective, Potent, and Orally Active Agonists at 5-HT_{1A} Receptors. *J. Med. Chem.* (1999) 42: 1648-1660.

[94] W. B. Choi, I. N. Houpis, H. R. O. Churchill, A. Molina, J. E. Lynch, R. P. Volante, P. J. Reider, A. O. King. A practical synthesis of the 5-chloromethyl-furo[2,3-b]pyridine pharmacophore. *Tetrahedron Lett.* (1995) 36 (26): 4571-4574.

[95] V. N. Kozhevnikov, D. N. Kozhevnikov, T. V. Nikitina, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, M. Zabel, B. König. A Versatile Strategy for the Synthesis of Functionalized 2,2'-Bi- and 2,2':6',2''-Terpyridines via Their 1,2,4-Triazine Analogues. *J. Org. Chem.* (2003) 68: 2882-2888.

[96] J. A. Joule, G. Smith, K. Mills. *Heterocyclic chemistry.* Chapman and Hall (1995) London, England.

[97] H. J. Roth, A. Kleemann. *Pharmaceutical Chemistry. Drug Synthesis.* Prentice Hall Europe (1988) London, England.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[98] Y. Abe, H. Kayakiri, S. Satoh, T. Inoue, Y. Sawada, N. Inamura, M. Asano, I. Aramori, C. Hatori, H. Sawai, T. Oku, H. Tanaka. A Novel Class of Orally Active Non-Peptide Bradykinin B₂ Receptor Antagonists. 3. Discovering Bioisosteres of the Imidazo[1,2-a]pyridine Moiety. *J. Med. Chem.* (1998) 41: 4062-4079.

[99] Z. S. Song, M. Zhao, R. Desmond, P. Devine, D. M. Tschaen, R. Tillyer, L. Frey, R. Heid, F. Xu, B. Foster, J. Li, R. Reamer, R. Volante, E. J. Grabowski, U. H. Dolling, P. J. Reider. Practical Asymmetric Synthesis of an Endothelin Receptor Antagonist. *J. Org. Chem.* (1999) 64: 9658-9667.

[100] A. G. Corrêa, V. G. Zuin. *Química Verde, Fundamentos y Aplicaciones*. Red de Editoriales Universitarias (2012) Buenos Aires, Argentina.

[101] G. Matolcsy, M. Nádasy, V. Andriská. *Pesticide Chemistry*. Elsevier (1989) Amsterdam, Holland.

[102] G. W. Ware. *Pesticides: Theory and Application*. Freeman (1983) San Francisco, USA.

[103] W. J. Michaely, A. D. Gutman. Chapter 5 in *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals*. ACS Symposium Series 335. American Chemical Society (1987) Washington, USA.

[104] V. P. Raje, R. P. Bhat, S. D. Samant. Polyvinyl Pyridine as a Novel Solid Heterogeneous, Recyclable Catalyst for aza-Michael Reaction. *Synlett* (2006) 16: 2676-2678.

[105] M. D. Hill. Recent Strategies for the Synthesis of Pyridine Derivatives. *Chem. Eur. J.* (2010) 16: 12052-12062.

[106] T. R. Kelly, R. L. Lebedev. Synthesis of Some Unsymmetrical Bridged Terpyridines. *J. Org. Chem.* (2002) 67 (7): 2197-2205.

[107] D. L. Boger, J. S. Panek, M. M. Meier. Diels-Alder reaction of heterocyclic azadienes. 2. "Catalytic" Diels-Alder reaction of in situ generated enamines with 1,2,4-triazines: general pyridine annulation. *J. Org. Chem.* (1982) 47 (5): 895-897.

[108] C. Allais, T. Constantieux, J. Rodriguez. Use of β,γ -Unsaturated α -Ketocarboxyls for a Totally Regioselective Oxidative Multicomponent Synthesis of Polyfunctionalized Pyridines. *Chem. Eur. J.* (2009) 15 (47): 12945-12948.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[109] G. Chelucci, M. Falorni, G. Giacomelli. Synthesis of 1-Substituted 2-[(2S)-2-Pyrrolidinyl]pyridine from L-Proline. *Synthesis* (1990) 12: 1121-1122.

[110] B. Guillaume, A. B. Charette. Highly Chemoselective Metal-Free Reduction of Tertiary Amides. *J. Am. Chem. Soc.* (2008) 130: 18-19.

[111] T. J. Donohoe, J. F. Bower, J. A. Basutto, L. P. Fishlock, P. A. Procopiou, C. K. A. Callens. Ring-closing metathesis for the synthesis of heteroaromatics: evaluating routes to pyridines and pyridazines. *Tetrahedron* (2009) 65: 8969-8980.

[112] D. Craig, G. D. Henry. Sulfone-mediated synthesis of polysubstituted pyridines. *Tetrahedron Lett.* (2005) 46: 2559-2562.

[113] K. R. Roesch, R. C. Larock. Synthesis of Isoquinolines and Pyridines by the Palladium/Copper-Catalyzed Coupling and Cyclization of Terminal Acetylenes and Unsaturated Imines: The Total Synthesis of Decumbenine B. *J. Org. Chem.* (2002) 67 (1): 86-94.

[114] K. Parthasarathy, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng. Rhodium-Catalyzed One-Pot Synthesis of Substituted Pyridine Derivatives from α,β -Unsaturated Ketoximes and Alkynes. *Org. Lett.* (2008) 10: 325-328.

[115] S. Liu, L. S. Liebeskind. A Simple, Modular Synthesis of Substituted Pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* (2008) 130: 6918-6919.

[116] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause. Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124: 13856-13863.

[117] M. Movassaghi, M. D. Hill. Synthesis of Substituted Pyridine Derivatives via the Ruthenium-Catalyzed Cycloisomerization of 3-Azadienynes. *J. Am. Chem. Soc.* (2006) 128: 4592-4593.

[118] J. R. Manning, H. M. L. Davies. One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Pyridines via a Rhodium Carbenoid Induced Ring Expansion of Isoxazoles. *J. Am. Chem. Soc.* (2008) 130: 8602-8603.

[119] Y.-F. Wang, S. Chiba. Mn(III)-Mediated Reactions of Cyclopropanols with Vinyl Azides: Synthesis of Pyridine and 2-Azabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-ol Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* (2009) 131: 12570-12572.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[120] M. C. Bagley, J. W. Dale, J. Bower. A New Modification of the Bohlmann-Rahtz Pyridine Synthesis. *Synlett* (2001) 7: 1149-1151.

[121] B. M. Trost, A. C. Gutierrez. Ruthenium-Catalyzed Cycloisomerization- 6π -Cyclization: A Novel Route to Pyridines. *Org. Lett.* (2007) 9: 1473-1476.

[122] T. Takahashi, F.-Y. Tsai, Y. Li, H. Wang, Y. Kondo, M. Yamanaka, K. Nakajima, M. Kotora. Selective Preparation of Pyridines, Pyridones, and Iminopyridines from Two Different Alkynes via Azazirconacycles. *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124: 5059-5067.

[123] B. Heller, B. Sundermann, C. Fischer, J. You, W. Chen, H.-J. Drexler, P. Knochel, W. Bonrath, A. Gutnov. Facile and Racemization-Free Conversion of Chiral Nitriles into Pyridine Derivatives. *J. Org. Chem.* (2003) 68: 9221-9225.

[124] H.-T. Chang, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng. Cobalt-Catalyzed Intramolecular [2 + 2 + 2] Cocyclootrimerization of Nitrilediynes: An Efficient Route to Tetra- and Pentacyclic Pyridine Derivatives. *Org. Lett.* (2007) 9: 505-508.

[125] J. Hu, Q. Zhang, H. Yuan, Q. Liu. Temperature-Controlled Synthesis of Substituted Pyridine Derivatives via the [5C + 1N] Annulation of 1,1-Bisalkylthio-1,4-pentadienes and Ammonium Acetate. *J. Org. Chem.* (2008) 73: 2442-2445.

[126] J.-Y. Lu, J. A. Keith, W.-Z. Shen, M. Sch_rmann, H. Preut, T. Jacob, H.-D. Arndt. Regioselective De Novo Synthesis of Cyanohydroxypyridines with a Concerted Cycloaddition Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* (2008) 130: 13219-13221.

[127] D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman. Synthesis of Dihydropyridines and Pyridines from Imines and Alkynes via C-H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* (2008) 130: 3645-3651.

[128] M. Movassaghi, M. D. Hill, O. K. Ahmad. Direct Synthesis of Pyridine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* (2007) 129: 10096-10097.

[129] J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar. Gold-Catalyzed Intermolecular Hetero-Dehydro-Diels-Alder Cycloaddition of Captodative Dienynes with Nitriles: A New Reaction and Regioselective Direct Access to Pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* (2008) 130: 2764-2765.

[130] S. Das Sharma, P. Hazarika, D. Konwar. A simple, green and one-pot four-component synthesis of 1,4-dihydropyridines and their aromatization. *Catal. Commun.* (2008) 9: 709-714.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[131] J. L. Donelson, R. A. Gibbs, S. K. De. An efficient one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives through the Hantzsch four component condensation. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2006) 256: 309-311.

[132] R. H. Bocker, F. P. Guengerich. Oxidation of 4-aryl- and 4-alkyl-substituted 2,6-dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by human liver microsomes and immunochemical evidence for the involvement of a form of cytochrome P-450. *J. Med. Chem.* (1986) 29: 1596-1603.

[133] S. H. Mashraqui, M. A. Karnik. Catalytic oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by RuCl_3 under oxygen atmosphere. *Tetrahedron Lett.* (1998) 39: 4895-4898.

[134] N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi. Oxidative Aromatization of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines and Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Pd/C in Acetic Acid. *Org. Lett.* (2002) 4: 3955-3957.

[135] N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi. Activated Carbon-Promoted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines Using Molecular Oxygen. *Synthesis* (2004) 7: 1015-1020.

[136] M. M. Heravi, F. Derikvand, S. Hassan-Pour, K. Bakhtiari, F. F. Bamoharram, H. A. Oskooie. Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines in the presence of mixed-addenda vanadomolybdophosphate heteropolyacid, $\text{H}_6\text{PMo}_9\text{V}_3\text{O}_{40}$. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007) 17: 3305-3309.

[137] M. Filipan-Litvic, M. Litvic, V. Vinkovic. A highly efficient biomimetic aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with t-butylhydroperoxide, catalysed by iron(III) phthalocyanine chloride. *Bioorg. Med. Chem.* (2008) 16: 9276-9282.

[138] S. P. Chavan, R. K. Kharul, U. R. Kalkote, I. Shivakumar. An Efficient Co(II) Catalyzed Auto Oxidation of 1,4-Dihydropyridines. *Synthetic Commun.* (2003) 33 (8): 1333-1340.

[139] J. J. Vanden Eynde, A. Mayence. Synthesis and Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines under Microwave Irradiation. An Overview. *Molecules* (2003) 8 (4): 381-391.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[140] M. M. Heravi, M. Ghassemzadeh. Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridine with Bismuth(III) Chloride Supported onto Wet HZSM-5 Zeolite Under Microwave Irradiation in Solventless System. *Phosphorus Sulfur*. (2005) 180 (2): 347–351.

[141] M. Tajbakhsh, M. Lakouraj, V. Khojasteh. Caro's Acid Supported On Silica Gel. Part 7: A Versatile Reagent For The Aromatization Of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Under Non-Aqueous Condition And Microwave Irradiation. *Phosphorus Sulfur*. (2004) 179 (3): 463–468.

[142] A. Maquestiau, A. Mayence, J. Eynde. Ultrasound-promoted aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by clay-supported cupric nitrate. *Tetrahedron Lett*. (1991) 32 (31): 3839-3840.

[143] H. R. Memarian, M. Abdoli-Senejani, S. Tangestaninejad. Photosensitized oxidation of unsymmetrical 1,4-dihydropyridines. *J. Iran. Chem. Soc.* (2006) 3 (3): 285–292.

[144] M. Filipan-Litvic, M. Litvic, V. Vinkovic. An efficient, metal-free, room temperature aromatization of Hantzsch- 1,4-dihydropyridines with urea–hydrogen peroxide adduct, catalyzed by molecular iodine. *Tetrahedron* (2008) 64: 5649–5656.

[145] M. Anniyappan, D. Muralidharan, P. T. Perumal. A novel application of the oxidizing properties of urea nitrate and peroxydisulfate-cobalt(II): aromatization of NAD(P)H model Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron* (2002) 58: 5069-5073.

[146] T. Itoh, K. Nagata, Y. Matsuya, M. Miyazaki, A. Ohsawa. Reaction of Nitric Oxide with Amines. *J. Org. Chem.* (1997) 62: 3582-3585.

[147] G. Sabitha, G. S. K. Kumar Reddy, Ch. S. Reddy, N. Fatima, J. S. Yadav. $Zr(NO_3)_4$: A Versatile Oxidizing Agent for Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines. *Synthesis* (2003) 1267-1271.

[148] M. M. Heravi, F. Derikvand, H. A. Oskooie, R. H. Shoar. Silica Gel–Supported bis (Trimethylsilyl) Chromate: Oxidation of 1,4-Dihydropyridines to Pyridines. *Synth. Commun.* (2006) 36 (1): 77-82.

[149] K. J. Ko, J. Y. Kim. Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with Magtrieve. *Tetrahedron Lett.* (1999) 40: 3207-3208.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[150] J. J. Vanden Eynde, R. D'Ozario, Y. Van Haverbeke. Potassium permanganate, a versatile reagent for the aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron* (1994) 50: 2479-2484.

[151] H. R. Memarian, M. M. Sadeghi, A. R. Momeni. Aromatization Of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Using Barium Manganate. *Synth. Commun.* (2001) 31 (15): 2241-2244.

[152] M. C. Bagley, M. C. Lubinu. Microwave-Assisted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines using Manganese Dioxide. *Synthesis* (2006) 8: 1283-1288.

[153] R. S. Varma, D. Kumar. Manganese triacetate mediated oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines to pyridines. *Tetrahedron Lett.* (1999) 40: 21-24.

[154] J. Lu, Y. Bai, Z. Wang, B. Yang, W. Li. Ferric Chloride Hexahydrate: A Convenient Reagent For The Oxidation Of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines. *Synth. Commun.* (2001) 31 (17): 2625-2630.

[155] M. F. Powell, J. C. Wu, T. C. Bruice. Ferricyanide oxidation of dihydropyridines and analogs. *J. Am. Chem. Soc.* (1984) 106: 3850-3856.

[156] M. Litvic, I. Capanec, M. Filipan, K. Kos, A. Bartolincic, V. Druškovic, M. Tibi, V. Vinkovic. Mild, Selective and High-Yield Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines with Lead(IV) Acetate. *Heterocycles* (2005) 65 (1): 23-35.

[157] M. Filipan-Litvic, M. Litvic, I. Capanec, V. Vinkovic. Antimony(V) chloride-promoted room temperature aromatization of 1,4-dihydropyridines in non-acidic solvent. *Arkivoc* (2008) xi: 96-103.

[158] X.-hua Cai, H.-jun. Yang, G.-lin. Zhang. Aromatization of 1,4-dihydropyridines with selenium dioxide. *Can. J. Chem.* (2005) 83 (3) 273-275.

[159] J. S. Yadav, B. S. Reddy, G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy. Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines with I₂-MeOH. *Synthesis* (2000) 11: 1532-1534.

[160] B. Zeynizadeh, K. A. Dilmaghani, M. Mirzaei. Mild and Convenient Method for Aromatization of Hantzsch Esters of 1,4-Dihydropyridines with Ag₂O. *Acta Chim. Slov.* (2007) 54: 366-369.

[161] R. S. Varma, D. Kumar. Solid state oxidation of 1,4-dihydropyridines to pyridines using phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) or elemental sulfur. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* (1999) 1 (12):1755-1758.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

[162] C. Lopez-Alarcon, L. J. Nunez-Vergara, J. C. Sturm, J. A. Squella. Voltammetric oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines in protic and aprotic media: relevance of the substitution on N position. *Electrochim. Acta* (2003) 48: 2505-2516.

[163] J. Arguello, L. J. Nunez-Vergara, J. C. Sturm, J. A. Squella. Voltammetric oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines in protic media: substituent effect on positions 3,4,5 of the heterocyclic ring. *Electrochim. Acta* (2004) 49: 4849-4856.

Capítulo III:
Experimental.

ÍNDICE

III.1- GENERAL	54
III.1.1- SUSTANCIAS EMPLEADAS	55
III.1.1.1- Reactivos Inorgánicos	55
III.1.1.2- Reactivos Orgánicos	55
III.1.1.2.1- Aldehídos	56
III.1.1.2.2- Aminas	56
III.1.1.2.3- β -cetoésteres	57
III.1.1.2.4- Otros	57
III.1.1.3- Solventes	57
III.1.2- EQUIPAMIENTO EMPLEADO	59
III.1.2.1- Caracterización de materiales catalíticos	59
III.1.2.2- Caracterización de compuestos orgánicos	59
III.2- CATALIZADORES	60
III.2.1- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES	60
III.2.1.1- Preparación de $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$	61
III.2.1.2- Preparación de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$	61
III.2.1.3- Preparación de $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$	61
III.2.1.4- Preparación de $1-H_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 25H_2O$	62
III.2.1.5- Preparación de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ soportado sobre sílice	62
III.2.2- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES	63
III.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS	65

III.3.1- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS SIMÉTRICAS	65
III.3.1.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método A	66
III.3.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	66
III.3.1.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas	67
III.3.1.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método B	73
III.3.1.2.1- Método B, variante B1	74
III.3.1.2.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	74
III.3.1.2.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas	75
III.3.1.2.2- Método B, variante B2	84
III.3.1.2.3- Método B, variante B3	84
III.3.1.2.4- Método B, variante B4	85
III.3.1.2.5- Método B, variante B5	86
III.3.1.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método C	87
III.3.1.3.1- Preparación del 2-acetil-3-(4-oxo-1 <i>H</i> -benzopirán-3-il) acrilato de metilo	87
III.3.1.3.2- Preparación de 3-aminocrotonatos	88
III.3.1.3.3- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas	90
III.3.2- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS ASIMÉTRICAS	93
III.3.2.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método A	93
III.3.2.1.1- Preparación de 3-aminocrotonatos	94
III.3.2.1.1.1- Preparación de 3-aminocrotonatos por el método A'	94
III.3.2.1.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	94
III.3.2.1.1.1.2- Síntesis de 3-aminocrotonatos	96
III.3.2.1.1.2- Preparación de 3-aminocrotonatos por el método B'	100

CAPÍTULO III.EXPERIMENTAL.

III.3.2.1.1.2.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	100
III.3.2.1.1.2.2- Síntesis de 3-aminocrotonatos	101
III.3.2.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas	108
III.3.2.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método B	109
III.3.2.2.1- Preparación de 2-arilmetilenacetoacetatos	110
III.3.2.2.1.1- Preparación de 2-arilmetilenacetoacetatos por el método A'	111
III.3.2.2.1.2- Preparación de 2-arilmetilenacetoacetatos por el método B''	111
III.3.2.2.1.3-Preparación de 2-arilmetilenacetoacetatos por el método C''	112
III.3.2.2.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas	114
III.3.2.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método C	115
III.3.3- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN MULTICOMPONENTE O EN ETAPAS	118
III.3.3.1- Preparación de piridinas por el método A	118
III.3.3.1.1- Método A, variante A1	118
III.3.3.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	118
III.3.3.1.1.2- Síntesis de piridinas	120
III.3.3.1.2- Método A, variante A2	125
III.3.3.2- Preparación de un derivado de piridina por el método B	125
III.3.3.2.1- Método B, variante B1	125
III.3.3.2.2- Método B, variante B2	127
III.3.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN	129
III.3.4.1- Preparación de piridinas por el método A	129
III.3.4.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	130
III.3.4.1.2- Síntesis de un derivado de piridina	133

CAPÍTULO III.EXPERIMENTAL.

III.3.4.2- Preparación de piridinas por el método B	134
III.3.4.2.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	134
III.3.4.2.2- Síntesis de un derivado de piridina	136
III.3.4.2.3- Estudio de la reacción de oxidación de una 1,4-dihidropiridina	136
III.3.4.3- Preparación de piridinas por el método C	137
III.3.4.3.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	137
III.3.4.3.2- Síntesis de un derivado de piridina	139
III.4- REFERENCIAS	140

III.1- GENERAL.

Para la realización de la presente tesis doctoral se emplearon los reactivos y el equipamiento que se detallan en la presente sección.

Todos los reactivos y solventes utilizados en la preparación de los productos son de origen comercial. Los materiales de partida empleados en cada reacción son de origen comercial, o se prepararon de acuerdo a procedimientos descritos en la literatura, o bien se prepararon de acuerdo a procedimientos novedosos desarrollados por el grupo de trabajo (cada caso es oportunamente indicado). Los agentes desecantes empleados fueron previamente activados por calentamiento a presión reducida.

Las reacciones fueron llevadas a cabo en baños calefaccionados de silicona o vaselina con control de temperatura y agitación magnética, y se llevaron a cabo hasta que los reactivos se consumieron, o hasta que no se observaron cambios significativos en la composición de la mezcla de reacción. El control del grado de avance de cada reacción se efectuó por cromatografía en capa delgada (CCD), empleando cromatofolios de silicagel-60 HF 254 Merck. El revelado de los correspondientes cromatogramas se realizó por visualización a la luz UV (longitud de onda de 254 nm).

La evaporación de solvente para concentrar extractos o mezclas de reacción se realizó en un evaporador rotatorio a presión reducida, alcanzada mediante bomba de vacío. El secado de los productos de reacción, crudos o puros, se efectuó en estufa a vacío a temperatura controlada.

Cuando se aislaron productos por cromatografía en columna, las mismas se prepararon compactando una suspensión del adsorbente (silicagel 60, de 230-400 mesh) en un solvente apropiado. El producto se aplicó en todos los casos en forma de cabeza de columna, adsorbido sobre la misma fase estacionaria, tomada a razón de tres a cinco veces el peso de material a separar. Para la elución se usaron solventes o mezclas de solventes, aplicados según su polaridad creciente. Las fracciones fueron reunidas teniendo en cuenta los análisis efectuados por CCD.

La homogeneidad cromatográfica de cada producto purificado se controló por CCD.

Cada muestra que se preparó para realizar espectros de RMN (de 10 a 50 mg) fue disuelta en 0,4-0,6 ml del solvente deuterado elegido. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS), mientras que las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz.

III.1.1- SUSTANCIAS EMPLEADAS.

Las sustancias empleadas en la tesis doctoral se han clasificado en tres grupos principales:

- ✓ Reactivos Inorgánicos;
- ✓ Reactivos Orgánicos;
- ✓ Solventes.

III.1.1.1- Reactivos Inorgánicos.

- Acetato de amonio, Anedra R A.
- Bromo, Merck p a.
- H₂O₂, Anal Quim (200 vol.).
- H₃PO₄, Merck, 85%.
- HCl 37%, Anedra.
- KCl, Anedra R A.
- KHCO₃, Anedra RA (ACS).
- Na₂WO₄·2H₂O, Aldrich 99%.
- NaVO₃, Aldrich 99%.
- Sulfato de Sodio anhidro, Anedra 99%.

III.1.1.2- Reactivos Orgánicos.

Los reactivos orgánicos se han clasificado, a su vez, en cuatro grupos: Aldehídos, Aminas, β-cetoésteres y otros.

III.1.1.2.1- Aldehídos.

- 2,3-Diclorobenzaldehído, Aldrich 99%.
- 2-Clorobenzaldehído, Aldrich 99%.
- 3-Formil-6-metilcromona, Aldrich 97%.
- 3-Formilcromona, Aldrich 97%.
- 3-Nitrobenzaldehído, Aldrich 99%.
- 4-Clorobenzaldehído, Aldrich 97%.
- 4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído, Aldrich 99%.
- 4-Metilbenzaldehído, Aldrich 97%.
- 4-Metoxibenzaldehído, Aldrich 98%.
- 6-Cloro-3-formilcromona, Aldrich 97%.
- 6-Fluorocromona-3-carboxaldehído, Aldrich 97%.
- Benzaldehído, Aldrich 99%.

III.1.1.2.2- Aminas.

- 2,6-Dimetilanilina, Aldrich 99%.
- 2-Aminopirimidina, Aldrich 97%.
- 2-Naftilamina, Fluka.
- Anilina, Aldrich 99%.
- 3-Aminofenol, Aldrich 98%.
- 3-Nitroanilina, Aldrich 98%.
- 4-Cloroanilina, Aldrich 98%.
- Piperidina, Aldrich 99%.

- Piridina, Fluka.
- 4-Toluidina, Aldrich 99,7%.

III.1.1.2.3- β -cetoésteres.

- Acetoacetato de etilo, Aldrich 99%.
- Acetoacetato de metilo, Aldrich 99%.
- Benzoilacetato de etilo, Aldrich 97%.

III.1.1.2.4- Otros.

- Ácido acético glacial, Aldrich 99%.
- Anhídrido acético, Anedra R A.
- *t*-BuOOH 5,0-6,0 M en decano, Aldrich.

III.1.1.3- Solventes.

- Acetato de etilo, Dorwil 99,5%.
- Acetona, Merck.
- Acetonitrilo, Carlo Erba grado HPLC.
- Diclorometano, Anedra R A (ACS).
- Etanol absoluto, Carlo Erba 99,9 % P/V.
- Etanol, Soria 96% P/V.
- Éter de petróleo, fracción 60-80°C, Dorwil/Anedra.
- Éter etílico, Dorwil p a (ACS).
- Metanol, Dorwil/ Anedra.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

- Tolueno, Carlo Erba R P E.

III.1.2- EQUIPAMIENTO EMPLEADO.

El equipamiento empleado se ha clasificado de acuerdo al tipo de sustancia que se ha analizado con él. Así, se distinguen aquellos equipos empleados para en el análisis de compuestos inorgánicos de aquellos empleados para la caracterización de compuestos orgánicos.

III.1.2.1- Caracterización de materiales catalíticos.

- Analizador acelerado de área superficial y porosidad: Equipo Micromeritics 2100E, CINDECA.
- Equipo de análisis termogravimétrico (TGA) Shimadzu TGA-50H, CINDECA.
- Equipo de difracción de rayos X (DRX) Phillips modelo PW-1732 con registrador gráfico de barrido incorporado, CINDECA.
- Espectro infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR) Bruker IFS 66, CINDECA.
- Espectrómetro de resonancia magnética nuclear (RMN) Bruker Avance II-300, Facultad de Matemática, Astronomía y Física, UNC.
- Microscopio electrónico de barrido (SEM) Philips SEM 505, CINDECA.
- Titulador potenciométrico Metrohm 794 Basic Titrino con un electrodo de doble junta, CINDECA.

III.1.2.2- Análisis de compuestos orgánicos.

- Cromatógrafo gaseoso (CG) Shimadzu GC-2014, CINDECA.
- Espectrómetros de resonancia magnética nuclear (RMN) Bruker Avance II-500 (UMYMFOR, UBA), Bruker AC 400 (Instituto de Química Orgánica, Universidad de Hannover, Alemania) y Bruker AC 200 (LADECOR, UNLP).
- Equipo para la determinación de punto de fusión Bioamerican Bs 448, CINDECA.

III.2- CATALIZADORES.

Se prepararon 4 heteropolicompuestos tipo Wells-Dawson, dos sales potásicas y dos ácidos:

- ✓ $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$
- ✓ $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$
- ✓ $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$
- ✓ $1-H_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 25H_2O$

Además, se contó con otros cuatro catalizadores donde uno de los heteropoliácidos ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, WD) se soportó con distintas cargas sobre Sílice:

- ✓ $0.1WDSiO_2$
- ✓ $0.2WDSiO_2$
- ✓ $0.4WDSiO_2$
- ✓ $0.6WDSiO_2$

Donde los prefijos 0.1, 0.2, 0.4 y 0.6 indican la cantidad de WD por cada gramo de SiO_2 . Los materiales soportados fueron preparados previamente por el grupo de trabajo, y empleados en la preparación de flavonas [1] y N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas [2].

Todos los materiales obtenidos fueron caracterizados.

III.2.1- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES.

A continuación se describe la preparación de cada uno de los materiales catalíticos con los que se trabajó en la presente tesis doctoral.

III.2.1.1- Preparación de $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$.

Se preparó la sal potásica (WDK) siguiendo el procedimiento descrito en la literatura [3]. En un erlenmeyer de 1000 mL se disolvieron 40 g (0,12 moles) de $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ en 140 mL de H_2O destilada, calentando luego a reflujo el sistema. Lentamente se agregaron 33 mL de H_3PO_4 85% (0,48 moles), obteniéndose una solución de color verde claro que se calentó a reflujo por un espacio de 8 h. Transcurrido este tiempo se agregaron 2 gotas de agua de Br_2 . El producto crudo se precipitó por medio del agregado de 40 g de KCl (0,53 moles), y se recristalizó empleando 75 mL de H_2O destilada a la temperatura de ebullición. Luego se enfrió la mezcla a 5-6°C durante toda la noche en heladera. El producto recristalizado se separó de las aguas madres por filtración, y fue lavado con 15 mL de H_2O destilada, 15 mL de etanol 96%, y 15 mL de éter etílico. El sólido se secó a 25°C en estufa de vacío.

III.2.1.2- Preparación de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$.

El ácido de Wells Dawson (WD) se preparó mediante la técnica descrita en la literatura [3], partiendo de la sal obtenida anteriormente, $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$. Se disolvieron 10 g de esta sal en 20 mL de H_2O destilada, y se trató la solución resultante con éter etílico (20 mL) y HCl 37% (15 mL); éste último reactivo se agregó en pequeñas alícuotas mientras se mantenía una agitación vigorosa del sistema. De este modo se logró la formación de un compuesto de agregación entre el ácido de WD y el éter. Dicha fase se separó de la solución, y el éter fue posteriormente eliminado mediante una corriente de aire seco, bajo campana. La solución obtenida se colocó en desecador a presión reducida hasta lograr la cristalización. El sólido se secó a 25°C en estufa de vacío.

III.2.1.3- Preparación de $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$.

La sal potásica monosustituída por Vanadio (WDKV) se sintetizó a partir del sólido lacunar $\alpha_2-K_{10}P_2W_{17}O_{61} \cdot 15H_2O$ de acuerdo al procedimiento informado en la bibliografía [4].

(i) El heteropolianión lacunar, $\alpha_2-K_{10}P_2W_{17}O_{61} \cdot 15H_2O$, se sintetizó a partir de la mezcla de isómeros α/β $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10 H_2O$ siguiendo la técnica reportada en la literatura [4]: se disolvieron 17 g de la mezcla de isómeros α/β $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10 H_2O$ en 34 mL de H_2O destilada a 40 °C. Se agregó mediante agitación violenta 60 mL de una solución de $KHCO_3$

(1M). El precipitado blanco obtenido se filtró y se purificó mediante recristalización con 40 mL de H₂O destilada. Los cristales obtenidos se lavaron con etanol absoluto (2 x 10 mL), y luego se llevaron a secar a 25°C en estufa de vacío.

(ii) La sal potásica 1-K₇P₂VW₁₇O₆₂.18H₂O se preparó de acuerdo al siguiente procedimiento detallado, siguiendo la técnica reportada en la literatura [4]. Se agregaron 2 mL de una solución 0,5 M de NaVO₃ a 27,5 mL de una solución de HCl 0,5 M. A la solución anterior se agregaron 4,71 g de α₂-K₁₀P₂W₁₇O₆₁.15H₂O y, cuando se alcanzó disolución total, se agregaron 4,14 g de KCl. El precipitado obtenido se dejó evolucionar durante 2 horas, se filtró y luego se disolvió en el mínimo volumen posible de HCl 0,1M (10 mL). La solución se dejó toda la noche a 5-6°C en heladera, filtrándose luego. Se obtuvieron cristales color anaranjado intenso. El secado se realizó a 25°C en estufa de vacío.

III.2.1.4- Preparación de 1-H₇P₂VW₁₇O₆₂.25H₂O.

El ácido monosustituído por Vanadio (HWDV) se preparó partiendo de la sal obtenida anteriormente, 1-K₇P₂VW₁₇O₆₂.18H₂O empleando como base el método del eterato [3]. Se disolvieron 4,64 g de la sal anterior en 11 mL de H₂O destilada. La solución anterior se trató con éter etílico (8 mL) y HCl 37% (19,5 mL); éste último reactivo se agregó en pequeñas alícuotas mientras se mantenía una agitación vigorosa del sistema. De este modo se logró la formación de un compuesto de agregación entre el ácido HWDV y el éter. Dicha fase se separó de la solución, y el éter fue posteriormente eliminado mediante una corriente de aire seco, bajo campana. La solución obtenida se colocó en desecador bajo presión reducida hasta lograr la cristalización del sólido amarillo. Los cristales obtenidos se secaron a 25° en estufa de vacío.

III.2.1.5- Preparación de H₆P₂W₁₈O₆₂.24H₂O soportado sobre sílice.

El grupo de trabajo preparó previamente 4 catalizadores de H₆P₂W₁₈O₆₂.24H₂O soportados sobre Sílice, cada uno de ellos con las siguientes cargas: 0,1; 0,2; 0,4 y 0,6 g de WD por cada gramo de SiO₂ (0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂, respectivamente) [5]. Los catalizadores soportados se obtuvieron mediante impregnación a llenado de poros con una solución acuosa del respectivo catalizador en Sílice. Luego, las muestras se secaron a 25°C en estufa de vacío.

III.2.2- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES.

Los materiales preparados fueron caracterizados mediante diferentes técnicas, a saber:

- ✓ Resonancia magnética nuclear (RMN): los espectros de ^{31}P MAS-NMR se realizaron en un equipo Bruker Avance II-300, empleando H_3PO_4 85% como estándar interno, bajo las siguientes condiciones operacionales: ancho del pulso de $\pi/2$ ^{31}P : 5 μs , tiempo de repetición (^{31}P): 60s, velocidad de rotación: 7kHz para ^{31}P .

- ✓ Espectro infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR): las medidas se realizaron a temperatura ambiente en un equipo Bruker IFS 66, midiendo en el rango de 4000-400 cm^{-1} . Se prepararon pastillas de KBr con cada muestra sólida.

- ✓ Difracción de rayos X (DRX): las caracterizaciones se realizaron con un equipo Phillips modelo PW-1732 con registrador gráfico de barrido incorporado. Se usó radiación $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,5417 \text{ \AA}$), filtro de níquel, 20 mA y 40 kV en la fuente de alta tensión. Se registraron difractogramas para valores de 2θ entre 5° y 60° , con una velocidad de barrido de 2° por minuto.

- ✓ Titulación potenciométrica: por medio de esta técnica se determinó la acidez de las muestras en un equipo Metrohm 794 Basic Titrino con un electrodo de doble junta. Se titularon suspensiones de los sólidos en acetonitrilo (0,05 g del material en 45 mL de acetonitrilo) con una solución de *n*-Butilamina en acetonitrilo (0,025N) a 25°C .

- ✓ Microscopía electrónica de barrido (SEM): los estudios morfológicos se realizaron en un microscopio Philips SEM 505, usando un acelerador de voltaje de 25 eV. Los sólidos fueron metalizados previamente con Au.

- ✓ Análisis termogravimétrico (TGA): las medidas de las muestras sólidas se realizaron en un equipo Shimadzu TGA-50H, con flujo de aire.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

✓ Propiedades texturales: el área superficial específica, el volumen poral y el diámetro principal de poro de los sólidos soportados fueron determinados por adsorción/desorción de nitrógeno en un equipo Micromeritics ASAP 2020 a la temperatura del Nitrógeno líquido. Antes de ser analizada, cada muestra fue desgasificada previamente a 100°C durante 1 h.

III.3- HETEROCICLOS NITROGENADOS.

Mediante diversos procedimientos se prepararon dos familias de compuestos heterocíclicos nitrogenados: tres variantes estructurales de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) en dieciséis ejemplos con distintos sustituyentes, y dos variantes estructurales de piridinas en nueve ejemplos con distintos sustituyentes. Además, se prepararon doce ejemplos de 3-aminocrotonatos, el 2-(3-nitrobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo y el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo, compuestos empleados como materiales de partida.

Cada una de las metodologías de síntesis, así como la correspondiente caracterización de los productos de reacción, se encuentra en detalle en esta sección del capítulo experimental.

III.3.1- 1,4-DIHDROPIRIDINAS SIMÉTRICAS.

Se prepararon 1,4-DHPs simétricas mediante tres procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

✓ Método A: Preparación mediante reacción multicomponente a 80°C con derivados del benzaldehído en condiciones libres de solvente.

✓ Método B: Preparación mediante reacción multicomponente con derivados de 3-formilcromonas.

• Variante B1: A una temperatura de 80°C, con AcONH₄ y catalizador WD, en condiciones libres de solvente.

• Variante B2: A una temperatura de 80°C, con AcONH₄ y sin catalizador, en condiciones libres de solvente.

• Variante B3: A una temperatura de 0°C, con AcONH₄ y catalizador WD, en condiciones libres de solvente.

• Variante B4: A una temperatura de 80°C, con (NH₄)₂CO₃ y catalizador WD, en condiciones libres de solvente.

• Variante B5: A una temperatura de 60°C, con (NH₄)₂CO₃ y catalizador WD, en etanol.

✓ Método C: Preparación mediante reacción en etapas con derivados de 3-formilcromonas.

III.3.1.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método A.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método A para la preparación de 1,4-DHPs simétricas a partir de derivados del benzaldehído (Figura 1).

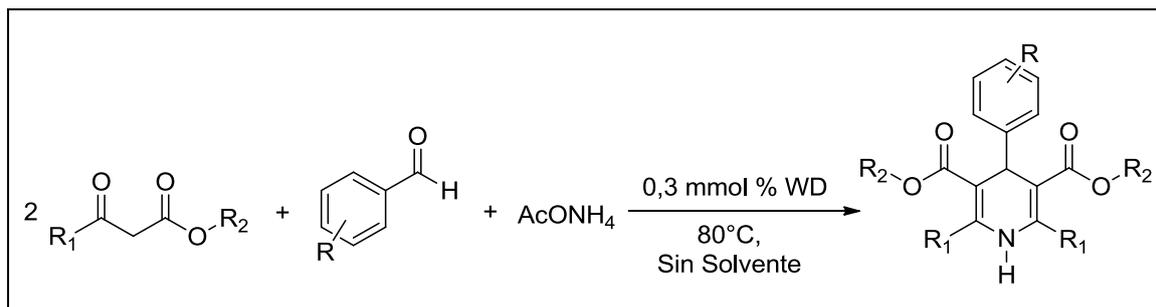


Figura 1. Reacción general esperada al aplicar el método A.

III.3.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

El procedimiento general empleado para la preparación de 1,4-DHPs simétricas mediante reacción multicomponente a 80°C con derivados del benzaldehído, empleando WD como catalizador ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2) en condiciones libres de solvente se basa en las pruebas de optimización de condiciones de reacción que el grupo de trabajo realizó con anterioridad al presente trabajo doctoral [6].

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, empleando el correspondiente aldehído (1 mmol), acetato de amonio (1 mmol), y compuesto β -dicarbónico (2 mmoles), con catalizador de WD en relación 0,3 mmol % (0,013 g). Cada mezcla se agitó a 80°C durante el tiempo necesario para completar la reacción (monitoreada por Cromatografía de capa delgada, CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3). Una vez que la reacción se completó, se adicionó tolueno caliente (2 x 2 mL) y se filtró el catalizador. Se reunieron los extractos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. Todos los productos sólidos fueron recristalizados e identificados por 1H -RMN y ^{13}C -RMN, determinándose también sus respectivos puntos de fusión.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente lavado con tolueno (2 x 2 mL), y filtrado, se secó a 25°C en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

III.3.1.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas.

Las siguientes experiencias se realizaron siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado anterior, y modificando los sustratos de partida.

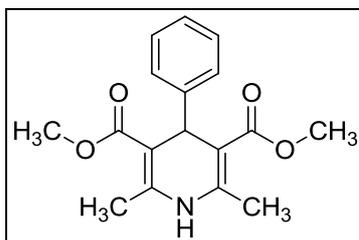
- Experiencia 1:

Nombre: 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: Benzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

El sólido se recristalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 95%.

Tiempo de reacción: 25 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 195-197°C, lit: 196-197°C [7].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,34 (s, 6H); 3,64 (s, 6H); 5,01 (s, 1H); 7,13-7,26 (m, 5H); 8,75 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 19,6; 39,3; 51,0; 103,9; 126,2; 127,6; 128,0; 144,2; 147,4; 168,0.

- Experiencia 2:

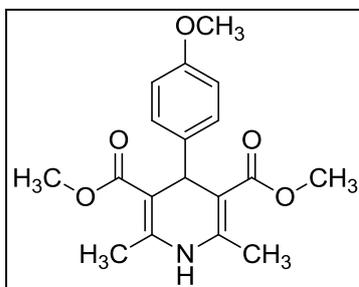
Nombre: 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Materiales de partida: 4-metoxibenzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

El sólido se recristalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 90%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 186-187°C, lit: 185-186°C [8].

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,35 (s, 6H); 3,66 (s, 6H); 3,76 (s, 3H); 4,95 (s, 1H); 6,75-6,77 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,20-7,18 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 8,58 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 19,6; 38,4; 51,0; 55,1; 104,2; 113,4; 128,6; 139,9; 143,9; 158,0; 168,1.

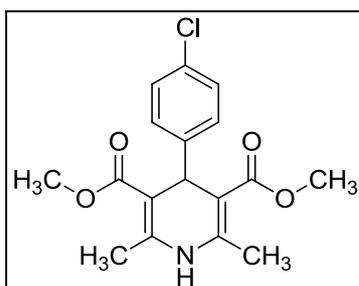
- Experiencia 3:

Nombre: 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 4-clorobenzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

El sólido se recristalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 93%.

Tiempo de reacción: 30 min.



CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Caracterización del producto:

p.f.: 197-198°C, lit.: 196-198°C [8].

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,26 (s, 6H); 3,54 (s, 6H); 4,87 (s, 1H); 7,12-7,16 (d, $J=8,3$ Hz, 2H); 7,25-7,29 (d, $J=8,3$ Hz, 2H); 8,96 (s, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 18,9; 38,9; 51,4; 101,8; 128,7; 129,6; 131,2; 146,7; 147,4; 167,9.

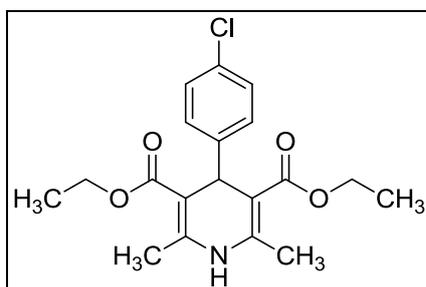
- Experiencia 4:

Nombre: 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 4-clorobenzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

El sólido se recristalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 98%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 145-147°C, lit.: 144-147°C [8].

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,13 (t, $J=7,0$ Hz, 6H); 2,26 (s, 6H); 3,90 (q, $J=7,0$ Hz, 4H); 4,84 (s, 1H); 7,13-7,18 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 7,25-7,29 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 8,87 (s, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,8; 18,9; 39,2; 59,8; 102,1; 128,5; 129,9; 131,1; 146,3; 147,8; 167,4.

- Experiencia 5:

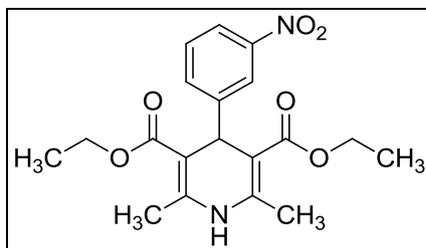
Nombre: 4-(3-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Materiales de partida: 3-nitrobenzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

El sólido se recristalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 90%.

Tiempo de reacción: 35 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 160-161°C, lit.: 165-167°C [8].

¹H-RMN (200MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 1,25-1,21 (t, J=7,2 Hz, 6H); 2,38 (s, 6H); 4,14-4,06 (q, J=7,2 Hz, 4H); 5,10 (s, 1H); 7,02-7,20 (m, 4H); 8,68 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 14,2; 19,6; 40,0; 60,0; 103,3; 121,3; 123,1; 128,6; 134,5; 144,8; 148,2; 149,9; 167,1.

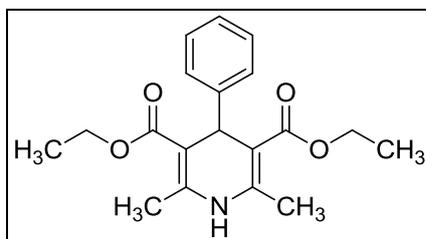
- Experiencia 6:

Nombre: 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: Benzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

El sólido se recristalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 96%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 157-158°C, lit.: 158-160°C [8].

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,13 (t, $J=7,0$ Hz, 6H); 2,26 (s, 6H); 3,98 (q, $J=7,0$ Hz, 4H); 4,86 (s, 1H); 7,12-7,21 (m, 5H); 8,81 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,8; 18,9; 39,5; 59,7; 102,5; 126,5; 128,0; 128,5; 146,0; 148,8; 167,6.

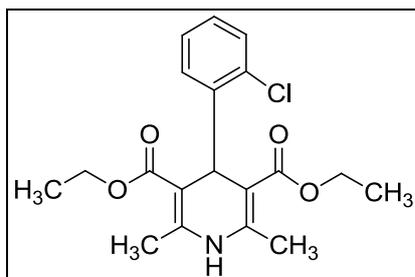
- Experiencia 7:

Nombre: 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 2-clorobenzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

El sólido se recristalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 94%.

Tiempo de reacción: 80 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 84-86°C, lit: 83-85 °C [9].

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,29 (t, $J=8,0$ Hz, 6H); 2,27 (s, 6H); 4,07 (m, 4H); 5,40 (s, 1H); 7,03 (dt, $J=1,6$ y 7,2 Hz, 1H); 7,12 (dt, $J=1,6$ y 7,2 Hz, 1H); 7,22 (dd, $J=1,6$ y 8,0 Hz, 1H); 7,37 (dd, $J=1,6$ y 8,0 Hz, 1H); 8,0 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,6; 14,8; 19,8; 21,7; 52,1; 60,1; 60,3; 104,1; 108,5; 127,6; 129,6; 129,7; 130,1; 132,7; 138,5; 148,9; 154,5; 166,7; 168,0.

- Experiencia 8:

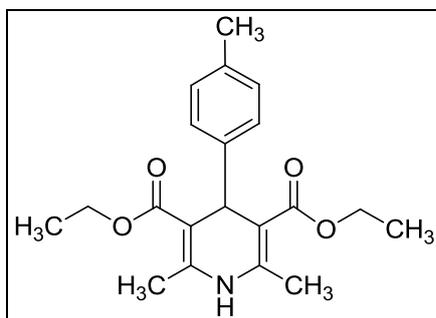
Nombre: 4-(4-metilfenil)-2,6-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 4-metilbenzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

El sólido se recrystalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 98%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 121-122°C, lit: 135-137 °C [8].

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,22 (t, $J=7,20$ Hz, 6H); 2,27 (s, 3H); 2,32 (s, 6H); 4,08 (q, $J=7,20$ Hz, 4H); 4,94 (s, 1H); 7,0 (d, $J=8,04$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J=8,04$ Hz, 2H); 8,60 (s, 1H).

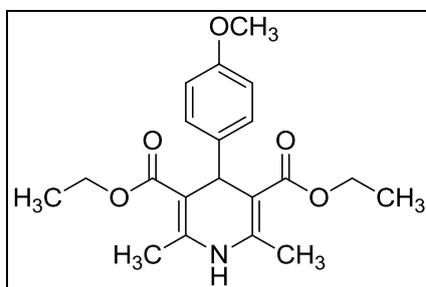
- Experiencia 9:

Nombre: 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 4-metoxibenzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

El sólido se recrystalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 88%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 156-158°C, lit: 155-157°C [8].

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,24 (t, $J=7,20$ Hz, 6H); 2,32 (s, 6H); 3,76 (s, 3H); 4,11 (m, 4H); 4,95 (s, 1H); 6,76 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7,99 (s, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,3; 19,5; 38,7; 55,2; 59,7; 104,1; 113,2; 128,9; 140,4; 143,8; 157,9; 167,8.

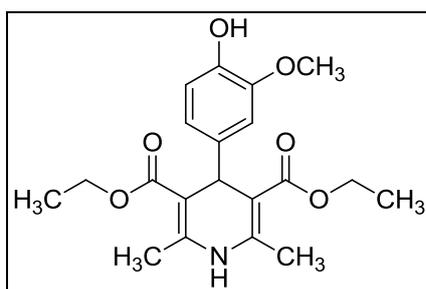
- Experiencia 10:

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

Materiales de partida: 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

El sólido se recristalizó desde etanol, obteniéndose un rendimiento de 83%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 145-148°C, lit: 159-161 °C [8].

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,26 (m, 6H); 2,33 (s, 6H); 3,84 (s, 3H); 4,12 (m, 4H); 4,95 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 6,76-6,90 (m, 3H); 7,73 (s, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,3; 19,6; 39,1; 55,7; 59,7; 104,1; 113,9; 114,1; 120,5; 135,4; 143,6; 145,8; 154,0; 167,8.

III.3.1.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método B.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B para la preparación de 1,4-DHPs simétricas a partir de derivados de 3-formilcromonas (Figura 2).

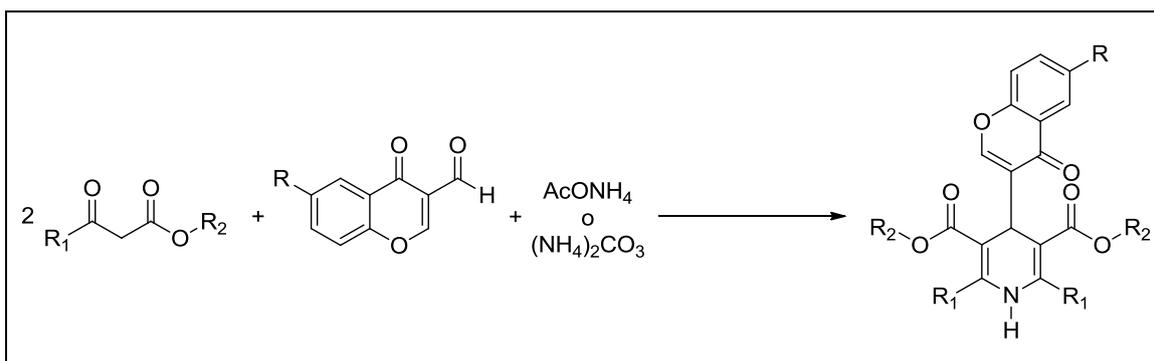


Figura 2. Reacción general esperada al aplicar el método B.

III.3.1.2.1- Método B, variante B1.

III.3.1.2.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

El procedimiento general empleado en la variante B1 para la preparación de 1,4-DHPs simétricas mediante reacción multicomponente a 80°C con derivados de 3-formilcromonas, empleando WD como catalizador ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2) en condiciones libres de solvente se detalla a continuación:

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, empleando el correspondiente derivado de 3-formilcromona como aldehído (1 mmol), acetato de amonio/anilina (1 mmol), y compuesto β -dicarbonílico (2 mmoles), con catalizador WD en relación 1 mmol % (0,04 g). Cada mezcla se agitó a 80°C durante el tiempo necesario para completar la reacción (monitoreada por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3). Una vez que la reacción se completó, se adicionó hexano caliente (2 x 2 mL), se filtró, y luego se agregó tolueno caliente (2 x 2 mL), filtrándose el catalizador. Se reunieron los extractos correspondientes, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. Todos los productos sólidos fueron recrystalizados. Los productos de reacción fueron identificados por 1H -RMN y ^{13}C -RMN. Se determinó también los respectivos puntos de fusión de las muestras.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente lavado con tolueno (2 x 2 mL), y filtrado, se secó a 25°C en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 3).

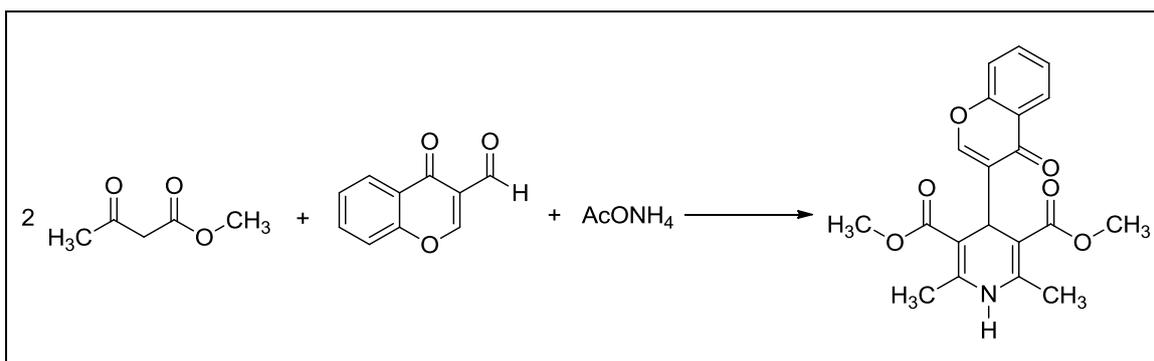


Figura 3. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B, variante B1.

- ✓ Determinación de la cantidad óptima del catalizador

Se llevó a cabo la reacción con WD como catalizador, utilizando diferentes proporciones de dicho material (0,1 mmol %; 0,3 mmol %; 0,5 mmol %; 1 mmol % y 5 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (80°C, sin solvente) hasta lograr 100% de conversión de reactivos, evaluando el tiempo requerido en cada caso. También se estudió el tiempo requerido para lograr 100% de conversión de intermediarios de reacción en productos.

- ✓ Determinación de la temperatura de reacción

Se practicó la reacción con 1 mmol % de WD en ausencia de solvente a diferentes temperaturas (25°C, 50°C, 80°C y 100°C) hasta lograr 100% de conversión de reactivos, evaluando el tiempo requerido en cada caso. También se estudió el tiempo necesario para conseguir 100% de conversión de intermediarios de reacción en productos.

III.3.1.2.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas.

Las siguientes experiencias se realizaron siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado anterior, y modificando los sustratos de partida.

- Experiencia 11:

Materiales de partida: 3-formilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Tiempo de reacción: 15 min.

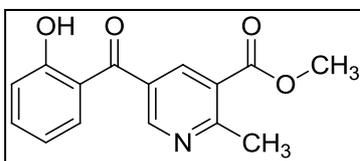
Se obtuvieron 2 productos de reacción, los cuales se aislaron, purificaron y caracterizaron. El producto A se aisló del sistema mediante extracción con hexano, mientras que el producto B se aisló en una segunda etapa de extracción con tolueno.

Producto A:

Selectividad: 65%.

Nombre: 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxicarbonilpiridina.

El sólido se recristalizó desde hexano.



Caracterización del producto:

p.f.: 78-81°C, lit: 79-81°C [10].

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,99 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 6,95 (dt, J=11 y 1 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=9 y 1 Hz, 1H); 7,51- 7,63 (m, 2H); 8,57 (d, J=2Hz, 1H); 8,93 (d, J= 2Hz, 1H); 11,79 (s, 1H).

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃), δ (ppm): 24,8; 52,7; 118,5; 118,8; 118,9; 119,3; 125,3; 131,2; 132,7; 137,2; 139,4; 151,1; 163,3; 165,8, 198,0.

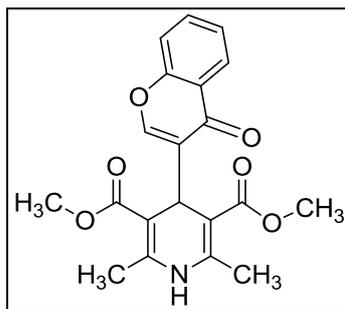
Producto B:

Selectividad: 30%.

Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopiran-3-il)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

El sólido se recristalizó desde etanol.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.



Caracterización del producto:

p.f.: 250-252°C, lit: 259-261°C [11].

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,20 (s, 6H); 3,55 (s, 6H); 4,85 (s, 1H); 7,44(t, J=8Hz, 1H); 7,57 (d, J= 8 Hz, 1H); 7,75 (t, J= 8Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,03 (d, J= 8 Hz, 1H); 8,97 (s, 1H).

^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3), δ (ppm): 18,5; 33,6; 51,1; 98,2; 118,7; 124,6; 125,5; 125,6; 126,5; 134,1; 147,2; 154,7; 155,8; 167,8; 176,8.

- Experiencia 12:

Materiales de partida: 3-formil-6-metilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 15 min.

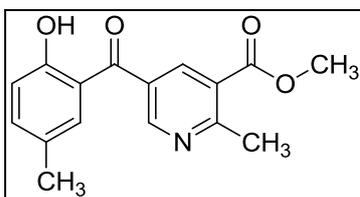
Se obtuvieron 2 productos de reacción, los cuales se aislaron, purificaron y caracterizaron bajo la misma metodología empleada en la experiencia 11.

Producto A:

Selectividad: 70%.

Nombre: 5-(2-hidroxi-5-metilbenzoi)-2-metil-3-metoxicarbonilpiridina.

El sólido se recristalizó desde hexano.



CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Caracterización del producto:

p.f.: 109-111°C, lit: dato no informado.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 7,03 (d, J=8Hz, 1H); 7,28-7,30 (m, 1H); 7,40 (dd, J=2 y 8Hz, 1H); 8,58 (d, J=2Hz, 1H); 8,93 (d, J=2Hz, 1H); 11,90 (s, 1H).

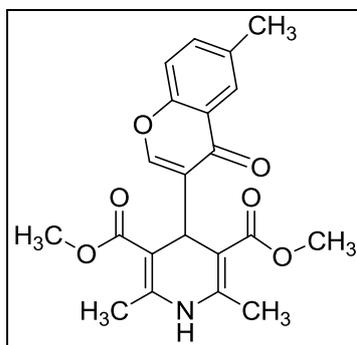
$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3), δ (ppm): 20,7; 24,8; 52,8; 118,5; 118,7; 125,4; 128,5; 131,4; 132,3; 138,4; 139,5; 150,8; 161,1; 163,0; 165,8; 198,0.

Producto B:

Selectividad: 25%.

Nombre: 4-(6-metil-4-oxo-1-benzopiran-3-il)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

El sólido se recristalizó desde etanol.



Caracterización del producto:

p.f.: 258-260°C, lit: 260°C [12].

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,20 (s, 6H); 2,39 (s, 3H); 3,55 (s, 6H); 4,85 (s, 1H); 7,46 (d, J= 8 Hz; 1H); 7,55 (dd, J= 2 y 8 Hz; 1H); 7,79 (d, J= 2 Hz, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,95 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3), δ (ppm): 18,6; 20,9; 33,4; 51,0; 98,5; 118,4; 124,2; 124,8; 126,6; 135,0; 135,1; 147,1; 154,1; 154,5; 167,9; 175,7.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

- Experiencia 13:

Materiales de partida: 6-cloro-3-formilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 15 min.

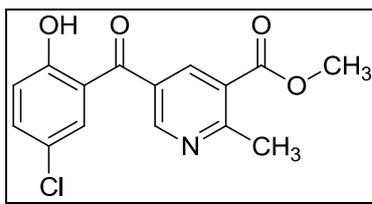
Se obtuvieron 2 productos de reacción, se aislaron, purificaron y caracterizaron bajo la misma metodología empleada en la experiencia 11.

Producto A:

Selectividad: 74%.

Nombre: 5-(5-cloro-2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxicarbonilpiridina.

El sólido se recristalizó desde hexano.



Caracterización del producto:

p.f.: 87-89°C, lit: dato no informado.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,01 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 7,10 (d, $J=9$ Hz, 1H); 7,48-7,56 (m, 2H); 8,58 (d, $J=2$ Hz, 1H); 8,93 (d, $J=2$ Hz, 1H); 11,85 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,8; 52,4; 119,4; 120,5; 124,1; 125,7; 130,8; 131,5; 137,1; 139,5; 150,7; 161,7; 163,6; 165,6; 196,3.

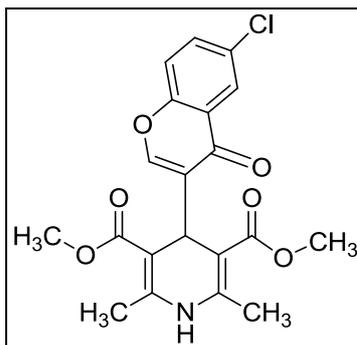
Producto B:

Selectividad: 24%.

Nombre: 4-(6-cloro-4-oxo-1-benzopiran-3-il)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

El sólido se recristalizó desde etanol.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.



Caracterización del producto:

p.f.: 253-255 °C, lit: 230°C [12].

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,21 (s, 6H); 3,58 (s, 6H); 4,82 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,30 (d, $J=9$ Hz, 1H); 7,47 (dd, $J=2$ y 9Hz, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,99 (d, $J=2$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,4; 19,7; 50,7; 98,5; 120,0; 124,9; 125,6; 126,3; 130,7; 133,3; 143,3; 154,8; 155,2; 168,2; 175,9.

- Experiencia 14:

Materiales de partida: 3-formilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

Tiempo de reacción: 15 min.

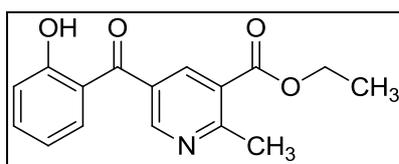
Se obtuvieron 2 productos de reacción, se aislaron, purificaron y caracterizaron bajo la misma metodología empleada en la experiencia 11.

Producto A:

Selectividad: 49%.

Nombre: 5-(2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-metilpiridina.

El sólido se recristalizó desde hexano.



Caracterización del producto:

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

p.f.: 66-68°C, lit: 66-67°C [10].

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,33 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H); 2,85 (s, 3H); 4,33 (q, $J=6\text{Hz}$, 2H); 6,84 (dt, $J=8$ y 1 Hz, 1H); 7,00 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7,40-7,53 (m, 2H); 8,43 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); 8,79 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); 11,71 (s, 1H).

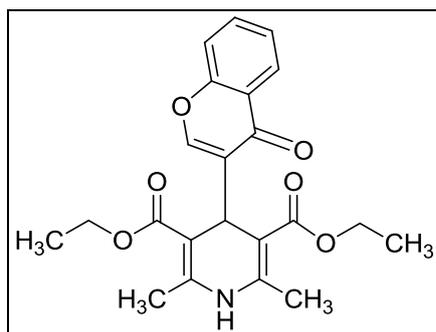
$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,5; 25,2; 62,0; 118,0; 119,1; 119,4; 125,8; 131,3; 133,1; 137,3; 139,2; 151,5; 163,3; 165,7; 165,8; 196,8.

Producto B:

Selectividad: 19%.

Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopirán-3-il)-3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

El sólido se recristalizó desde etanol.



Caracterización del producto:

p.f.: 248°C, lit: 248-250°C [11].

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,12 (t, $J=8\text{Hz}$, 6H); 2,20 (s, 6H); 3,99 (m, 4H); 4,82 (s, 1H); 7,44 (dt, $J=8$ y 1 Hz, 1H); 7,57 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7,74 (dt, $J=8$ y 1 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,03 (dd, $J=8$ y 1 Hz, 1H); 8,88 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,5; 18,9; 33,8; 59,3; 98,6; 115,3; 118,7; 124,5; 125,6; 127,3; 134,2; 147,1; 155,0; 155,9; 167,3; 175,7.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

- Experiencia 15:

Materiales de partida: 3-formil-6-metilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

Tiempo de reacción: 15 min.

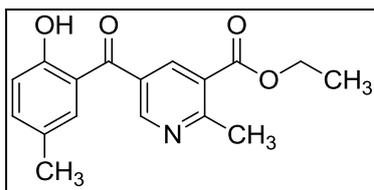
Se obtuvieron 2 productos de reacción, se aislaron, purificaron y caracterizaron bajo la misma metodología empleada en la experiencia 11.

Producto A:

Selectividad: 64%.

Nombre: 5-(2-hidroxi-5-metilbenzoi)-3-etoxicarbonil-2-metilpiridina.

El sólido se recristalizó desde hexano.



Caracterización del producto:

p.f.: 78-81°C, lit: 91°C [13].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,40 (t, J=7Hz, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,93 (s, 3H); 4,39 (q, J=7Hz, 2H); 6,99 (d, J=8Hz, 1H); 7,25-7,29 (m, 1H); 7,36 (dd, J= 2 y 8Hz, 1H); 8,50 (d, J= 2Hz, 1H); 8,87 (d, J= 2Hz, 1H); 11,61 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,5; 20,7; 25,1; 61,9; 115,5; 118,7; 125,9; 128,6; 131,3; 132,6; 138,5; 139,3; 151,4; 161,3; 163,3; 165,8; 199,2.

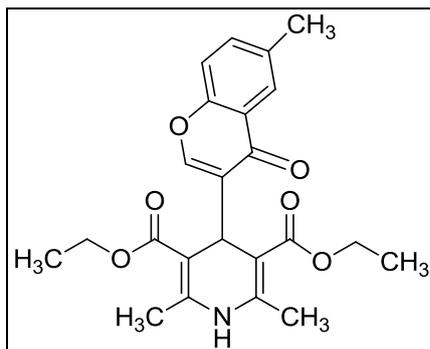
Producto B:

Selectividad: 16%.

Nombre: 4-(6-metil-4-oxo-1-benzopirán-3-il)-3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

El sólido se recristalizó desde etanol.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.



Caracterización del producto:

p.f.: 220-222°C. El compuesto no ha sido descrito previamente en la literatura.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,29 (t, 6H); 2,20 (s, 6H); 2,39 (s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,85 (s, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,61-7,68 (m, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,97 (s, 1H).

^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,8; 21,1; 25,0; 61,4; 117,0; 118,0; 124,9; 130,7; 131,1; 147,7; 148,3; 149,2; 152,9; 159,3; 166,3; 176,2.

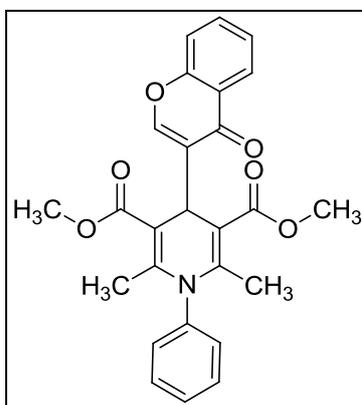
- Experiencia 16:

Materiales de partida: 3-formilcromona, anilina, acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 30 min.

Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopiran-3-il)-1-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Se obtuvo una mezcla de cuatro productos de reacción que no pudieron ser identificados.



III.3.1.2.2- Método B, variante B2.

El procedimiento general empleado para preparar 1,4-DHPs simétricas con derivados de 3-formilcromonas por medio del método B, variante B2, es esencialmente el descrito en la sección III.3.1.2.1. La única modificación realizada consistió en trabajar en ausencia de catalizador.

- Experiencia 17:

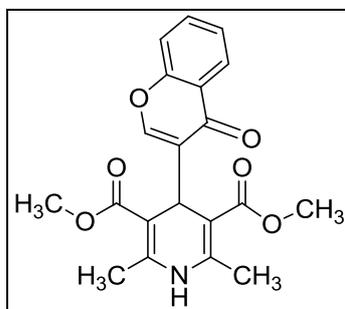
Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopiran-3-il)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 3-formilcromona, acetato de amonio, acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 75 minutos.

Selectividad: 3%.

Se obtuvo una mezcla de cuatro productos de reacción: dos de ellos coincidieron cromatográficamente con los productos A y B de la experiencia 11, mientras que los dos subproductos restantes no pudieron ser identificados.



III.3.1.2.3- Método B, variante B3.

El procedimiento general empleado para preparar 1,4-DHPs simétricas con derivados de 3-formilcromonas por medio del método B, variante B3, es esencialmente el descrito en la sección III.3.1.2.1. La única modificación realizada consistió en trabajar a una temperatura de 0°C.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

- Experiencia 18:

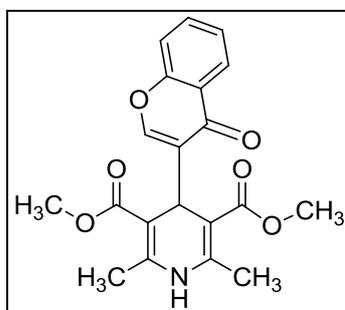
Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopiran-3-il)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 3-formilcromona, acetato de amonio, acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Selectividad: 5%.

Se obtuvo una mezcla de ocho productos de reacción: dos de ellos coincidieron cromatográficamente con los productos A y B de la experiencia 11, mientras que los seis subproductos restantes no pudieron ser identificados.



III.3.1.2.4- Método B, variante B4.

El procedimiento general empleado para preparar 1,4-DHPs simétricas con derivados de 3-formilcromonas por medio del método B, variante B4, es esencialmente el descrito en la sección III.3.1.2.1. La única modificación realizada consistió en utilizar $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, en lugar del AcONH_4 .

- Experiencia 19:

Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopiran-3-il)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

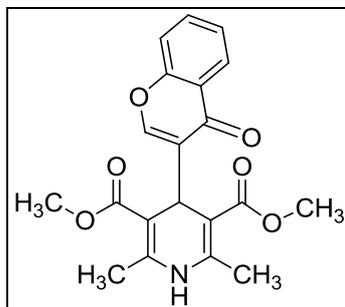
Materiales de partida: 3-formilcromona, carbonato de amonio, acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 240 minutos.

Selectividad: 5%.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Se obtuvo una mezcla de cuatro productos de reacción: dos de ellos coincidieron cromatográficamente con los productos A y B de la experiencia 11, mientras que los dos subproductos restantes no pudieron ser identificados.



III.3.1.2.5- Método B, variante B5.

El procedimiento general empleado para preparar 1,4-DHPs simétricas con derivados de 3-formilcromonas por medio del método B, variante B5, es esencialmente el descrito en la sección III.3.1.2.1. Las modificaciones realizadas incluyen: una temperatura de 60°C, utilizar $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, en lugar del AcONH_4 , y emplear etanol como solvente de reacción.

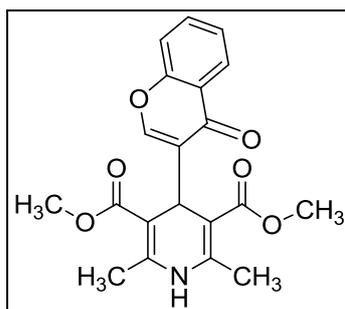
- Experiencia 20:

Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopirano-3-il)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 3-formilcromona, carbonato de amonio, acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 240 minutos.

Se obtuvieron dos productos de reacción que coincidían cromatográficamente con los productos A y B de la experiencia 11, con selectividades del 85% y 8%, respectivamente.



III.3.1.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método C.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método C para la preparación de 1,4-DHPs simétricas mediante reacción en etapas con derivados de 3-formilcromonas (Figura 4).

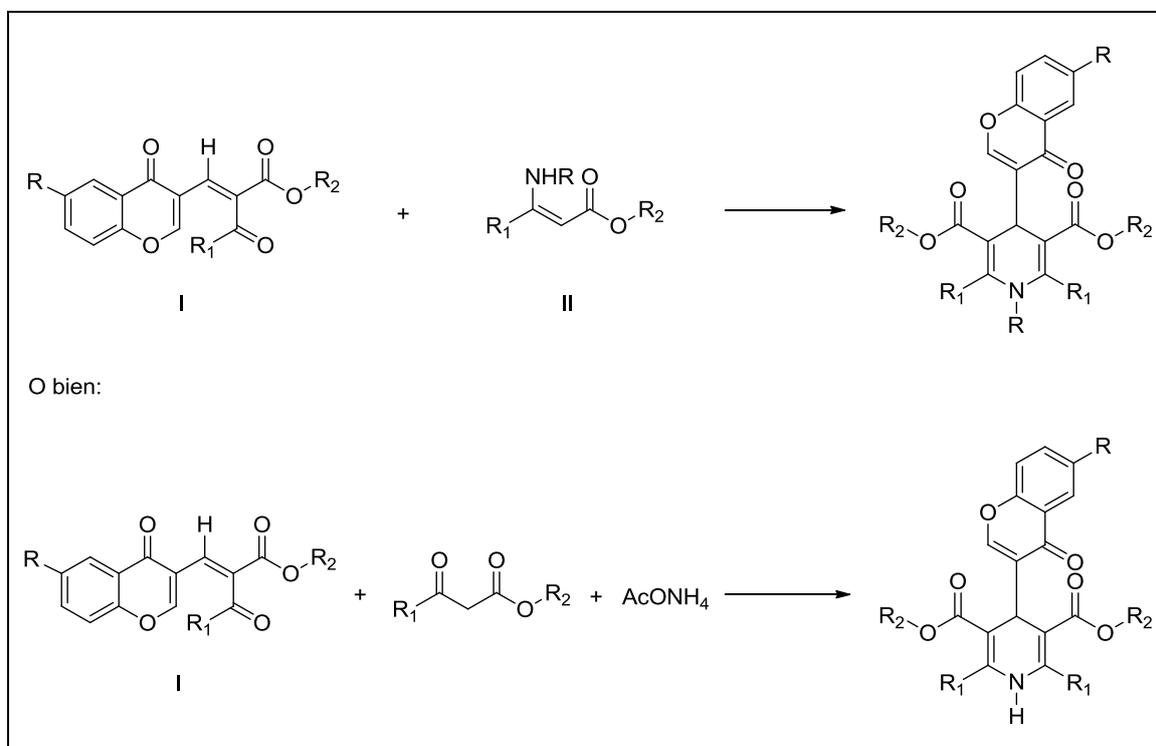


Figura 4. Reacciones esperadas al aplicar el método C.

El presente método requiere de la preparación previa de un derivado del 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopiran-3-il) acrilato de metilo (Compuesto I, Figura 4, con R=H, R₁-R₂= CH₃) y, en uno de los casos, requiere también de la previa preparación de un 3-aminocrotonato (Compuesto II, Figura 4, con R=H, R₁-R₂= CH₃). Cada procedimiento de preparación se detalla en esta sección del capítulo experimental.

III.3.1.3.1- Preparación del 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopiran-3-il) acrilato de metilo.

La preparación del 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopiran-3-il) acrilato de metilo se llevó a cabo de la siguiente manera:

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

La reacción tuvo lugar en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura siguiendo el método informado por Haas *et. al* [10]. Se colocaron 0,174 g de 3-formilcromona (1 mmol), 0,074 g del acetato de metilo (1 mmol), 0,082 g de acetato de sodio (1 mmol) y 0,5 mL de anhídrido acético en el interior del reactor, manteniendo el sistema a 100°C durante 2 h, con agitación continua. La solución se vertió sobre 3 mL de H₂O destilada fría, y se agitó durante otros 15 min. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con H₂O destilada (2 x 3 mL), se disolvió en 5 mL de CH₂Cl₂, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se filtró empleando una columna corta con sílica gel, empleando como eluyente CH₂Cl₂. Luego, el producto sólido fue recrystalizado desde una mezcla de CH₂Cl₂-éter de petróleo.

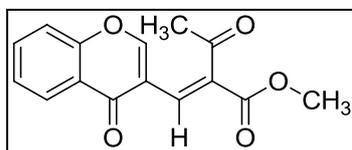
- Experiencia 21:

Nombre: 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopiran-3-il) acrilato de metilo.

Materiales de partida: 3-formilcromona, acetato de metilo, anhídrido acético.

Rendimiento: 60%.

Tiempo de reacción: 120 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 146-148°C, lit.:147-149°C [10].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,47 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 7,37-7,47 (m, 2H); 7,55 (s, 1H); 7,61-7,74 (m, 1H); 8,17-8,29 (m, 2H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 29,9; 52,4; 118,4; 119,2; 123,9; 126,1; 132,1; 134,5; 135,8; 155,9; 156,9; 157,7; 165,1; 175,1; 195,2.

III.3.1.3.2- Preparación de 3-aminocrotonatos.

La preparación de dos 3-aminocrotonatos se llevó a cabo de la siguiente manera:

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Cada reacción tuvo lugar en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, al cual se le adosó un condensador a reflujo, empleando acetato de amonio/anilina (5 mmol) y acetoacetato de metilo (1 mmol), con catalizador de WD ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2) en relación 1 mmol % (0,04 g). La mezcla se agitó a 80°C durante el tiempo necesario para completar la reacción (monitoreada por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3). Una vez que la reacción se completó, se extrajo el producto con tolueno caliente (2 x 2,5 mL) y se filtró el catalizador. Se reunieron los extractos correspondientes y luego se concentraron a presión reducida. Cada producto sólido fue recrystalizado.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente filtrado se secó a 25°C en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

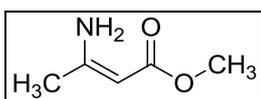
- Experiencia 22:

Nombre: 3-amino-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: acetato de amonio, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 51%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 81-83°C, lit: 84-85°C [14].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,85 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 4,50 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 22,43; 50,21; 83,7; 160,1; 170,6.

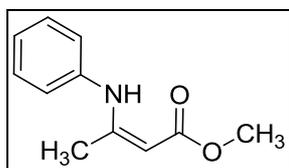
- Experiencia 23:

Nombre: 3-(N-fenilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: anilina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 98%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 39-41°C, lit: 42-45°C [15].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,99 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 4,70 (s, 1H); 7,04- 7,20 (m, 3H); 7,23- 7,39 (m, 2H);10,36 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,5; 50,6; 85,8; 124,7; 125,1; 129,3; 139,4; 159,2; 170,7.

III.3.1.3.3- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas.

El procedimiento general empleado se detalla a continuación:

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, al cual se le adosó un condensador a reflujo, empleando 1 mmol de 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo y 1 mmol del correspondiente 3-aminocrotonato (o, 1 mmol de acetoacetato de metilo y 1 mmol de acetato de amonio), y con catalizador de WD (H₆P₂W₁₈O₆₂·24H₂O, preparado en la sección III.2.1.2) en relación 1 mmol % (0,04 g). La mezcla se agitó a 80°C durante el tiempo necesario para completar la reacción (monitoreada por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3). Una vez que la reacción se completó, se extrajo con tolueno caliente (2 x 2 mL) y se filtró el catalizador. Se reunieron los extractos, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Cada producto sólido fue recrystalizado.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente filtrado se secó a 25°C en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

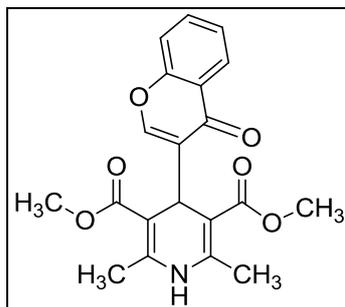
- Experiencia 24:

Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopiran-3-il)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo, 3-amino-2-butenato de metilo.

Rendimiento: 86%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos del producto B de la experiencia 11.

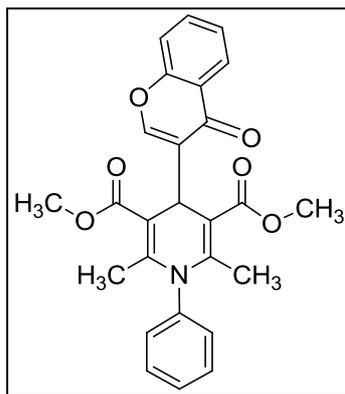
- Experiencia 25:

Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopiran-3-il)-1-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo, 3-(*N*-fenilamino)-2-butenato de metilo.

Tiempo de reacción: 270 min.

Se obtuvo una mezcla de cinco productos de reacción que no pudieron ser identificados.



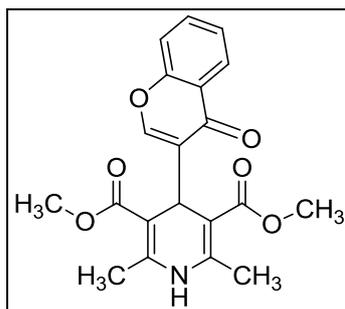
- Experiencia 26:

Nombre: 4-(4-oxo-1-benzopirán-3-il)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopirán-3-il) acrilato de metilo, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 15 min.

Se obtuvieron 2 productos de reacción, los cuales se aislaron, purificaron y caracterizaron. El p.f. y el análisis de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de cada producto indican que se trata de los productos A y B de la Experiencia 11, con selectividades 60 y 35 %, respectivamente.



III.3.2- 1,4-DIHIPIDINAS ASIMÉTRICAS.

Se prepararon 1,4-DHPs asimétricas mediante tres procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

- ✓ Método A: Preparación mediante reacción multicomponente a 80°C en condiciones libres de solvente.
- ✓ Método B: Preparación mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C en medio libre de solvente.
- ✓ Método C: Preparación mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C en etanol.

III.3.2.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método A.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método A para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas mediante reacción multicomponente a 80°C, empleando WD como catalizador ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2) en condiciones libres de solvente (Figura 5).

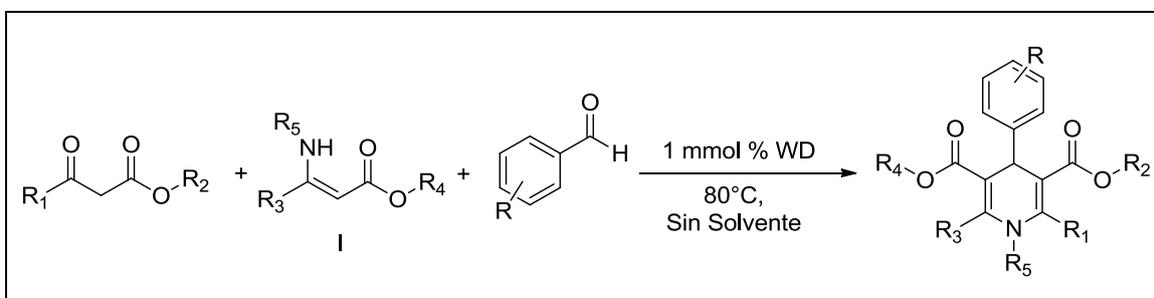


Figura 5. Reacción general esperada al aplicar el método A.

El presente método requiere de la preparación previa de un 3-aminocrotonato (Compuesto I, Figura 5). Cada procedimiento empleado se detalla en esta sección del capítulo experimental.

III.3.2.1.1- Preparación de 3-aminocrotonatos.

Se prepararon 3-aminocrotonatos mediante dos procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

- ✓ Método A': Preparación mediante reacción a 110°C con catalizador tipo Wells-Dawson soportado sobre sílice, en tolueno.
- ✓ Método B': Preparación mediante reacción a 80°C con catalizador tipo Wells-Dawson másico, en condiciones libres de solvente.

A continuación se presenta la reacción general esperada en la preparación de 3-aminocrotonatos (Figura 6).

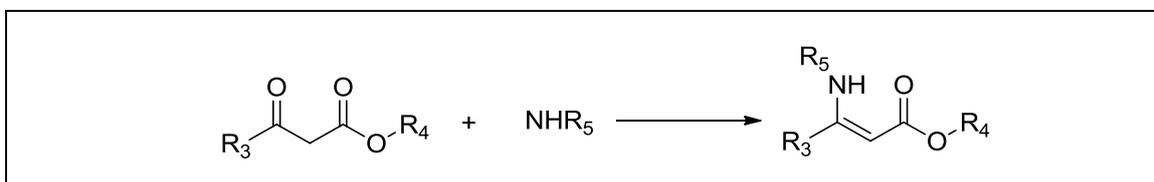


Figura 6. Reacción general esperada en la preparación de 3-aminocrotonatos.

III.3.2.1.1.1- Preparación de 3-aminocrotonatos por el método A'.

III.3.2.1.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

El procedimiento general empleado para la preparación de 3-aminocrotonatos mediante reacción a 110°C con catalizador tipo Wells-Dawson soportado sobre sílice, en tolueno, se detalla a continuación:

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, al cual se le adosó un condensador a reflujo, empleando el correspondiente compuesto β-dicarbonílico (1 mmol) y acetato de amonio/anilina (1 mmol). Una vez que se logró la total disolución de los reactivos, se agregó el catalizador 0.4WDSiO₂ (0,4 g de H₆P₂W₁₈O₆₂.24H₂O/g de SiO₂, preparado en sección III.2.1.5) en relación 1 mmol % (fase activa, 0,1 g) empleando 3 mL de tolueno como solvente. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante el tiempo necesario para completar la reacción (monitoreada por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3). Una vez que la reacción se completó, se filtró el catalizador, y el correspondiente filtrado se secó con sulfato de sodio anhidro, para luego finalmente ser concentrado a presión reducida. Todos los productos fueron purificados mediante cromatografía en columna con éter de petróleo como

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

solvente de elución. Los productos de reacción fueron identificados por ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Se determinaron también sus respectivos puntos de fusión.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente filtrado se secó a 25° en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 7).

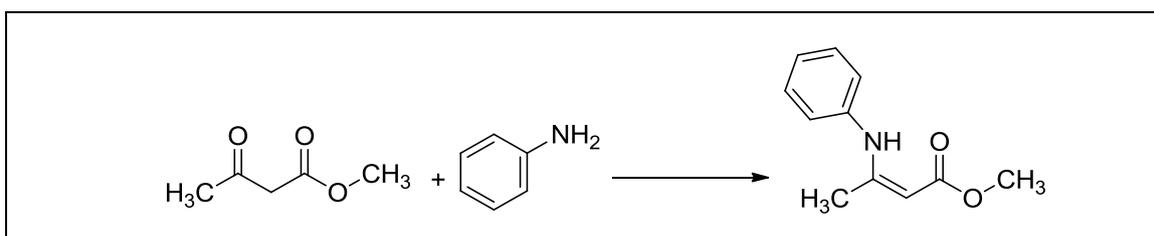


Figura 7. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A'.

✓ Determinación de la temperatura óptima de reacción

Se llevó a cabo la reacción con 1 mmol % de WD másico en 3 mL de tolueno a diferentes temperaturas (80°C , 90°C , 100°C y 110°C) durante 120 min.

✓ Determinación de la carga óptima del catalizador

Se llevó a cabo la reacción con 1 mmol % de WD soportado con distintas cargas (0.1, 0.2, 0.4, 0.6 g/g de WD sobre sílice; denominándose 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂, 0.6WDSiO₂ respectivamente) en 3 mL de tolueno a 110°C durante 120 min.

✓ Determinación de la cantidad óptima del catalizador

Se llevó a cabo la reacción con 0.4WDSiO₂ como catalizador, utilizando diferentes proporciones de dicho material (0,1 mmol %, 0,5 mmol %, 1 mmol % y 3 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (110°C , en tolueno) durante 120 min.

- ✓ Determinación de la relación molar óptima

Se llevó a cabo la reacción con distintas relaciones molares de sustratos empleando 1 mmol % de 0.4WDSiO₂, a una temperatura de 110°C en tolueno, durante 120 min.

- ✓ Reutilización del catalizador

Una vez separado el catalizador del medio de reacción, se lavó con tolueno (2 x 2 mL), se secó a presión reducida y se volvió a utilizar consecutivamente en dos ensayos bajo las condiciones óptimas de reacción.

III.3.2.1.1.1.2- Síntesis de 3-aminocrotonatos.

Las siguientes experiencias se realizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, y modificando los sustratos de partida.

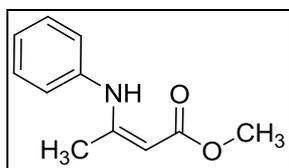
- Experiencia 27:

Nombre: 3-(N-fenilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: anilina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 79%.

Tiempo de reacción: 120 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos del producto de la experiencia 23.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

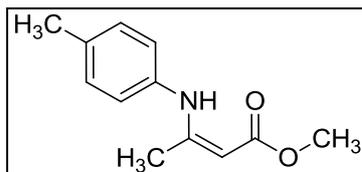
- Experiencia 28:

Nombre: 3-(4-metilfenilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: 4-metilanilina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 81%.

Tiempo de reacción: 120 min.



Caracterización del producto:

p.f.: se obtuvo un aceite amarillo, lit: 57-58°C [15].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,94 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 4,67 (s, 1H); 6,97 (d, 2H, J= 8Hz); 7,12 (d, 2H, J= 8Hz); 10,26 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,4; 21,1; 50,4; 85,1; 125,0; 129,8; 135,2; 136,9; 159,8; 179,9.

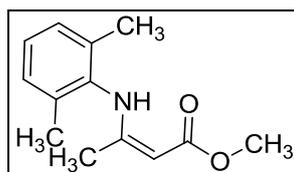
- Experiencia 29:

Nombre: 3-(2,6-dimetilfenilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: 2,6-dimetilanilina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 76%.

Tiempo de reacción: 240 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 48-50°C, lit: 48-49°C [16].

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,61 (s, 3H); 2,23 (s, 6H); 3,69 (s, 3H); 4,72 (s, 1H); 7,10 (s, 3H); 9,72 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 17,1; 18,1; 19,5; 50,3; 83,4; 118,1; 121,8; 127,4; 128,3; 136,7; 161,8; 171,4.

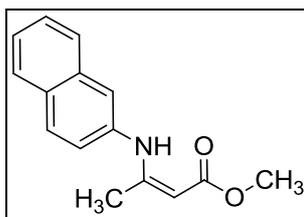
- Experiencia 30:

Nombre: 3-(2-naftilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: 2-naftilamina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 84%.

Tiempo de reacción: 120 min.



Caracterización del producto:

p.f.: se obtuvo un aceite rosado muy viscoso, lit: dato no informado.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,06 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,75 (s, 1H); 7,12-7,84 (m, 7H); 10,54 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 19,5; 50,3; 83,4; 118,5; 121,3; 124,2; 125,6; 126,9; 127,6; 127,9; 129,2; 133,9; 137,1; 161,8; 171,4.

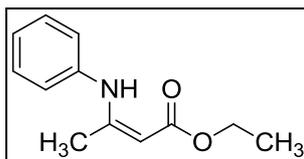
- Experiencia 31:

Nombre: 3-(N-fenilamino)-2-butenato de etilo.

Materiales de partida: anilina, acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 77%.

Tiempo de reacción: 120 min.



Caracterización del producto:

p.f.: se obtuvo un aceite amarillo viscoso, lit: aceite amarillo [15].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,16 (t, J= 7Hz, 3H); 1,86 (s, 3H); 4,00 (q, J= 7Hz, 2H); 4,58 (s, 1H); 6,91- 7,06 (m, 3H); 7,18 (t, J= 8Hz, 2H); 10,42 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,8; 20,5; 58,9; 86,5; 124,5; 125,1; 129,3; 139,5; 159,9; 170,6.

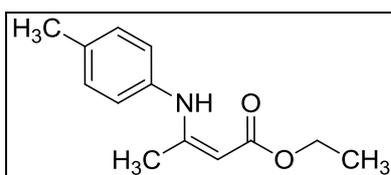
- Experiencia 32:

Nombre: 3-(4-metilfenilamino)-2-butenato de etilo.

Materiales de partida: 4-metil-anilina, acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 79%.

Tiempo de reacción: 120 min.



Caracterización del producto:

p.f.: se obtuvo un aceite amarillo viscoso, lit: aceite amarillo [15].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,16 (t, J= 7Hz, 3H); 1,86 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 4,02 (q, J= 7Hz, 2H); 4,63 (s, 1H); 6,91- 7,06 (m, 2H); 7,12-7,18 (m, 2H); 10,35 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,8; 20,5; 21,2; 58,9; 86,5; 124,5; 125,1; 129,3; 139,5; 159,9; 170,6.

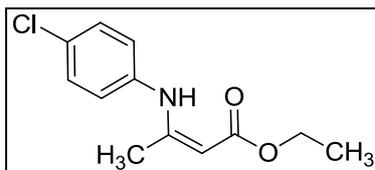
- Experiencia 33:

Nombre: 3-(4-clorofenilamino)-2-butenato de etilo.

Materiales de partida: 4-cloroanilina, acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 82%.

Tiempo de reacción: 180 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 53-55°C, lit: 54-55°C [15].

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,23 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); 1,86 (s, 3H); 3,99 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H); 4,63 (s, 1H); 6,91- 7,06 (m, 2H); 7,12-7,18 (m, 2H); 10,39 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,8; 20,5; 58,9; 86,5; 124,5; 125,1; 129,3; 139,5; 159,9; 170,6.

III.3.2.1.1.2- Preparación de 3-aminocrotonatos por el método B'.

III.3.2.1.1.2.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

El procedimiento general empleado para la preparación de 3-aminocrotonatos mediante el método B', es esencialmente el descrito en la sección III.3.2.1.1.1.1. Las modificaciones realizadas incluyen el empleo de una temperatura de 80°C y el uso de WD ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$, preparado en la sección III.2.1.2) másico como catalizador, en condiciones libres de solvente. El producto se extrajo con 2,5 mL de tolueno.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 8).

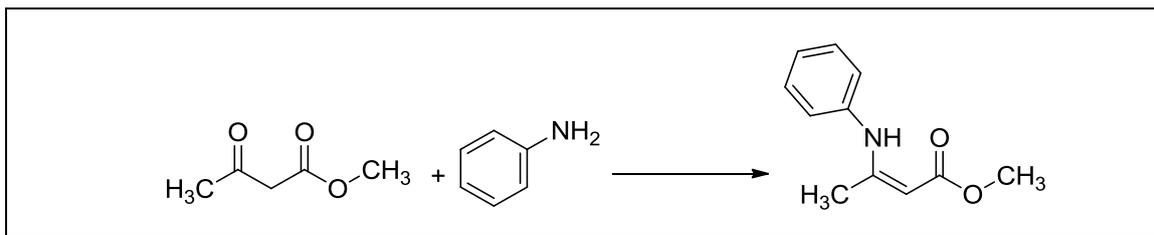


Figura 8. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B'.

- ✓ Determinación de la cantidad óptima del catalizador

Se llevó a cabo la reacción con WD másico como catalizador, utilizando diferentes proporciones del mismo (0,3 mmol %, 0,5 mmol %, 1 mmol % y 3 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (80°C, sin solvente) durante 15 minutos.

- ✓ Determinación de la temperatura óptima de reacción

Se practicó la reacción con 1 mmol % de WD másico en ausencia de solvente a diferentes temperaturas (25°C, 50°C, 80°C y 100°C) durante 15 minutos.

- ✓ Reutilización del catalizador

Una vez separado el catalizador del medio de reacción, se lavó con tolueno (2 x 2 mL), se secó al vacío y se volvió a utilizar consecutivamente en dos ensayos bajo las condiciones óptimas de reacción.

III.3.2.1.1.2.2- Síntesis de 3-aminocrotonatos.

Las siguientes experiencias se realizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, y modificando los sustratos de partida.

- Experiencia 34:

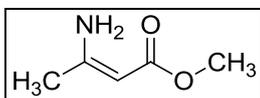
Nombre: 3-amino-2-butenoato de metilo.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Materiales de partida: acetato de amonio, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 90%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 22.

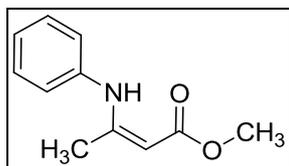
- Experiencia 35:

Nombre: 3-(N-fenilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: anilina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 98%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 23.

- Experiencia 36:

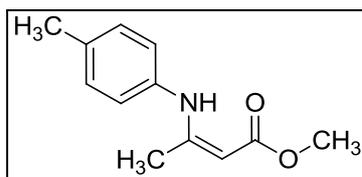
Nombre: 3-(4-metilfenilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: 4-metilanilina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 60%.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Tiempo de reacción: 210 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 28.

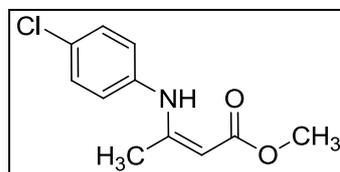
- Experiencia 37:

Nombre: 3-(4-clorofenilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: 4-cloroanilina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 70%.

Tiempo de reacción: 180 min.



Caracterización del producto:

p.f.: se obtuvo un aceite amarillo, lit: 60-61°C [15].

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,89 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 4,63 (s, 1H); 6,92 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7,19 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 10,25 (s, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 20,5; 50,6; 86,6; 116,4; 125,8; 129,4; 138,1; 158,8; 170,9.

- Experiencia 38:

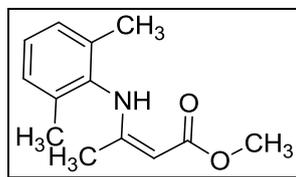
Nombre: 3-(2,6-dimetilfenilamino)-2-butenato de metilo.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Materiales de partida: 2,6-dimetilanilina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 93%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 29.

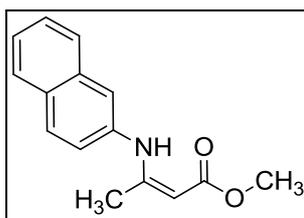
- Experiencia 39:

Nombre: 3-(2-naftilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: 2-naftilamina, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 95%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

El producto de reacción es un aceite muy viscoso, y sus espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN son coincidentes con los datos de la experiencia 30.

- Experiencia 40:

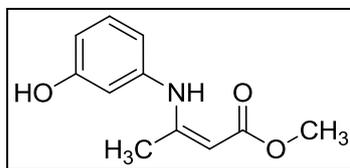
Nombre: 3-(3-hidroxifenilamino)-2-butenato de metilo.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Materiales de partida: 3-aminofenol, acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 72%.

Tiempo de reacción: 105 min.



Caracterización del producto:

p.f.: se obtuvo un aceite viscoso. El producto no ha sido previamente descrito en la literatura.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,98 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 4,69 (s, 1H); 6,22- 6,33 (dt, J= 1 y 6 Hz, 1H); 6,54- 6,70 (m, 2H); 7,12 (t, J= 6 Hz, 1H); 10,22 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,62; 50,9; 85,5; 111,71; 112,7; 116,5; 130,18; 140,31; 157,2; 160,2; 171,5.

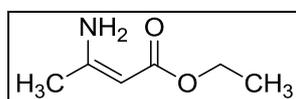
- Experiencia 41:

Nombre: 3-amino-2-butenato de etilo.

Materiales de partida: acetato de amonio, acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 72%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 30°C, lit: 33°C [17].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,29 (t, J= 7 Hz, 3H); 2,28 (s, 3H); 4,20 (q, J= 7Hz, 2H); 4,51 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,28; 22,52; 61,6; 84,22; 160,0; 170,4.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

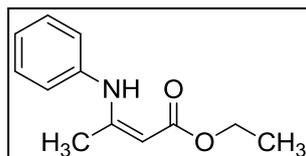
- Experiencia 42:

Nombre: 3-(N-fenilamino)-2-butenato de etilo.

Materiales de partida: anilina, acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 93%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

El producto de reacción es un aceite, y sus espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN son coincidentes con los datos de la experiencia 31.

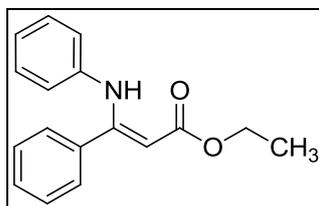
- Experiencia 43:

Nombre: 3-(N-fenilamino)-3-fenilpropenoato de etilo.

Materiales de partida: anilina, benzoilacetato de etilo.

Rendimiento: 82%.

Tiempo de reacción: 240 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 61-64°C, lit: 64-69°C [18].

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,31 (t, J= 7Hz, 3H); 4,19 (q, J= 7Hz, 2H); 5,00 (s, 1H); 6,64 (d, J= 8Hz, 2H); 6,90 (t, J= 8 Hz, 1H); 7,07 (t, J= 8Hz, 2H); 7,22- 7,38 (m, 5H); 10,31 (s, 1H).

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,78; 59,56; 91,41; 122,4; 123,18; 128,45; 128,66; 128,84; 129,67; 136,21; 140,61; 159,29; 170,35.

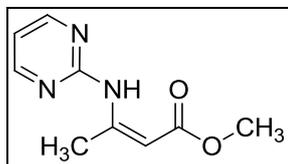
- Experiencia 44:

Nombre: 3-(pirimidin-2-il) amino-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: 2-aminopirimidina, acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 240 min.

Se aislaron los reactivos de partida, sin detectar formación de productos de reacción.



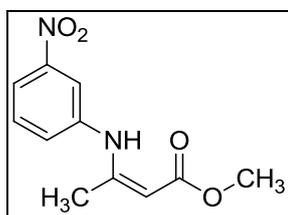
- Experiencia 45:

Nombre: 3-(3-nitrofenilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: 3-nitroanilina, acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 240 min.

Se aislaron los reactivos de partida, sin detectar formación de productos de reacción.



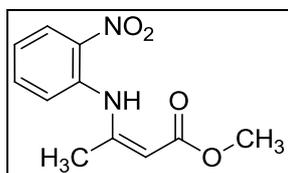
- Experiencia 46:

Nombre: 3-(2-nitrofenilamino)-2-butenato de metilo.

Materiales de partida: 2-nitrofenilamina, acetoacetato de metilo.

Tiempo de reacción: 240 min.

Se aislaron los reactivos de partida, sin detectar formación de productos de reacción.



III.3.2.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas.

El procedimiento general empleado se detalla a continuación:

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, en el cual se colocó el 3-aminocrotonato (1 mmol), el correspondiente aldehído (1 mmol) y acetoacetato de metilo (1 mmol), empleando 1 mmol % de WD ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2) a 80°C en condiciones libres de solvente. Cada mezcla se dejó reaccionar hasta desaparición de los reactivos de partida, siguiendo la reacción mediante CCD (utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3). Una vez que la reacción se completó, se adicionó tolueno caliente (2 x 2 mL) y se filtró el catalizador. Se reunieron los extractos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron hasta sequedad en estufa de vacío, a 25°C.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente filtrado se secó a 25°C en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

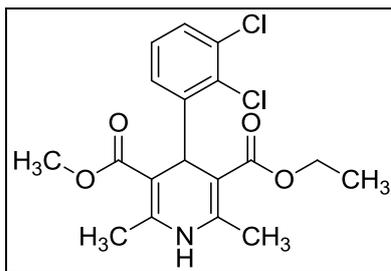
- Experiencia 47:

Nombre: 4-(2,3-diclorofenil)-3-etoxicarbonil-2,6-dimetil-5-metoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 2,3-diclorobenzaldehído, 3-amino-2-butenato de metilo, acetoacetato de etilo.

Tiempo de reacción: 120 min.

Se obtuvo una mezcla de cuatro productos de reacción que no pudieron ser identificados.



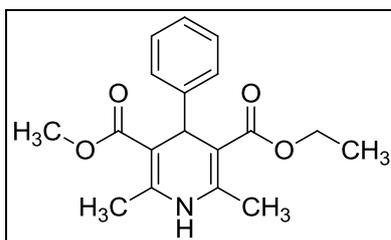
- Experiencia 48:

Nombre: 4-fenil-3-etoxicarbonil-2,6-dimetil-5-metoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: benzaldehído, 3-amino-2-butenato de metilo, acetoacetato de etilo.

Tiempo de reacción: 120 min.

Se obtuvo una mezcla de cinco productos de reacción que no pudieron ser identificados.



III.3.2.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método B.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C empleando WD como catalizador ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2) en medio libre de solvente (Figura 9).

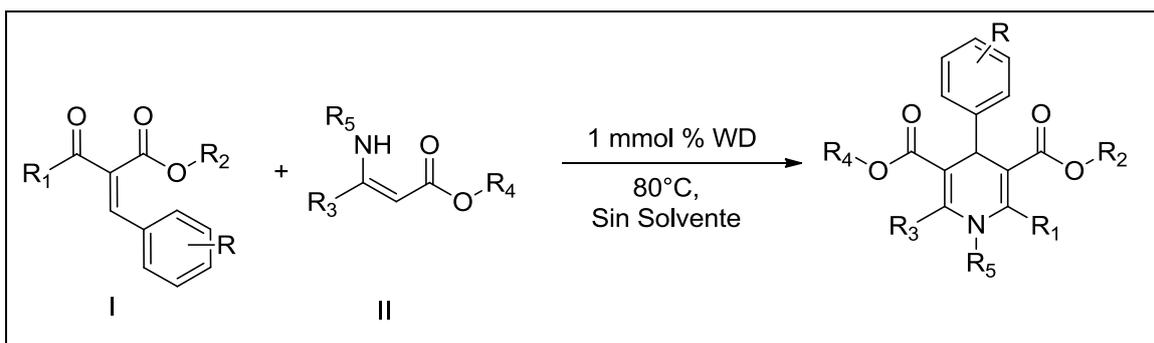


Figura 9. Reacción general esperada al aplicar el método B.

El presente método requiere de la preparación previa de un 2-arilmetilenoacetato (Compuesto I, Figura 9) y de un 3-aminocrotonato (Compuesto II, Figura 9). Los 3-aminocrotonatos empleados son aquellos cuya síntesis se describe en el capítulo III.3.2.1.1. La preparación de los 2-arilmetilenoacetatos se detalla a continuación.

III.3.2.2.1- Preparación de 2-arilmetilenoacetatos.

Se prepararon 2-arilmetilenoacetatos mediante tres procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

- ✓ Método A'': Preparación en condiciones libres de solvente.
- ✓ Método B'': Preparación en medio de reacción acuoso.
- ✓ Método C'': Preparación en medio de reacción con tolueno.

A continuación se presenta la reacción general esperada en la preparación de 2-arilmetilenoacetatos (Figura 10).

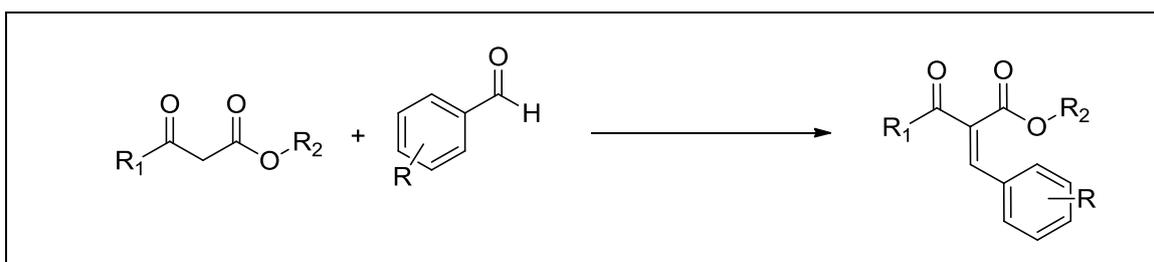


Figura 10. Reacción general esperada en la preparación de 2-arilmetilenoacetatos.

III.3.2.2.1.1- Preparación de 2-arilmetilenoacetatos por el método A”.

Las experiencias se realizaron siguiendo el procedimiento general que se detalla a continuación.

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, en el cual se colocó el derivado de benzaldehído (1 mmol) y acetoacetato de metilo/etilo (1 mmol) a 80°C con 1 mmol % de catalizador WD (0,04 g de $H_6P_2W_{18}O_{62}.24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2) en condiciones libres de solvente. La mezcla se dejó reaccionar hasta desaparición de los reactivos de partida, monitoreando la reacción mediante CCD (utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3). Una vez que la reacción se completó, se adicionó tolueno caliente (2 x 2 mL) y se filtró el catalizador. Se reunieron los extractos, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron hasta sequedad en estufa de vacío, a 25°C.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente filtrado se secó a 25°C en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

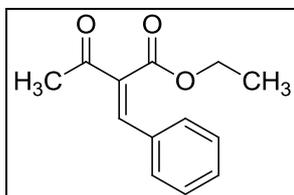
- Experiencia 49:

Nombre: 2-benciliden-3-oxobutanoato de etilo.

Materiales de partida: benzaldehído, acetoacetato de etilo.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Se obtuvo una mezcla de cuatro productos de reacción que no pudieron ser identificados.



III.3.2.2.1.2- Preparación de 2-arilmetilenoacetatos por el método B”.

El procedimiento general empleado para la preparación de 2-arilmetilenoacetatos mediante el método B”, es esencialmente el descrito en la sección III.3.2.2.1.1. Las

modificaciones realizadas incluyen el empleo de una temperatura de 25°C, en medio de reacción acuoso, sin catalizador.

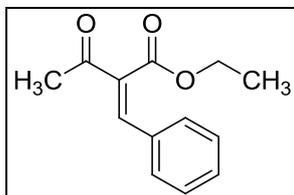
- Experiencia 50:

Nombre: 2-benciliden-3-oxobutanoato de etilo.

Materiales de partida: benzaldehído, acetoacetato de etilo.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Se aislaron los reactivos de partida, sin detectar formación de productos de reacción.



III.3.2.2.1.3-Preparación de 2-arilmetilenoacetatos por el método C''.

Las experiencias se realizaron siguiendo el procedimiento general que se detalla a continuación.

Se preparó cada 2-arilmetilenoacetato siguiendo el procedimiento descrito por Ohno y colaboradores [19]. La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, en el cual se colocó el correspondiente aldehído (1 mmol), compuesto β -dicarbonílico (1,5 mmol), ácido acético glacial (15 μ L) y piperidina (15 μ L), empleando tolueno como solvente (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. Una vez que la reacción se completó, se realizaron lavados con NaOH (5 x 0,5 mL) y luego con H₂O (3 x 0,5 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida en rotavapor. Se agregó éter de petróleo (0,5 mL) al aceite residual para cristalizar el producto de reacción, el cual se recrystalizó desde acetona. Cada sólido fue identificado por ¹H-RMN y ¹³C-RMN, determinándose también su respectivo punto de fusión.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

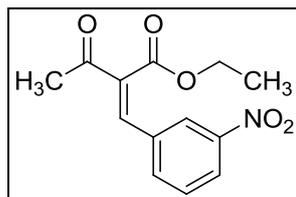
- Experiencia 51:

Nombre: 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo.

Materiales de partida: 3-nitrobenzaldehído, acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 38%

Tiempo de reacción: 4 horas.



Caracterización del producto:

p.f.: 105-108°C, lit.:100-103°C [20].

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,31 (t, $J = 5$ Hz, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,38 (q, $J = 5$ Hz, 2H); 7,61 (t, $J = 8$ Hz, 2H); 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 8,26 (m, 1H); 8,34 (t, $J = 2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 13,88; 26,83; 62,21; 123,75; 124,84; 129,95; 134,75; 135,12; 136,82; 138,03; 148,41; 166,86; 194,00.

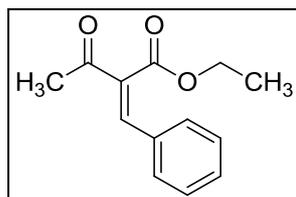
- Experiencia 52:

Nombre: 2-benziliden-3-oxobutanoato de etilo.

Materiales de partida: benzaldehído, acetoacetato de etilo.

Tiempo de reacción: 4 horas.

Se obtuvo una mezcla de cinco productos de reacción que no pudieron ser identificados.



III.3.2.2.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas.

El procedimiento general empleado se detalla a continuación:

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, en el cual se colocó el 3-aminocrotonato (1 mmol) y el 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo (1 mmol), empleando 1 mmol % de WD (0,04 g de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2) a 80 °C en condiciones libres de solvente. La mezcla se dejó reaccionar hasta desaparición de los reactivos de partida, siguiendo la reacción mediante CCD (utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3).

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente filtrado se secó a 25°C en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

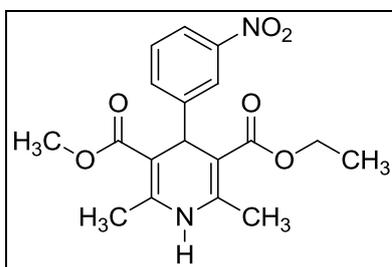
• Experiencia 53:

Nombre: 4-(3-nitrofenil)-3-etoxicarbonil-2,6-dimetil-5-metoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo, 3-amino-2-butenato de metilo.

Tiempo de reacción: 270 min.

Se obtuvo una mezcla de cinco productos de reacción que no pudieron ser identificados.



III.3.2.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método C.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método C para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C en medio homogéneo (Figura 11).

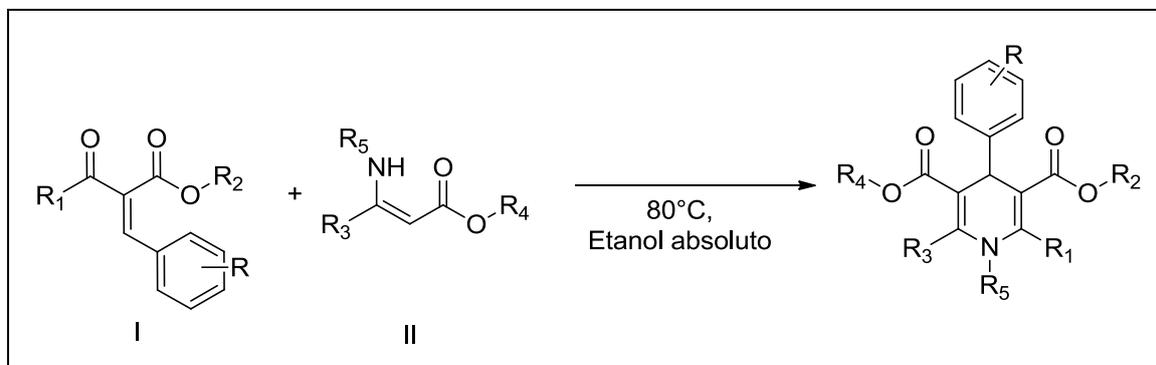


Figura 11. Reacción general esperada al aplicar el método C.

El presente método requiere de la preparación previa de un 2-arilmetilenoacetoacetato (Compuesto I, Figura 11) y de un 3-aminocrotonato (Compuesto II, Figura 11). Los 3-aminocrotonatos empleados son aquellos cuya síntesis se describe en la sección III.3.2.1.1, mientras que la preparación de los 2-arilmetilenoacetoacetatos se detalla en la sección III.3.2.2.1.

El procedimiento general empleado se detalla a continuación:

Se preparó la 1,4-DHP asimétrica siguiendo el procedimiento descrito por Kuno y colaboradores [21]. La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, en el cual se colocó el 2-arilmetilenoacetoacetato (1 mmol) y el correspondiente 3-aminocrotonato (1 mmol), empleando etanol absoluto como solvente (2,5 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas. Una vez que la reacción se completó, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavaron los cristales con etanol (2 x 1 mL). El sólido se secó a 25°C en estufa de secado. Cada producto de reacción fue identificado por ¹H-RMN y ¹³C-RMN, determinándose también su respectivo punto de fusión.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

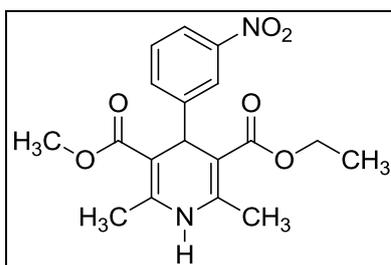
- Experiencia 54:

Nombre: 4-(3-nitrofenil)-3-etoxicarbonil-2,6-dimetil-5-metoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo, 3-amino-2-butenato de metilo.

Rendimiento: 85 %.

Tiempo de reacción: 4 horas.



Caracterización del producto:

p.f.: 135-138°C, lit.: 157-158°C [22].

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,24 (t, J= 7 Hz, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 4,10 (m, 2H); 5,11 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,39 (t, J= 8Hz, 1H); 7,65 (d, J= 8 Hz, 1H); 8,00 (dd, J= 8 y 2 Hz, 1H); 8,12 (t, J= 2 Hz, 1H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,23; 19,41; 39,79; 51,13; 60,02; 102,88; 103,20; 121,33; 122,88; 128,66; 134,37; 145,06; 145,31; 148,22; 149,83; 167,18; 167,56.

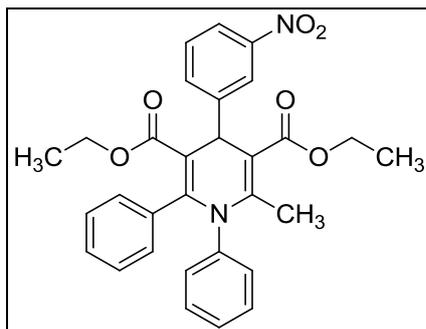
- Experiencia 55:

Nombre: 1,6-difenil-4-(3-nitrofenil)-3,5-dietoxicarbonil-2-metil-1,4-dihidropiridina.

Materiales de partida: 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo, 3-(N-fenilamino)-3-fenilpropenoato de etilo.

Tiempo de reacción: 4 horas.

Se obtuvo una mezcla de cinco productos de reacción que no pudieron ser identificados.



III.3.3- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN MULTICOMPONENTE O EN ETAPAS.

Se prepararon derivados de piridinas mediante dos procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

✓ Método A: Preparación mediante una reacción multicomponente a 80°C con catalizador WD.

- Variante A1: experiencias en condiciones libres de solvente.

- Variante A2: experiencia en acetonitrilo.

✓ Método B: Preparación de un derivado de piridina mediante una reacción en etapas.

- Variante B1: a partir de un 3-aminocrotonato.

- Variante B2: a partir de un 2-arilmetilenacetoacetato.

III.3.3.1- Preparación de piridinas por el método A.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método A para la preparación de derivados de piridinas (Figura 12).

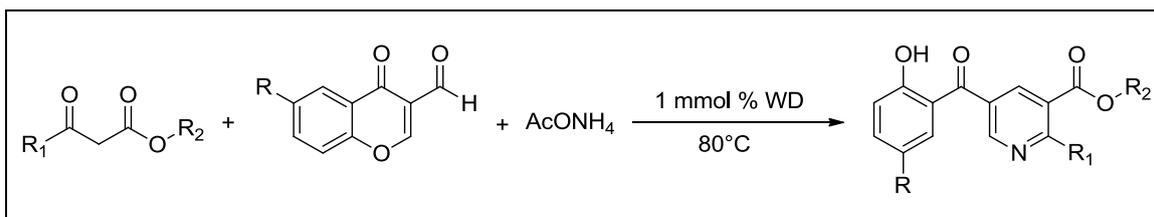


Figura 12. Reacción general esperada al aplicar el método A.

III.3.3.1.1- Método A, variante A1.

III.3.3.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

El procedimiento general empleado para la preparación de derivados de piridinas mediante reacción multicomponente a 80°C, empleando WD como catalizador

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$, preparado en la sección III.2.1.2) en condiciones libres de solvente se detalla a continuación:

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, al cual se le adosó un condensador a reflujo, empleando el correspondiente aldehído (1 mmol), acetato de amonio (1 mmol), y compuesto β -dicarbonílico (1 mmol), con catalizador tipo WD en relación 1 mmol % (0,04 g). La mezcla se agitó a 80°C durante el tiempo necesario para completar la reacción (monitoreada por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3). Una vez que la reacción se completó, se adicionó tolueno caliente (2 x 2 mL) y se filtró el catalizador. Se reunieron los extractos y luego se concentraron a presión reducida. Todos los productos sólidos fueron recristalizados. Los productos de reacción fueron identificados por ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Se determinó también los respectivos puntos de fusión de las muestras.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente filtrado se secó a 25°C en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 13).

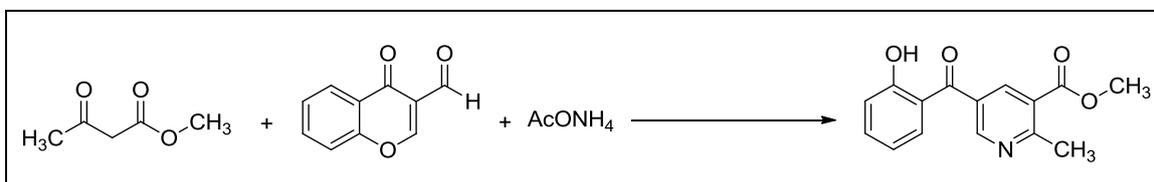


Figura 13. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A, variante A1.

- ✓ Determinación de la cantidad óptima del catalizador

Se llevó a cabo la reacción con WD como catalizador, utilizando diferentes proporciones de catalizador (0,1 mmol %; 0,3 mmol %; 0,5 mmol %; 1 mmol % y 5 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (80°C , sin solvente) hasta lograr 100% de conversión de reactivos. Luego, también se estudió el tiempo requerido para lograr 100% de conversión de intermediarios de reacción en productos.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

- ✓ Determinación de la temperatura óptima de reacción

Se practicó la reacción con 1 mmol % de WD como catalizador a diferentes temperaturas (25°C, 50°C, 80°C y 100°C) hasta lograr 100% de conversión de reactivos. Luego, también se estudió el tiempo requerido para lograr 100% de conversión de intermediarios de reacción en productos.

- ✓ Reutilización del catalizador

Una vez separado el catalizador del medio de reacción, se lavó con tolueno (2 x 2 mL), se secó a 25°C en estufa de vacío, y se volvió a utilizar consecutivamente en dos ensayos en las condiciones óptimas de reacción.

III.3.3.1.1.2- Síntesis de piridinas.

Las siguientes experiencias se realizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, y empleando diferentes sustratos de partida.

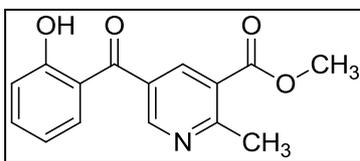
- Experiencia 56:

Nombre: 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxicarbonilpiridina.

Materiales de partida: 3-formilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 99%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 11.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

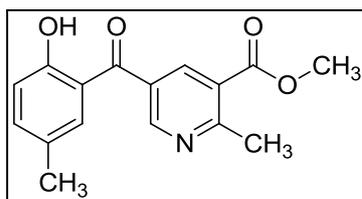
- Experiencia 57:

Nombre: 5-(2-hidroxi-5-metilbenzoil)-2-metil-3-metoxycarbonilpiridina.

Materiales de partida: 3-formil-6-metilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 93%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 12.

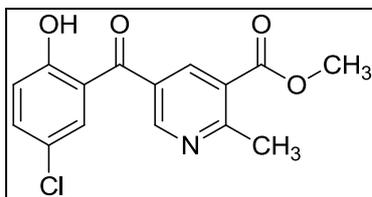
- Experiencia 58:

Nombre: 5-(5-cloro-2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxycarbonilpiridina.

Materiales de partida: 6-cloro-3-formilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 99%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 13.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

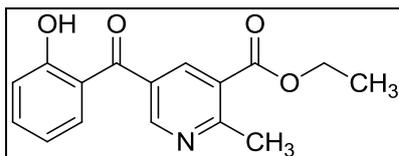
- Experiencia 59:

Nombre: 5-(2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-metilpiridina.

Materiales de partida: 3-formilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 99%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 14.

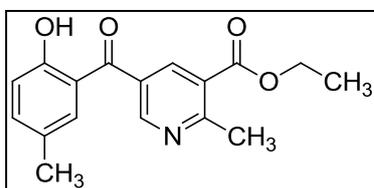
- Experiencia 60:

Nombre: 5-(2-hidroxi-5-metilbenzoil)-3-etoxicarbonil-2-metilpiridina.

Materiales de partida: 3-formil-6-metilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 98%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 15.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

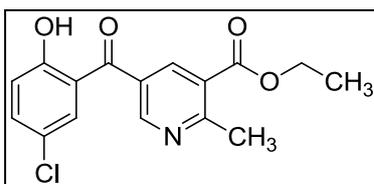
- Experiencia 61:

Nombre: 5-(5-cloro-2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-metilpiridina.

Materiales de partida: 6-cloro-3-formilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 94%.

Tiempo de reacción: 30 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 83-86°C, lit.: 98°C [13].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,34 (t, J= 7Hz, 3H); 2,87 (s, 3H); 4,34 (q, J=7 Hz, 2H); 6,97 (d, J=9 Hz, 1H); 7,36-7,46 (m, 2H); 8,43 (d, J=2Hz, 1H); 8,82 (d, J=2Hz, 1H); 11,58 (s, 1H).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,1; 25,6; 61,8; 119,6; 120,6; 123,9; 125,8; 130,7; 131,7; 137,3; 139,1; 151,1; 161,6; 163,7; 165,3; 197,6.

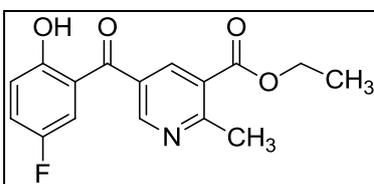
- Experiencia 62:

Nombre: 5-(5-fluoro-2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-metilpiridina.

Materiales de partida: 6-fluorocromona-3-carboxaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de etilo.

Rendimiento: 98%.

Tiempo de reacción: 30 min.



CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

Caracterización del producto:

p.f.: 76-79°C. El compuesto no ha sido previamente descrito en la literatura.

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,41 (t, J= 7Hz, 3H); 2,94 (s, 3H); 4,42 (q, J=7Hz, 2H); 7,0-7,12 (m, 1H); 7,16-7,36 (m, 2H); 8,49 (d, J= 2Hz, 1H); 8,88 (d, J= 2Hz, 1H); 11,51 (s, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,4; 25,1; 62,1; 117,4; 117,9; 120,4; 124,8; 125,3; 130,9; 139,1; 151,3; 157,4; 159,6; 163,9; 165,7; 197,6.

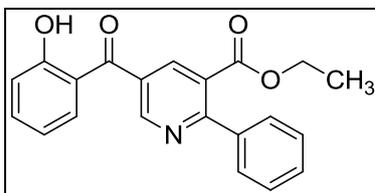
- Experiencia 63:

Nombre: 5-(2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-fenilpiridina.

Materiales de partida: 3-formilcromona, acetato de amonio y benzoilacetato de etilo.

Rendimiento: 60%. Este sólido en particular se purificó por cromatografía en columna con fase estacionaria de sílice y como fase móvil una mezcla eluyente de acetato de etilo-hexano (1:3).

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 87-90°C. El compuesto no ha sido previamente descrito en la literatura.

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,08 (t, J= 7Hz, 3H); 4,20 (q, J= 7Hz, 2H); 6,94 (dt, J= 8 y 1 Hz, 1H); 7,11 (d, J= 8 Hz, 1H); 7,43-7,53 (m, 3H); 7,54- 7,67 (m, 4H); 8,41 (d, J= 2 Hz, 1H); 9,04 (d, J= 2 Hz, 1H); 11,81 (s, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz; CDCl_3), δ (ppm): 13,9; 62,2; 119,0;119,1; 119,5; 127,4 ; 128,6; 128,9; 129,7; 131,6; 133,1; 137,5; 138,8; 139,3; 151,0; 161,4; 163,4; 167,5; 198,3.

III.3.3.1.2- Método A, variante A2.

El procedimiento empleado para la preparación de un derivado de piridina por medio del método A, variante A2, es esencialmente el descrito en la sección III.3.3.1.1.1. La única modificación realizada consistió en trabajar con acetonitrilo como solvente de reacción (3 mL).

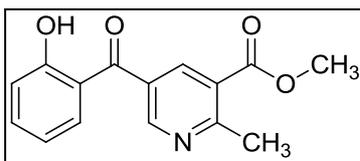
- Experiencia 64:

Nombre: 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxicarbonilpiridina.

Materiales de partida: 3-formilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de metilo.

Rendimiento: 89 %.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 11.

III.3.3.2- Preparación de un derivado de piridina por el método B.

III.3.3.2.1- Método B, variante B1.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B, variante B1, para la preparación un derivado de piridina mediante reacción en etapas a partir de un 3-aminocrotonato (Figura 14).

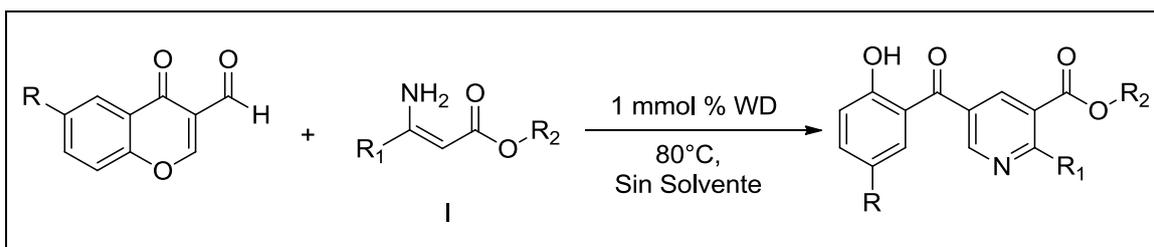


Figura 14. Reacción general esperada al aplicar el método B, variante B1.

El presente método requiere de la preparación previa de un 3-aminocrotonato (Compuesto I, Figura 14) cuya síntesis se describe en el capítulo III.3.2.1.1.

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, al cual se le adosó un condensador a reflujo, empleando el correspondiente 3-aminocrotonato (1 mmol) y la 3-formilcromona (1 mmol), con 0,04 g de catalizador WD ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2) en relación 1 mmol %. La mezcla se agitó a 80°C durante el tiempo necesario para completar la reacción (monitoreada por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3). Una vez que la reacción se completó, se extrajo con tolueno caliente (2 x 2 mL) y se filtró el catalizador. Se reunieron los extractos, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Cada producto sólido fue recristalizado y caracterizado mediante 1H -RMN y ^{13}C -RMN. También se determinó cada respectivo punto de fusión.

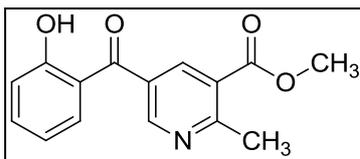
- Experiencia 65:

Nombre: 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxicarbonilpiridina.

Materiales de partida: 3-amino-2-butenato de metilo, 3-formilcromona.

Tiempo de reacción: 60 min.

Se obtuvieron 2 productos de reacción, los cuales se aislaron, purificaron y caracterizaron. El p.f. y el análisis de los espectros de 1H -RMN y ^{13}C -RMN de cada producto indican que se trata de los productos A y B de la Experiencia 11, con selectividades 78 y 16 %, respectivamente.



III.3.3.2.2- Método B, variante B2.

El procedimiento general empleado para la preparación de un derivado de piridina mediante el método B, variante B2, es esencialmente el descrito en la sección III.3.3.2.1. Las modificaciones realizadas incluyen sólo los materiales de partida, puesto que se trata de una reacción en etapas a partir de un 2-arilmetilenoacetato (el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo, Compuesto I con R=H, R₁-R₂= CH₃, Figura 15), cuya síntesis se describe en la sección III.3.2.2.1) y de acetato de amonio (Figura 15).

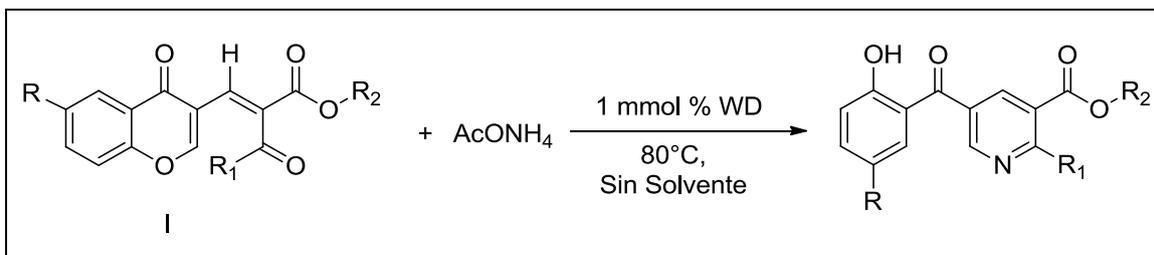


Figura 15. Reacción general esperada al aplicar el método B, variante B2.

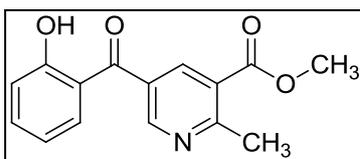
- Experiencia 66:

Nombre: 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxicarbonilpiridina.

Materiales de partida: 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo, acetato de amonio.

Rendimiento: 99%.

Tiempo de reacción: 15 min.



Caracterización del producto:

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

El p.f. y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos del producto A de la experiencia 11.

III.3.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN.

Se prepararon derivados de piridinas mediante tres procedimientos de oxidación diferentes. Los métodos empleados son:

- ✓ Método A: Preparación empleando sales potásicas tipo Wells-Dawson como catalizador, en acetonitrilo.
- ✓ Método B: Preparación empleando ácidos tipo Wells-Dawson como catalizador, en acetonitrilo.
- ✓ Método C: Preparación empleando un ácido tipo Wells-Dawson soportado sobre sílice como catalizador, en tolueno.

III.3.4.1- Preparación de piridinas por el método A.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método A para la preparación de piridinas mediante reacción de oxidación empleando WDKV (1-K₇P₂VW₁₇O₆₂.18H₂O, preparado en la sección III.2.1.3) como catalizador, en acetonitrilo (Figura 16).

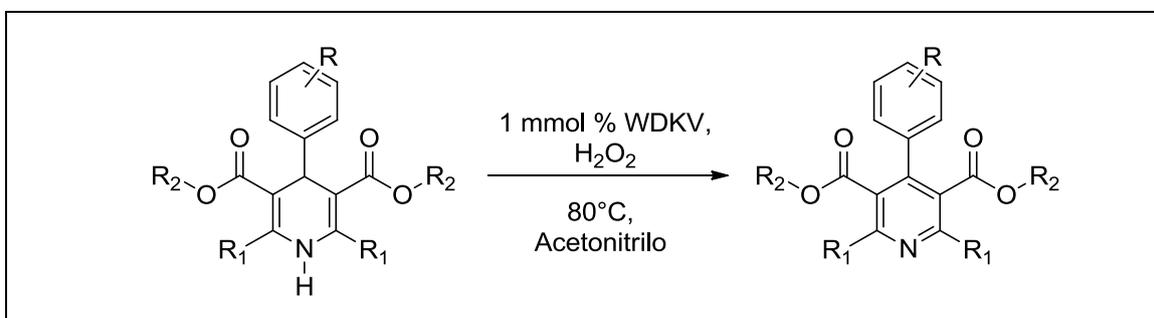


Figura 16. Reacción general esperada al aplicar el método A.

Cada 1,4-DHP empleada como material de partida fue sintetizada de acuerdo al procedimiento descrito en la sección III.3.1.1.

III.3.4.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

El procedimiento general empleado se detalla a continuación:

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, al cual se le adosó un condensador a reflujo, empleando una 1,4-dihidropiridina (0,5 mmol, 0,1505 g), H₂O₂ acuoso como agente oxidante (6 mL, 200 vol.) y con WDKV en relación 1 mmol % (0,0248 g), en acetonitrilo (20 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante el tiempo necesario para completar la reacción. Ésta se monitoreó mediante cromatografía gaseosa (CG) con un equipo Shimadzu GC-2014 provisto de una columna capilar SPB-1 de 30 m de extensión, 0,32 mm de diámetro interno y 1 µm de espesor de fase, y de un detector de ionización en llama (FID). Se empleó Nitrógeno como gas portador (carrier). El programa de temperatura empleado para el análisis se detalla en la Tabla 1. La conversión se definió como la relación entre la cantidad de producto de oxidación (tiempo de retención: 12,37 min) respecto de la cantidad de 1,4-DHP de partida (tiempo de retención: 18,69 min). Una vez que la reacción se completó, se evaporó el solvente de reacción, se agregó tolueno caliente (2 x 5 mL) y se filtró el catalizador. Se reunieron los extractos y luego se concentraron a presión reducida. Todos los productos sólidos fueron recristalizados. Cada producto de reacción fue identificado por ¹H-RMN y ¹³C-RMN. Se determinó también cada respectivo punto de fusión.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente filtrado se secó a 25°C en estufa de vacío, para ser posteriormente reutilizado.

Tabla 1. Programa de temperatura empleado en el monitoreo mediante CG.

Temperatura inicial (°C)	Tiempo inicial (min)	Rampa de Temperatura (°C/ min)	Temperatura final (°C)	Tiempo final (min)
200	5	10	250	10

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 17).

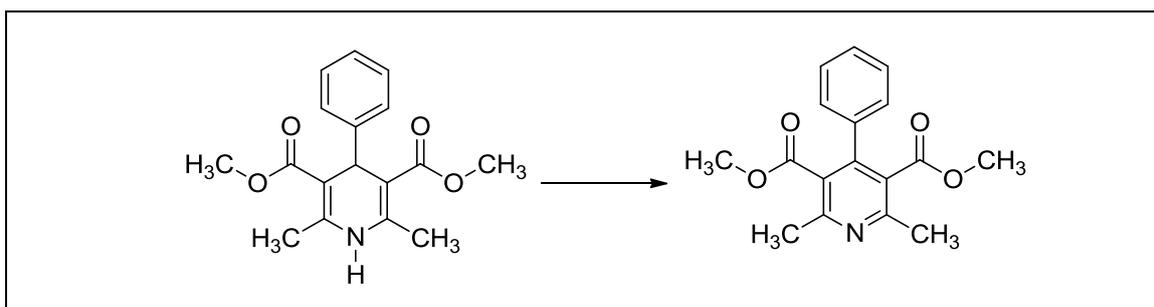


Figura 17. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A.

✓ Ensayos preliminares

Se realizaron seis ensayos preliminares empleando 3 mmol % del correspondiente catalizador, 0,5 mmol de 1,4-DHP (0,1505 g) y 20 mL de acetonitrilo como solvente de reacción. Cada reacción fue monitoreada mediante CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano (1:3). La Tabla 2 presenta las condiciones de reacción de cada una de las seis experiencias realizadas.

Tabla 2. Ensayos preliminares para la determinación del agente oxidante óptimo.

Entrada	Temperatura (°C)	Catalizador	Agente oxidante	Relación molar 1,4-DHP: agente oxidante
1	25	WDK	$H_2O_2 \cdot CO(NH_2)_2$	1:2
2	81			
3	25	WDKV	$H_2O_2 \cdot CO(NH_2)_2$	1:2
4	81			
5	25	WDKV	H_2O_2	1:9
6	81			

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

✓ Determinación del catalizador óptimo

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con 3 mmol % de WDK ($K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$, preparado en la sección III.2.1.1) y WDKV ($1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$, preparado en la sección III.2.1.3) como catalizadores, en idénticas condiciones de reacción: $80^\circ C$, con una relación molar 1,4-DHP: H_2O_2 (1:214) en acetonitrilo. También se realizó un blanco de reacción sin catalizador. Paralelamente se determinó la descomposición del H_2O_2 mediante titulación yodométrica.

En la titulación yodométrica un analito oxidante (H_2O_2 en este caso) se añade a un exceso de I^- para producir I_2 , el cual se valora con solución estándar de $S_2O_3^{2-}$ [23]. Las correspondientes ecuaciones químicas se detallan en la Figura 18.

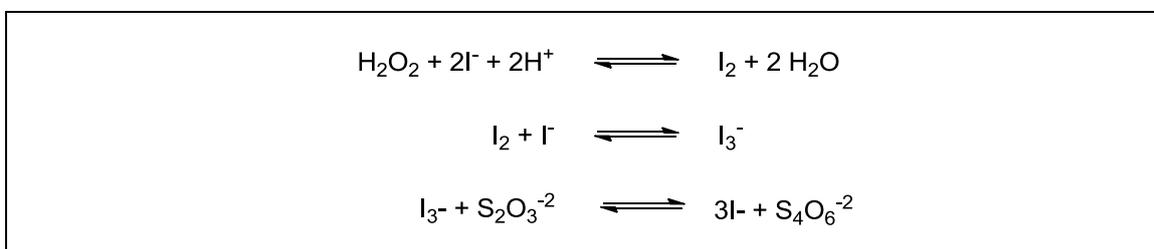


Figura 18. Yodometría para valorar H_2O_2 .

La valoración se realizó siguiendo el procedimiento que se detalla a continuación:

En un Erlenmeyer se colocaron 0,100 g de KI, 450 μL de la solución del analito y 20 mL de una solución de H_2SO_4 2N. El sistema se mantuvo a $25^\circ C$ durante 45 minutos con agitación magnética. Transcurrido este tiempo, se agregó solución de almidón (indicador) y se tituló con solución de $Na_2S_2O_3$ 0,03 M (estandarizada previamente con solución de KIO_3 0,05 N) para determinar la cantidad de I_2 generado [24].

✓ Determinación de la cantidad de catalizador a emplear

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con WDKV como catalizador, utilizando diferentes proporciones del mismo (0,5 mmol %; 1 mmol % y 3 mmol %) en idénticas condiciones de reacción ($80^\circ C$, con una relación molar 1,4-DHP: H_2O_2 (1:214) en acetonitrilo).

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

- ✓ Determinación de la relación molar 1,4-DHP-agente oxidante a emplear

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con 1 mmol % de WDKV como catalizador a 80°C en acetonitrilo, utilizando diferentes relaciones molares 1,4-DHP: H₂O₂ en idénticas condiciones de reacción: 1:1; 1:5; 1:25; 1:143; 1:170; 1:214 y 1:428.

- ✓ Determinación de la temperatura de reacción a emplear

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con 1 mmol % de WDKV como catalizador en acetonitrilo, con una relación molar 1,4-DHP: H₂O₂ (1:214) en idénticas condiciones de reacción, variando la temperatura del medio entre los siguientes valores: 50°C, 60°C, 70°C y 80°C.

III.3.4.1.2- Síntesis de un derivado de piridina.

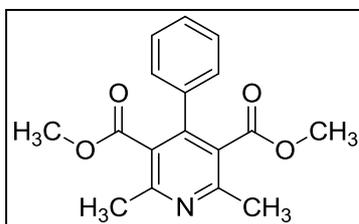
La siguiente reacción se llevó a cabo empleando el procedimiento general descrito en la sección anterior.

- Experiencia 67:

Nombre: 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonilpiridina.

Rendimiento: 100%. No se observa formación de productos secundarios.

Tiempo de reacción: 180 min.



Caracterización del producto:

p.f.: 135-137°C, lit: 136-138°C [25].

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,59 (s, 6H); 3,52 (s, 6H); 7,19- 7,41 (m, 5H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 23,1; 52,4; 127,1; 128,0; 128,4; 128,8; 136,6; 146,6; 155,8; 168,6.

III.3.4.2- Preparación de piridinas por el método B.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B para la preparación de piridinas mediante reacción de oxidación empleando HWDV ($1\text{-H}_7\text{P}_2\text{VW}_{17}\text{O}_{62}\cdot 25\text{H}_2\text{O}$, preparado en la sección III.2.1.4) como catalizador, en acetonitrilo (Figura 19).

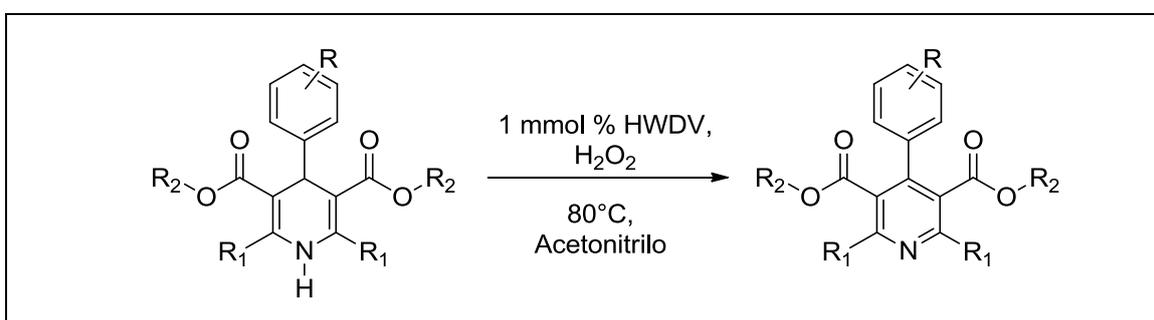


Figura 19. Reacción general esperada al aplicar el método B.

Cada 1,4-DHP empleada como material de partida fue sintetizada de acuerdo al procedimiento descrito en la sección III.3.1.1.

III.3.4.2.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

El procedimiento general empleado para la preparación de un derivado de piridina mediante el método B, es esencialmente el descrito en la sección III.3.4.1.1. Las modificaciones realizadas incluyen sólo el catalizador utilizado (HWDV).

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 20).

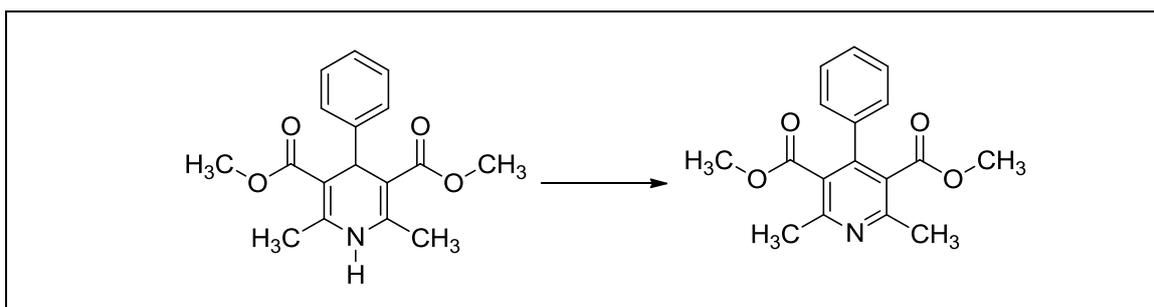


Figura 20. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B.

✓ Determinación del catalizador óptimo

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con 1 mmol % de WD ($\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$, preparado en la sección III.2.1.2) y HWDV ($1\text{-H}_7\text{P}_2\text{VW}_{17}\text{O}_{62}\cdot 25\text{H}_2\text{O}$, preparado en la sección III.2.1.4) como catalizadores, en idénticas condiciones de reacción: 80°C , con una relación molar 1,4-DHP: H_2O_2 (1:25) en acetonitrilo. También se realizó un blanco de reacción sin catalizador. Paralelamente se determinó la descomposición del H_2O_2 mediante titulación yodométrica (detalles del método en la sección III.3.4.1.1).

✓ Determinación de la relación molar 1,4-DHP- H_2O_2 óptima

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con 1 mmol % de HWDV como catalizador a 80°C en acetonitrilo, utilizando diferentes relaciones molares 1,4-DHP: H_2O_2 en idénticas condiciones de reacción: 1:0; 1:1; 1:5; 1:10; 1:25.

✓ Determinación de la temperatura de reacción a emplear

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con 1 mmol % de HWDV como catalizador en acetonitrilo, con una relación molar 1,4-DHP: H_2O_2 (1:10) en idénticas condiciones de reacción, variando la temperatura del medio entre los siguientes valores: 50°C , 60°C , 70°C y 80°C .

- ✓ Determinación de la cantidad óptima del catalizador

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con HWDV como catalizador, utilizando diferentes proporciones del mismo (0,5 mmol %; 1 mmol % y 3 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (80°C, con una relación molar 1,4-DHP: H₂O₂ (1:10) en acetonitrilo).

III.3.4.2.2- Síntesis de un derivado de piridina.

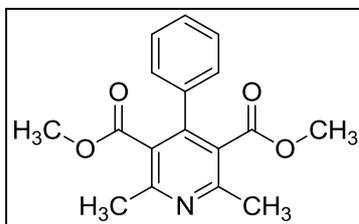
La reacción se llevó a cabo empleando el procedimiento general descrito en la sección anterior.

- Experiencia 68:

Nombre: 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonilpiridina.

Rendimiento: 99%. No se observa formación de productos secundarios.

Tiempo de reacción: 120 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 67.

III.3.4.2.3- Estudio de la reacción de oxidación de una 1,4-dihidropiridina.

Se empleó el método de las velocidades iniciales para determinar algunos parámetros cinéticos de la reacción en cuestión (Figura 19). La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, al cual se le adosó un condensador a reflujo, empleando la 1,4-DHP, H₂O₂ como agente oxidante (acuoso, 200

vol) y con HWDV ($1\text{-H}_7\text{P}_2\text{VW}_{17}\text{O}_{62}\cdot 25\text{H}_2\text{O}$, preparado en la sección III.2.1.4) como catalizador, en acetonitrilo (20 mL). El orden de reacción aparente con respecto a la 1,4-DHP se determinó variando su concentración entre 0,0083 y 0,05 mol/L, manteniendo las restantes variables constantes (0,25 mol/L de H_2O_2 (concentración empleada para obtener una relación molar 1,4-DHP: H_2O_2 (1:10) si empleo 0,025 mol/L de 1,4-DHP, como en un ensayo típico), 3,72 g/L de catalizador (concentración empleada para obtener una relación de 3 mmol % de catalizador si empleo 0,025 mol/L de 1,4-DHP, como en un ensayo típico), a 80°C). Por otra parte, la temperatura se varió entre 50 y 80 °C para obtener las respectivas constantes específicas de reacción de un ensayo típico (Sección III.3.4.2.1), y la energía de activación aparente.

III.3.4.3- Preparación de piridinas por el método C.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método C para la preparación de piridinas mediante reacción de oxidación en medio heterogéneo utilizando 0.1WDSiO₂ (0,1 g de $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24\text{H}_2\text{O}$ /g de SiO_2 , preparado en sección III.2.1.5) como catalizador (Figura 21).

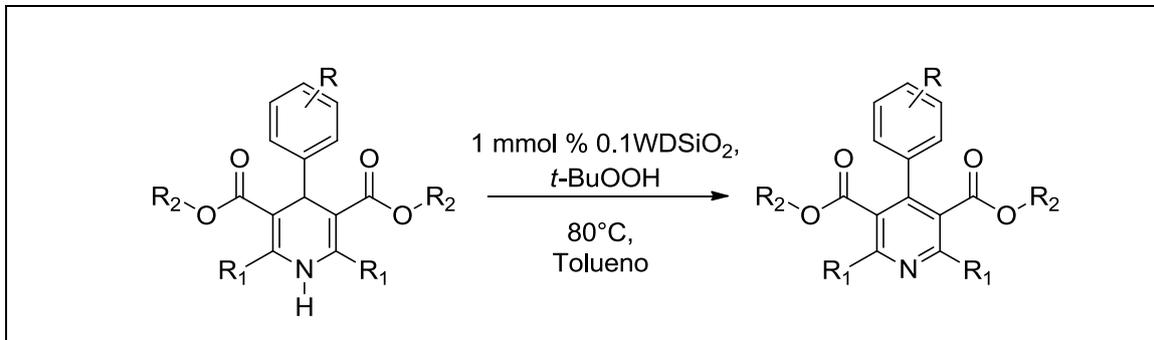


Figura 21. Reacción general esperada al aplicar el método C.

Cada 1,4-DHP empleada como material de partida fue sintetizada de acuerdo al procedimiento descrito en la sección III.3.1.1.

III.3.4.3.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

El procedimiento general empleado para la preparación de un derivado de piridina mediante el método C, es esencialmente el descrito en la sección III.3.4.1.1. Las

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

modificaciones realizadas incluyen el catalizador utilizado (0.1WDSiO₂ en relación 1 mmol %, fase activa), el agente oxidante (*t*-BuOOH, 625 μL, 5.0-6.0 M en decano) y el solvente de reacción (tolueno, 10 mL) a 80°C.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 22).

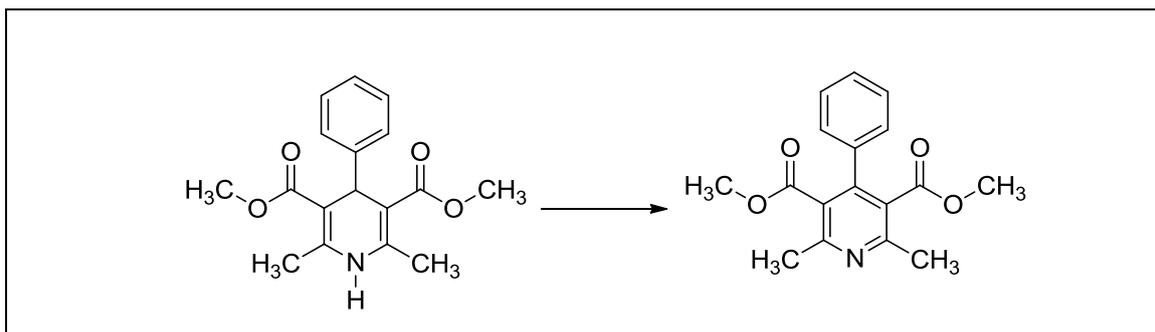


Figura 22. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método C.

✓ Determinación del ácido óptimo

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con 1 mmol % de WD (H₆P₂W₁₈O₆₂·24H₂O, preparado en la sección III.2.1.2) y HWDV (1-H₇P₂VW₁₇O₆₂·25H₂O, preparado en la sección III.2.1.4) como catalizadores máxicos, en idénticas condiciones de reacción: 110°C, con dos relaciones molares distintas de 1,4-DHP: *t*-BuOOH (1:5 y 1:25) en tolueno.

✓ Determinación del catalizador a emplear

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con una relación molar 1,4-DHP: *t*-BuOOH (1:25), a 110°C en tolueno, en idénticas condiciones de reacción empleando los siguientes catalizadores: WD, 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂. También se realizó un blanco de reacción sin catalizador.

En una primera instancia se realizaron los ensayos con igual cantidad de fase activa (1 mmol %), mientras que en un segundo análisis se realizaron las experiencias con igual masa de catalizador (0,0062 g).

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

- ✓ Determinación de la temperatura óptima de reacción

Se llevó a cabo la reacción de oxidación con una relación molar 1,4-DHP: *t*-BuOOH (1:25) en tolueno, en idénticas condiciones de reacción empleando 1 mmol % de 0.1WDSiO₂ (fase activa). Las temperaturas de los ensayos fueron las siguientes: 40°C; 60°C; 80°C; 90°C; 100°C y 110°C.

- ✓ Reutilización del catalizador

Una vez separado el catalizador del medio de reacción, se lavó con tolueno (2 x 2 mL), se secó a 25°C en estufa de vacío, y se volvió a utilizar consecutivamente en dos ensayos bajo las condiciones óptimas de reacción.

III.3.4.3.2- Síntesis de un derivado de piridina.

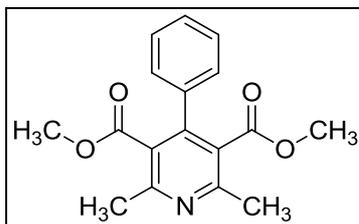
La reacción se llevó a cabo empleando el procedimiento general descrito en la sección anterior.

- Experiencia 69:

Nombre: 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonilpiridina.

Rendimiento: 85%. No se observa formación de productos secundarios.

Tiempo de reacción: 300 min.



Caracterización del producto:

El p.f. y los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del producto de reacción son coincidentes con los datos de la experiencia 67.

III.4- REFERENCIAS.

- [1] D. O. Bennardi, G. P. Romanelli, A. G. Sathicq, J. C. Autino, G. T. Baronetti, H. J. Thomas. Wells–Dawson heteropolyacid as reusable catalyst for sustainable synthesis of Flavones. *Appl. Catal. A: Gen.* (2011) 404: 68-73.
- [2] G. Pasquale, D. Ruiz, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas, G. Romanelli. Efficient and suitable preparation of N-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and ring analogues using recyclable $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O/SiO_2$ catalyst. *C. R. Chimie* (2012) 15: 758-763.
- [3] G. Baronetti, L. Briand, U Sedran, H. Thomas. Heteropolyacid-based catalysis. Dawson acid for MTBE synthesis in gas phase. *Appl. Catal. A: Gen.* (1998) 172: 265-272.
- [4] L. E. Briand, H. Thomas, G. T. Baronetti. Thermal stability and catalytic activity of Wells-Dawson tungsten heteropoly salts. *Appl. Catal. A: Gen.* (2000) 201: 191-202.
- [5] D. O. Bennardi, G. P. Romanelli, A. G. Sathicq, J. C. Autino, G. T. Baronetti, H. J. Thomas. Wells–Dawson heteropolyacid as reusable catalyst for sustainable synthesis of Flavones. *Appl. Catal. A: Gen.* (2011) 404: 68-73.
- [6] A. G. Sathicq, G. P. Romanelli, A. Ponzinibbio, G. T. Baronetti, H. J. Thomas. An Efficient One-Step Hantzsch Multicomponent Synthesis of 1,4-Dihydropyridines *Via* a Wells-Dawson Heteropolyacid Catalyst Under Solvent-Free Conditions. *Lett. Org. Chem.* (2010) 7: 511-518.
- [7] A. Ghorbani-Choghamarani, M. A. Zolfigol, P. Salehi, E. Ghaemi, E. Madrakian, H. Nasr-Isfahani, M. Shahamirian. An Efficient Procedure for the Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Under Mild Conditions. *Acta Chim. Slov.* (2008) 55 (3): 644-647.
- [8] Y. Cao, S. Mo, Z. Zhang, Y. Guo, Y. Li. Synthesis of hantzsh 4-aryl-1,4-dihydropyridines using PEG400– Na_2CO_3 as an inexpensive catalyst system under solvent-free conditions. *Chem. J. Int.* (2008) 10 (2). Artículo en prensa.
- [9] S-X. Wang, Z-Y. Li, J-C. Zhang, J-Y. Li. The solvent-free synthesis of 1,4-dihydropyridines under ultrasound irradiation without catalyst. *Ultrasonics Sonochemistry* (2008) 15: 677-680.
- [10] G. Haas, J.L. Stanton, A. Von Sprecher, P. Wenk. The Synthesis of Pyridine Derivatives from 3-Formylchromone. *J. Heterocyclic Chem.* (1981) 18: 607-612.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

[11] K. Gorlizter, K. Michels. 1, 2- And 1, 4-Dihydropyridines from 4-oxo-4H-chromene-3-carboxaldehyde. *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)* (1988) 321(9): 567-568.

[12] M. Satyanarayana Reddy, G. L. D. Krupadanam, G. Srimannarayarta. A facile synthesis of 3-(4'-dihydropyridil) chromones. *Indian Journal of Chemistry.* (1990) 29B: 978-979.

[13] C. K. Ghosh; A. Ray, A. Patra. Benzopyrans. Part 42 [1]. Reactions of 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carbaldehyde with some active methylene compounds in the presence of ammonia. *J. Het. Chem.* (2001) 38(6): 1459-1463.

[14] J. Jacobs, B. Kesteleyn, N. D. Kimpe. First straightforward synthesis of 2,4-disubstituted benz[*g*]isoquinoline- 3,5,10(2H)-triones, 1,2,3,5-substituted naphtho[3,2,1-de]isoquinoline-4,7-diones, and 6-substituted benzo[*h*]pyrido[3,4,5-*kl*]-1,2,3,4-tetrahydroacridine-5,8-diones. *Tetrahedron* (2008) 64 (32):7545-7554.

[15] Z-H. Zhang, L. Yin, Y-M. Wang. A General and Efficient Method for the Preparation of β -Enamino ketones and Esters Catalyzed by Indium Tribromide. *Adv. Synth. & Catal.* (2006) 348 (1-2): 184-190.

[16] H. A. Oskooie, M. M. Heravi, N. M. Javadi, K. Bakhtiari, F. F. Bamoharram. K_7 [PW₁₁CoO₄₀]: Efficient and Ecofriendly Catalyst for the Enamination of β -Dicarbonyl Compounds. *Synth. Commun.* (2008) 38 (17): 2864 – 2869.

[17] A. D. Josey, E. L. Jenner. N-Functionally Substituted Pyrroles. *J. Org. Chem.* (1962) 27: 2466 – 2470.

[18] T. Sano, Y. Horiguchi, J. Toda, K. Imafuku, Y. Tsuda. Dioxopyrrolines. XXVII.¹⁾ Syntheses of 2-Aryl-3-ethoxycarbonyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-diones. *Chem. Pharm. Bull.* (1984) 32 (2): 497-503.

[19] S. Ohno, O. Komatsu, K. Mizukoshi, K. Ichihara, Y. Nakamura, T. Morishima, K. Sumita. Synthesis of asymmetric 4-aryl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylates with vasodilating and antihypertensive activities. *Chem. Pharm. Bull.* (1986) 34 (4): 1589-1606.

[20] S. Stanchev, F. Jensen, A. Hinkov, V. Atanasov, P. Genova-Kalou, R. Argirova, I. Manolov. Synthesis and Inhibiting Activity of Some 4-hydroxycoumarin Derivatives on HIV-1 Protease. *ISRN Pharmaceutics* (2011) 137637, 9 hojas. doi:10.5402/2011/137637.

CAPÍTULO III. EXPERIMENTAL.

[21] A. Kuno, Y. Sigiyama, K. Katsuta, T. Kamitani, H. Takasugi. Studies in cerebral protective agents. I. ¹⁾ Novel 4-arylpyrimidine derivatives with anti-anoxic and anti-lipid peroxidation activities. Chem. Pharm. Bull. (1992) 40 (6): 1452-1461.

[22] K. Zhou, X-M. Wang, Y-Z. Zhao, Y-X Cao, Q. Fu, S-Q. Zhang. Synthesis and antihypertensive activity evaluation in spontaneously hypertensive rats of nitrendipine analogues. Med. Chem. Res. (2011) 20: 1325-1330.

[23] D. C. Harris. Análisis Químico Cuantitativo. Editorial Reverté (2003) Barcelona, España.

[24] N. R. Cabrera. Fundamentos de Química Analítica Básica. Editorial Universidad de Caldas (2000) Manizales, Colombia.

[25] S. P. Chavan, R. K. Kharul, U. R. Kalkote, I. Shivakumar. An Efficient Co(II) Catalyzed Auto Oxidation of 1,4-Dihydropyridines. Synth. Commun. (2003) 33 (8): 1333-1340.

Capítulo IV:
Resultados y Discusión.

ÍNDICE

IV.1- CATALIZADORES	151
IV.1.1- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES MÁSICOS	152
IV.1.1.1- Preparación de $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$	152
IV.1.1.2- Preparación de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$	152
IV.1.1.3- Preparación de $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$	153
IV.1.1.4- Preparación de $1-H_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 25H_2O$	153
IV.1.2- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES MÁSICOS	154
IV.1.2.1- Resonancia magnética nuclear (RMN)	154
IV.1.2.2- Espectroscopía infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR)	156
IV.1.2.3- Difracción de rayos X (DRX)	158
IV.1.2.4- Titulación potenciométrica	160
IV.1.2.5- Microscopía electrónica de barrido (SEM)	163
IV.1.2.6- Análisis termogravimétrico (TGA)	164
IV.1.3- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES SOPORTADOS	166
IV.1.4- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES SOPORTADOS	167
IV.2- HETEROCICLOS NITROGENADOS	168
IV.2.1- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS SIMÉTRICAS	168

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

IV.2.1.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método A	171
IV.2.1.1.1- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas	171
IV.2.1.1.2- Caracterización de 1,4-dihidropiridinas simétricas	174
IV.2.1.1.3- Posible mecanismo de reacción	178
IV.2.1.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método B	180
IV.2.1.2.1- Método B, variante B1	181
IV.2.1.2.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	181
IV.2.1.2.1.1.1- Determinación de la cantidad óptima de catalizador	181
IV.2.1.2.1.1.2- Determinación de la temperatura óptima de reacción	182
IV.2.1.2.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas	184
IV.2.1.2.1.3- Caracterización de 1,4-dihidropiridinas simétricas	186
IV.2.1.2.2- Método B, variante B2	190
IV.2.1.2.3- Método B, variante B3	191
IV.2.1.2.4- Método B, variante B4	191
IV.2.1.2.5- Método B, variante B5	191
IV.2.1.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método C	192
IV.2.1.3.1- Preparación del 2-acetil-3-(4-oxo-1 <i>H</i> -benzopiran-3-il) acrilato de metilo	193
IV.2.1.3.2- Preparación de 3-aminocrotonatos	193
IV.2.1.3.3- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas	194

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

IV.2.1.3.4- Posible mecanismo de reacción	195
IV.2.2- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS ASIMÉTRICAS	203
IV.2.2.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método A	204
IV.2.2.1.1- Preparación de 3-aminocrotonatos	205
IV.2.2.1.1.1- Preparación de 3-aminocrotonatos por el método A'	206
IV.2.2.1.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	206
IV.2.2.1.1.1.1.1- Determinación de la temperatura óptima de reacción	206
IV.2.2.1.1.1.1.2- Determinación de la carga óptima del catalizador	207
IV.2.2.1.1.1.1.3- Determinación de la cantidad óptima del catalizador	208
IV.2.2.1.1.1.1.4- Determinación de la relación molar óptima	208
IV.2.2.1.1.1.1.5- Reutilización del catalizador	209
IV.2.2.1.1.1.2- Síntesis de 3-aminocrotonatos	210
IV.2.2.1.1.2- Preparación de 3-aminocrotonatos por el método B'	212
IV.2.2.1.1.2.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	212
IV.2.2.1.1.2.1.1- Determinación de la cantidad óptima del catalizador	212
IV.2.2.1.1.2.1.2- Determinación de la temperatura óptima de reacción	213
IV.2.2.1.1.2.1.3- Reutilización del catalizador	214
IV.2.2.1.1.2.2- Síntesis de 3-aminocrotonatos	215
IV.2.2.1.1.3- Comparación de los métodos A' y B'	218

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

IV.2.2.1.1.4- Caracterización de 3-aminocrotonatos	221
IV.2.2.1.1.5- Posible mecanismo de reacción	225
IV.2.2.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas	226
IV.2.2.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método B	227
IV.2.2.2.1- Preparación de 2-arilmetilenacetoacetatos	227
IV.2.2.2.1.1- Preparación de 2-arilmetilenacetoacetatos por el método A''	228
IV.2.2.2.1.2- Preparación de 2-arilmetilenacetoacetatos por el método B''	229
IV.2.2.2.1.3-Preparación de 2-arilmetilenacetoacetatos por el método C''	229
IV.2.2.2.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas	231
IV.2.2.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método C	231
IV.2.2.3.1- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas	232
IV.2.2.3.2- Caracterización de 1,4-dihidropiridinas asimétricas	233
IV.2.2.3.3- Posible mecanismo de reacción	234
IV.2.3- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN MULTICOMPONENTE O EN ETAPAS	237
IV.2.3.1- Preparación de piridinas por el método A	238
IV.2.3.1.1- Método A, variante A1.	238
IV.2.3.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	238
IV.2.3.1.1.1.1- Determinación de la cantidad óptima del catalizador	239

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

IV.2.3.1.1.1.2- Determinación de la temperatura óptima de reacción	240
IV.2.3.1.1.1.3- Reutilización del catalizador	241
IV.2.3.1.1.2- Síntesis de piridinas	242
IV.2.3.1.1.3- Caracterización de piridinas	244
IV.2.3.1.2- Método A, variante A2.	247
IV.2.3.2- Preparación de un derivado de piridina por el método B	247
IV.2.3.2.1- Método B, variante B1.	247
IV.2.3.2.2- Método B, variante B2.	249
IV.2.3.3- Comparación de métodos A, B y de la literatura	250
IV.2.3.4- Posible mecanismo de reacción	251
IV.2.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN	255
IV.2.4.1- Preparación de piridinas por el método A	256
IV.2.4.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	256
IV.2.4.1.1.1- Determinación del agente oxidante óptimo	257
IV.2.4.1.1.2- Determinación del catalizador óptimo	258
IV.2.4.1.1.3- Determinación de la cantidad de catalizador a emplear	260
IV.2.4.1.1.4- Determinación de la relación molar 1,4-DHP-H ₂ O ₂ a emplear	260
IV.2.4.1.1.5- Determinación de la temperatura de reacción a emplear	261
IV.2.4.1.2- Síntesis de un derivado de piridina	262

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

IV.2.4.1.3- Caracterización de un derivado de piridina	263
IV.2.4.1.4- Posible mecanismo de reacción	264
IV.2.4.2- Preparación de piridinas por el método B	265
IV.2.4.2.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	266
IV.2.4.2.1.1- Determinación del catalizador óptimo	266
IV.2.4.2.1.2- Determinación de la relación molar 1,4-DHP-H ₂ O ₂ óptima	268
IV.2.4.2.1.3- Determinación de la temperatura de reacción a emplear	269
IV.2.4.2.1.4- Determinación de la cantidad óptima del catalizador	270
IV.2.4.2.2- Síntesis de un derivado de piridina	271
IV.2.4.2.3- Estudio de la reacción de oxidación de una 1,4-dihidropiridina	272
IV.2.4.2.4- Posible mecanismo de reacción	275
IV.2.4.3- Preparación de piridinas por el método C	279
IV.2.4.3.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción	279
IV.2.4.3.1.1- Determinación del ácido óptimo	280
IV.2.4.3.1.2- Determinación del catalizador óptimo a emplear	281
IV.2.4.3.1.3- Determinación de la temperatura óptima de reacción	285
IV.2.4.3.1.4- Reutilización del catalizador	286
IV.2.4.3.2- Síntesis de un derivado de piridina	286
IV.2.4.3.3- Posible mecanismo de reacción	287

IV.1- CATALIZADORES.

En esta sección del capítulo se detallan los resultados obtenidos en la preparación y caracterización de los diversos materiales catalíticos empleados en la presente tesis doctoral.

Entre los materiales catalíticos se encuentran 4 heteropolicompuestos tipo Wells-Dawson, dos sales potásicas y dos ácidos:

- ✓ $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$
- ✓ $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$
- ✓ $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$
- ✓ $1-H_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 25H_2O$

Además, se contó con otros cuatro catalizadores donde uno de los heteropoliácidos ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) se soportó con distintas cargas sobre sílice:

- ✓ $0.1WDSiO_2$
- ✓ $0.2WDSiO_2$
- ✓ $0.4WDSiO_2$
- ✓ $0.6WDSiO_2$

Donde los prefijos 0.1, 0.2, 0.4 y 0.6 indican la cantidad de WD por cada gramo de SiO_2 .

IV.1.1- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES MÁSICOS.

A continuación se analizan los resultados obtenidos en la preparación de cada uno de los materiales catalíticos másicos.

IV.1.1.1- Preparación de $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$.

La sal potásica (WDK) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura [1], tal y como se detalla en la sección III.2.1.1- (página 61). La Figura 1 presenta la ecuación general de obtención.



Figura 1. Ecuación general de síntesis de WDK.

El sólido color verde obtenido fue caracterizado mediante ^{31}P MAS-NMR, FT-IR, DRX, titulación potenciométrica, SEM y TGA.

IV.1.1.2- Preparación de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$.

El ácido de Wells Dawson (WD) se preparó mediante la técnica descrita en la literatura [1], partiendo de la sal obtenida anteriormente, $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$, tal y como se detalla en la sección III.2.1.2- (página. 61). La Figura 2 presenta la ecuación general de obtención.

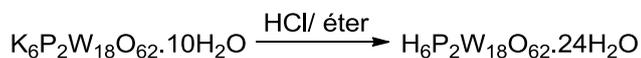


Figura 2. Ecuación general de preparación de WD.

El sólido color amarillo-verdoso obtenido fue caracterizado mediante ^{31}P MAS-NMR, FT-IR, DRX, titulación potenciométrica, SEM y TGA.

IV.1.1.3- Preparación de 1-K₇P₂VW₁₇O₆₂.18H₂O.

La sal potásica monosustituída por Vanadio (WDKV) se sintetizó a partir del sólido lacunar α_2 -K₁₀P₂W₁₇O₆₁.15H₂O (preparado, a su vez, a partir de K₆P₂W₁₈O₆₂.10H₂O) de acuerdo al procedimiento informado en bibliografía [2]. La metodología empleada se detalla en la sección III.2.1.3- (página 61). En la Figura 3 se presenta la ecuación general de obtención.

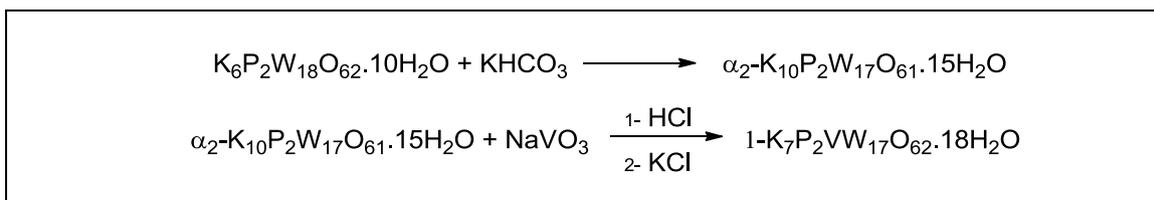


Figura 3. Ecuación general de preparación de WDKV.

El sólido color anaranjado obtenido fue caracterizado mediante ³¹P MAS-NMR, FT-IR, DRX, titulación potenciométrica, SEM y TGA.

IV.1.1.4- Preparación de 1-H₇P₂VW₁₇O₆₂.25H₂O.

El ácido monosustituído por Vanadio (HWDV) se preparó partiendo de la sal obtenida anteriormente (1-K₇P₂VW₁₇O₆₂.18H₂O) empleando como base el método del eterato [1], tal y como se detalla en la sección III.2.1.4- (página 62). La Figura 4 presenta la ecuación general de obtención.

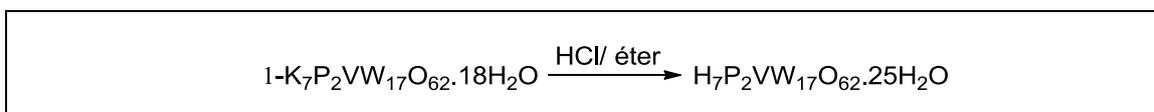


Figura 4. Ecuación general de preparación de HWDV.

El sólido color anaranjado obtenido fue caracterizado mediante ³¹P MAS-NMR, FT-IR, DRX, titulación potenciométrica, SEM y TGA.

IV.1.2- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES MÁSICOS.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la caracterización de los materiales catalíticos másicos.

IV.1.2.1- Resonancia magnética nuclear (RMN).

La estructura tipo Wells-Dawson conocida como α -isómero presenta dos unidades idénticas unidas entre sí, XM_9O_{31} , donde el átomo central de cada una de ellas se encuentra rodeado por nueve unidades octaédricas unidas entre sí mediante átomos de Oxígeno. Cada sub estructura mantiene simetría perpendicular al eje trigonal y, cuando ambas son idénticas, las especies simétricas presentan una única señal en -12,7 ppm en el espectro $^{31}\text{PMAS-RMN}$ [1]. Si las unidades no son idénticas, aparecen dos tipos de señales en el espectro $^{31}\text{PMAS-RMN}$ [3].

En la Figura 5 se presentan los espectros $^{31}\text{PMAS-RMN}$ obtenidos para las sales potásicas tipo Wells-Dawson. Para el caso de WDK puede observarse un pico principal en -13,3 ppm, y dos picos pequeños en -12,6 y -11,7 ppm. El pico principal corresponde a la señal de los átomos de P simétricos presentes en el α -isómero sin sustituir, mientras que las dos señales pequeñas corresponderían a impurezas constituidas por el β -isómero (Figura 6) [4]. La muestra WDKV presenta dos señales en el espectro $^{31}\text{PMAS-RMN}$: en -13,4 y -11,7 ppm. El pico en -13,4 ppm corresponde al átomo de P con menor perturbación, mientras que la señal en -11,7 ppm corresponde al átomo de P perturbado por la incorporación de un átomo de Vanadio (V) en una de las unidades PW_9 [5, 6].

Por otra parte, en la Figura 7 se presentan los espectros $^{31}\text{PMAS-RMN}$ obtenidos para los ácidos tipo Wells-Dawson. La muestra de WD presenta, al igual que en el caso de WDK, un pico principal en -12,9 ppm, y dos señales en -12,2 y -11,5 ppm. El pico principal corresponde a la señal de los átomos de P simétricos presentes en el α -isómero sin sustituir, mientras que las dos señales pequeñas corresponden a impurezas constituidas por el β -isómero [4]. Luego, en el espectro $^{31}\text{PMAS-RMN}$ de HWDV se observan dos picos con un desplazamiento químico de -12,4 y -11,2 ppm. La señal presente en -12,4 ppm corresponde al átomo de P con menor perturbación, mientras que el pico en -11,2 ppm corresponde al átomo de P mayormente perturbado por la incorporación de un átomo de Vanadio (V) en una de las unidades PW_9 [5, 6].

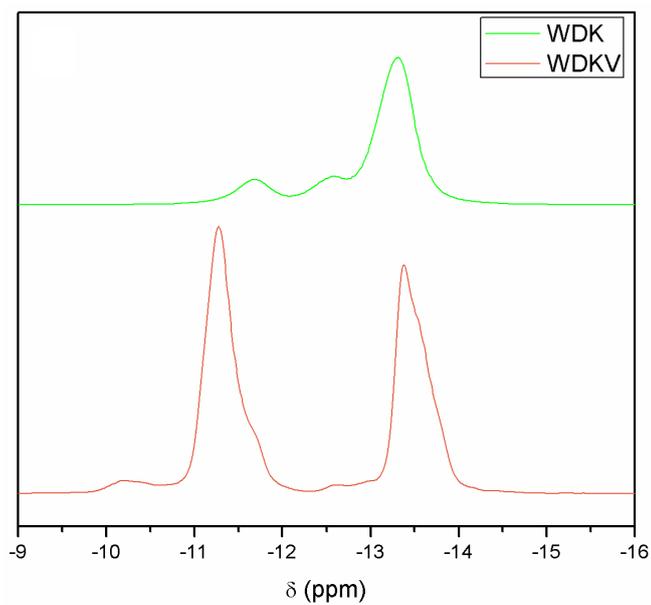


Figura 5. Espectros ^{31}P MAS-RMN de WDK y WDKV.

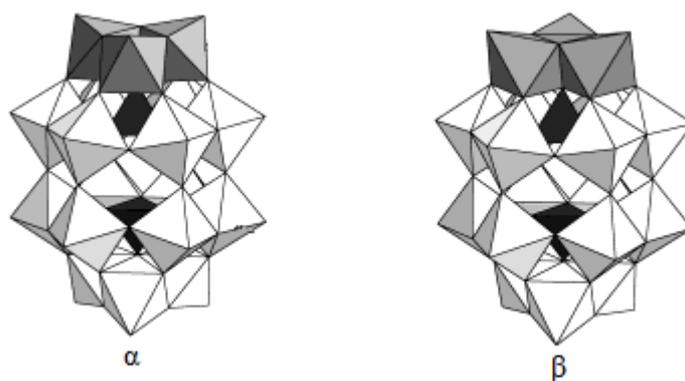


Figura 6. Estructura Wells-Dawson: unidades isoméricas α (rotación 0°) y β (rotación 60°).

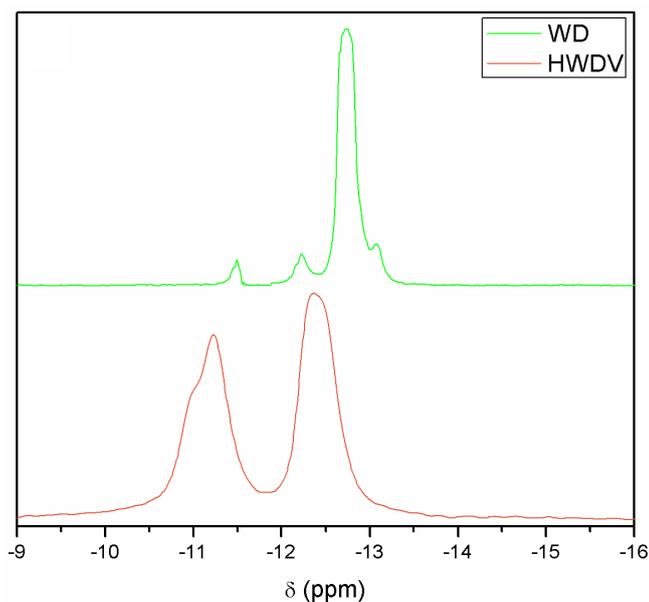


Figura 7. Espectros ^{31}P MAS-RMN de WD y HWDV.

Por lo tanto, los resultados de los espectros de ^{31}P MAS-RMN indican que tanto las sales potásicas como las dos muestras de ácido presentan una estructura de tipo Wells-Dawson, y que la inclusión del átomo de V en dicha estructura ha sido exitosa.

IV.1.2.2- Espectroscopía infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR).

En general, la estructura de las sales tipo Wells-Dawson presentan una serie de señales características en su espectro de FT-IR: PO_4 tetraédrico (1089 cm^{-1}), enlaces $\text{W}=\text{O}$ (950 cm^{-1}) y $\text{W}-\text{O}-\text{W}$ (912 and 779 cm^{-1}) [2]. En el caso de la estructura de los ácidos tipo Wells-Dawson las señales típicas son 1091 , 963 , 911 y 778 cm^{-1} . La banda en 1091 cm^{-1} se asigna a la frecuencia de estiramiento del PO_4 tetraédrico, mientras que la banda en 963 cm^{-1} corresponde a los enlaces $\text{W}=\text{O}$. Las bandas de vibración en 911 y 778 cm^{-1} se deben a puentes “inter” e “intra” $\text{W}-\text{O}-\text{W}$, respectivamente [1]. En la Figura 8 se presentan los espectros de FT-IR para WDK y WDKV, los cuales tienen las señales esperadas ya mencionadas.

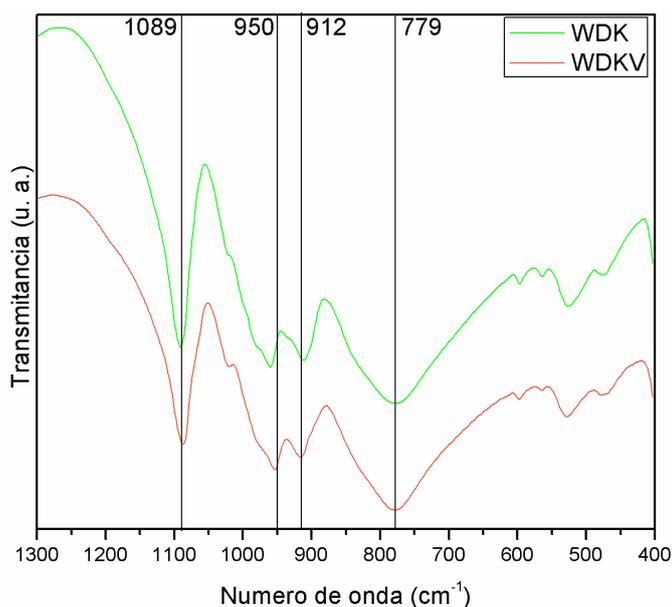


Figura 8. Espectros FT-IR para WDK y WDKV.

Por lo tanto, es posible asumir que la sal potásica en cuya estructura se incluyó Vanadio conserva su estructura tipo Wells-Dawson.

Por otra parte, la Figura 9 corresponde al espectro FT-IR del heteropolioxoanión lacunar. Dicha muestra presenta las señales esperadas para esta estructura: 740, 805, 880, 905, 940, 985, 1022 y 1084 cm^{-1} [7].

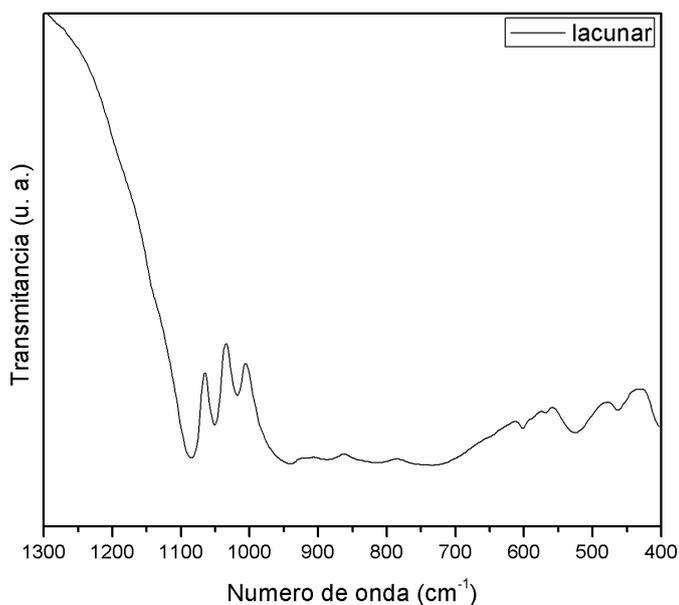


Figura 9. Espectros FT-IR para el heteropolioxoanión lacunar.

Finalmente, la Figura 10 muestra los espectros FT-IR de los materiales ácidos WD y HWDV, los cuales contienen las señales características esperadas para estructuras tipo Wells-Dawson.

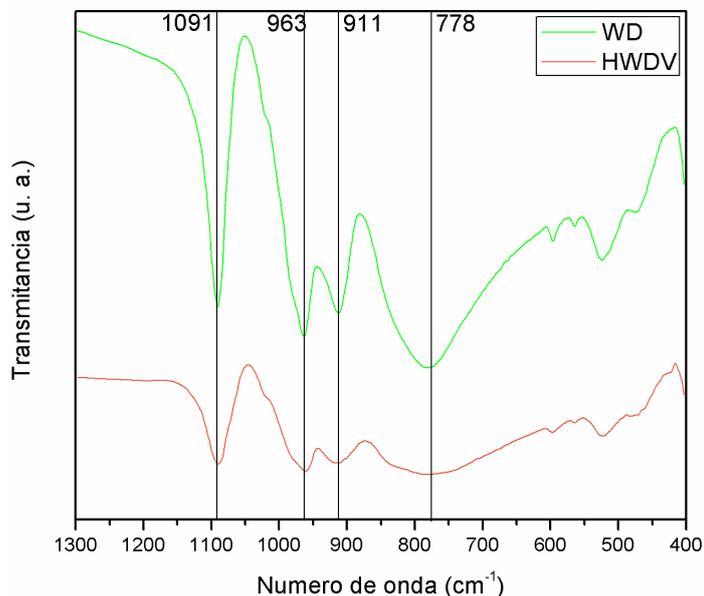


Figura 10. Espectros FT-IR para WD y HWDV.

Se observa un ensanchamiento de la banda PO_4 para el caso de HWDV, lo cual puede atribuirse a la pérdida de simetría de uno de los PO_4 tetraédricos [8]. A la luz de los resultados obtenidos, puede decirse que HWDV mantiene la estructura tipo Wells-Dawson luego de la introducción del átomo de V.

IV.1.2.3- Difracción de rayos X (DRX).

Los materiales con estructura tipo Wells-Dawson presentan una serie de líneas de difracción que se clasifican según sus valores de 2θ ($^\circ$). Los rangos de valores de 2θ típicamente analizados son: $7-10^\circ$, $17-20^\circ$, $23-28^\circ$ y $29-30^\circ$. En la Figura 11 se presentan los espectros de DRX de WDK y WDKV, mientras que en la Figura 12 se encuentran los correspondientes a WD y HWDV.

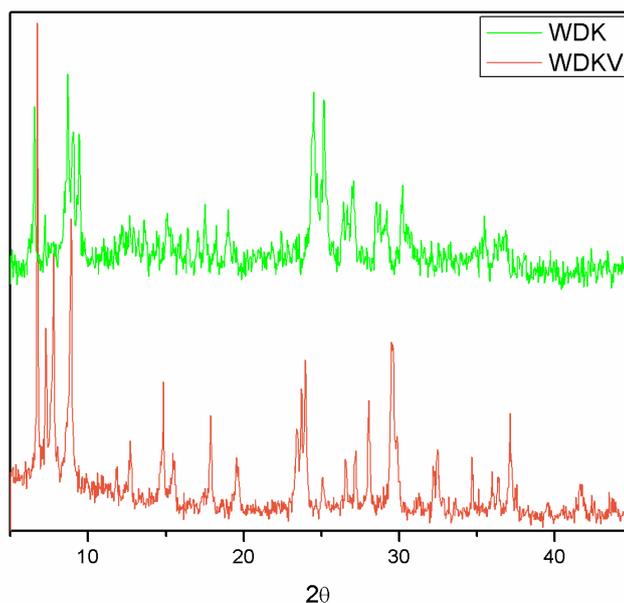


Figura 11. Diffractograma DRX de WDK y WDKV.

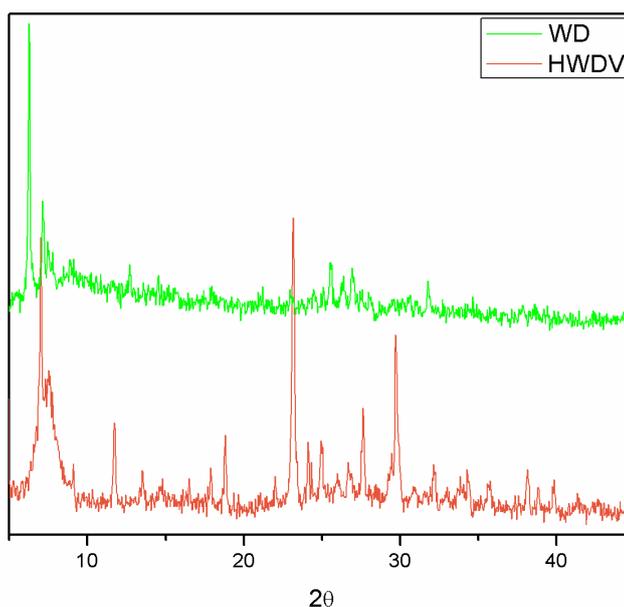


Figura 12. Diffractograma DRX de WD y HWDV.

En cada uno de los casos se comparó las líneas obtenidas experimentalmente con aquellas reportadas previamente en la literatura [1, 5, 2]. Dado que la muestra HWDV es la única no preparada previamente en el grupo de trabajo, sus correspondientes picos se muestran en detalle en la Tabla 1.

Tabla 1. Análisis de 2θ para HWDV.

Rango 2θ (°)	Valores 2θ (°) bibliográficos	Valores 2θ (°) experimentales
7-10	7,06; 7,76; 8,40; 9,00	7,1; 7,5; 8,4; 9,1
17-20	17,96; 18,86	11,7; 13,5; 17,9; 18,8
23-28	23,18; 25,00; 27,70	23,1; 24,1; 24,9; 26,7; 27,6
29-30	29,76	29,7
30-40	32,22; 34,40; 38,18; 38,96	32,1; 33,8; 34,3; 38,1; 38,8

Los resultados aquí obtenidos confirman, nuevamente, que el remplazo por V ha sido exitoso y que las muestras mantienen la estructura tipo Wells-Dawson.

IV.1.2.4- Titulación potenciométrica.

Las propiedades ácidas de las muestras se evaluaron mediante titulación potenciométrica con *n*-butilamina. Dicha técnica provee información acerca del número total de sitios ácidos, y su respectiva fuerza ácida.

La fuerza ácida máxima de los sitios superficiales es indicada por el máximo potencial de electrodo (E), mientras que el número total de sitios ácidos está dado por el área bajo la curva obtenida al graficar potencial versus meq *n*-butilamina/g muestra. La fuerza ácida de los sitios superficiales puede ser asignada de acuerdo al siguiente rango: sitio muy fuerte: $E > 100$ mV; sitio fuerte: $0 < E < 100$ mV; sitio débil: $-100 < E < 0$ mV; y sitio muy débil: $E < -100$ mV [9]. Además, es posible determinar el número de sitios ácidos diferentes entre si por medio del gráfico de la derivada de potencial versus volumen de solución de *n*-butilamina.

La Figura 13 muestra las curvas de titulación potenciométrica de las sales (WDK y WDKV), mientras que la Figura 14 muestra las curvas correspondientes a los ácidos (WD y HWDV). Puede observarse que los materiales WDKV, WD y HWDV presentan sitios ácidos muy fuertes ($E > 100$ mV), mientras que WDK presenta sitios ácidos fuertes ($0 < E < 100$ mV). El orden de fuerza ácida de los sitios de las muestras analizadas es el siguiente: HWDV > WD > WDKV > WDK. Por otra parte, WDKV tiene un mayor número de sitios

Capítulo IV: Resultados y Discusión

ácidos que WDK, mientras que HWDV también presenta un mayor número de sitios ácidos que su análogo no sustituido por V (WD).

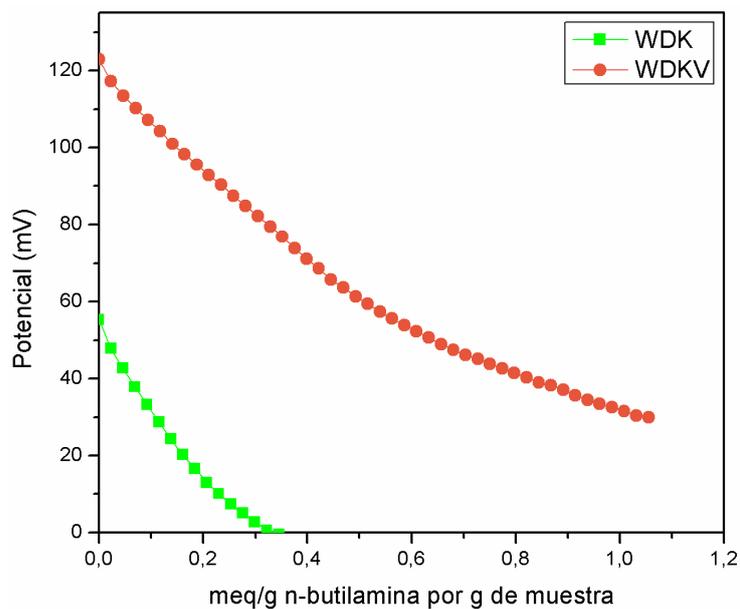


Figura 13. Curvas de titulación potenciométrica de WDK y WDKV.

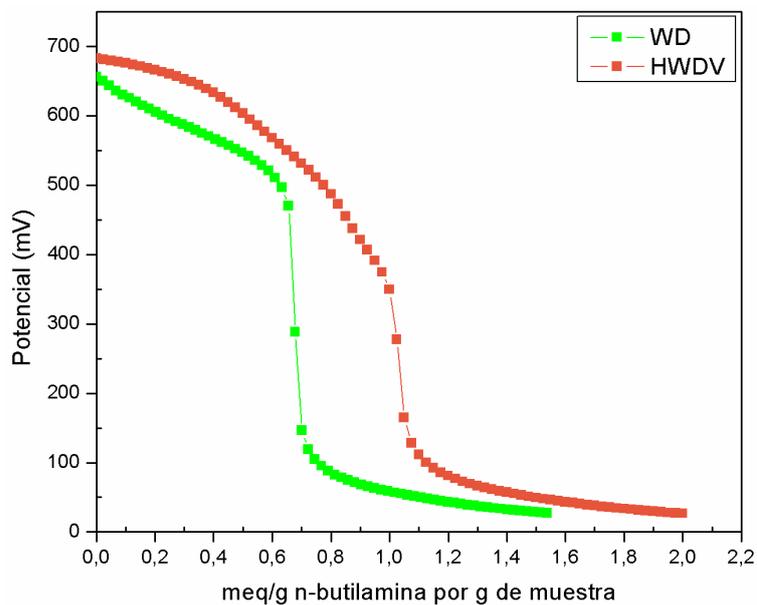


Figura 14. Curvas de titulación potenciométrica de WD y HWDV.

En las Figuras 15 y 16 se observa que tanto las sales como los ácidos considerados presentan un único tipo de sitio ácido.

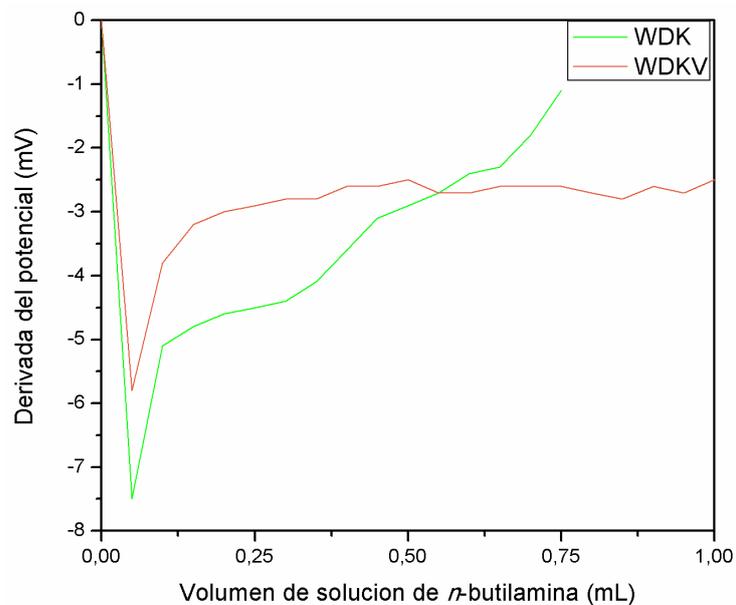


Figura 15. Derivada de potencial versus volumen de solución de *n*-butilamina para WDK y WDKV.

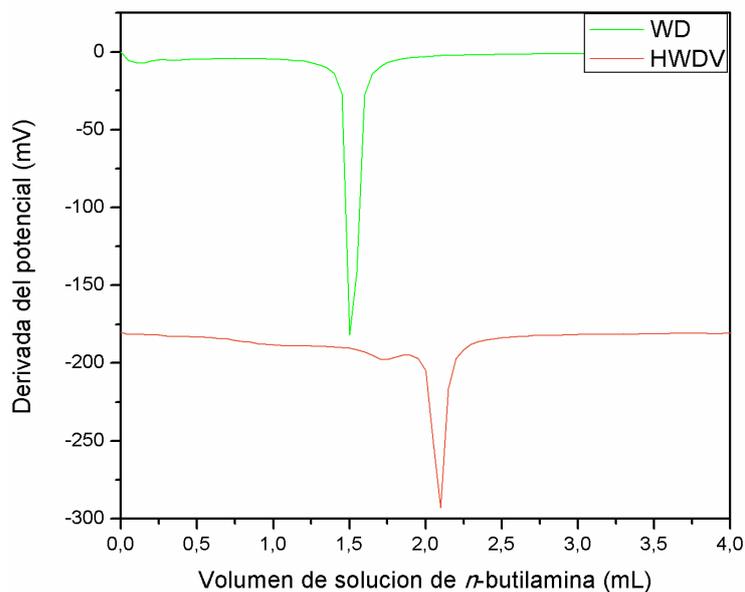


Figura 16. Derivada de potencial versus volumen de solución de *n*-butilamina para WD y HWDV.

IV.1.2.5- Microscopía electrónica de barrido (SEM).

Las micrografías SEM de los heteropoliconpuestos preparados con distintas magnificaciones se presentan en esta sección. La Figura 17 muestra las micrografías de las sales (WDK y WDKV) con una magnificación de x 1000, mientras que la Figura 18 presenta las micrografías de las mismas sales con una magnificación de x 2500.

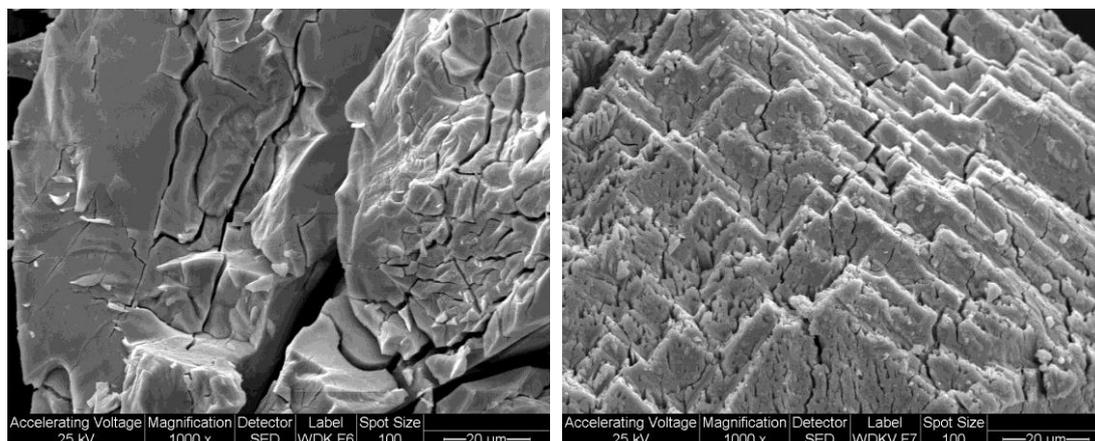


Figura 17. Micrografías SEM, magnificación x 1000 para WDK y WDKV.

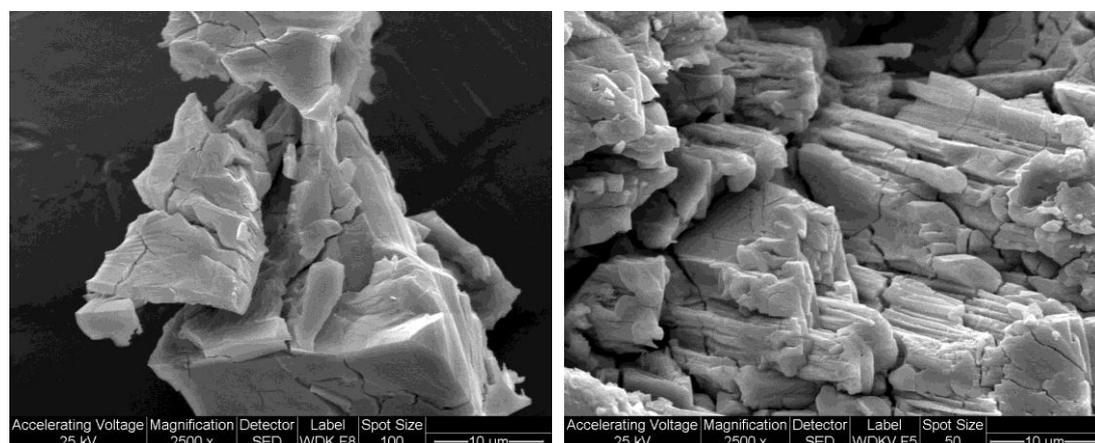


Figura 18. Micrografías SEM, magnificación x 2500 para WDK y WDKV.

En las micrografías puede observarse que las muestras presentan morfologías suaves, lo cual coincide con lo esperado de acuerdo a resultados bibliográficos [2]. Luego, la Figura 19 muestra las micrografías de los ácidos (WD y HWDV) con una magnificación de x 1000, mientras que la Figura 20 presenta las micrografías de los mismos materiales con una magnificación de x 2500.

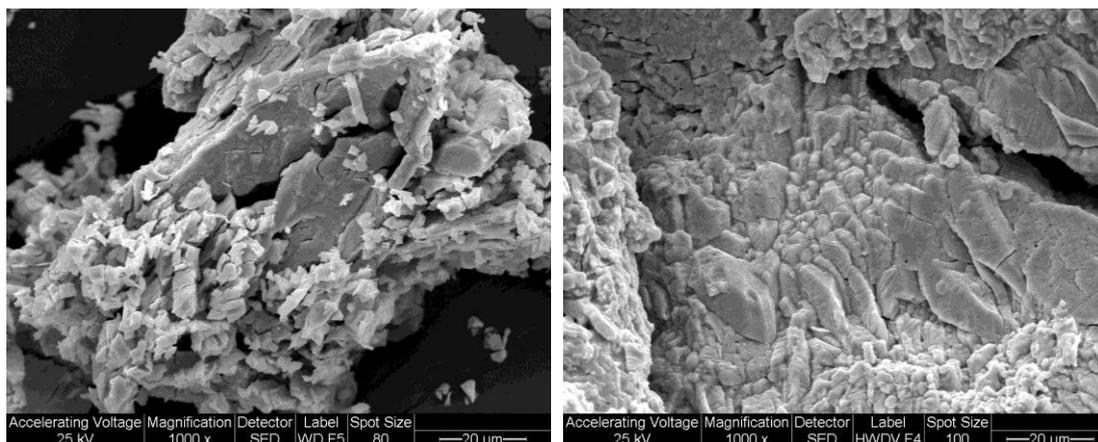


Figura 19. Micrografías SEM, magnificación x 1000 para WD y HWDV.

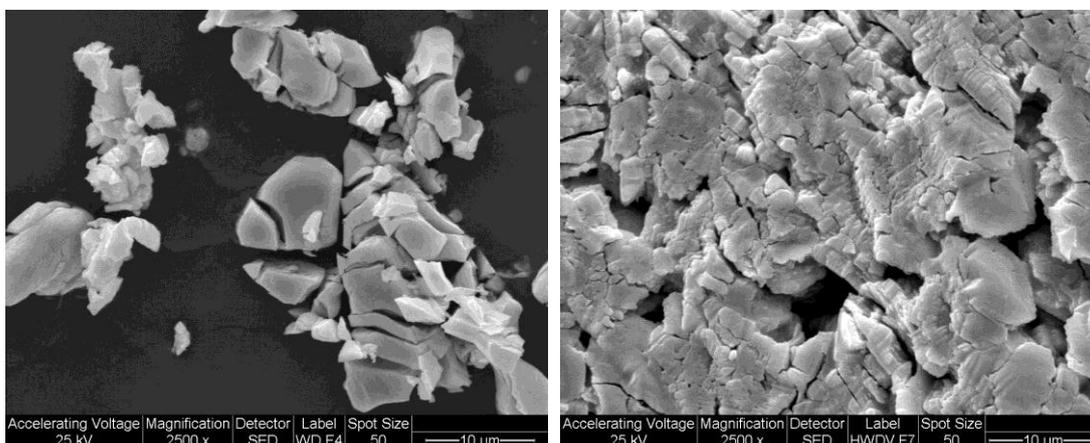


Figura 20. Micrografías SEM, magnificación x 2500 para WD y HWDV.

En las micrografías de las muestras ácidas puede observarse que presentan morfologías suaves, lo cual es coincidente con los resultados informados previamente en bibliografía [2].

IV.1.2.6- Análisis termogravimétrico (TGA).

El análisis mediante TGA permite conocer el grado de hidratación de los materiales sintetizados. Se detectó pérdida de peso durante el calentamiento entre 25°C y 280°C para todas las muestras (WDK, WDKV, WD y HWDV), mientras que no hubo pérdida de peso adicional entre los 280 y los 800°C. De acuerdo al porcentaje de pérdida de peso obtenido en cada caso se calculó el número de moléculas de H₂O de hidratación (Tabla 2).

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 2. Número de H₂O de hidratación obtenido mediante TGA para WDK, WDKV, WD y HWDV.

Muestra	Número de H ₂ O de hidratación	Fórmula completa
WDK	7	α/β K ₆ P ₂ W ₁₈ O _{62.7} H ₂ O
WDKV	10	K ₇ P ₂ VW ₁₇ O _{62.10} H ₂ O
WD	24	H ₆ P ₂ W ₁₈ O _{62.24} H ₂ O
HWDV	25	H ₇ P ₂ W ₁₇ VO _{62.25} H ₂ O

Excepto para el caso de WD, los restantes valores de H₂O de hidratación son algo menores a los valores informados en bibliografía. La bibliografía reporta 10 moléculas de H₂O de hidratación para WDK [2], 18 moléculas de H₂O de hidratación para WDKV [2], 24 moléculas de H₂O de hidratación para WD [1] y 28 moléculas de H₂O de hidratación para HWDV [5].

La variación en el número de moléculas de H₂O de hidratación obtenida en cada caso respecto del valor bibliográfico puede explicarse teniendo en cuenta que pudieron haberse aplicado tratamientos de secado diferentes a aquellos utilizados en la literatura.

IV.1.3- PREPARACIÓN DE LOS CATALIZADORES SOPORTADOS.

Se contó con 4 catalizadores de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ soportados sobre sílice, cada uno de ellos con las siguientes cargas: 0,1; 0,2; 0,4 y 0,6 g de WD por cada gramo de SiO_2 , denominados: 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂, respectivamente. Estos materiales soportados fueron preparados por miembros del grupo de trabajo, y se emplearon en la preparación de flavonas [10] y N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas [11].

Cada uno de los materiales obtenidos fue caracterizado mediante ³¹P MAS-NMR, FT-IR, titulación potenciométrica y SBET.

IV.1.4- CARACTERIZACIÓN DE LOS CATALIZADORES SOPORTADOS.

Los catalizadores soportados fueron sintetizados y caracterizados por nuestro grupo de trabajo, y se emplearon con fines comparativos. La caracterización de estos materiales mediante ^{31}P MAS-RMN, FT-IR, titulación potenciométrica con *n*-butilamina y medición de área superficial específica (sBET) se encuentran en la literatura [11].

Mediante ^{31}P MAS-RMN y FT-IR se comprobó que la estructura tipo Wells-Dawson permanece intacta luego de soportar el catalizador sobre Sílice. Hay un ensanchamiento de las bandas de en el espectro de FT-IR, lo cual se atribuye a la pérdida de simetría asociada al hecho de haber soportado el material [11].

La titulación potenciométrica mostró que tanto el catalizador másico como el soportado sobre Sílice son ácidos muy fuertes, con fuerza ácida y número total de sitios ácidos ligeramente inferior para el caso del material soportado [11].

Mediante el análisis de las propiedades texturales es posible concluir que el área superficial del catalizador soportado es alrededor de 129 veces mayor respecto del área superficial del catalizador másico [11].

IV.2- HETEROCICLOS NITROGENADOS.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la preparación de las familias de heterociclos nitrogenados presentes en esta tesis: 1,4-dihidropiridinas y piridinas.

IV.2.1- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS SIMÉTRICAS.

El objetivo general de la presente sección consistió en la preparación de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) simétricas mediante procedimientos de bajo impacto ambiental. La estructura general de las 1,4-DHPs simétricas se presenta en la Figura 21.

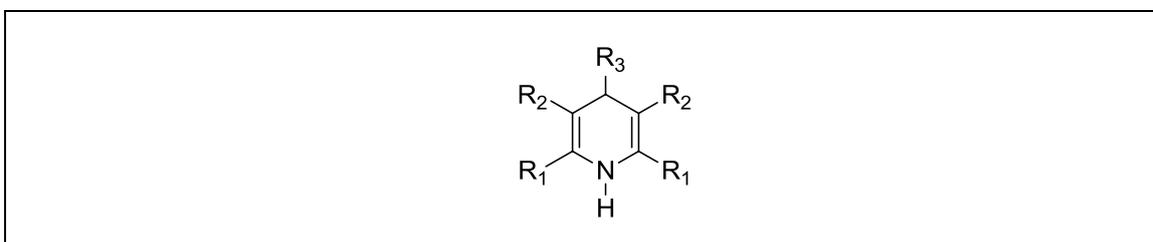


Figura 21. Estructura general de las 1,4-DHPs simétricas.

Uno de los materiales de partida comúnmente empleados en la preparación de 1,4-DHPs es un aldehído. Se ha seleccionado dos tipos de aldehídos para realizar las diversas preparaciones: derivados del benzaldehído, y derivados de 3-formilcromonas.

En particular, la elección de 3-formilcromonas como aldehídos de partida se basa en que sus derivados poseen una amplia variedad de aplicaciones biológicas. Puede mencionarse, dentro de las diversas aplicaciones de sus derivados, su capacidad de actuar como agente citotóxico (anticancerígeno), neuroprotector, antioxidante, antimicrobiano y antifúngico [12].

Con la finalidad de reducir el impacto ambiental que tienen los procedimientos empleados en las preparaciones, se planteó como estrategia el remplazo de los ácidos minerales comúnmente empleados como catalizador (ácido sulfúrico, clorhídrico y acético) por heteropoliácidos tipo Wells-Dawson. En la presente sección se ha empleado $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24 H_2O$ (WD) como catalizador. Su preparación y caracterización se han descrito en detalle en las secciones III.2.1.2- y III.2.2-, páginas 61 y 63, respectivamente.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Además, muchas reacciones se llevaron a cabo en ausencia de solvente.

Se prepararon 1,4-DHPs simétricas mediante tres procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

✓ Método A: Preparación mediante reacción multicomponente a 80°C con derivados del benzaldehído en condiciones libres de solvente.

✓ Método B: Preparación mediante reacción multicomponente con derivados de 3-formilcromonas.

- Variante B1: A una temperatura de 80°C, con AcONH₄ y catalizador WD, en condiciones libres de solvente.

- Variante B2: A una temperatura de 0°C, con AcONH₄ y catalizador WD, en condiciones libres de solvente.

- Variante B3: A una temperatura de 80°C, con AcONH₄ y sin catalizador, en condiciones libres de solvente.

- Variante B4: A una temperatura de 80°C, con (NH₄)₂CO₃ y catalizador WD, en condiciones libres de solvente.

- Variante B5: A una temperatura de 60°C, con (NH₄)₂CO₃ y catalizador WD, en etanol.

✓ Método C: Preparación mediante reacción en etapas con derivados de 3-formilcromonas.

En la Figura 22 se indica cada 1,4-DHP simétrica preparada satisfactoriamente en la presente sección. Entre ellas, los compuestos IX y X son conocidos por su actividad como agentes antiulcerosos [13]. Cabe destacar que el compuesto XV no se encontraba previamente descrito en la literatura.

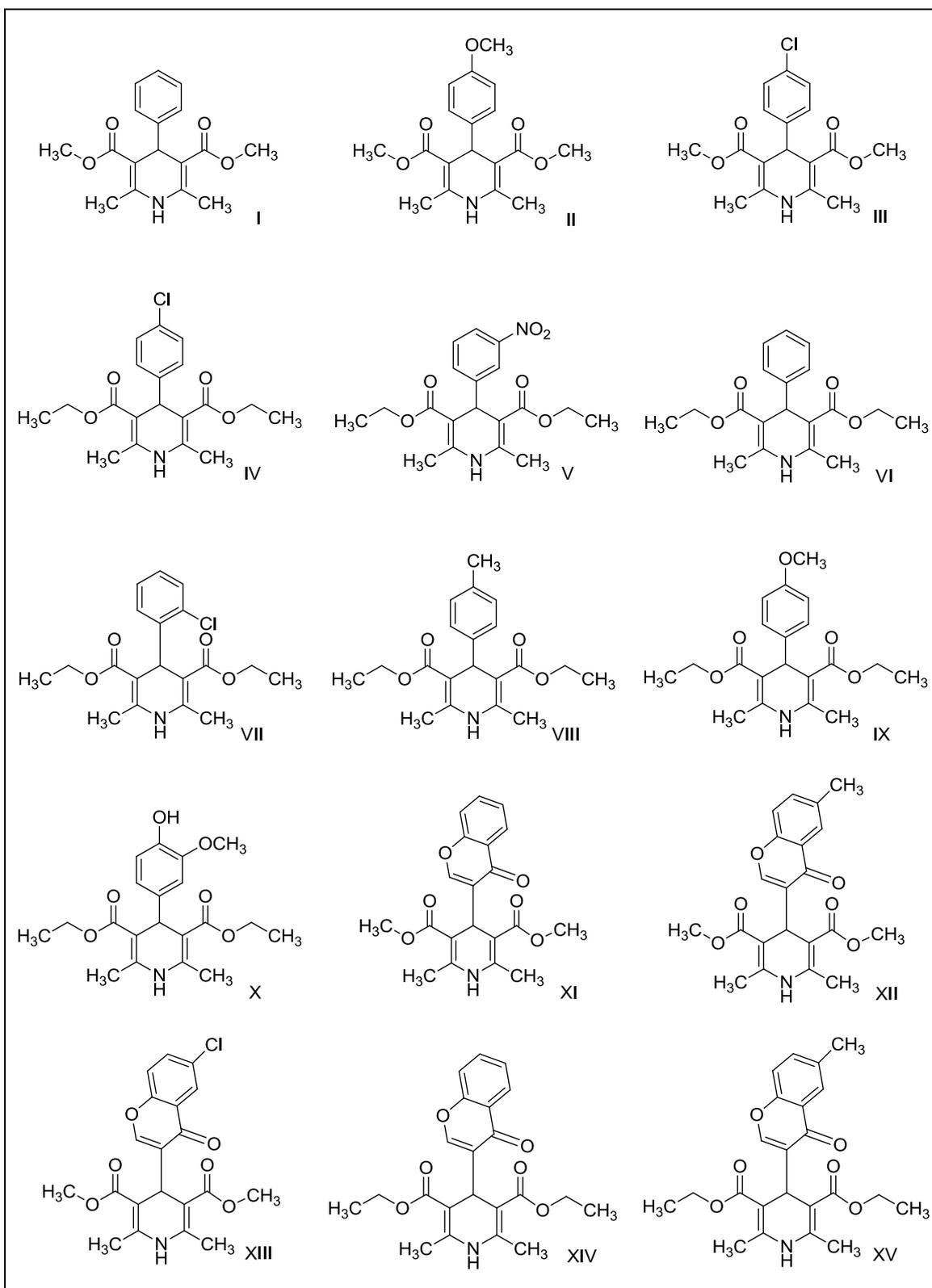


Figura 22. 1,4-DHPs simétricas preparadas satisfactoriamente.

IV.2.1.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método A.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método A para la preparación de 1,4-DHPs simétricas a partir de derivados del benzaldehído (Figura 23).

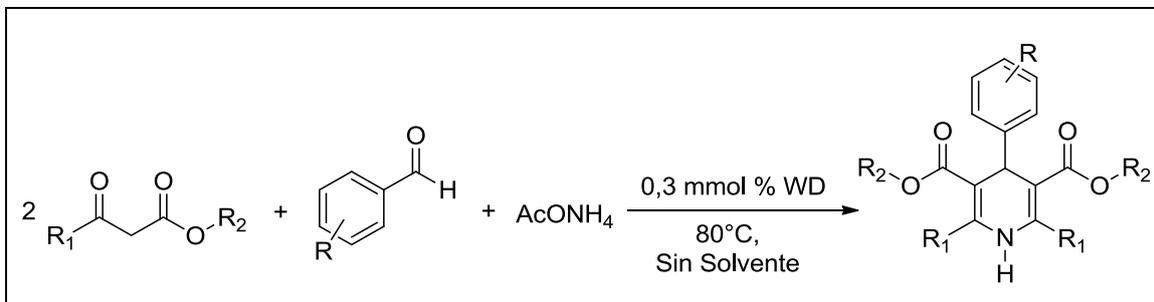


Figura 23. Reacción general esperada al aplicar el método A.

IV.2.1.1.1- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas.

Las diversas preparaciones se realizaron empleando un derivado del benzaldehído (1 mmol), acetato de amonio (1 mmol), compuesto β -dicarbónico (2 mmoles) y catalizador WD en relación 0,3 mmol % (0,013 g) a 80°C , sin solvente.

Tal y como se mencionó en la sección II.1 (página 7), La Economía atómica (EA) describe la eficiencia de conversión de un proceso químico en término de todos los átomos involucrados en el proceso de transformación. En un proceso químico ideal la cantidad de material inicial (reactivos) es igual a la cantidad de todos los productos generados sin dar lugar al desecho de átomos en forma de subproductos. En dicho caso, la economía atómica sería del 100%.

La economía atómica puede calcularse empleando la siguiente expresión:

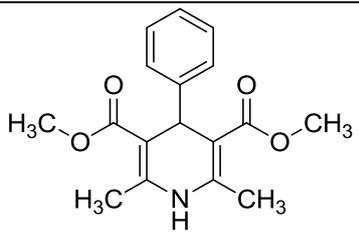
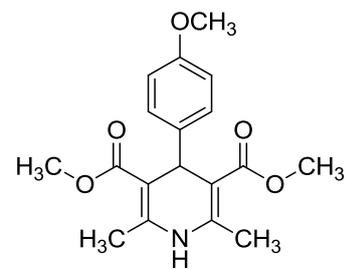
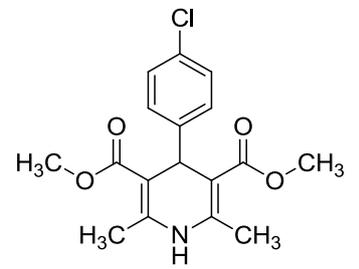
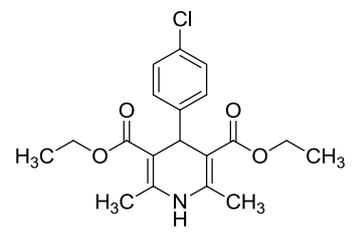
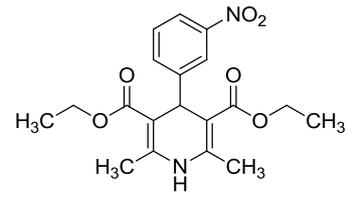
$$\% \text{ Economía atómica} = \frac{\text{Masa molar de productos deseados} \times 100}{\text{Masa molar de todos los reactivos}}$$

El valor obtenido puede ser mejorado al modificar el proceso en cuestión seleccionando cuidadosamente las materias primas y el sistema catalítico.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

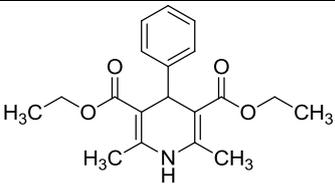
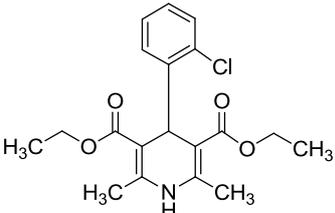
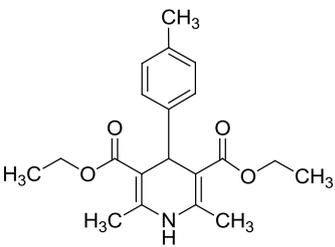
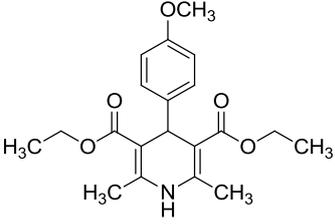
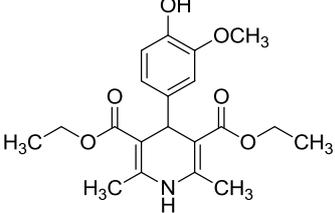
Los resultados obtenidos en la preparación de 1,4-DHPs simétricas mediante el método A se encuentran en la Tabla 3. Además, se presentan los resultados obtenidos por medio del cálculo de los valores de Economía atómica

Tabla 3. Obtención de 1,4-DHPs simétricas mediante el método A.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	EA (%)
1		25	95	72,5
2		30	90	74,4
3		30	93	74,6
4		30	98	75,4
5		35	90	75,9

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 3 (Continuación). Obtención de 1,4-DHPs simétricas mediante el método A.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	EA (%)
6		30	96	73,4
7		80	94	75,4
8		30	98	74,3
9		30	88	75,2
10		30	83	76,0

Condiciones de reacción: aldehído (1 mmol), acetato de amonio (1 mmol), compuesto β -dicarbonílico (2 mmoles), catalizador WD en relación 0,3 mmol % (0,013 g), 80°C, sin solvente.

A modo de ejemplo, el cálculo de la EA para el compuesto 1 de la Tabla 3 se efectuó siguiendo el razonamiento que se detalla a continuación.

$$\% \text{ Economía atómica} = \frac{\text{Masa molar de productos deseados} \times 100}{\text{Masa molar de todos los reactivos}}$$

Considerando que la masa molar de producto es de 301 g/mol, y que se emplearon las siguientes condiciones de reacción: benzaldehído (0,106 g, 1 mmol), acetato de amonio (0,077 g, 1 mmol), acetoacetato de metilo (0,232 g, 2 mmoles), catalizador WD en relación 0,3 mmol % (0,013 g), 80°C en medio de reacción sin solvente.

$$\% \text{ Economía atómica} = \frac{301 \text{ g/mol} \times 100}{(2 \times 116 + 77 + 106) \text{ g/mol}}$$

$$\% \text{ Economía atómica} = 72,5 \%$$

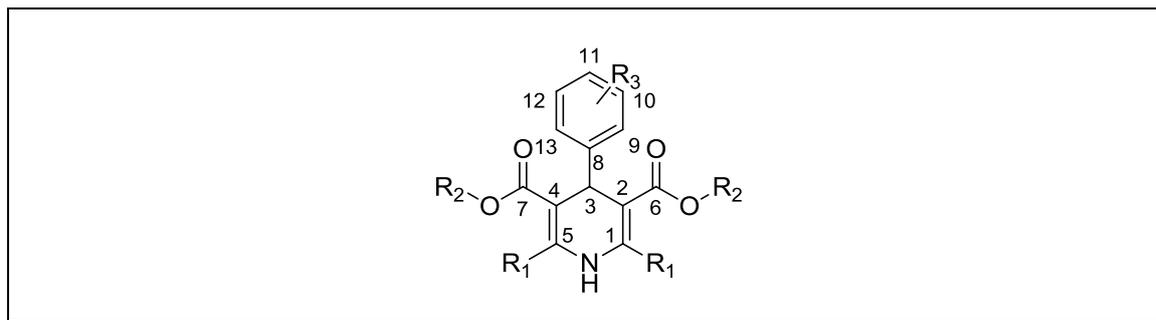
En cada reacción ensayada no se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (monitoreo realizado por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3).

Los rendimientos obtenidos para cada producto fueron buenos, superiores a 83% en todos los casos estudiados. Cabe destacar que la aplicación del presente método sintético ofrece elevados valores de EA, pudiendo interpretarse que se trata de un procedimiento con elevado grado de ecocompatibilidad.

IV.2.1.1.2- Caracterización de 1,4-dihidropiridinas simétricas.

Se realizó la caracterización mediante análisis de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y mediciones de punto de fusión para cada uno de los productos obtenidos. En la Figura 24 se presenta la estructura general y numeración de las 1,4-DHPs preparadas y, en las Tablas 4 y 5 se muestran las señales obtenidas para cada compuesto por análisis de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, respectivamente.

Capítulo IV: Resultados y Discusión



Entrada	R ₁	R ₂	R ₃
1	-CH ₃	-CH ₃	-H
2	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃ (<i>para</i>)
3	-CH ₃	-CH ₃	-Cl (<i>para</i>)
4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-Cl (<i>para</i>)
5	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-NO ₂ (<i>meta</i>)
6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H
7	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-Cl (<i>orto</i>)
8	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃ (<i>para</i>)
9	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃ (2) y -OH (3)
10	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃ (<i>para</i>)

Figura 24. Estructura general y numeración de las 1,4-DHPs preparadas.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 4. Señales de $^1\text{H-NMR}$ y constantes de acoplamiento J (Hz) de las 1,4-DHPs preparadas 1-10^a.

Entrada	H3	H8-H13	NH
1	5,01; s	7,13-7,26; m	8,75; s
2	4,95; s	6,75-6,77; d ($J=8,8$) 2H 7,20-7,18; d ($J=8,8$) 2H	8,58; s
3	4,87; s	7,12-7,16; d ($J=8,3$) 2H 7,25-7,29; d ($J=8,3$) 2H	8,96; s
4	4,84; s	7,13-7,18; d ($J=8,6$) 2H 7,25-7,29; d ($J=8,6$) 2H	8,87; s
5	5,10; s	7,02-7,15; m 4H	8,68; s
6	4,86; s	7,12-7,21; m 5H	8,81; s
7	5,40; s	7,03; dt ($J=7,2; 1,6$) 1H 7,12; dt ($J=7,2; 1,6$) 1H 7,22; dd ($J=8,0; 1,6$) 1H 7,37; dd ($J=8,0; 1,6$) 1H	8,0; s
8	4,95; s	6,76; d ($J=9$) 2H 7,21; d ($J=9$) 2H	7,99; s
9	4,95; s	6,76-6,90; m 3H	7,73; s
10	4,94; s	7,0; d ($J=8,04$) 2H 7,16; d ($J=8,04$) 2H	8,60; s

^a δ (^1H) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 (en el caso de la entrada 5, en $\text{d}^6\text{-DMSO}$).

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 5. Señales de ^{13}C -NMR de las 1,4-DHPs preparadas 1–9^a.

Entrada	C1/C5	C2/C4	C3	C6/C7	C8-C13
1	147,4	103,9	39,3	168,0	126,2; 127,6; 128,0; 144,2
2	158,0;	104,2	38,4	168,1	113,4; 128,6; 139,9; 143,9;
3	147,4	101,8	38,9	167,9	128,7; 129,6; 131,2; 146,7
4	147,8	102,1	39,2	167,4	128,5; 129,9; 131,1; 146,3
5	149,9	103,3	40,0	167,1	121,3; 123,1; 128,6; 134,5; 144,8; 148,2
6	148,8	102,5	39,5	167,6	126,5; 128,0; 128,5; 146,0
7	148,9; 154,5	104,1; 108,5	52,1	166,7; 168,0	127,6; 129,6; 129,7; 130,1; 132,7; 138,5
8	157,9	104,1	38,7	167,8	113,2; 128,9; 140,4; 143,8
9	154,0	104,1	39,1	167,8	113,9; 114,1; 120,5; 135,4; 143,6; 145,8

^a δ (^{13}C) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 (en el caso de la entrada 5, en d^6 -DMSO).

El análisis de las señales en común en los espectros ^1H -NMR para esta familia de compuestos muestra en primer lugar un singlete a campo medio (δ entre 4,8 y 5,1 ppm) que integra para 1 protón correspondiente a H3. Las señales a campos bajos (δ entre 6,75 y 7,40 ppm) de los protones aromáticos no poseen buena resolución debido a la cercanía de los mismos, en consecuencia, no son asignados a un H en particular. Finalmente, se visualiza 1 singlete que integra para 1 protón, asignado al H unido al átomo de N (δ entre 8,0 y 9,0 ppm).

Luego, el análisis de las señales en común halladas en cada espectro ^{13}C -NMR para esta familia de compuestos encuentra, en primer lugar, la señal correspondiente a C3 (δ entre 38 y 53 ppm). A continuación se hallan las señales de los carbonos C2 y C4 (equivalentes, δ entre 101 y 109 ppm), aquellas correspondientes a los carbonos aromáticos C8 y C13 (δ

entre 113 y 147 ppm), y las que se atribuyen a los carbonos C1 y C5 (equivalentes, δ entre 147 y 155 ppm). Finalmente, las señales de los carbonos carbonílicos C6 Y C7, equivalentes, aparecen en valores de δ entre 166 y 169 ppm.

IV.2.1.1.3- Posible mecanismo de reacción.

Si bien no se ha realizado un estudio detallado del probable mecanismo de reacción, en el presente apartado se describe brevemente un posible mecanismo general, basado en reportes bibliográficos [14] (Figuras 25 y 26). De acuerdo a esta propuesta podrían considerarse, entonces, los siguientes pasos de reacción:

- 1- Activación del grupo carbonilo del aldehído con el heteropoliácido. con posterior condensación de Knoevenagel del aldehído con acetoacetato de etilo (Figura 25).
- 2- Simultáneamente, se activa el grupo carbonilo del β -cetoéster para luego dar la correspondiente enamina por condensación con amoníaco (Figura 25).
- 3- Finalmente tiene lugar la condensación de Michael entre la enamina y el 2-arilmtilenacetoacetato, seguida de ciclación y deshidratación (Figura 26).

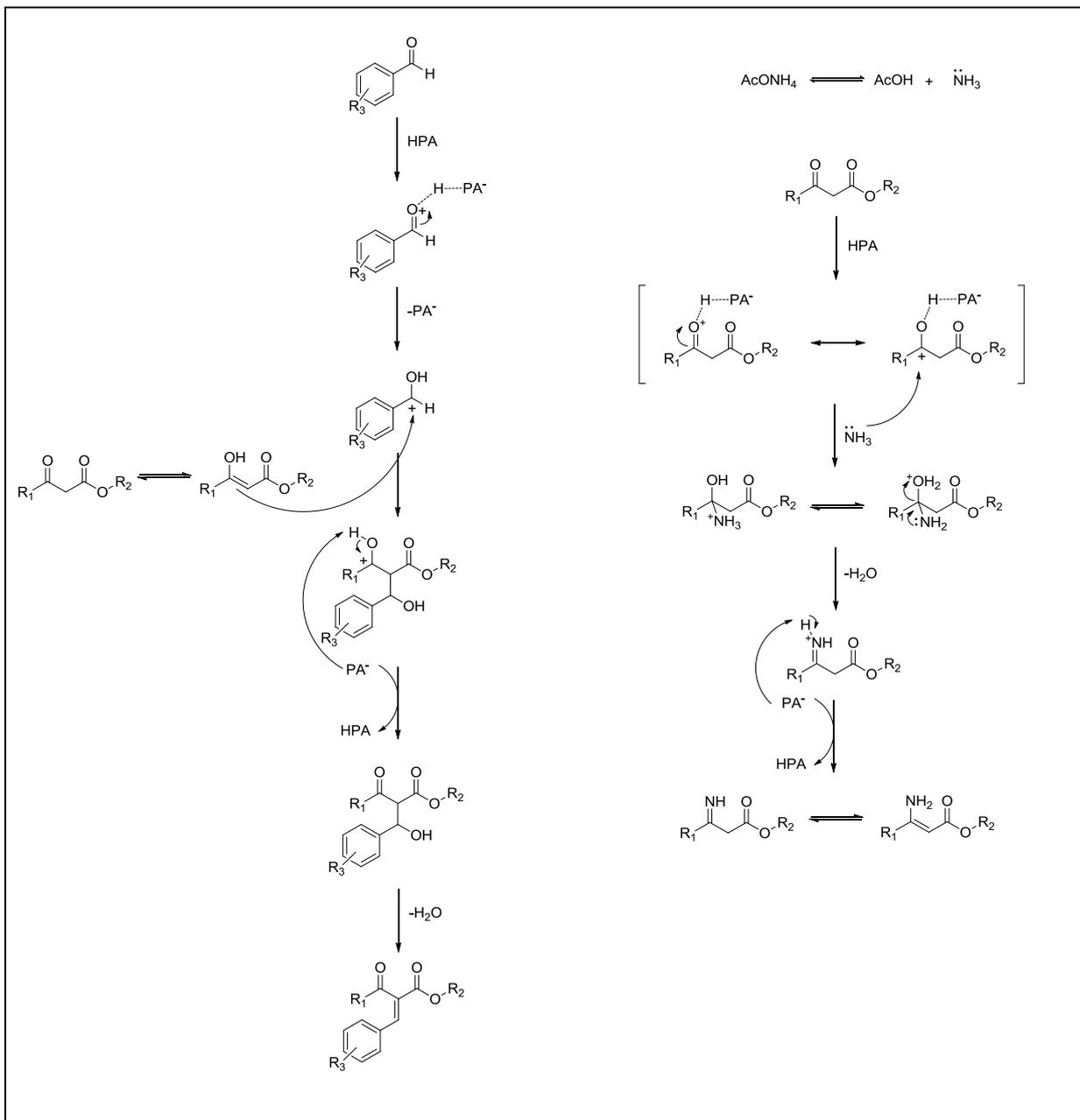


Figura 25. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.

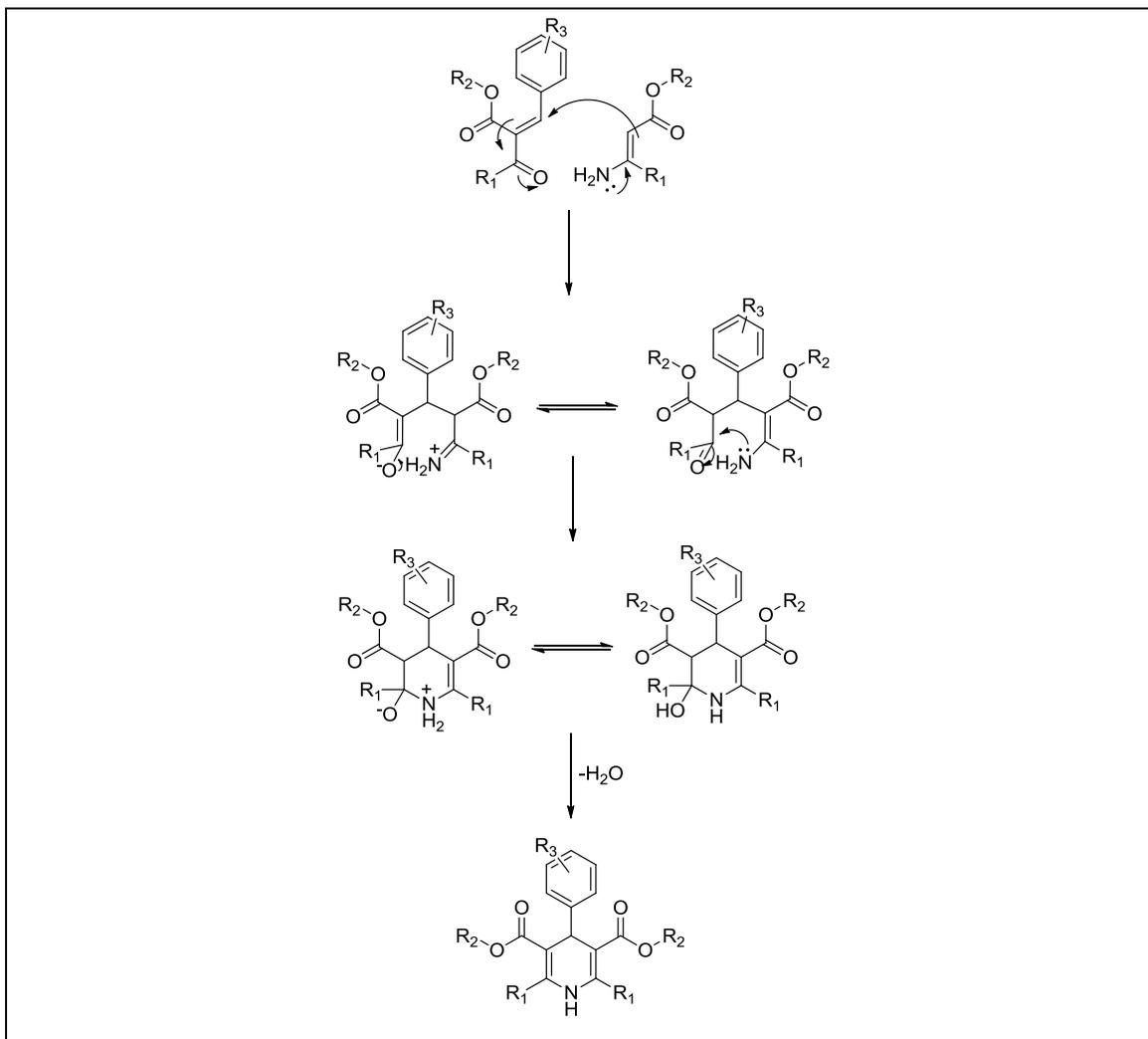


Figura 26. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.

IV.2.1.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método B.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B para la preparación de 1,4-DHPs simétricas a partir de derivados de 3-formilcromonas (Figura 27).

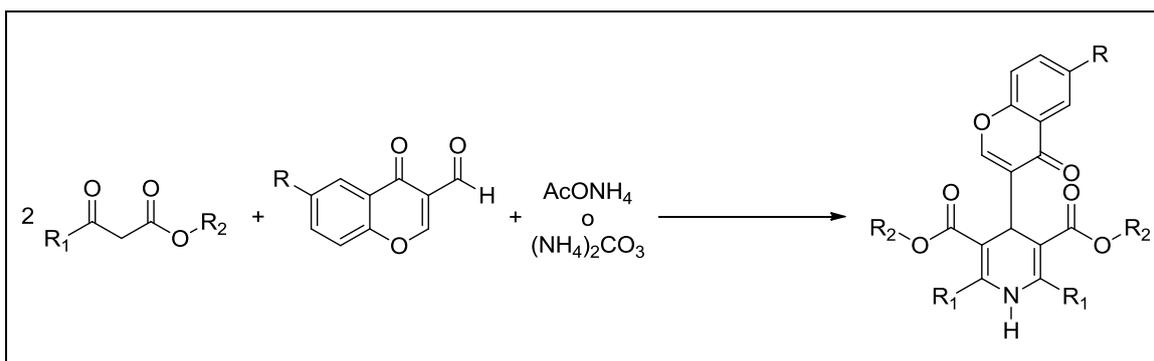


Figura 27. Reacción general esperada al aplicar el método B.

IV.2.1.2.1- Método B, variante B1.

IV.2.1.2.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 28).

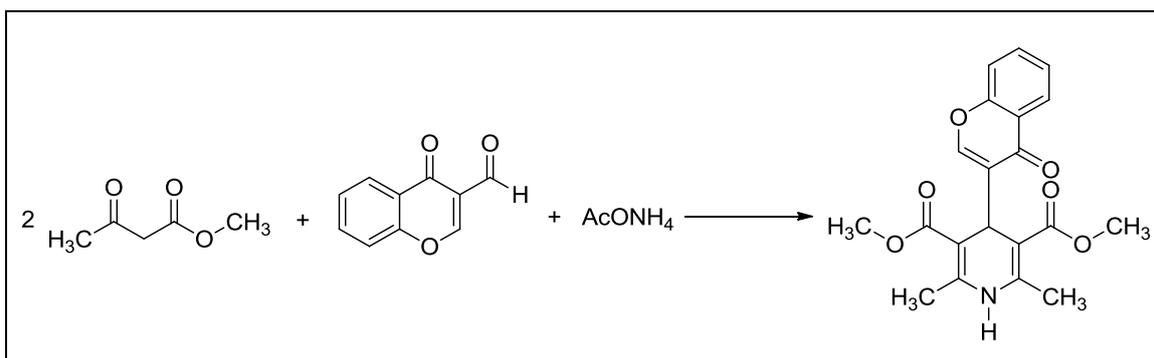


Figura 28. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B, variante B1.

IV.2.1.2.1.1.1- Determinación de la cantidad óptima de catalizador.

La determinación de la cantidad óptima de catalizador se realizó utilizando diferentes proporciones de dicho material (0,1 mmol %; 0,3 mmol %; 0,5 mmol %; 1 mmol % y 5 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (80°C, sin solvente) hasta lograr 100% de conversión de reactivos, evaluando el tiempo requerido en cada caso. También se estudió el tiempo requerido para lograr 100% de conversión de intermediarios de reacción en productos. Los resultados se presentan en la Figura 29.

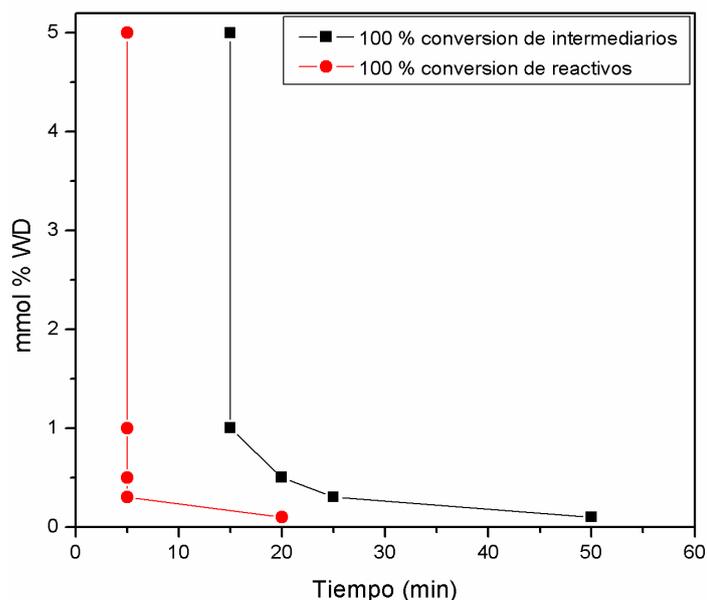


Figura 29. Selección de la cantidad óptima de WD como catalizador.

Si se emplea 0,1 mmol % del catalizador, se requiere de 20 minutos para lograr 100 % de conversión de reactivos en intermediarios de reacción, y 50 minutos en total hasta conseguir la total conversión de intermediarios de reacción en productos.

Si se emplea 0,3 mmol % del catalizador, los tiempos requeridos en cada caso disminuyen: a los 5 minutos de reacción se alcanza la total conversión de reactivos, mientras que a los 25 minutos se consigue el 100 % de conversión de intermediarios.

Luego, posteriores aumentos en la cantidad de catalizador (0,5 mmol %; 1 mmol % y 5 mmol %) no consiguen disminuir el tiempo requerido para convertir el 100 % de los reactivos. Al emplear 0,5 mmol % de catalizador, el tiempo necesario para conseguir 100 % de conversión de intermediarios es de 20 minutos, mientras que dicho tiempo es de 15 minutos al emplear tanto 1 mmol % como 5 mmol %.

Así, se selecciona 1 mmol % como la cantidad óptima de WD másico para la reacción en el sistema considerado.

IV.2.1.2.1.1.2- Determinación de la temperatura óptima de reacción.

La determinación de la temperatura óptima de reacción se realizó practicando la reacción con 1 mmol % de WD en ausencia de solvente a diferentes temperaturas (25°C, 50°C, 80°C y 100°C) hasta lograr 100% de conversión de reactivos, evaluando el tiempo

Capítulo IV: Resultados y Discusión

requerido en cada caso. También se estudió el tiempo necesario para conseguir 100% de conversión de intermediarios de reacción en productos. Los resultados obtenidos en cada ensayo se presentan en la Figura 30.

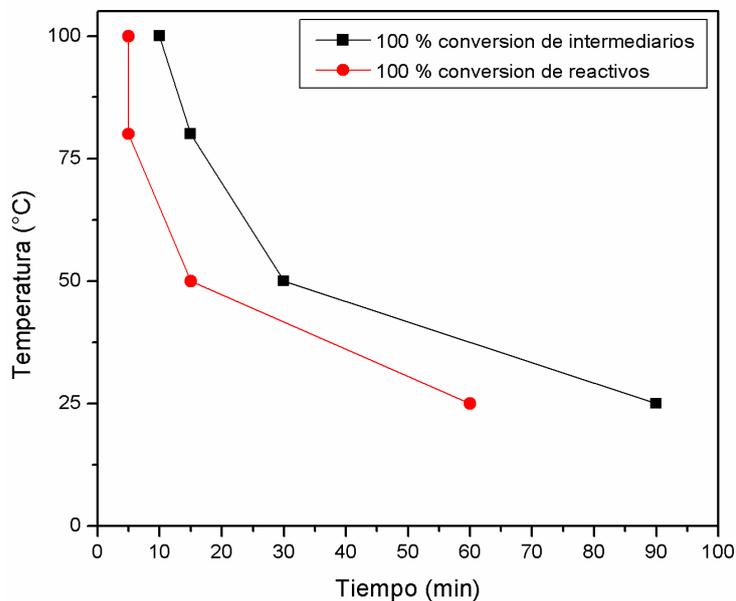


Figura 30. Selección de la temperatura óptima de reacción.

Como puede verse en la Figura anterior, si se emplea una temperatura de 25°C, se requiere de 60 minutos para lograr 100 % de conversión de reactivos en intermediarios de reacción, y de 90 minutos en total hasta conseguir la total conversión de intermediarios de reacción en productos.

Al emplear una temperatura de 50°C, los tiempos requeridos en cada caso disminuyen: a los 10 minutos de reacción se alcanza la total conversión de reactivos, mientras que a los 30 minutos se consigue el 100 % de conversión de intermediarios.

Luego, posteriores aumentos de temperatura (80°C y 100°C) requieren de 5 minutos para convertir el 100 % de los reactivos. El tiempo necesario hasta conseguir la total conversión de intermediarios de reacción en productos es de 15 minutos a 80°C, y de 10 minutos a 100°C.

Dado que no existe una notable ventaja al emplear 100°C, se ha seleccionado 80°C como la temperatura óptima para la reacción en el sistema considerado.

IV.2.1.2.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas.

Los resultados obtenidos en la preparación de 1,4-DHPs simétricas mediante reacción multicomponente a 80°C con derivados de 3-formilcromonas, acetato de amonio y un compuesto β-dicarbonílico, empleando WD como catalizador en condiciones libres de solvente se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Obtención de 1,4-DHPs simétricas por el método B, variante B1.

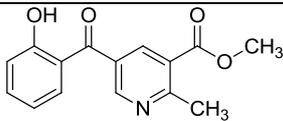
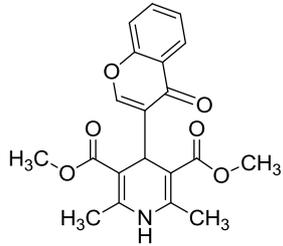
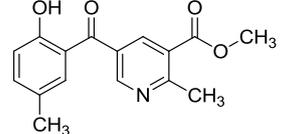
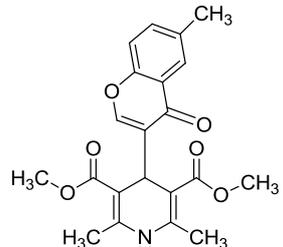
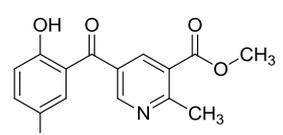
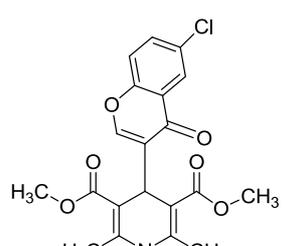
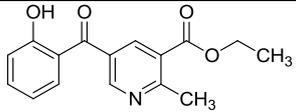
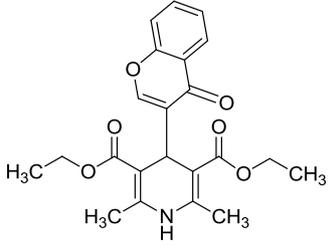
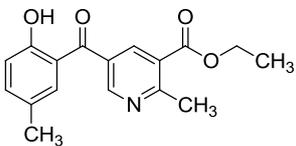
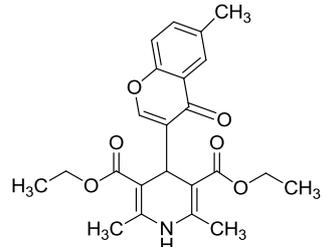
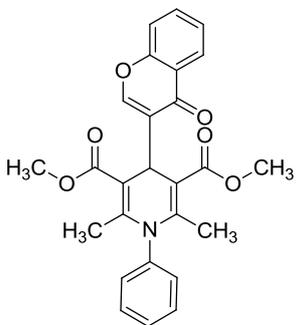
Entrada	Producto	Tiempo (min)	Selectividad (%)
1		15	65
			30
2		15	70
			25
3		15	74
			24

Tabla 6 (Continuación). Obtención de 1,4-DHPs simétricas por el método B, variante B1.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Selectividad (%)
4		15	49
			19
5		15	64
			16
6		30	-

Condiciones de reacción: aldehído (1 mmol), acetato de amonio (1 mmol), compuesto β -dicarbonílico (2 mmoles), catalizador WD en relación 1 mmol % (0,04 g), 80°C, sin solvente.

En todos los casos se obtuvo un producto de reacción mayoritario que no se corresponde con el producto deseado, con selectividades entre 49 % al 70% (Tabla 6, entradas 1 a 5). La selectividad hacia las 1,4-DHPs presenta un rango entre los siguientes valores: 16 % al 30% (Tabla 6, entradas 1 a 5). El único intento de preparación que resultó totalmente fallido corresponde al producto de la entrada 6 (Tabla 6). Este resultado podría

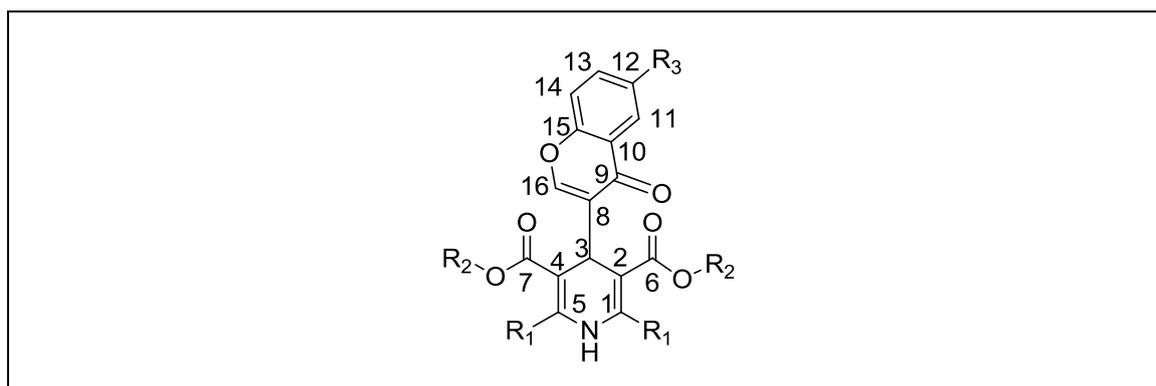
explicarse teniendo en cuenta el gran impedimento estérico que surge al emplear anilina como fuente de N. Además, también podría deberse a la menor nucleofilicidad de la anilina respecto del amoníaco.

El derivado de piridina obtenido en la mayoría de los casos, funcionalizado en las posiciones 2, 3 y 5, se formó debido a la apertura del anillo γ -pirona de la 3-formilcromona luego de un ataque nucleofílico y subsiguiente ciclación. Este tipo de apertura de anillo es un hecho conocido [15] y ha sido observado e informado en 3-formilcromonas y sus derivados cuando aminas o anilinas se emplean como nucleófilos [16-18]. El amoníaco y las aminas primarias también actúan como nucleófilos en otras cromonas activadas a este tipo de ataque, cercanas en estructura a las que se emplearon aquí como aldehídos de partida: 2-metilcromonas [19] y 2-trifluorometilcromonas [20-21] dan aminoenonas como producto de reacción como consecuencia del ataque en el carbono 2.

IV.2.1.2.1.3- Caracterización de 1,4-dihidropiridinas simétricas.

Se realizó la caracterización mediante análisis de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y mediciones de punto de fusión para cada uno de los productos obtenidos. En la Figura 31 se presenta la estructura general y numeración de las 1,4-DHPs preparadas y, en las Tablas 7 y 8 se muestran las señales obtenidas para cada compuesto por análisis de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, respectivamente.

Capítulo IV: Resultados y Discusión



Entrada	R ₁	R ₂	R ₃
1	-CH ₃	-CH ₃	-H
2	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
3	-CH ₃	-CH ₃	-Cl
4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H
5	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃

Figura 31. Estructura general y numeración de las 1,4-DHPs preparadas.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 7. Señales de $^1\text{H-NMR}$ y constantes de acoplamiento J (Hz) de las 1,4-DHPs preparadas 1-5^a.

Entrada	H3	H11-H14	H16	NH
1	4,85; s	7,44; t (J= 8) 1H 7,57; d (J= 8) 1H 7,75; t (J= 8) 1H 8,03; d (J= 8) 1H	7,95; s	8,97; s
2	4,85; s	7,46; d (J= 8) 1H 7,55; dd (J=8; 2) 1H 7,79; d (J= 2) 1H	7,89; s	8,95; s
3	4,82; s	7,30; d (J= 9) 1H 7,47; dd (J=9; 2) 1H 7,99; d (J= 2) 1H	7,19; s	7,92; s
4	4,82; s	7,44; dt (J= 8; 1) 1H 7,57; d (J= 8) 1H 7,74; dt (J=8; 1) 1H 8,03; dd (J=8; 1) 1H	7,96; s	8,88; s
5	4,85; s	7,44; m 1H 7,61-7,68; m 2H	7,95; s	8,97; s

^a δ (^1H) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 .

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 8. Señales de ^{13}C -NMR de las 1,4-DHPs preparadas 1–5^a.

Entrada	C1/C5	C2/C4	C3	C6/C7	C8	C9	C10- C14	C15	C16
1	147,2	98,2	33,6	167,8	118,7	176,8	124,6; 125,5; 125,6; 126,5; 134,1	155,8	154,7
2	147,1	98,5	33,4	167,9	118,4	175,7	124,2; 124,8; 126,6; 135,0; 135,1	154,5	154,1
3	143,3	98,5	19,7	168,2	120,0	175,9	124,9; 125,6; 126,3; 130,7; 133,3	155,2	154,8
4	147,1	98,6	33,8	167,3	115,3	175,7	118,7; 124,5; 125,6; 127,3; 134,2	155,9	155,0
5	149,2	117,0	25,0	166,3	118,0	176,2	124,9; 130,7; 131,1; 147,7; 148,3	159,3	152,9

^a δ (^{13}C) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 .

El análisis de las señales en común en los espectros ^1H -NMR para esta familia de compuestos muestra en primer lugar un singlete a campo medio (δ entre 4,8 y 4,9 ppm)

que integra para 1 protón correspondiente a H3. Las señales a campos bajos (δ entre 7,3 y 8,1 ppm) de los protones aromáticos H11 al H14 no poseen buena resolución debido a la cercanía de los mismos, en consecuencia, no son asignados a un H en particular. La señal de H16 corresponde a un singlete con δ entre 7,1 y 8,0 ppm. Finalmente, se visualiza un singlete que integra para 1 protón, asignado al H unido al átomo de N (δ entre 7,9 y 9,0 ppm).

Luego, el análisis de las señales en común halladas en cada espectro ^{13}C -NMR para esta familia de compuestos encuentra, en primer lugar, la señal correspondiente a C3 (δ entre 19 y 34 ppm). A continuación se hallan las señales de los carbonos C2 y C4 (equivalentes, δ entre 98 y 117 ppm), aquellas correspondientes a C8 (δ entre 115 y 120 ppm), a los carbonos aromáticos C10 a C14 (δ entre 118 y 149 ppm), y las que se atribuyen a los carbonos C1 y C5 (equivalentes, δ entre 143 y 149 ppm). También se encuentran las señales de los carbonos C16 (δ entre 152 y 155 ppm), C15 (δ entre 154 y 160 ppm), y los carbonos carbonílicos C6 y C7 equivalentes, que aparecen en valores de δ entre 167 y 169 ppm. Finalmente, la señal del carbono carbonílico C9 se encuentra en valores de δ entre 175 y 177 ppm

IV.2.1.2.2- Método B, variante B2.

Se intentó preparar 1,4-DHPs simétricas mediante reacción multicomponente a 80°C con derivados de 3-formilcromonas, acetato de amonio y un compuesto β -dicarbonílico, en condiciones libres de solvente y sin catalizador.

Al trabajar sin catalizador y aumentar el tiempo de reacción hasta 75 minutos no se logró obtener la 1,4-DHP deseada libre como principal producto de reacción. Se obtuvo una mezcla de cuatro productos de reacción: dos de ellos coincidieron cromatográficamente con los productos A y B de la experiencia 11 (sección III.3.1.2.1.2, página 75), mientras que los dos subproductos restantes no pudieron ser identificados.

El método ensayado resulta ineficaz para la preparación de 1,4-DHPs simétricas partiendo de derivados de 3-formilcromonas.

IV.2.1.2.3- Método B, variante B3.

Se intentó preparar 1,4-DHPs simétricas mediante reacción multicomponente a 0°C con derivados de 3-formilcromonas, acetato de amonio y un compuesto β -dicarbonílico, empleando WD como catalizador ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2, página 61) en condiciones libres de solvente.

Al bajar la temperatura y aumentar el tiempo de reacción hasta 3 horas no se logró obtener la 1,4-DHP deseada libre como principal producto de reacción. Se obtuvo una mezcla de ocho productos de reacción: dos de ellos coincidieron cromatográficamente con los productos A y B de la experiencia 11, mientras que los seis subproductos restantes no pudieron ser identificados.

El método ensayado resulta ineficaz para la preparación de 1,4-DHPs simétricas a partir de derivados de 3-formilcromonas.

IV.2.1.2.4- Método B, variante B4.

Se intentó preparar 1,4-DHPs simétricas mediante reacción multicomponente a 80°C con derivados de 3-formilcromonas y $(NH_4)_2CO_3$, empleando WD como catalizador en condiciones libres de solvente.

Al trabajar con $(NH_4)_2CO_3$ y aumentar el tiempo de reacción hasta 240 minutos no se logró obtener la 1,4-DHP deseada libre como principal producto de reacción. Se obtuvo una mezcla de cuatro productos de reacción: dos de ellos coincidieron cromatográficamente con los productos A y B de la experiencia 11, mientras que los dos subproductos restantes no pudieron ser identificados.

El método ensayado resulta ineficaz para la preparación de 1,4-DHPs simétricas empleando derivados de 3-formilcromonas.

IV.2.1.2.5- Método B, variante B5.

Se intentó preparar 1,4-DHPs simétricas mediante reacción multicomponente a 60°C con derivados de 3-formilcromonas, $(NH_4)_2CO_3$ y un compuesto β -dicarbonílico, empleando WD como catalizador, en etanol.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Al trabajar con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y aumentar el tiempo de reacción hasta 240 minutos, en medio de etanol a 60°C no se logró obtener la 1,4-DHP deseada libre como principal producto de reacción. Se obtuvieron dos productos de reacción que coincidieron cromatográficamente con los productos A y B de la experiencia 11.

El método ensayado resulta ineficaz para la preparación de 1,4-DHPs simétricas partiendo de derivados de 3-formilcromonas.

IV.2.1.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas simétricas por el método C.

Se intentó preparar 1,4-DHPs simétricas mediante reacción en etapas con derivados de 3-formilcromonas (Figura 32).

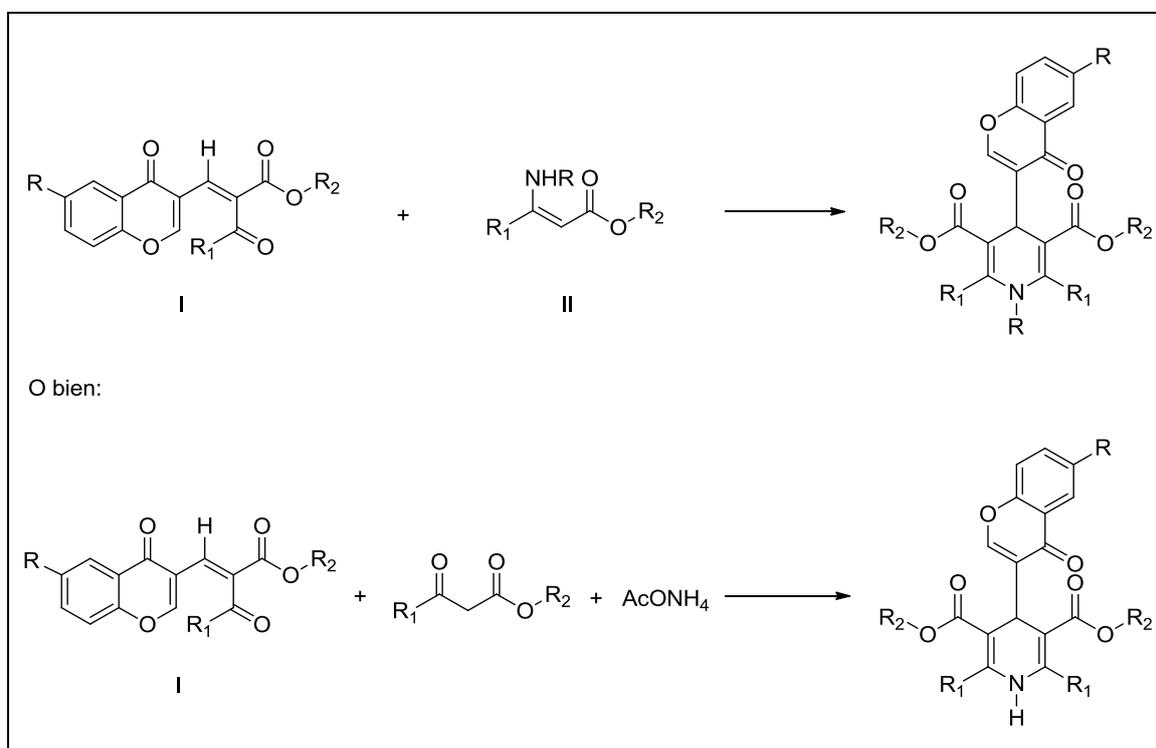


Figura 32. Reacciones esperadas al aplicar el método C.

El presente método requiere de la preparación previa de un derivado del 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopiran-3-il) acrilato de metilo (Compuesto I, Figura 32, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1\text{-R}_2 = \text{CH}_3$) y, en uno de los casos, requiere también de la previa preparación de un 3-aminocrotonato (Compuesto II, Figura 32, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1\text{-R}_2 = \text{CH}_3$). Cada procedimiento de preparación se detalla en las secciones III.3.1.3.1 y III.3.1.3.2-, páginas 87 y 88, respectivamente.

IV.2.1.3.1- Preparación de 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo.

El 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo deseado (Figura 33) se preparó empleando la técnica reportada por Haas y colaboradores [22]: se colocaron 3-formilcromona (1 mmol), acetato de metilo (1 mmol), acetato de sodio (1 mmol) y anhídrido acético en el interior del reactor, manteniendo el sistema a 100°C durante 2 h, con agitación continua.

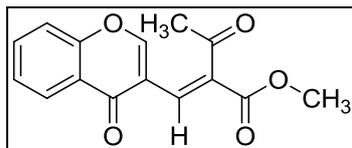


Figura 33. Estructura del 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo.

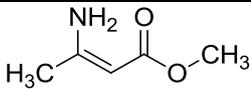
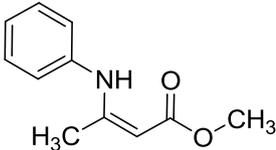
El producto se obtuvo de manera exitosa con un rendimiento del 60% al cabo de 120 minutos de reacción.

IV.2.1.3.2- Preparación de 3-aminocrotonatos.

Se llevó a cabo la preparación de dos 3-aminocrotonatos mediante un procedimiento propuesto por el grupo de trabajo: la reacción tuvo lugar al emplear acetato de amonio/anilina (5 mmol) y acetoacetato de metilo (1 mmol), con catalizador de WD ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2, página 61) en relación 1 mmol %. La mezcla se agitó a 80°C, en condiciones libres de solvente, durante 15 minutos.

Ambos productos se obtuvieron con buenos rendimientos (Tabla 9, 51 % y 98 %), y fueron convenientemente caracterizados mediante 1H -RMN, ^{13}C -RMN y determinación de punto de fusión.

Tabla 9. Obtención de 3-aminocrotonatos.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1		15	51
2		15	98

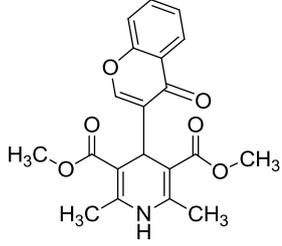
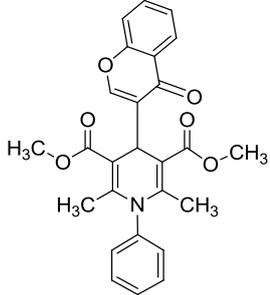
Condiciones de reacción: acetato de amonio/anilina (1 mmol), compuesto β -dicarbonílico (1 mmol), catalizador WD en relación 1 mmol %, 80°C, sin solvente.

IV.2.1.3.3- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas.

Se efectuaron dos variantes del método C para la obtención de 1,4-DHPs: por medio de la reacción entre el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopirán-3-il) acrilato de metilo y el correspondiente 3-aminocrotonato, y por medio de una reacción multicomponente que involucra el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopirán-3-il) acrilato de metilo, AcONH₄ y el compuesto β -dicarbonílico.

La preparación de la 1,4-DHP por medio de la reacción entre el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopirán-3-il) acrilato de metilo y el 3-amino-2-butenato de metilo dio un rendimiento de 86 % al cabo de 30 minutos de reacción, mientras que en el caso en que se empleó el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopirán-3-il) acrilato de metilo y el 3-(*N*-fenilamino)-2-butenato de metilo no se formó el producto deseado. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Obtención de derivados de piridinas por el método C.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1		30	86
2		270	-

Condiciones de reacción: 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopiran-3-il) acrilato de metilo (1 mmol), 3-aminocrotonato (1 mmol), WD en relación 1 mmol % (0,04 g), 80°C, sin solvente.

Por otra parte, la preparación del producto de Hantzsch por medio de la reacción entre el 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopiran-3-il) acrilato de metilo, AcONH₄ y el compuesto β-dicarbonílico dio como resultado una selectividad del 35 % hacia el producto deseado obteniéndose, nuevamente, el derivado de piridina como producto mayoritario (Producto A, experiencia 11, sección III.3.1.2.1.2, página 75).

Así, sólo la primera variante del método C resulta efectiva para la preparación de 1,4-DHPs simétricas con derivados de 3-formilcromonas.

IV.2.1.3.4- Posible mecanismo de reacción.

Si bien no se ha realizado un estudio detallado del probable mecanismo de reacción, en el presente apartado se describe brevemente un posible mecanismo general, basado en reportes bibliográficos [23] (Figuras 34 y 35). De acuerdo a esta propuesta podrían considerarse, entonces, los siguientes pasos de reacción:

Capítulo IV: Resultados y Discusión

1- Activación del grupo carbonilo del aldehído con el heteropoliácido. con posterior condensación de Knoevenagel del aldehído (derivado de 3-formilcromona) con acetatoacetato de etilo (Estructura II, Figura 34).

2- Simultáneamente, se activa el grupo carbonilo del β -cetoéster para luego dar la correspondiente enamina por condensación con amoníaco (Estructura III, Figura 34).

3- Finalmente tiene lugar la condensación de Michael entre la enamina y el producto de Knoevenaegel, seguida de ciclación y deshidratación (Figura 35).

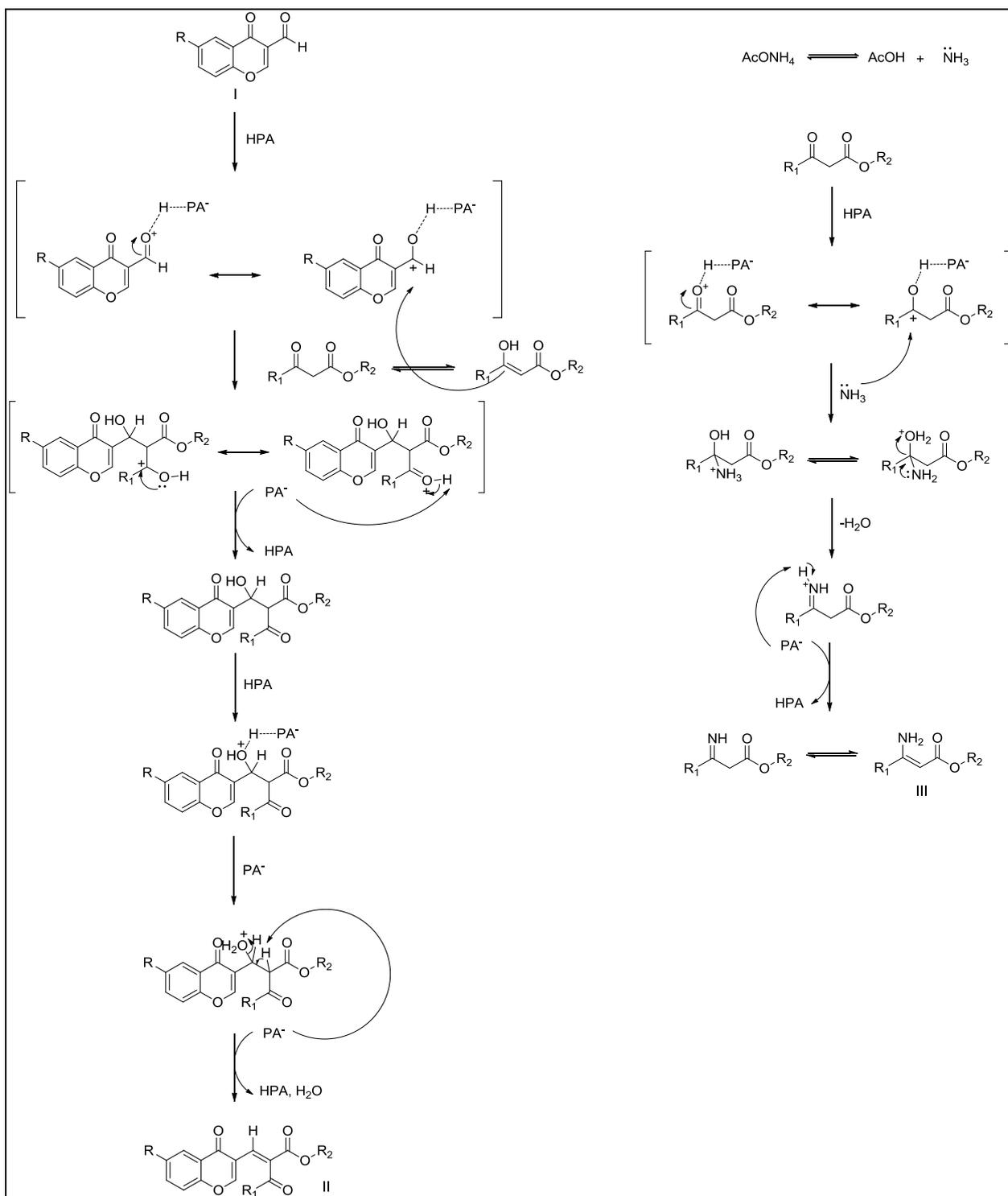


Figura 34. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.

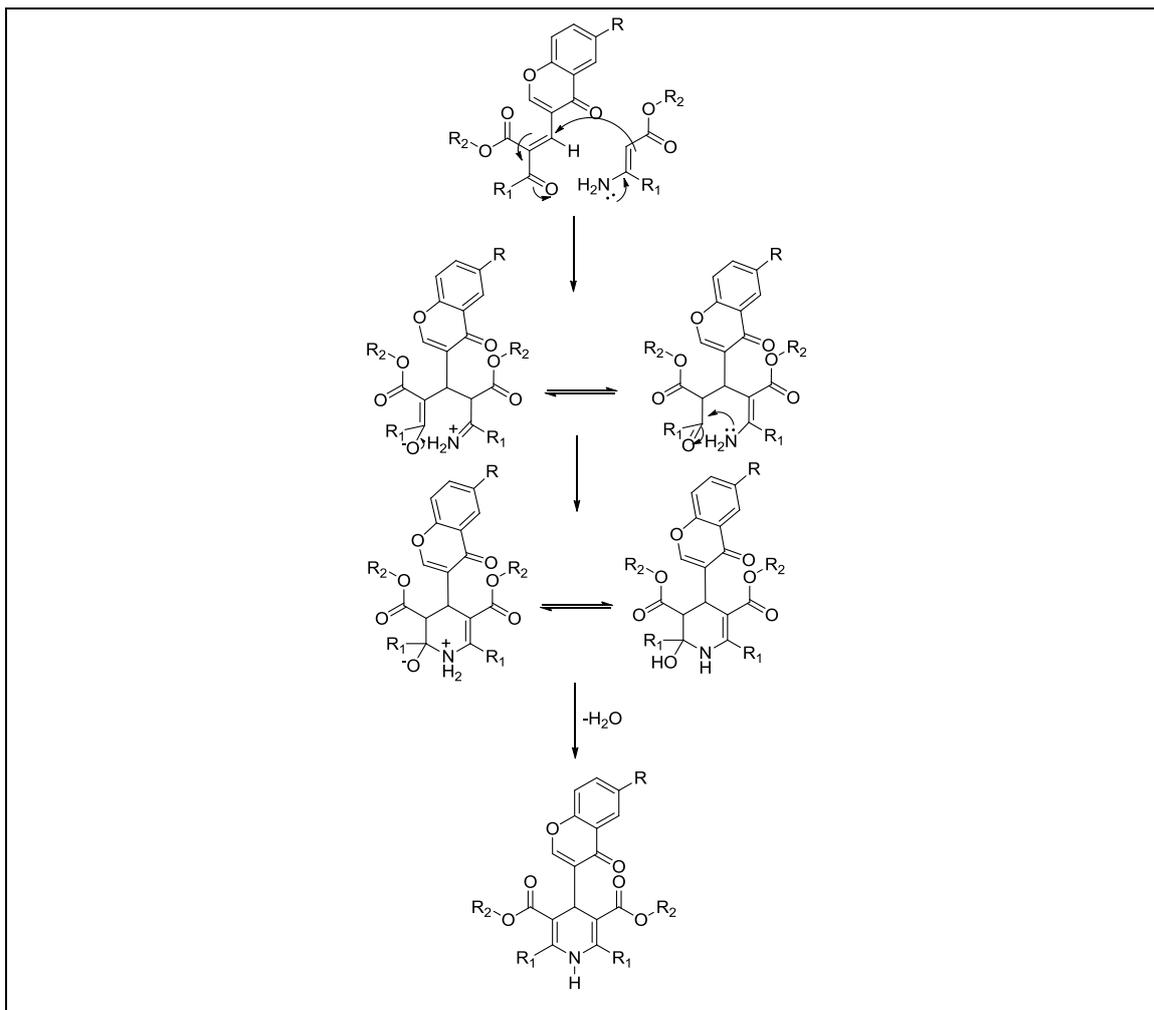


Figura 35. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.

Luego, podría explicarse por qué la preparación del producto de Hantzsch por medio de la reacción entre el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopirán-3-il) acrilato de metilo, AcONH₄ y el compuesto β-dicarbonílico dio como resultado una selectividad del 35 % hacia el producto deseado obteniéndose, nuevamente, el derivado de piridina como producto mayoritario (Producto A, experiencia 11, sección III.3.1.2.1.2, página 75) en términos de la siguiente posible competencia de mecanismos (Figuras 36 y 37):

Capítulo IV: Resultados y Discusión

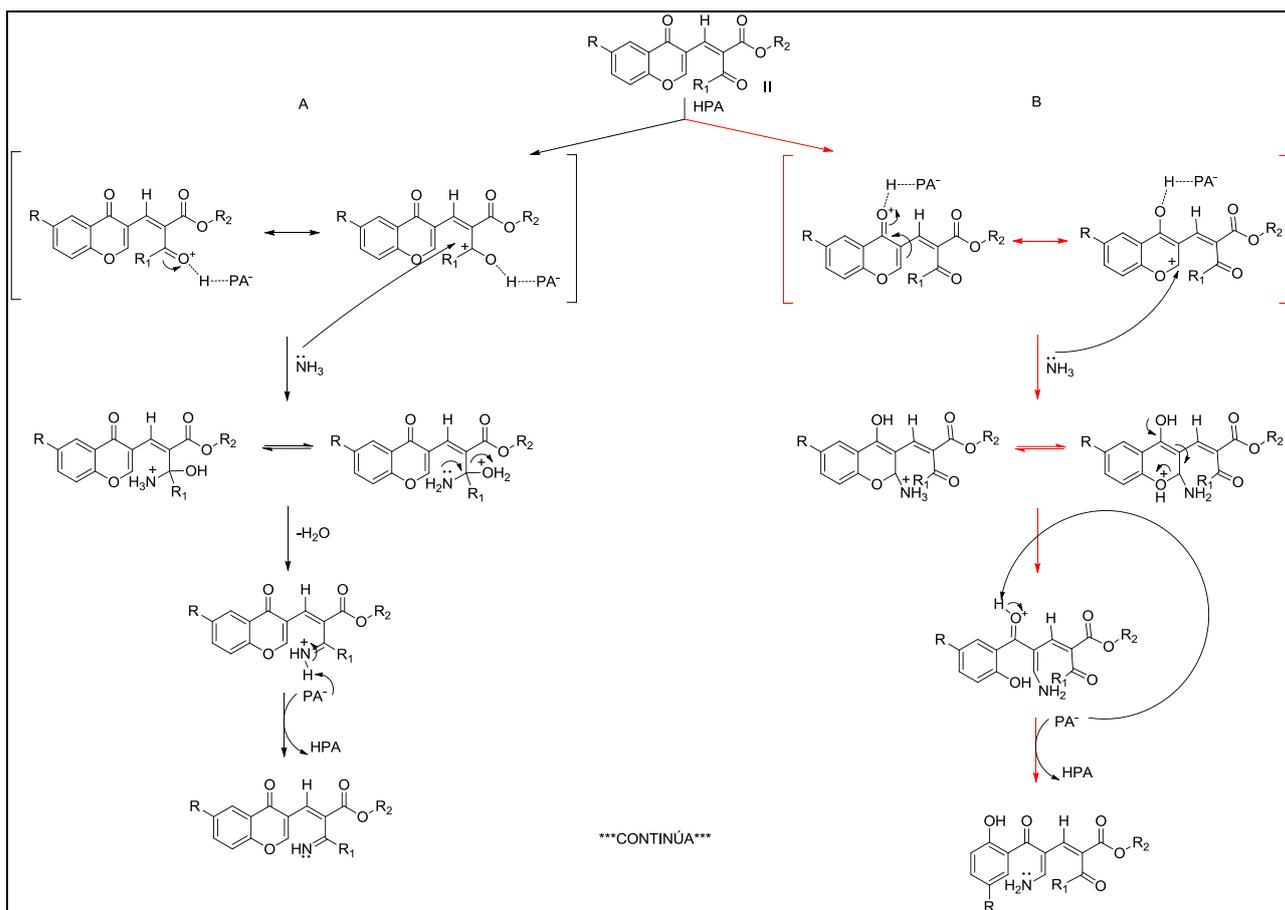


Figura 36. Posible competencia de mecanismos de reacción: Parte I.

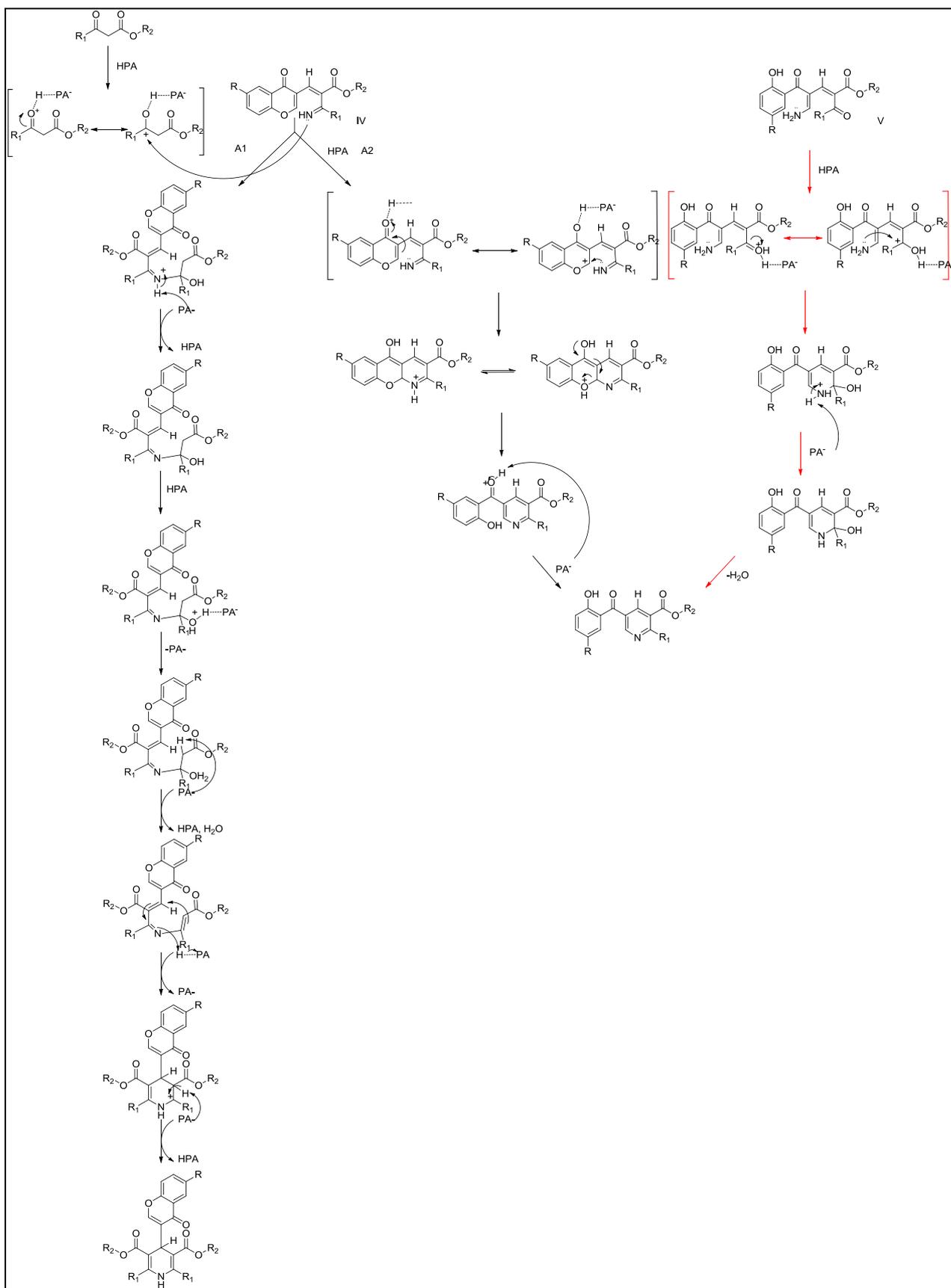


Figura 37. Posible competencia de mecanismos de reacción: Parte II.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

De acuerdo a esta propuesta el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopirán-3-il) acrilato de metilo se activa con el heteropoliácido, pudiendo hacerlo de dos formas, lo cual da lugar a dos vías de reacción:

✓ Vía de reacción A:

Activación del grupo carbonilo proveniente del compuesto β -dicarbonílico con el heteropoliácido, con posterior condensación con amoníaco (Estructura IV, Figura 36). A partir de aquí hay, nuevamente, dos vías de reacción: A1 y A2:

A1:

1- Se activa el grupo carbonilo del β -cetoéster para luego reaccionar con el producto de condensación del paso anterior (Figura 37).

2- Finalmente tiene lugar la deshidratación y ciclación para dar la 1,4-dihidropiridina (Figura 37).

A2:

1- Se activa el grupo carbonilo proveniente de la 3-Formilcromona con el heteropoliácido, con posterior condensación con amoníaco (Figura 37).

2- Finalmente tiene lugar la ciclación para dar el derivado de piridina (Figura 37).

✓ Vía de reacción B:

1- Activación del grupo carbonilo proveniente de la 3-formilcromona con el heteropoliácido, con posterior condensación con amoníaco (Estructura V, Figura 36).

2- Activación del grupo carbonilo proveniente del compuesto β -dicarbonílico con el heteropoliácido, con posterior ciclación para formar el derivado de piridina (Figura 37).

En las Figuras 36 y 37 se presentan dos intermediarios clave en la competencia de mecanismos: aquellos con cuyas estructuras son nombradas como IV y V. La estructura V podría ser más estable dado que presenta un efecto más intenso de conjugación por ser vinílogo de una amida. Además, a partir de V se alcanzaría la formación del derivado de

Capítulo IV: Resultados y Discusión

piridina mediante simple ciclación intramolecular (con elevada probabilidad de ocurrencia), sin requerir de un paso de condensación adicional con cierto grado de impedimento estérico, como ocurre en la formación de la 1,4-dihidropiridina a partir de IV. De este modo, la formación del derivado de piridina se ve mayormente favorecida respecto de la formación de la 1,4-dihidropiridina.

V.2.2- 1,4-DIHIDROPIRIDINAS ASIMÉTRICAS.

El objetivo general de la presente sección consistió en la preparación de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) asimétricas mediante procedimientos de bajo impacto ambiental. Las estructuras generales de las 1,4-DHPs asimétricas se presentan en la Figura 38.

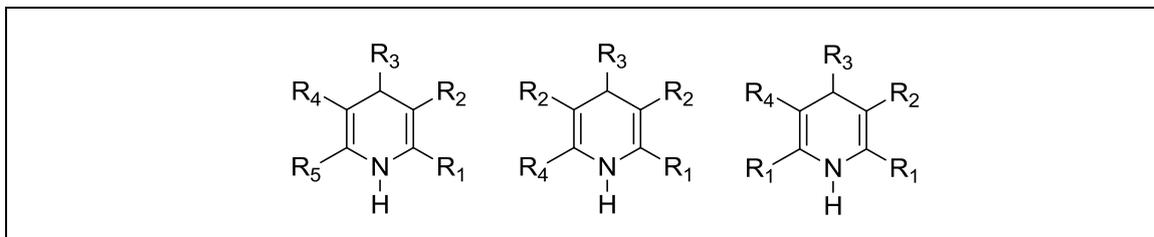


Figura 38. Estructuras generales de las 1,4-DHPs asimétricas.

Con la finalidad de reducir el impacto ambiental que tienen los procedimientos empleados en las preparaciones, se planteó como estrategia el remplazo de los ácidos minerales comúnmente empleados como catalizador (ácido sulfúrico, clorhídrico y acético) por heteropoliácidos tipo Wells-Dawson. En la presente sección se ha empleado $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24 H_2O$ (WD) como catalizador. Su preparación y caracterización se han descrito en detalle en las secciones III.2.1.2- y III.2.2-, páginas 61 y 63, respectivamente.

Se prepararon 1,4-DHPs asimétricas mediante tres procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

- ✓ Método A: Preparación mediante reacción multicomponente a 80°C en condiciones libres de solvente.
- ✓ Método B: Preparación mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C en medio libre de solvente.
- ✓ Método C: Preparación mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C en etanol.

En la Figura 39 se indica la 1,4-DHP asimétrica preparada satisfactoriamente en la presente sección.

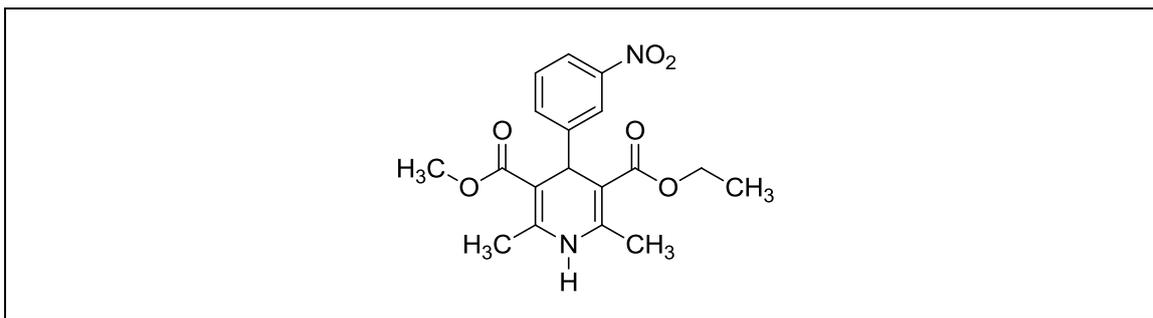


Figura 39. 1,4-DHP asimétrica preparada satisfactoriamente.

El compuesto presente en la Figura anterior se conoce con el nombre común “Nitrendipina”: se trata de un compuesto bioactivo empleado para bloquear los canales de calcio [24].

IV.2.2.1- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método A.

Se intentó preparar 1,4-DHPs asimétricas mediante reacción multicomponente a 80°C, empleando WD como catalizador en condiciones libres de solvente (Figura 40).

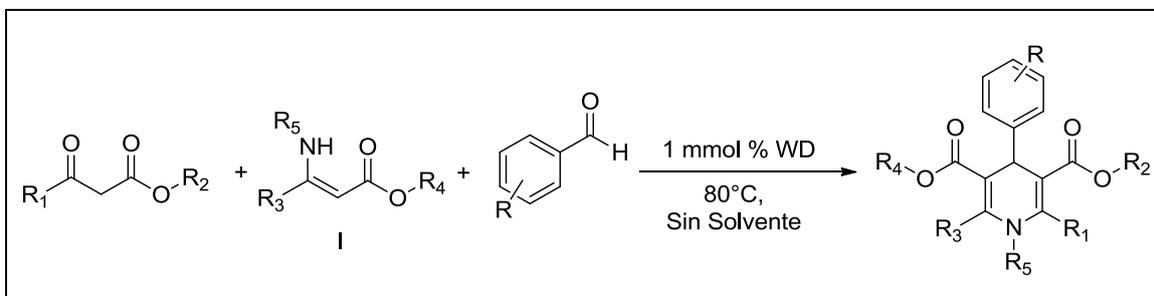


Figura 40. Reacción general esperada al aplicar el método A.

El presente método requiere de la preparación previa de un 3-aminocrotonato (Compuesto I, Figura 40). Cada procedimiento empleado se detalla en la sección III.3.2.1.1 (página 94).

IV.2.2.1.1- Preparación de 3-aminocrotonatos.

Se prepararon 3-aminocrotonatos mediante dos procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

- ✓ Método A': Preparación mediante reacción a 110°C con catalizador tipo Wells-Dawson soportado sobre sílice, en tolueno.
- ✓ Método B': Preparación mediante reacción a 80°C con catalizador tipo Wells-Dawson másico, en condiciones libres de solvente.

A continuación se presenta la reacción general esperada en la preparación de 3-aminocrotonatos (Figura 41).

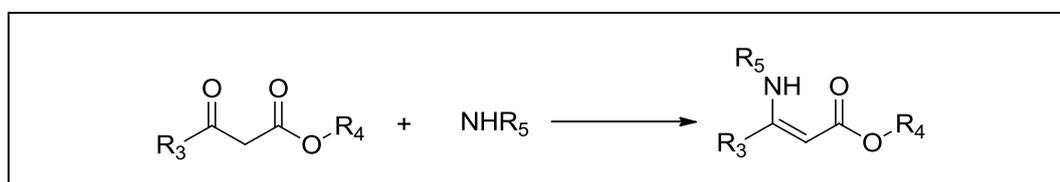


Figura 41. Reacción general esperada en la preparación de 3-aminocrotonatos.

En la Figura 42 se indica cada 3-aminocrotonato preparado satisfactoriamente en la presente sección. Algunos de los compuestos sintetizados fueron empleados para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas. Cabe destacar que el compuesto X no se encontraba previamente descrito en la literatura.

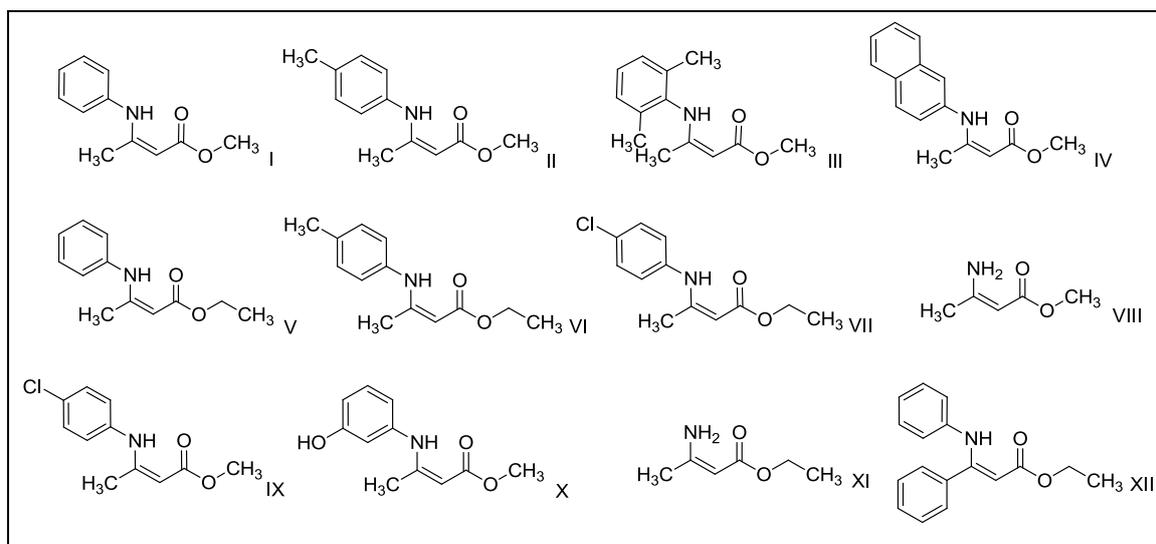


Figura 42. 3-aminocrotonatos preparados satisfactoriamente.

IV.2.2.1.1.1- Preparación de 3-aminocrotonatos por el método A'.

IV.2.2.1.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 43).

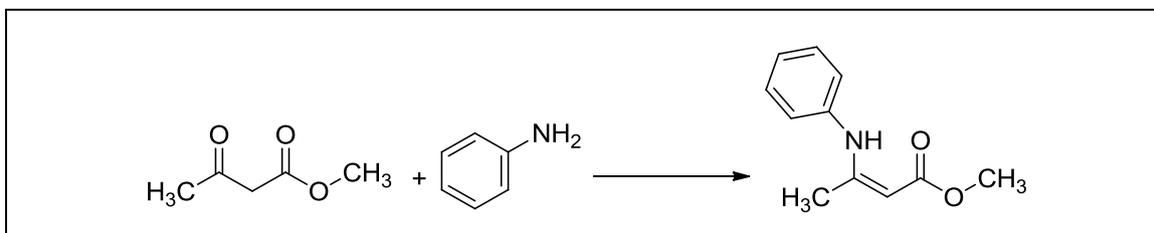


Figura 43. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A'.

IV.2.2.1.1.1.1.1- Determinación de la temperatura óptima de reacción.

Los ensayos para la determinación de la temperatura óptima de reacción se realizaron con 1 mmol % de WD másico en 3 mL de tolueno a diferentes temperaturas (80°C, 90°C, 100°C y 110°C) durante 120 min. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 44.

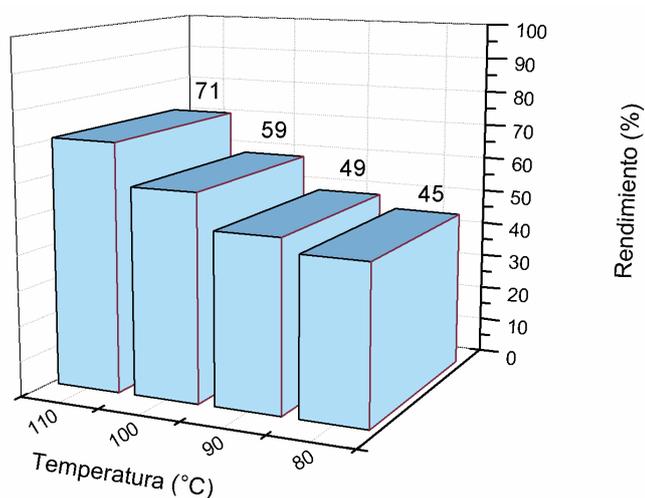


Figura 44. Selección de la temperatura óptima de reacción.

A temperaturas de 80°C y 90°C se obtienen rendimientos de 45 % y 49 %, respectivamente. Al elevar la temperatura a 100°C se alcanza un rendimiento de 59%,

mientras que a 110°C (punto de ebullición del tolueno) se consigue el mayor rendimiento: 71 %.

La temperatura más elevada ensayada (110°C) se seleccionó como óptima para la reacción en el sistema considerado.

IV.2.2.1.1.1.2- Determinación de la carga óptima del catalizador.

Para efectuar la determinación de la carga óptima del catalizador se llevó a cabo la reacción test con 1 mmol % de WD soportado con distintas cargas (0.1, 0.2, 0.4, 0.6 g/g de WD sobre sílice; denominándose 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂, 0.6WDSiO₂ respectivamente) en 3 mL de tolueno a 110°C durante 120 min. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 45.

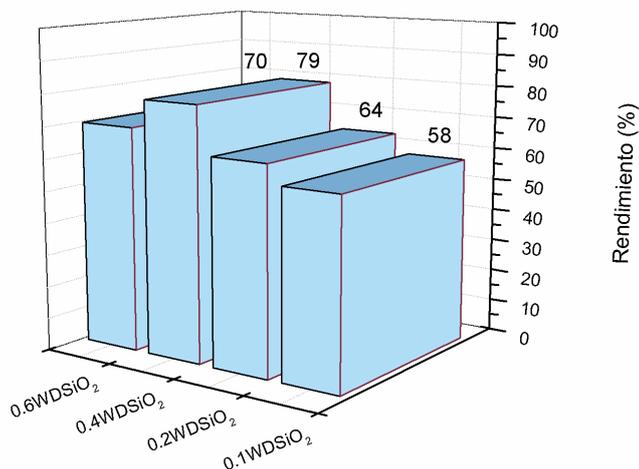


Figura 45. Selección de carga óptima de catalizador.

En la Figura anterior puede verse que al emplear 0.1WDSiO₂ se obtiene un rendimiento de 58 %, mientras que con 0.2WDSiO₂ se consigue un rendimiento de 64 %. Cuando 0.6WDSiO₂ es usado como catalizador, el rendimiento de la reacción es de 70 % y, cuando se emplea 0.4WDSiO₂, el valor asciende a 79 %.

En base a los resultados obtenidos, se seleccionó 0.4WDSiO₂ como el catalizador óptimo para la reacción en el sistema considerado.

IV.2.2.1.1.1.3- Determinación de la cantidad óptima del catalizador.

La determinación de la cantidad óptima del catalizador se realizó llevando a cabo la reacción test con 0.4WDSiO_2 como catalizador, utilizando diferentes proporciones de dicho material (0,1 mmol %, 0,5 mmol %, 1 mmol % y 3 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (110°C, en tolueno) durante 120 min. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 46.

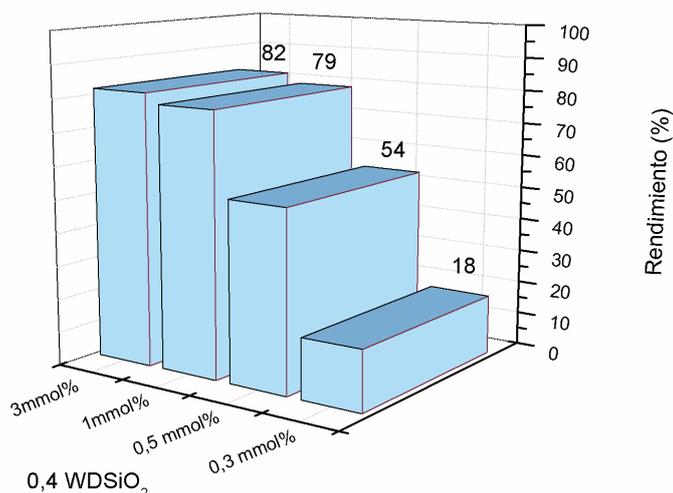


Figura 46. Selección de cantidad óptima de catalizador.

Al emplear 0,3 mmol % de 0.4WDSiO_2 el rendimiento de reacción es de 18 %, mientras que con 0,5 mmol % del mismo catalizador el rendimiento asciende a 54 %. Con 1 mmol % de 0.4WDSiO_2 se consigue un rendimiento de 79 %, y con 3 mmol % se alcanza un rendimiento de 82 %. En estos dos últimos casos se observa que, aunque se triplica la cantidad de catalizador en el medio de reacción, el rendimiento de la misma no aumenta significativamente. Por ello, se considera que 1 mmol % de 0.4WDSiO_2 es la cantidad óptima de catalizador para la reacción ensayada.

IV.2.2.1.1.1.4- Determinación de la relación molar óptima.

La determinación de la relación molar óptima de sustratos se realizó llevando a cabo la reacción test con diferentes relaciones molares de sustratos (1:3; 1:1,5; 1:1; 1,5:1 y 3:1), empleando 1 mmol % de 0.4WDSiO_2 , a una temperatura de 110°C en tolueno, durante 120 min. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Selección de la relación molar óptima de sustratos.

Entrada	Relación Molar	Rendimiento (%)
1	1: 3	84
2	1: 1.5	82
3	1: 1	79
4	1.5: 1	79
5	3: 1	81

Como puede notarse, en todos los casos se obtuvieron rendimientos cercanos al 80 %. Si bien el rendimiento es ligeramente superior al emplear relaciones molares 1: 1,5 y 1: 3 (rendimientos: 82 % y 84 %, respectivamente), no se obtiene un beneficio representativo al emplear tales excesos de reactivos. Siguiendo este razonamiento se seleccionó la relación molar 1: 1 como óptima para la reacción considerada.

IV.2.2.1.1.1.1.5- Reutilización del catalizador.

El catalizador se aisló y empleó bajo las condiciones óptimas de reacción a lo largo de 4 ciclos catalíticos. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de todos los ciclos fue sólo del 7 %. Como puede verse en la Figura 47, la actividad catalítica se mantiene prácticamente constante en cada uno de los ensayos realizados (79, 77, 77 y 76 %).

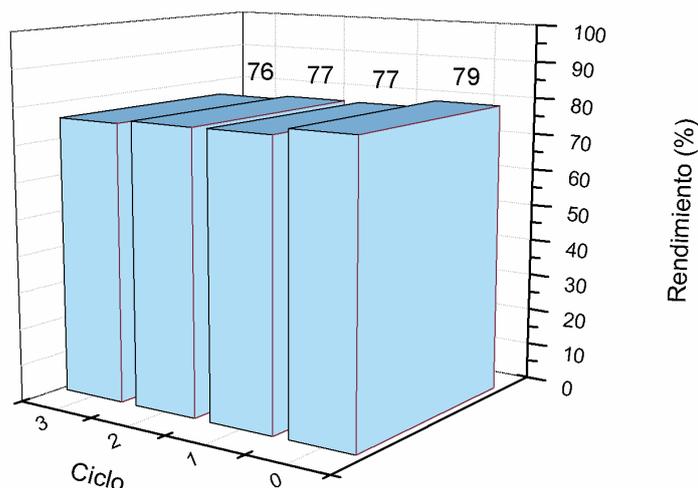


Figura 47. Reutilización de $0.4WDSiO_2$.

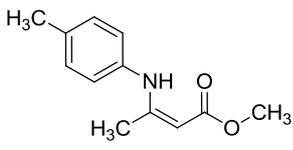
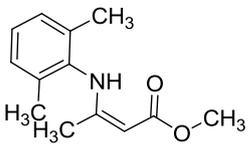
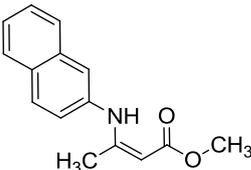
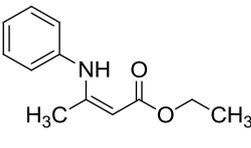
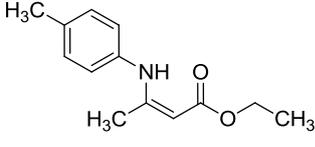
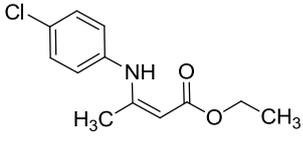
A la luz de los resultados obtenidos, puede concluirse que el catalizador puede ser reutilizado en las condiciones ensayadas sin pérdidas significativas de actividad.

IV.2.2.1.1.1.2- Síntesis de 3-aminocrotonatos.

Se preparó una serie de 3-aminocrotonatos empleando derivados de la anilina, 2-naftilamina, o acetato de amonio bajo las condiciones óptimas de reacción halladas: empleando 1 mmol % de $0.4WDSiO_2$, a una temperatura de 110°C en tolueno, durante 120 min, con una relación molar de sustratos 1:1. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 12. Además, se muestra la evaluación cuantitativa del grado de sustentabilidad del procedimiento empleado, por medio del cálculo de los valores de economía atómica.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 12. Obtención de 3-aminocrotonatos por el método A'.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	EA (%)
1		120	79	91,4
2		120	81	91,9
3		240	76	92,4
4		120	84	94,9
5		120	77	91,9
6		120	79	92,4
7		180	82	93,0

Condiciones de reacción: anilina, 2-naftilamina, o acetato de amonio (1 mmol), compuesto β -dicarbonílico (1 mmol), catalizador 0.4WDSiO₂ en relación 1 mmol %, 110°C, en tolueno.

En cada reacción ensayada no se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (monitoreo realizado por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3).

Los rendimientos obtenidos para cada producto fueron buenos, superiores a 76% en todos los casos estudiados. Cabe destacar que la aplicación del presente método sintético ofrece elevados valores de EA, pudiendo interpretarse que se trata de un procedimiento con elevado grado de ecocompatibilidad.

IV.2.2.1.1.2- Preparación de 3-aminocrotonatos por el método B'.

IV.2.2.1.1.2.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 48).

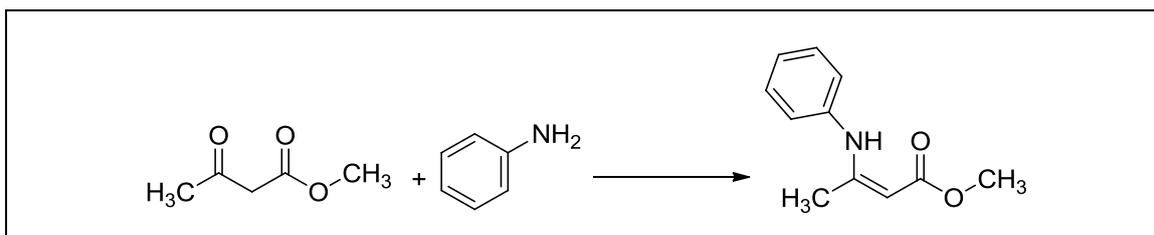


Figura 48. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B'.

IV.2.2.1.1.2.1.1- Determinación de la cantidad óptima del catalizador.

La determinación de la cantidad óptima del catalizador se realizó llevando a cabo la reacción con WD másico como catalizador, utilizando diferentes proporciones del mismo (0,3 mmol %, 0,5 mmol %, 1 mmol % y 3 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (80°C, sin solvente) durante 15 minutos. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 49.

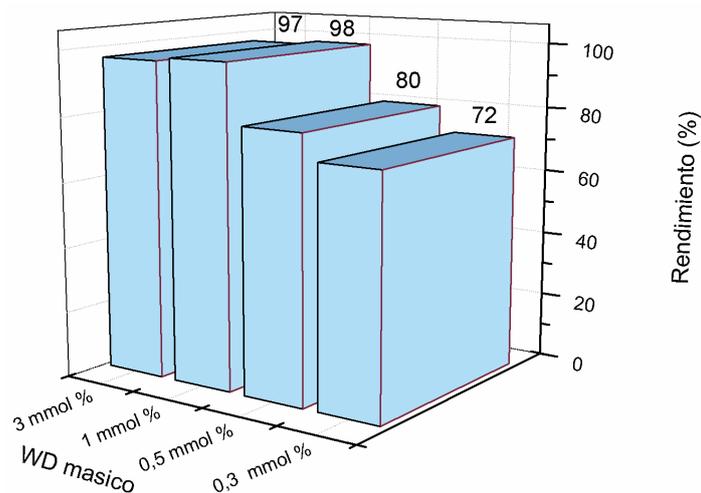


Figura 49. Selección de la cantidad de catalizador WD másico.

Al emplear 0,3 mmol % de WD el rendimiento de reacción es de 72 %, mientras que con 0,5 mmol % del mismo catalizador el rendimiento asciende a 80 %. Con 1 mmol % de WD se consigue un rendimiento de 98 %, y con 3 mmol % se alcanza un rendimiento de 97 %. En estos dos últimos casos se observa que, aunque se triplica la cantidad de catalizador en el medio de reacción, el rendimiento de la misma es prácticamente el mismo. Por ello, se considera que 1 mmol % de WD es la cantidad óptima de catalizador para la reacción ensayada.

IV.2.2.1.1.2.1.2- Determinación de la temperatura óptima de reacción.

La determinación de la temperatura óptima de reacción se realizó practicando la reacción test con 1 mmol % de WD másico en ausencia de solvente a diferentes temperaturas (25°C, 50°C, 80°C y 100°C) durante 15 minutos. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 50.

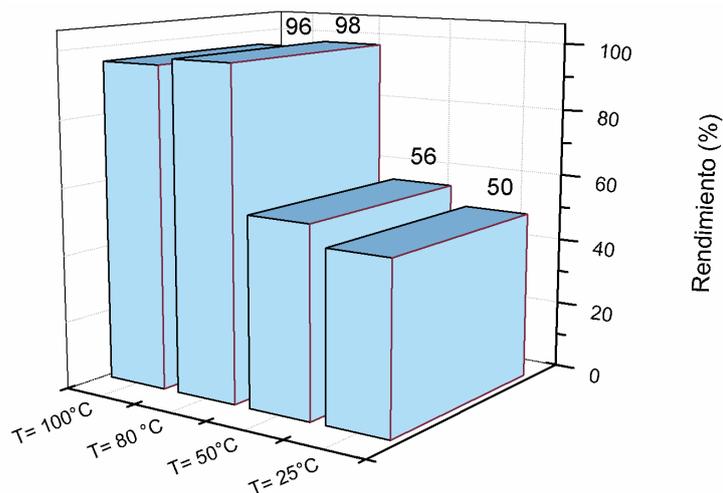


Figura 50. Selección de temperatura.

A temperaturas de 25°C y 50°C se obtienen rendimientos de 50 % y 56 %, respectivamente. Al elevar la temperatura a 80°C se alcanza un rendimiento de 98%, mientras que a 100°C el valor obtenido es de 96 %. Dado que en los dos últimos casos el rendimiento de la reacción es prácticamente el mismo, se considera que 80°C es la temperatura óptima para la reacción considerada.

IV.2.2.1.1.2.1.3- Reutilización del catalizador.

El catalizador WD másico se aisló y empleó en las condiciones óptimas de reacción a lo largo de 4 ciclos catalíticos. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de todos los ciclos fue sólo del 5 %. Como puede verse en la Figura 51, la actividad catalítica se mantiene constante en cada uno de los ensayos realizados, dando rendimientos de reacción excelentes (98, 97, 97 y 95 %).

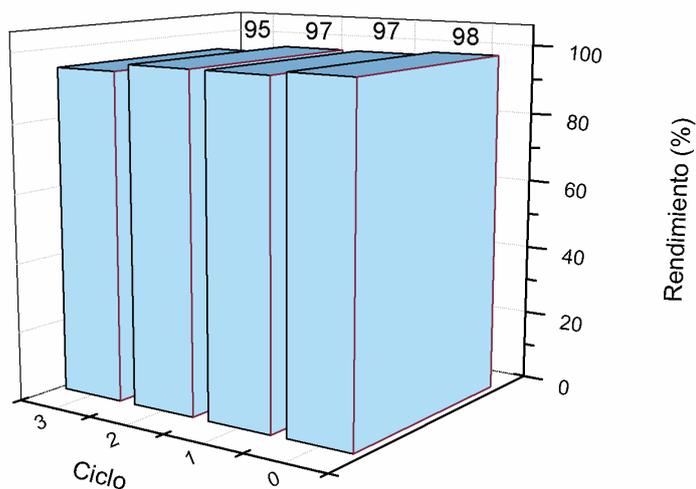


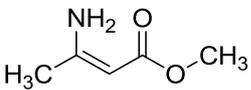
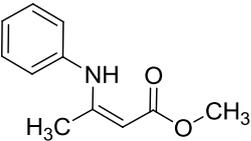
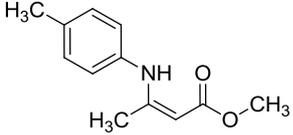
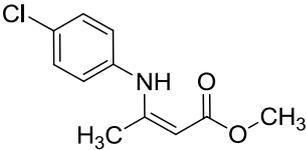
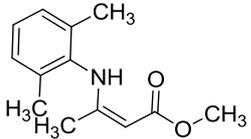
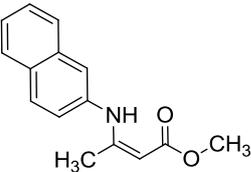
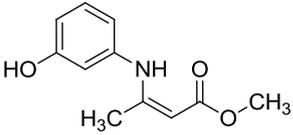
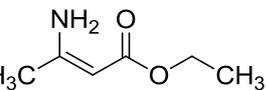
Figura 51. Reutilización del catalizador WD másico.

IV.2.2.1.1.2.2- Síntesis de 3-aminocrotonatos.

Se preparó una serie de 3-aminocrotonatos empleando derivados de la anilina, 2-naftilamina, 2-aminopirimidina o acetato de amonio bajo las condiciones óptimas de reacción halladas: relación molar de sustratos 1:1, 1 mmol % de WD másico en ausencia de solvente a 80°C, durante 15 minutos. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 13. Además, se muestra la evaluación cuantitativa del grado de sustentabilidad del procedimiento empleado, por medio del cálculo de los valores de economía atómica.

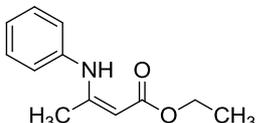
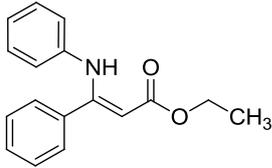
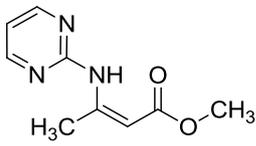
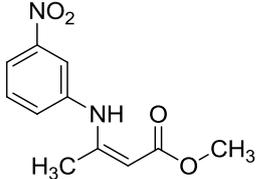
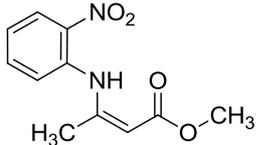
Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 13. Obtención de 3-aminocrotonatos por el método B'.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	EA (%)
1		15	90	60,1
2		15	98	91,3
3		210	60	91,9
4		180	70	92,5
5		15	93	92,4
6		15	95	94,9
7		105	72	92,0
8		15	72	62,3

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 13 (Continuación). Obtención de 3-aminocrotonatos por el método B'.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	EA (%)
9		15	93	91,9
10		120	79	93,7
11		240	-	-
12		240	-	-
13		240	-	-

Condiciones de reacción: anilina, 2-naftilamina, 2-aminopirimidina o acetato de amonio (1 mmol), compuesto β -dicarbonílico (1 mmol), catalizador WD en relación 1 mmol %, 80°C, sin solvente.

En cada reacción ensayada no se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (monitoreo realizado por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3).

Los rendimientos obtenidos para cada producto fueron buenos, superiores a 60% en diez de los casos estudiados (Entradas 1-10, Tabla 13). Además, en cada uno de dichos

casos se consiguieron elevados valores de EA, pudiendo interpretarse que se trata de un procedimiento con elevado grado de ecocompatibilidad.

Por otra parte, en la Tabla 13 se encuentran tres compuestos que no pudieron ser preparados (Entradas 11-13, Tabla 13). Los reactivos de partida empleados en las correspondientes síntesis incluyen 2-aminopirimidina, 3-nitroanilina y 2-nitroanilina. En los tres casos el grupo amino ve disminuida su nucleofilicidad debido al efecto atractor de electrones proveniente de los restantes grupos sustituyentes presentes en la molécula. De este modo podría explicarse la causa por la que los mencionados 3-aminocrotonatos no pudieron ser preparados.

IV.2.2.1.1.3- Comparación de los métodos A' y B'.

Tal y como se mencionó en la sección II.1 (página 7), puede compararse dos métodos que conduzcan a la obtención de un producto en particular. Cuanto más pequeño es el valor de PMI, podría considerarse más ecocompatible al proceso en cuestión. La expresión para realizar el mencionado cálculo se presenta a continuación:

$$PMI = \frac{\text{Masa de materiales}}{\text{Masa de producto}}$$

En la expresión anterior, "Masa de materiales" incluye toda la materia prima empleada en el proceso que se está evaluando (reactivos, sustancias y solventes auxiliares). Así, mediante modificaciones tales como la reducción de volumen de solvente o incluso su supresión, entre otras estrategias, es posible reducir el valor obtenido para el PMI (lo cual refleja una mejora en la ecocompatibilidad del proceso).

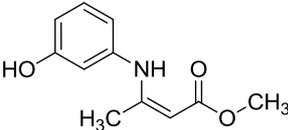
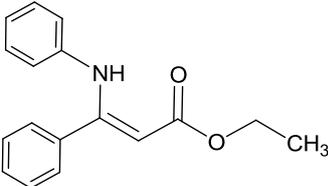
Los resultados obtenidos en los cálculos de PMI para los métodos A' y B' para la obtención de 3-aminocrotonatos (secciones IV.2.2.1.1.1- y IV.2.2.1.1.2-, páginas 206 y 212, respectivamente) se presentan en la Tabla 14.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 14. Comparación de métodos de obtención de 3-aminocrotonatos.

Entrada	Producto	PMI	
		Método A'	Método B'
1		-	23,19
2		-	26,12
3		19,8	12,99
4		19,05	12,77
5		18,13	19,84
6		17,46	-
7		-	15,57
8		15,51	-
9		18,19	12,06
10		15,05	10,83

Tabla 14 (Continuación). Comparación de métodos de obtención de 3-aminocrotonatos.

Entrada	Producto	PMI	
		Método A'	Método B'
11		-	16,40
12		-	11,87

A modo de ejemplo, el cálculo del PMI para el compuesto 1 de la Tabla 14 (Preparado por el método B') se efectuó siguiendo el razonamiento que se detalla a continuación.

$$\text{PMI} = \frac{\text{Masa de materiales}}{\text{Masa de producto}}$$

Considerando que la masa molar de producto es de 115 g/mol, y que se emplearon las siguientes condiciones de reacción: acetato de amonio (0,077 g, 1 mmol), acetoacetato de metilo (0,116 g, 1 mmol), catalizador WD en relación 1 mmol % (0,04 g), 80°C en medio de reacción sin solvente. Además, debe considerarse la cantidad de solvente empleado para extraer el producto (2,5 mL de tolueno, $\delta = 0,867$ g/mL), y el rendimiento obtenido en la preparación (90%, 0,104 g de producto).

$$\text{PMI} = \frac{0,116 \text{ g} + 0,077 \text{ g} + 0,04 \text{ g} + (2,5 \text{ mL} \times 0,867 \text{ g/mL})}{0,90 \times 0,115 \text{ g}}$$

$$\text{PMI} = 23,19$$

Analizando los resultados obtenidos, y con excepción en la Entrada 5 (Tabla 14), todos los valores de PMI del método B' son menores que aquellos obtenidos empleando el método A' para sintetizar el mismo producto de reacción. Así, puede afirmarse que el método B' resulta ser "más verde" teniendo en cuenta, además de los valores de PMI, la

Capítulo IV: Resultados y Discusión

temperatura y tiempos de reacción requeridos: mientras que el método A' se lleva a cabo a 110°C durante 120 minutos, el método B' emplea una temperatura de 80°C durante tiempos de reacción (en su mayoría) inferiores.

IV.2.2.1.1.4- Caracterización de 3-aminocrotonatos.

Se realizó la caracterización mediante análisis de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y mediciones de punto de fusión para cada uno de los productos obtenidos. En la Figura 52 se presenta la estructura general y numeración de los 3-aminocrotonatos preparados y, en las Tablas 15 y 16 se muestran las señales obtenidas para cada compuesto por análisis de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, respectivamente.

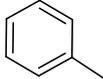
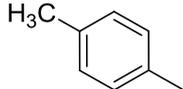
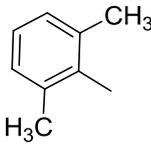
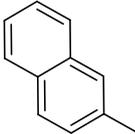
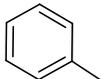
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃
1	-CH ₃	-CH ₃	
2	-CH ₃	-CH ₃	
3	-CH ₃	-CH ₃	
4	-CH ₃	-CH ₃	
5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	

Figura 52. Estructura general y numeración de los 3-aminocrotonatos preparados.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

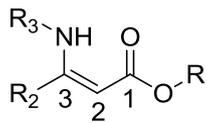
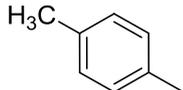
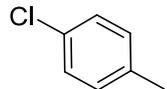
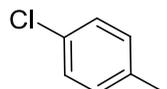
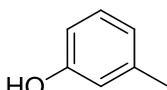
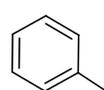
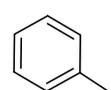
			
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃
6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	
7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	
8	-CH ₃	-CH ₃	-H
9	-CH ₃	-CH ₃	
10	-CH ₃	-CH ₃	
11	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H
12	-CH ₂ CH ₃		

Figura 52 (Continuación). Estructura general y numeración de los 3-aminocrotonatos preparados.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 15. Señales de $^1\text{H-NMR}$ de los 3-aminocrotonatos preparados 1–12^a.

Entrada	H2	NH
1	4,50; s	-
2	4,70; s	10,36; s
3	4,67; s	10,26; s
4	4,72; s	9,72; s
5	4,75; s	10,54; s
6	4,58; s	10,42; s
7	4,63; s	10,35; s
8	4,63; s	10,39; s
9	4,63; s	10,25; s
10	4,69; s	10,22; s
11	4,51; s	-
12	5,00; s	10,31; s

^a δ (^1H) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 .

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 16. Señales de ^{13}C -NMR de los 3-aminocrotonatos preparados 1-12^a.

Entrada	C1	C2	C3
1	170,6	83,7	160,1
2	170,7	85,8	159,2
3	179,9	85,1	159,8
4	171,4	83,4	161,8
5	171,4	83,4	161,8
6	170,6	86,5	159,9
7	170,6	86,5	159,9
8	170,6	86,5	159,9
9	170,9	86,6	158,8
10	171,5	85,5	160,2
11	170,4	84,22	160,0
12	170,35	91,41	159,29

^a δ (^{13}C) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 .

El análisis de las señales en común en los espectros ^1H -NMR para esta familia de compuestos muestra en primer lugar un singlete a campo medio (δ entre 4,5 y 5,0 ppm) que integra para un protón correspondiente a H2. Además, se visualiza 1 singlete que integra para un protón, asignado al H unido al átomo de N (δ entre 9,7 y 10,4 ppm).

Luego, el análisis de las señales en común halladas en cada espectro ^{13}C -NMR para esta familia de compuestos encuentra, en primer lugar, la señal correspondiente a C2 (δ entre 83 y 92 ppm). A continuación se halla la señal del carbono C3 (δ entre 158 y 162 ppm) y la señal del carbono carbonílico C1, que aparece en valores de δ entre 170 y 180 ppm.

IV.2.2.1.1.5- Posible mecanismo de reacción.

Si bien no se ha realizado un estudio detallado del probable mecanismo de reacción, en el presente apartado se describe brevemente un posible mecanismo (Figura 53).

De acuerdo a esta propuesta podrían considerarse, entonces, que la reacción tiene lugar por activación del grupo carbonilo del β-cetoéster para luego dar la correspondiente enamina por condensación con amoníaco (Figura 53).

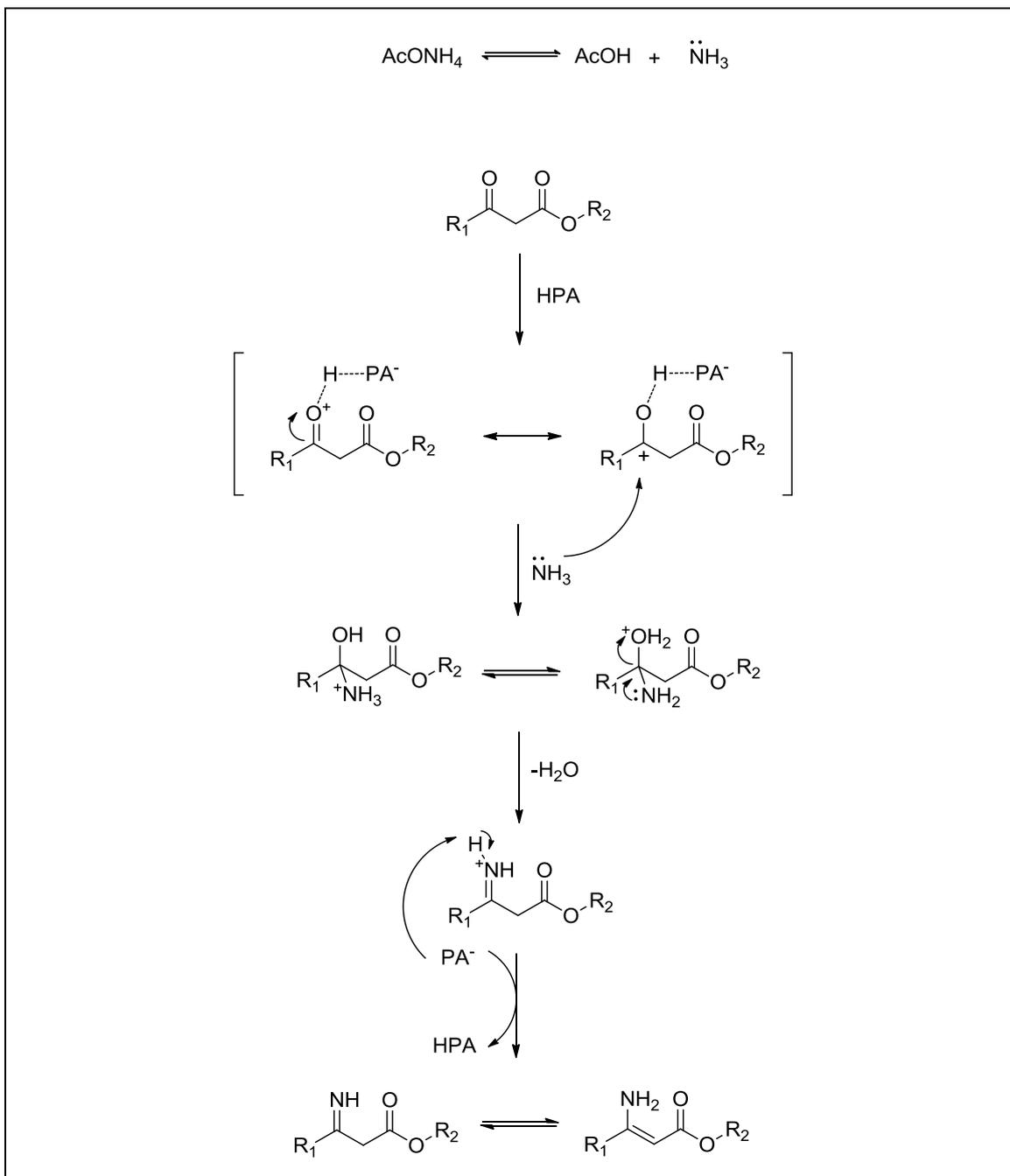
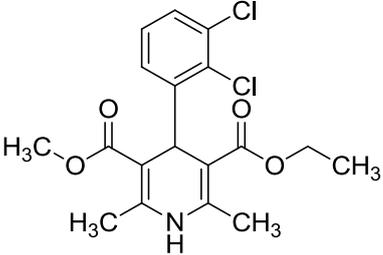
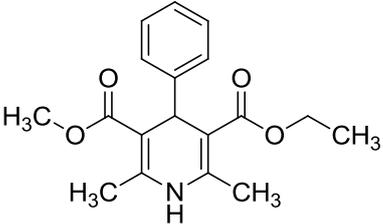


Figura 53. Posible mecanismo de reacción.

IV.2.2.1.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas.

Se intentó preparar dos variantes estructurales de 1,4-DHPs asimétricas mediante reacción multicomponente a partir del correspondiente 3-aminocrotonato (1 mmol), derivados del benzaldehído (1 mmol) y acetoacetato de etilo (1 mmol) a 80°C, empleando WD como catalizador en condiciones libres de solvente (Figura 40). En la Tabla 17 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 17. Obtención de 1,4-DHPs asimétricas por el método A.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1		120	-
2		120	-

Condiciones de reacción: 3-aminocrotonato (1 mmol), derivado del benzaldehído (1 mmol), compuesto β-dicarbonílico (1 mmol), catalizador WD en relación 1 mmol %, 80°C, sin solvente.

En la preparación correspondiente a la entrada 1 (Tabla 17) se utilizaron los siguientes materiales de partida: 2,3-diclorobenzaldehído, 3-amino-2-butenato de metilo y acetoacetato de etilo. Para el caso de la síntesis del compuesto correspondiente a la entrada 2 (Tabla 17) se emplearon benzaldehído, 3-amino-2-butenato de metilo y acetoacetato de etilo.

Al trabajar con el método A no se logró obtener 1,4-DHP asimétrica alguna. En ambos casos se obtuvo una mezcla de cuatro y cinco productos de reacción que no pudieron ser identificados.

El método ensayado resulta ineficaz para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas.

IV.2.2.2- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método B.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C empleando WD como catalizador en medio libre de solvente (Figura 54).

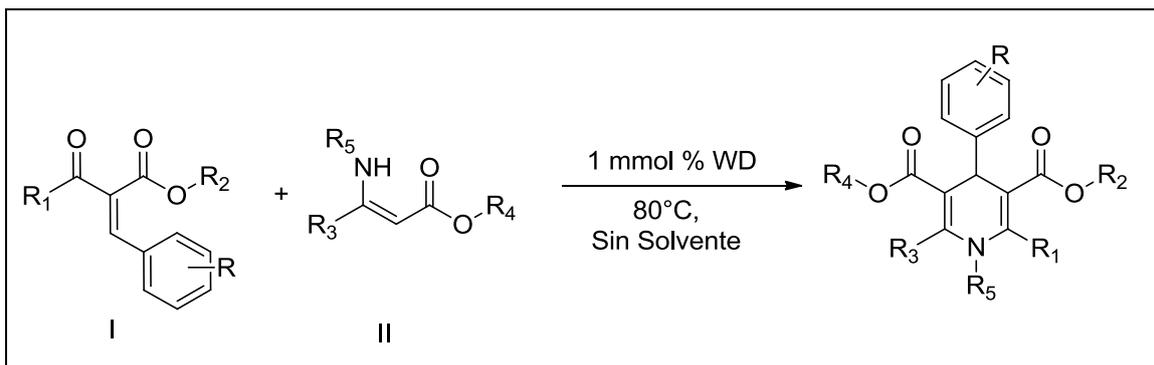


Figura 54. Reacción general esperada al aplicar el método B.

El presente método requiere de la preparación previa de un 2-arilmetilenoacetoacetato (Compuesto I, Figura 54) y de un 3-aminocrotonato (Compuesto II, Figura 54). Los 3-aminocrotonatos empleados son algunos de los preparados de acuerdo al procedimiento descrito en el capítulo III.3.2.1.1- (página 94). La preparación de los 2-arilmetilenoacetoacetatos expuso en detalle en la sección III.3.2.2.1- (página 110).

IV.2.2.2.1- Preparación de 2-arilmetilenoacetoacetatos.

Se prepararon 2-arilmetilenoacetoacetatos mediante tres procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

- ✓ Método A'': Preparación en condiciones libres de solvente.
- ✓ Método B'': Preparación con agua como solvente de reacción.
- ✓ Método C'': Preparación con tolueno como solvente de reacción.

En la Figura 55 se indica el 2-arilmetilenoacetato preparado satisfactoriamente en la presente sección.

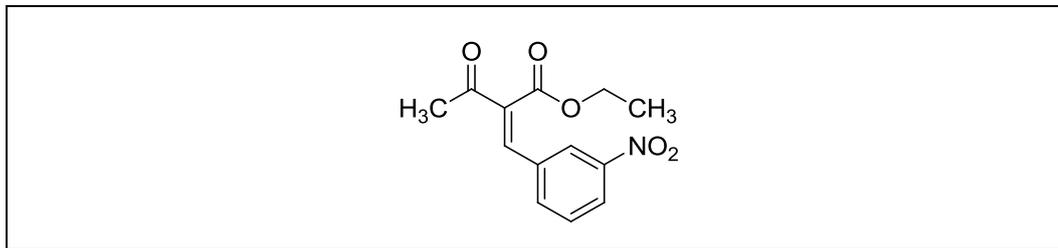


Figura 55. Estructura del 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo.

IV.2.2.1.1- Preparación de 2-arilmetilenoacetatos por el método A”.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método A” para la preparación de 2-arilmetilenoacetatos en condiciones libres de solvente (Figura 56).

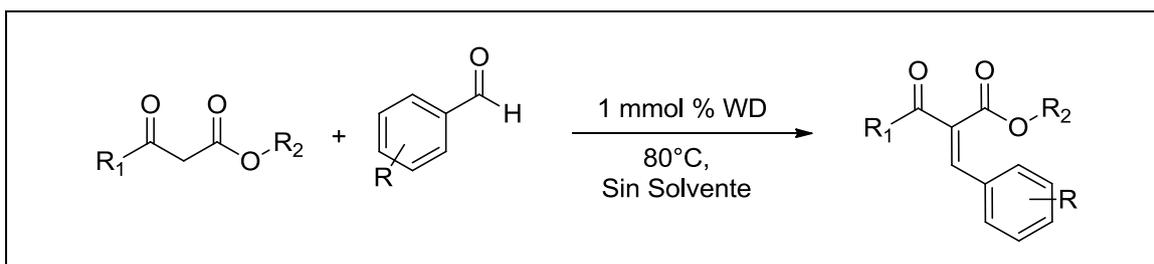


Figura 56. Reacción general esperada al aplicar el método A”.

La mezcla de reacción contenía el derivado de benzaldehído (1 mmol) y acetoacetato de etilo (1 mmol) con 1 mmol % de catalizador WD (0,04 g) a 80°C en condiciones libres de solvente. Por medio del presente método se intentó preparar el 2-benciliden-3-oxobutanoato de etilo (Figura 57).

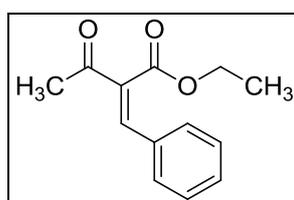


Figura 57. Estructura del 2-benciliden-3-oxobutanoato de etilo.

Al cabo de 3 horas de reacción se obtuvo una mezcla de cuatro productos de reacción que no pudieron ser identificados. Por lo tanto, el método ensayado resulta ineficaz para la preparación de 2-arilmetilenoacetatos.

IV.2.2.2.1.2- Preparación de 2-arilmetilenoacetatos por el método B''.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B'' para la preparación de 2-arilmetilenoacetatos en medio de reacción acuoso, a 25°C (Figura 58).

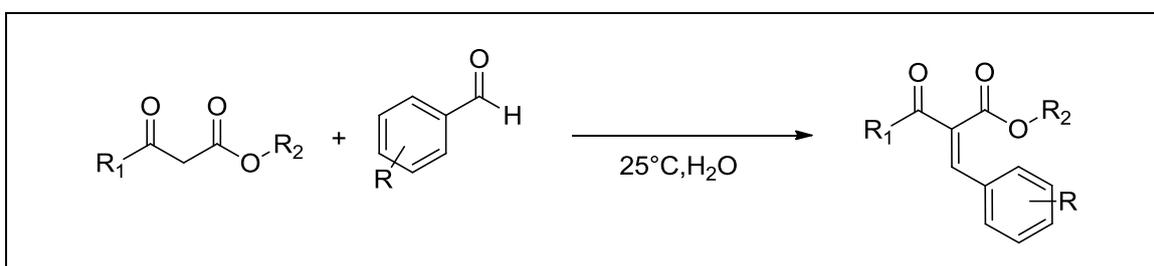


Figura 58. Reacción general esperada al aplicar el método B''.

Por medio del presente método se intentó preparar el 2-benciliden-3-oxobutanoato de etilo (Figura 57), partiendo de benzaldehído (1 mmol) y acetoacetato de etilo (1 mmol). Al cabo de 24 horas de reacción se aislaron los reactivos de partida, sin detectar formación de productos de reacción. Por lo tanto, el método ensayado resulta ineficaz para la preparación de 2-arilmetilenoacetatos.

IV.2.2.2.1.3-Preparación de 2-arilmetilenoacetatos por el método C''.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método C'' para la preparación de 2-arilmetilenoacetatos en medio de reacción con tolueno (Figura 59).

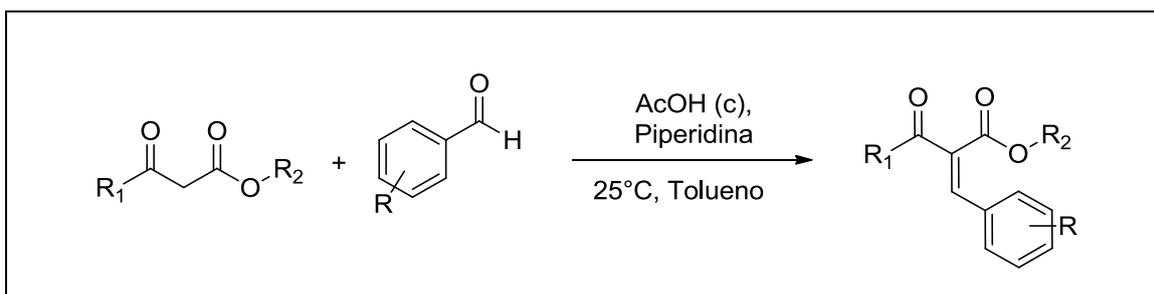


Figura 59. Reacción general esperada al aplicar el método C”.

Se intentó preparar cada 2-arilmethacrylate siguiendo el procedimiento descrito por Ohno y colaboradores [25]. En el reactor se colocó el correspondiente aldehído (1 mmol), compuesto β -dicarbonílico (1,5 mmol), ácido acético glacial (15 μ L) y piperidina (15 μ L), empleando tolueno como solvente (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. En la Tabla 18 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 18. Obtención de 2-arilmethacrylates por el método C”.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1		240	38-
2		240	-

Condiciones de reacción: aldehído (1 mmol), compuesto β -dicarbonílico (1,5 mmol), ácido acético glacial (15 μ L) y piperidina (15 μ L), empleando tolueno como solvente (1 mL), 25°C.

Al trabajar con el método C” se logró obtener sólo una estructura de 2-arilmethacrylate (Entrada 1, Tabla 18). El 2-benziliden-3-oxobutanoato de etilo no pudo obtenerse por medio de este método (Entrada 2, Tabla 18).

IV.2.2.2- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas.

Se intentó preparar una 1,4-DHPs asimétrica mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C empleando 3-amino-2-butenato de metilo y 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo, con WD como catalizador ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, preparado en la sección III.2.1.2, página 61) en medio libre de solvente.

Al cabo de 270 minutos de reacción no se logró obtener la 1,4-DHP asimétrica deseada. Se obtuvieron cinco productos de reacción que no pudieron ser identificados.

El método ensayado resulta ineficaz para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas.

IV.2.2.3- Preparación de 1,4-dihidropiridinas asimétricas por el método C.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método C para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C en etanol absoluto (Figura 60).

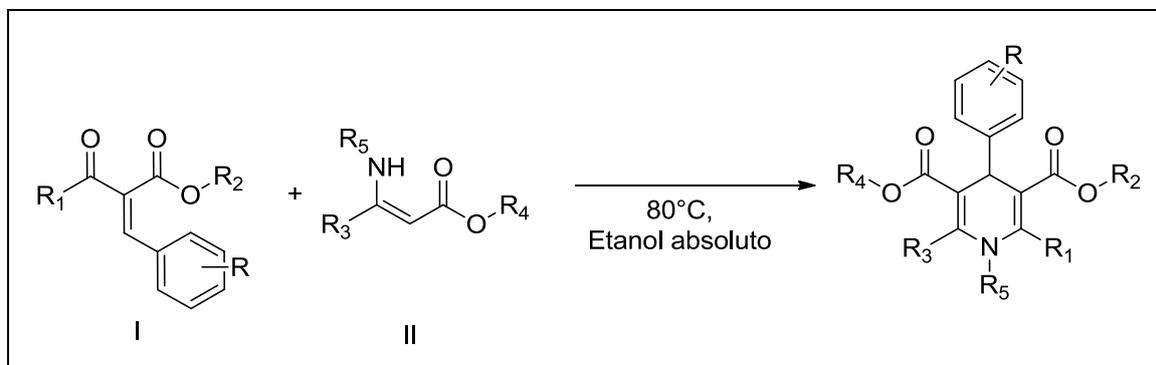


Figura 60. Reacción general esperada al aplicar el método C.

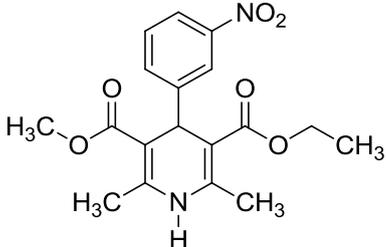
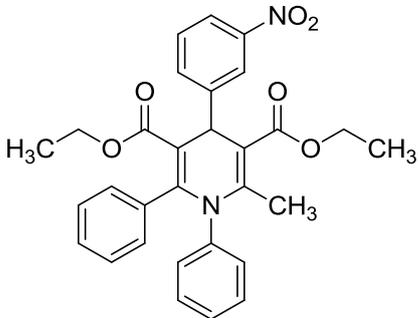
El presente método requiere de la preparación previa de un 2-arilmetilenoacetato (Compuesto I, Figura 60) y de un 3-aminocrotonato (Compuesto II, Figura 60). Los 3-aminocrotonatos empleados son aquellos cuya síntesis se describe en la sección III.3.2.1.1 (página 94), mientras que la preparación de los 2-arilmetilenoacetatos se detalla en la sección III.3.2.2.1 (página 110).

IV.2.2.3.1- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas.

Se preparó la 1,4-DHP asimétrica siguiendo el procedimiento descrito por Kuno y colaboradores [26]. La reacción se llevó a cabo empleando el 2-arilmetilenacetoacetato (1 mmol) y el correspondiente 3-aminocrotonato (1 mmol), a 80°C con etanol absoluto como solvente de reacción (2,5 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas. En la Tabla 19 se presentan los resultados obtenidos.

Al trabajar con el método C se logró obtener sólo una estructura de 1,4-DHP asimétrica a partir de 3-amino-2-butenato de metilo y 2-(3-nitrobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (Entrada 1, Tabla 19). La estructura más compleja de la segunda 1,4-DHP asimétrica propuesta no pudo obtenerse por medio de este método, empleando 3-(N-fenilamino)-3-fenilpropenoato de etilo y 2-(3-nitrobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (Entrada 2, Tabla 19).

Tabla 19. Obtención de 1,4-DHPs asimétricas por el método C.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1		240	86
2		240	-

Condiciones de reacción: 3-aminocrotonato (1 mmol), 2-arilmetilenacetoacetato (1 mmol), 80°C, etanol absoluto.

IV.2.2.3.2- Caracterización de 1,4-dihidropiridinas asimétricas.

Se realizó la caracterización mediante análisis de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y medición de punto de fusión para la 1,4-DHP asimétrica obtenida. En la Figura 61 se presenta la estructura y numeración para la 1,4-DHP asimétrica preparada y, en las Tablas 20 y 21 se muestran las señales obtenidas para cada compuesto por análisis de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, respectivamente.

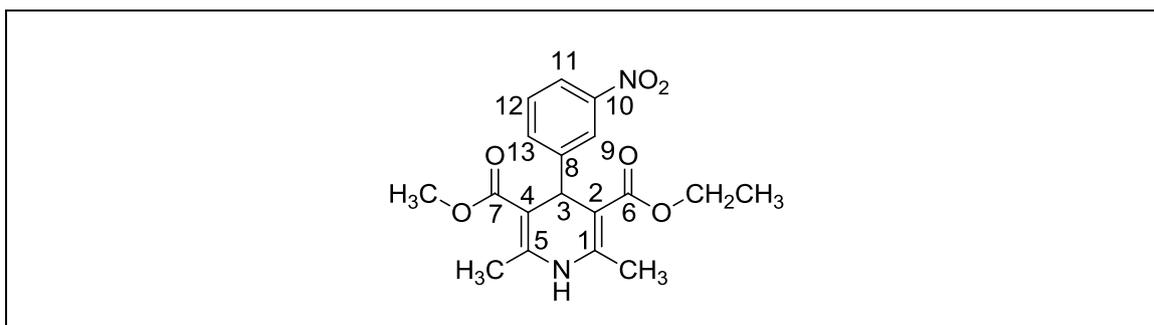


Figura 61. Estructura y numeración de la 1,4-DHP asimétrica preparada.

Tabla 20. Señales de ^1H -NMR y constantes de acoplamiento J (Hz) de la 1,4-DHP asimétrica preparada^a.

Entrada	H3	H8-H13	NH
1	5,11; s	7,39; t (J= 8) 1H	6,31; s
		7,65; d (J= 8) 1H	
		8,00; dd (J=8; 2) 1H	
		8,12; t (J= 2) 1H	

^a δ (^1H) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 .

Tabla 21. Señales de ^{13}C -NMR de la 1,4-DHP asimétrica preparada^a.

Entrada	C1/C5	C2/C4	C3	C6/C7	C8-C13
1					121,33;
					122,88;
	148,22;	102,88;	39,79	167,18;	128,66;
	149,83	103,20		167,56	134,37;
					145,06;
					145,31

^a δ (^{13}C) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 .

El análisis de las señales que identifican esta familia de compuestos en los espectros ^1H -NMR muestra en primer lugar un singlete a campo medio (δ 5,11 ppm) que integra para un protón correspondiente a H3. A continuación, se visualiza un singlete que integra para un protón, asignado al H unido al átomo de N (δ 6,13 ppm). Finalmente, las señales a campos bajos (δ entre 7, 39 y 8,12 ppm) de los protones aromáticos no poseen buena resolución debido a la cercanía de los mismos, en consecuencia, no son asignados a un H en particular.

Luego, el análisis de las señales halladas en el espectro ^{13}C -NMR para este compuesto encuentra, en primer lugar, la señal correspondiente a C3 (δ 39 ppm). A continuación se hallan las señales de los carbonos C2 y C4 (no equivalentes, δ entre 102 y 104 ppm), aquellas correspondientes a los carbonos aromáticos C8 a C13 (δ entre 121 y 146 ppm), y las que se atribuyen a los carbonos C1 y C5 (no equivalentes, δ entre 148 y 150 ppm). Finalmente, las señales de los carbonos carbonílicos C6 y C7, no equivalentes, aparecen en valores de δ entre 167 y 168 ppm.

IV.2.2.3.3- Posible mecanismo de reacción.

En el presente apartado se describe brevemente un posible mecanismo general, basado en datos bibliográficos [14] (Figuras 62 y 63). De acuerdo a esta propuesta podrían considerarse, entonces, los siguientes pasos de reacción:

1- Activación del grupo carbonilo del aldehído con el heteropoliácido. con posterior condensación de Knoevenagel del aldehído con acetatoacetato de etilo (Figura 62).

Capítulo IV: Resultados y Discusión

2- Simultáneamente, se activa el grupo carbonilo del β -cetoéster para luego dar la correspondiente enamina por condensación con amoníaco (Figura 62).

3- Finalmente tiene lugar la condensación de Michael entre la enamina y el 2-arilmetilenoacetoacetato, seguida de ciclación y deshidratación (Figura 63).

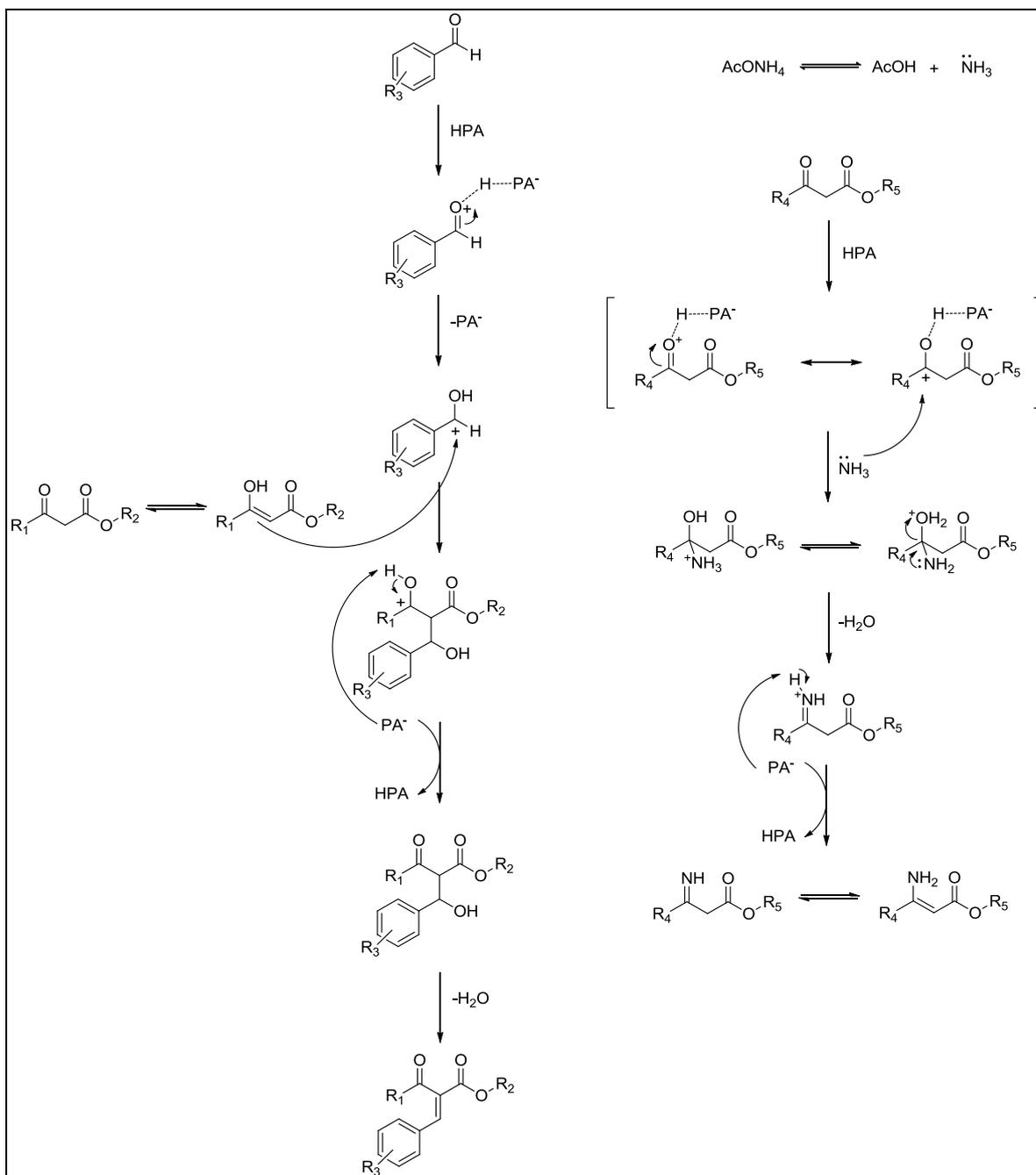


Figura 62. Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción.

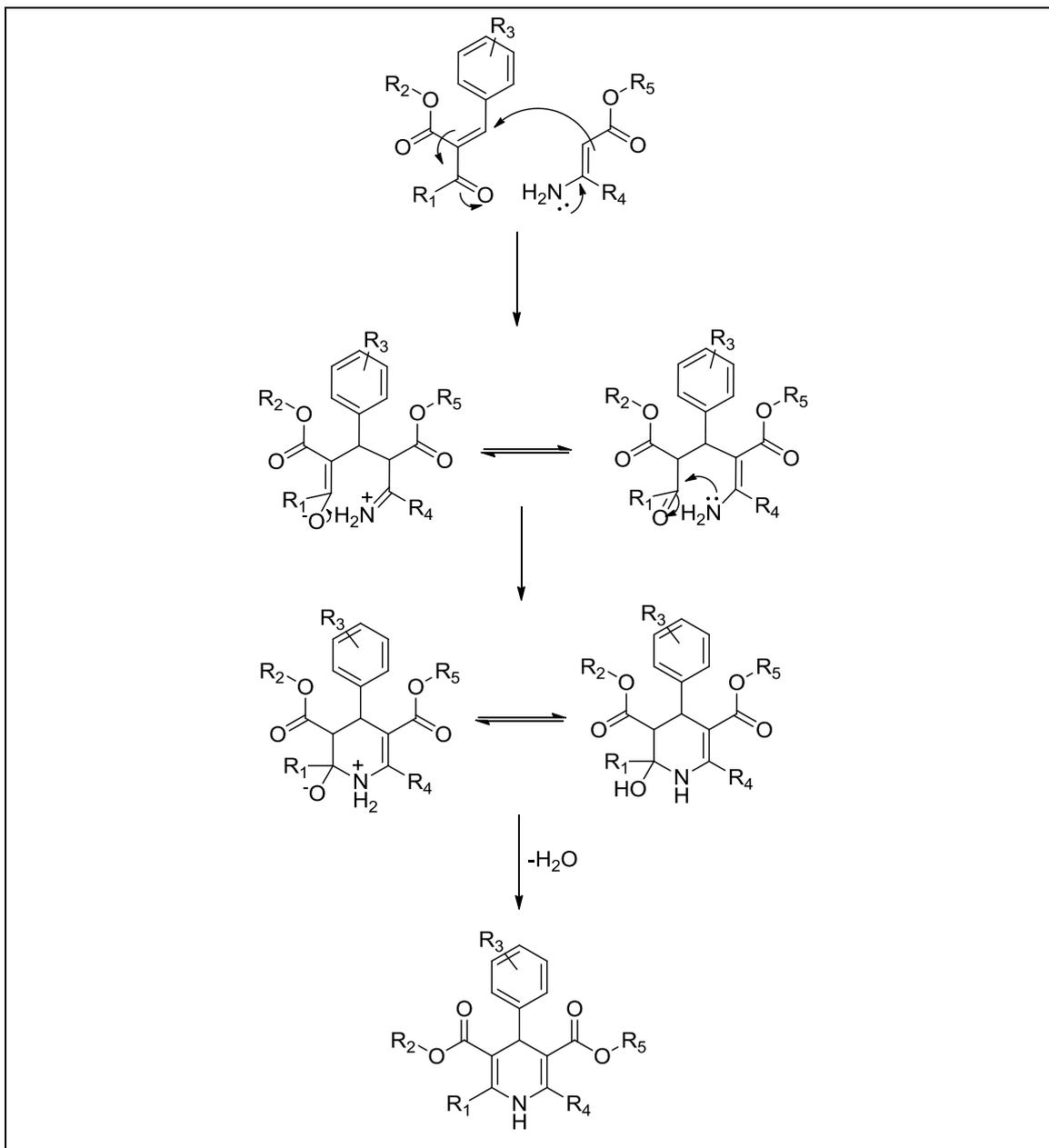


Figura 63. Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción.

IV.2.3- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN MULTICOMPONENTE O EN ETAPAS

El objetivo general de la presente sección consistió en la preparación de derivados de piridinas mediante procedimientos de bajo impacto ambiental. La estructura general de las piridinas se presenta en la Figura 64.

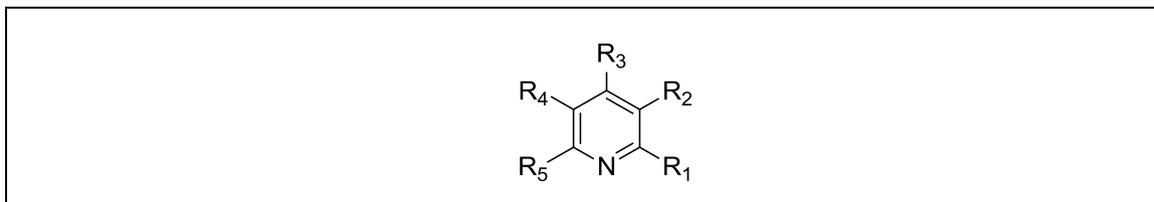


Figura 64. Estructura general de las piridinas.

En la presente sección se ha empleado $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24 H_2O$ (WD) como catalizador. La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo en ausencia de solvente y a una temperatura máxima de 80°C.

Se prepararon derivados de piridinas mediante dos procedimientos diferentes. Los métodos empleados son:

✓ Método A: Preparación mediante una reacción multicomponente a 80°C con catalizador WD.

- Variante A1: experiencias en condiciones libres de solvente.
- Variante A2: experiencia en acetonitrilo.

✓ Método B: Preparación de un derivado de piridina mediante una reacción en etapas.

- Variante B1: a partir de un 3-aminocrotonato.
- Variante B2: a partir de un 2-arilmetilenoacetato.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

En la Figura 65 se indica cada derivado de piridina preparado satisfactoriamente en la presente sección. Cabe destacar que los compuestos VII y VIII no se encontraban previamente descritos en la literatura.

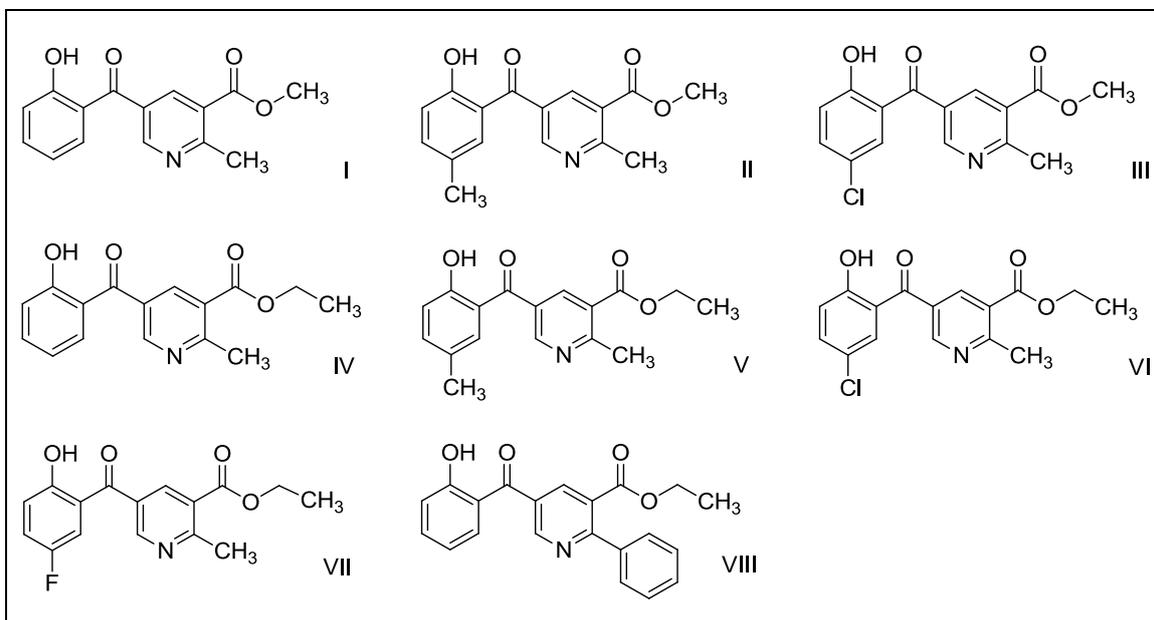


Figura 65. Derivados de piridinas preparados satisfactoriamente.

IV.2.3.1- Preparación de piridinas por el método A.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método A para la preparación de derivados de piridinas (Figura 66).

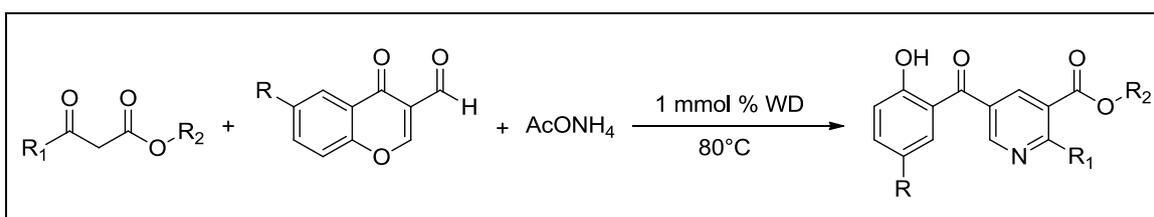


Figura 66. Reacción general esperada al aplicar el método A.

IV.2.3.1.1- Método A, variante A1.

IV.2.3.1.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 67).

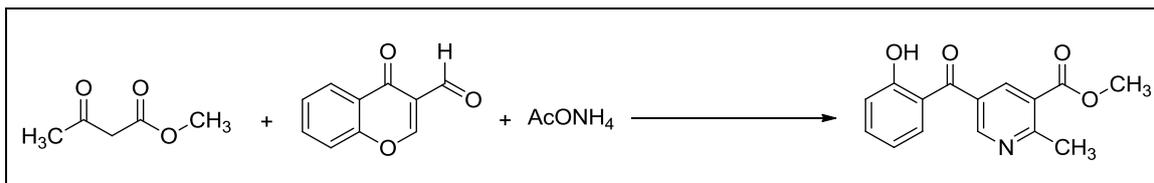


Figura 67. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A, variante A1.

IV.2.3.1.1.1- Determinación de la cantidad óptima del catalizador.

La determinación de la cantidad óptima de catalizador se realizó llevando a cabo la reacción con WD como catalizador, utilizando diferentes proporciones de catalizador (0,1 mmol %; 0,3 mmol %; 0,5 mmol %; 1 mmol % y 5 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (80°C, sin solvente) hasta lograr 100% de conversión de reactivos. Luego, también se estudió el tiempo requerido para lograr 100% de conversión de intermediarios de reacción en productos. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 68.

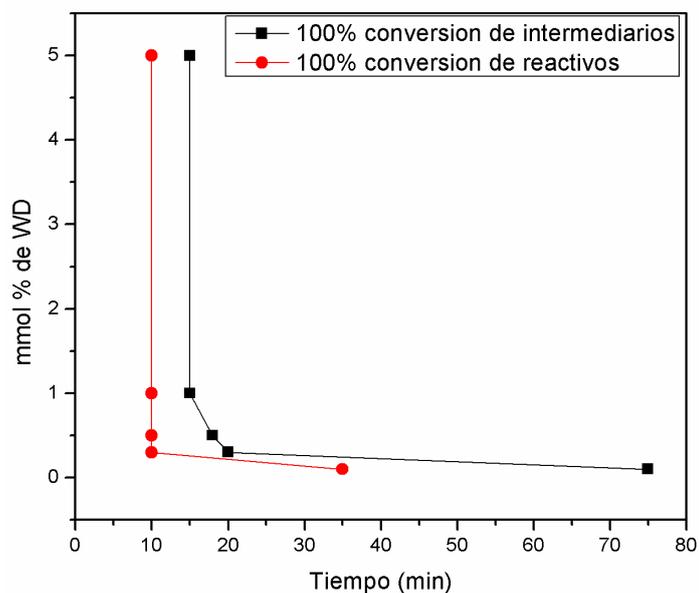


Figura 68. Selección de la cantidad óptima de WD másico.

Si se emplea 0,1 mmol % del catalizador, se requiere de 35 minutos para lograr 100 % de conversión de reactivos en intermediarios de reacción, y 75 minutos en total hasta conseguir la total conversión de intermediarios de reacción en productos.

Si se emplea 0,3 mmol % del catalizador, los tiempos requeridos en cada caso disminuyen: a los 10 minutos de reacción se alcanza la total conversión de reactivos, mientras que a los 20 minutos se consigue el 100 % de conversión de intermediarios.

Luego, posteriores aumentos en la cantidad de catalizador (0,5 mmol %; 1 mmol % y 5 mmol %) no consiguen disminuir el tiempo requerido para convertir el 100 % de los reactivos. Al emplear 0,5 mmol % de catalizador, el tiempo necesario para conseguir 100 % de conversión de intermediarios en de 18 minutos, mientras que dicho tiempo es de 15 minutos al emplear tanto 1 mmol % como 5 mmol %.

Así, se selecciona 1 mmol % como la cantidad óptima de WD másico para la reacción considerada.

IV.2.3.1.1.1.2- Determinación de la temperatura óptima de reacción.

La determinación de la temperatura óptima de reacción se realizó practicando la reacción test con 1 mmol % de WD como catalizador a diferentes temperaturas (25°C, 50°C, 80°C y 100°C) hasta lograr 100% de conversión de reactivos. Luego, también se estudió el tiempo requerido para lograr 100% de conversión de intermediarios de reacción en productos. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 69.

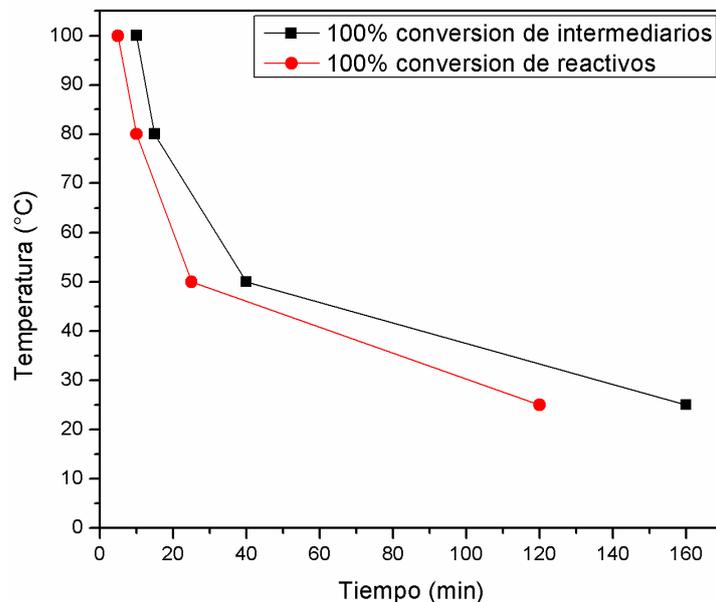


Figura 69. Selección de la temperatura óptima de reacción.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Como puede verse en la Figura anterior, si se emplea una temperatura de 25°C, se requiere de 120 minutos para lograr 100 % de conversión de los reactivos en los respectivos intermediarios de reacción, y de 160 minutos en total hasta conseguir la total conversión de los intermediarios de reacción en productos.

Al emplear una temperatura de 50°C, los tiempos requeridos en cada caso disminuyen: a los 25 minutos de reacción se alcanza la total conversión de los reactivos, mientras que a los 40 minutos se consigue el 100 % de conversión de los intermediarios.

Luego, posteriores aumentos de temperatura (80°C y 100°C) requieren de 10 minutos y 5 minutos (respectivamente) para convertir el 100 % de los reactivos. El tiempo necesario hasta conseguir la total conversión de los intermediarios de reacción en productos es de 15 minutos a 80°C, y de 10 minutos a 100°C.

Dado que no existe una notable ventaja al emplear 100°C, se ha seleccionado 80°C como la temperatura óptima para la reacción considerada.

IV.2.3.1.1.3- Reutilización del catalizador.

El catalizador WD másico se aisló y empleó en 3 ciclos catalíticos sucesivos, en las condiciones óptimas de reacción. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de todos los ciclos fue sólo del 8 %. Como puede verse en la Figura 70, la actividad catalítica se mantiene constante en cada uno de los ensayos realizados, dando rendimientos de reacción excelentes (99, 99 y 98 %).

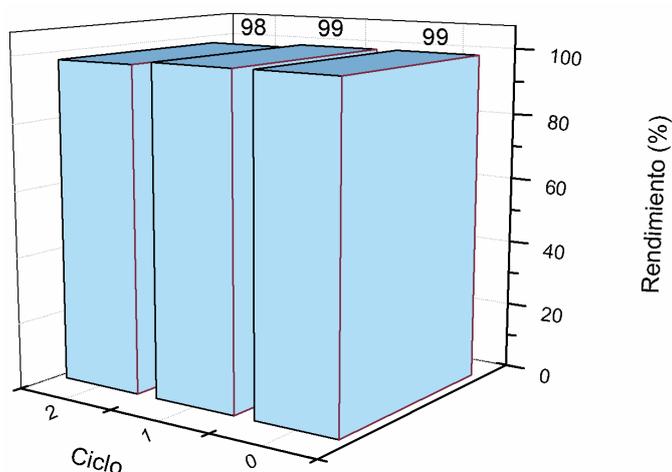


Figura 70. Reutilización de WD másico.

IV.2.3.1.1.2- Síntesis de piridinas.

Los resultados obtenidos en la preparación de derivados de piridinas a partir de derivados de 3-formilcromonas, acetato de amonio y acetoacetato de metilo mediante una reacción multicomponente a 80°C, empleando WD como catalizador (H₆P₂W₁₈O₆₂·24H₂O, preparado en la sección III.2.1.2, página 61) en condiciones libres de solvente se presentan en la Tabla 22. Además, se muestra la evaluación cuantitativa del grado de sustentabilidad del procedimiento empleado, por medio del cálculo de los valores de economía atómica (EA, concepto desarrollado en la sección II.1, página 7).

Tabla 22. Obtención de derivados de piridinas por el método A.

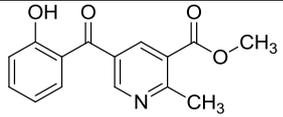
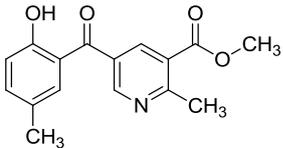
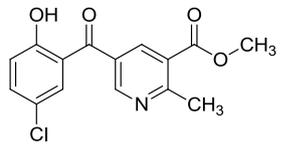
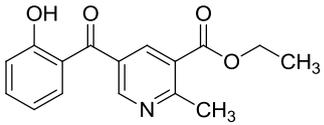
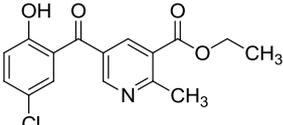
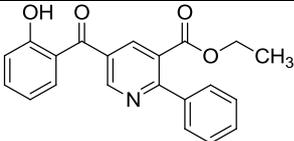
Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	EA (%)
1		15	99	74,0
2		15	93	75,0
3		15	99	76,3
4		30	99	75,0
5		30	98	75,9
6		30	94	77,0
7		30	98	76,2

Tabla 22 (Continuación). Obtención de derivados de piridinas por el método A.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	EA (%)
8		15	60	77,8

Condiciones de reacción: aldehído (1 mmol), acetato de amonio (1 mmol), compuesto β -dicarbonílico (1 mmol), catalizador WD en relación 1 mmol % (0,04 g), 80°C, sin solvente.

En ninguna reacción ensayada se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (monitoreo realizado por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3).

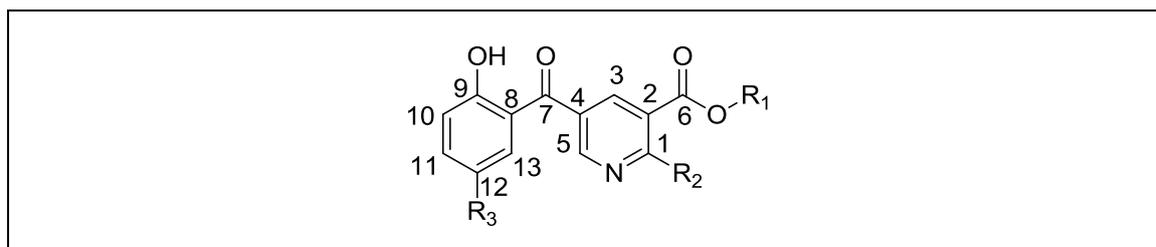
En todos los casos se obtuvo un rendimiento superior al 87 % (Tabla 22, entradas 1 a 8), con la excepción de la preparación del compuesto presente en la entrada 8 (60 %, Tabla 22). Cabe destacar que la aplicación del presente método sintético ofrece elevados valores de EA, pudiendo interpretarse que se trata de un procedimiento con elevado grado de ecocompatibilidad.

Cada derivado de piridina obtenido, funcionalizado en las posiciones 2, 3 y 5, se formó debido a la apertura del anillo γ -pirona de la 3-formilcromona luego de un ataque nucleofílico y subsiguiente ciclación (se trata de estructuras pertenecientes a la familia del producto mayoritario obtenido en la sección IV.2.1.2-, página 180). Como ya se ha expuesto, este tipo de apertura de anillo es un hecho conocido [15] y ha sido observado e informado en 3-formilcromonas y sus derivados cuando aminas o anilinas se emplean como nucleófilos [16-18]. El amoníaco y las aminas primarias también actúan como nucleófilos en otras cromonas activadas a este tipo de ataque, cercanas en estructura a las que se emplearon aquí como aldehídos de partida: 2-metilcromonas [19] y 2-trifluorometilcromonas [20-21] dan aminoenonas como producto de reacción como consecuencia del ataque en el carbono 2.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

IV.2.3.1.1.3- Caracterización de piridinas.

Se realizó la caracterización mediante análisis de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y mediciones de punto de fusión para cada uno de los productos obtenidos. En la Figura 71 se presenta la estructura general y numeración de los derivados de piridinas preparados y, en las Tablas 23 y 24 se muestran las señales obtenidas para cada compuesto por análisis de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, respectivamente.



Entrada	R ₁	R ₂	R ₃
1	-CH ₃	-CH ₃	-H
2	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
3	-CH ₃	-CH ₃	-Cl
4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H
5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-Cl
7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	F
8	-CH ₂ CH ₃		-H

Figura 71. Estructura general y numeración de derivados de piridinas preparados.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 23. Señales de $^1\text{H-NMR}$ y constantes de acoplamiento J (Hz) de los derivados de piridinas preparados 1–8^a.

Entrada	H3	H5	H8-H13	OH
1	8,57; d ($J=2$) 1H	8,93; d ($J=2$) 1H	6,95; dt ($J=11; 1$) 1H 7,12; dd ($J=9; 1$) 1H 7,51- 7,63; m 2H	11,79; s
2	8,58; d ($J=2$) 1H	8,93; d ($J=2$) 1H	7,03; d ($J=8$) 1H 7,28-7,30; m 1H 7,40; dd ($J=8; 2$) 1H	11,90; s
3	8,58; d ($J=2$) 1H	8,93; d ($J=2$) 1H	7,10; d ($J=9$) 1H 7,48-7,56; m 2H	11,85; s
4	8,43; d ($J=2$) 1H	8,79; d ($J=2$) 1H	6,84; dt ($J=8; 1$) 1H 7,00; d ($J=8$) 1H 7,40-7,53; m 2H	11,71; s
5	8,50; d ($J=2$) 1H	8,87; d ($J=2$) 1H	6,99; d ($J=8$) 1H 7,25-7,29; m 1H 7,36; dd ($J=8; 2$) 1H	11,61; s
6	8,43; d ($J=2$) 1H	8,82; d ($J=2$) 1H	6,97; d ($J=9$), 1H 7,36-7,46; m 2H	11,58; s
7	8,49; d ($J=2$) 1H	8,88; d ($J=2$) 1H	7,0-7,12; m 1H 7,16-7,36; m 2H	11,51; s
8	8,41; d ($J=2$) 1H	9,04; d ($J=2$) 1H	Hay solapamiento con las señales de $^1\text{H-NMR}$ de R ₃ .	11,81; s

^a δ (^1H) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 .

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 24. Señales de ^{13}C -NMR de los derivados de piridinas preparados 1–8^a.

Entrada	C1	C2-C3/ C8-C13	C5	C6	C7	C9
1	163,3	118,5; 118,8; 118,9; 119,3; 125,3; 131,2; 132,7; 137,2	139,4	165,8	198,0	151,1
2	163,0	118,5; 118,7; 125,4; 128,5; 131,4; 132,3; 138,4; 139,5	150,8	165,8	198,0	161,1
3	163,6	119,4; 120,5; 124,1; 125,7; 130,8; 131,5; 137,1; 139,5	150,7	165,6	196,3	161,7
4	165,7	118,0; 119,1; 119,4; 125,8; 131,3; 133,1; 137,3; 139,2	151,5	165,8	196,8	163,3
5	163,3	115,5; 118,7; 125,9; 128,6; 131,3; 132,6; 138,5; 139,3	151,4	165,8	199,2	161,3
6	163,7	119,6; 120,6; 123,9; 125,8; 130,7; 131,7; 137,3; 139,1	151,1	165,3	197,6	161,6
7	163,9	117,4; 117,9; 120,4; 124,8; 125,3; 130,9; 139,1; 151,3	157,4	165,7	197,6	159,6
8	163,4	Hay solapamiento con las señales de ^{13}C -NMR de R ₃ .	151,0	167,5	198,3	161,4

^a δ (^{13}C) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 .

El análisis de las señales en común en los espectros ^1H -NMR para esta familia de compuestos muestra en primer lugar las señales de la mayor parte de los protones

aromáticos (δ entre 6,8 y 7,6 ppm), las cuales no poseen buena resolución debido a la similaridad de entorno de los mismos, y en consecuencia, no son asignados a un H en particular. Luego aparecen dos dobletes, cada uno integrando para un protón, correspondientes a H3 (δ entre 8,4 y 8,6 ppm) y H5 (δ entre 8,7 y 9,1 ppm). Finalmente, se visualiza un singlete que integra para un protón, asignado al H unido al átomo de O (δ entre 11,5 y 11,9 ppm).

Luego, el análisis de las señales en común halladas en cada espectro ^{13}C -NMR para esta familia de compuestos encuentra, en primer lugar, la señal correspondiente a los carbonos aromáticos C2, C3 y C8 al C13 (δ entre 118 y 150 ppm). A continuación se hallan las señales de los restantes carbonos aromáticos C5 (δ entre 150 y 158 ppm), C9 (δ entre 151 y 164 ppm) y C1 (δ entre 163 y 166 ppm). Finalmente, aparecen las señales de los carbonos carboxílicos C6 (δ entre 165 y 166 ppm) y C7 (δ entre 196 y 200 ppm).

IV.2.3.1.2- Método A, variante A2.

Mediante reacción multicomponente a partir de 3-formilcromona, acetato de amonio y acetoacetato de metilo a 80°C, con catalizador WD en relación 1 mmol % y empleando acetonitrilo como solvente se obtuvo la 1,4-dihidropiridina deseada en forma exitosa al cabo de 15 minutos de reacción, con un 89 % de rendimiento.

En la reacción ensayada no se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (monitoreo realizado por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3).

El método ensayado resulta eficaz para la preparación de derivados de piridinas, aunque proporciona un rendimiento ligeramente menor que aquel alcanzado por medio del método A.

IV.2.3.2- Preparación de un derivado de piridina por el método B.

IV.2.3.2.1- Método B, variante B1.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B, variante B1, para la preparación un derivado de piridina mediante reacción en etapas a partir de un 3-aminocrotonato (Figura 72).

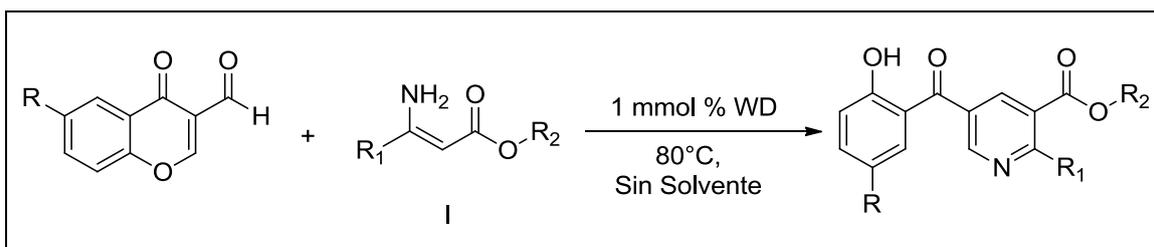


Figura 72. Reacción general esperada al aplicar el método B, variante B1.

El presente método requiere de la preparación previa de un 3-aminocrotonato (Compuesto I, Figura 72) cuya síntesis se describe en el capítulo III.3.2.1.1.

Por medio de la reacción entre la 3-formilcromona y el 3-amino-2-butenato de metilo a 80°C, con catalizador WD en relación 1 mmol % y en condiciones libres de solvente se obtuvieron 2 productos de reacción, los cuales se aislaron, purificaron y caracterizaron. El p.f. y el análisis de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de cada producto indica que se trata de los productos A y B de la Experiencia 11 (sección III.3.1.2.1.2, página 75), con selectividades 78 y 16 %, respectivamente. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 25.

Tabla 25. Obtención de un derivado de piridina por el método B, variante B1.

Entrada	Producto	Tiempo (min)	Selectividad (%)
			78
1		60	16

Condiciones de reacción: 3-formilcromona (1 mmol), 3-amino-2-butenato de metilo (1 mmol), catalizador WD en relación 1 mmol % (0,04 g), 80°C, sin solvente.

El método ensayado resulta menos eficaz para la preparación de derivados de piridinas, respecto de las dos variantes del método A.

IV.2.3.2.2- Método B, variante B2.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B, variante B2, para la preparación un derivado de piridina mediante reacción en etapas a partir de un 2-arilmtilenacetoacetato (Figura 73).

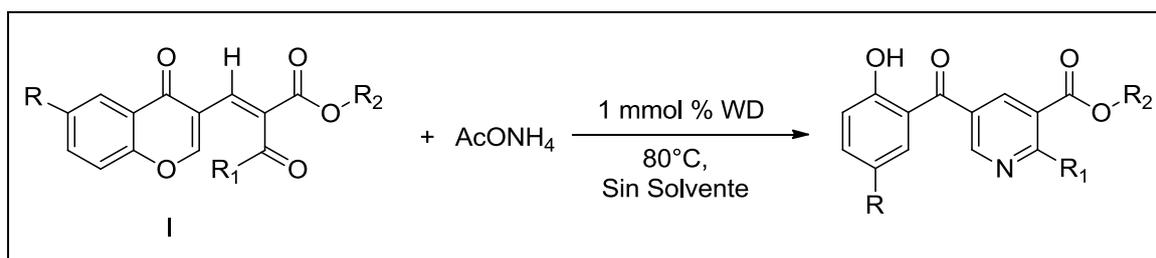


Figura 73. Reacción general esperada al aplicar el método B, variante B2.

El presente método requiere de la preparación previa del 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopiran-3-il) acrilato de metilo (Compuesto I, Figura 73), cuya síntesis se describe en el capítulo III.3.2.2.1.

Se preparó el derivado de piridina al cabo de 15 minutos de reacción y con un 99% de rendimiento por medio de la reacción entre el 2-acetil-3-(4-oxo-1H-benzopiran-3-il) acrilato de metilo y acetato de amonio a 80°C, con catalizador WD en relación 1 mmol % y en condiciones libres de solvente.

En la reacción ensayada no se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (monitoreo realizado por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3).

El método ensayado resulta eficaz para la preparación de derivados de piridinas, y proporciona un excelente rendimiento de reacción, comparable con aquel obtenido para preparar el mismo producto por medio de una reacción multicomponente en condiciones libres de solvente (Método A, variante A1, sección IV.2.3.1.1-, página 238).

IV.2.3.3- Comparación de métodos A, B y de la literatura.

Tal y como se mencionó en la sección II.1, puede compararse varios métodos que conduzcan a la obtención de un producto en particular. Cuanto más pequeño es el valor de PMI, podría considerarse más ecocompatible al proceso en cuestión. La expresión para realizar el mencionado cálculo se presenta, nuevamente, a continuación:

$$PMI = \frac{\text{Masa de materiales}}{\text{Masa de producto}}$$

En la expresión anterior, “Masa de materiales” incluye toda la materia prima empleada en el proceso que se está evaluando (reactivos, sustancias y solventes auxiliares). Así, mediante modificaciones tales como la reducción de volumen de solvente o incluso su supresión, entre otras estrategias, es posible reducir el valor obtenido para el PMI (lo cual refleja una mejora en la ecocompatibilidad del proceso).

Se calculó el PMI para los métodos A (variantes A1 y A2, secciones IV.2.3.1.1- y IV.2.3.1.2-, páginas 238 y 247, respectivamente) y B (variante B1 y B2, secciones IV.2.3.2.1- y IV.2.3.2.2-, páginas 247 y 249, respectivamente) en la obtención de la 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxicarbonilpiridina, y los resultados se comparan con un método descrito en la literatura [22]. El método bibliográfico consigue la síntesis del mismo producto por medio de la siguiente reacción: el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo (5,7 g, 21 mmoles) se disuelve en 100 mL de metanol, y luego se adicionan 25 mL de amoníaco concentrado (acuoso) y 200 mL de H₂O. La reacción se llevó a cabo a 65°C durante 30 minutos. Posteriormente, se evapora el metanol empleando un rotavapor, y se extrae la fracción acuosa con cloroformo (2 x 100 mL). Finalmente, los extractos orgánicos se combinan, se lavan con H₂O (2 x 100 mL), se secan con sulfato de sodio anhidro, evaporando el solvente orgánico residual con rotavapor. El producto deseado se obtiene con un 32 % de rendimiento.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 26.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 26. Comparación de métodos de obtención de la 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxicarbonilpiridina.

Entrada	Producto	PMI				Bibliografía
		Método A		Método B		
		A1	A2	B1	B2	
1		14,44	25,84	14,24	14,15	[22]

Analizando los resultados obtenidos puede advertirse que los procedimientos realizados en condiciones libres de solvente presentan los menores valores de PMI (Método A, variante A1 y Método B, variantes B1 y B2), por lo que cual podrían calificarse como “más verdes”. Tanto el método informado en bibliografía, como la variante A2 del Método A, se realizan empleando solventes de reacción, esta característica del sistema de reacción, junto con los menores rendimientos de reacción obtenidos en cada caso (32 y 89 %, respectivamente) explicarían sus elevados valores de PMI. El método bibliográfico emplea enormes cantidades de solventes auxiliares, y ello deriva en un PMI cuyo valor es alrededor de 30 veces superior respecto de los valores del mismo parámetro, correspondientes a metodologías libres de solvente de reacción.

IV.2.3.4- Posible mecanismo de reacción.

En el presente apartado se describe brevemente un posible mecanismo general, basado en los resultados obtenidos y en reportes bibliográficos [22] (Figuras 74 y 75). De acuerdo a esta propuesta podrían considerarse, entonces, los siguientes pasos de reacción:

En primer lugar ocurre la activación del grupo carbonilo del aldehído con el heteropoliácido, con posterior condensación de Knoevenagel del aldehído con el compuesto β -dicarbonílico (Estructura II, Figura 74). Luego, de acuerdo al grupo carbonilo que sea activado por el heteropoliácido, se encuentran dos vías de reacción: A y B.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

✓ Vía A:

1- Se activa el grupo carbonilo proveniente del β -cetoéster para luego dar la correspondiente enamina por condensación con amoníaco. Posteriormente tiene lugar la deshidratación (Estructura IV, Figura 74).

2- Se activa el grupo carbonilo proveniente de la 3-formilcromona para luego producirse un ataque nucleofílico que deriva en la apertura del anillo γ -pirona de la 3-formilcromona y subsecuente ciclación. Así se obtiene el derivado de piridina funcionalizado en las posiciones 2, 3 y 5 (Figura 74).

✓ Vía B:

1- Se activa el grupo carbonilo proveniente de la 3-formilcromona para luego proceder al ataque nucleofílico en la posición 2 del anillo γ -pirona, produciendo su apertura (Estructura V, Figura 75).

2- Activación del grupo carbonilo proveniente del β -cetoéster, con posterior ataque nucleofílico que resulta en ciclación (Figura 75).

3- Finalmente, ocurre deshidratación para dar el derivado de piridina funcionalizado en las posiciones 2, 3 y 5 (Figura 75).

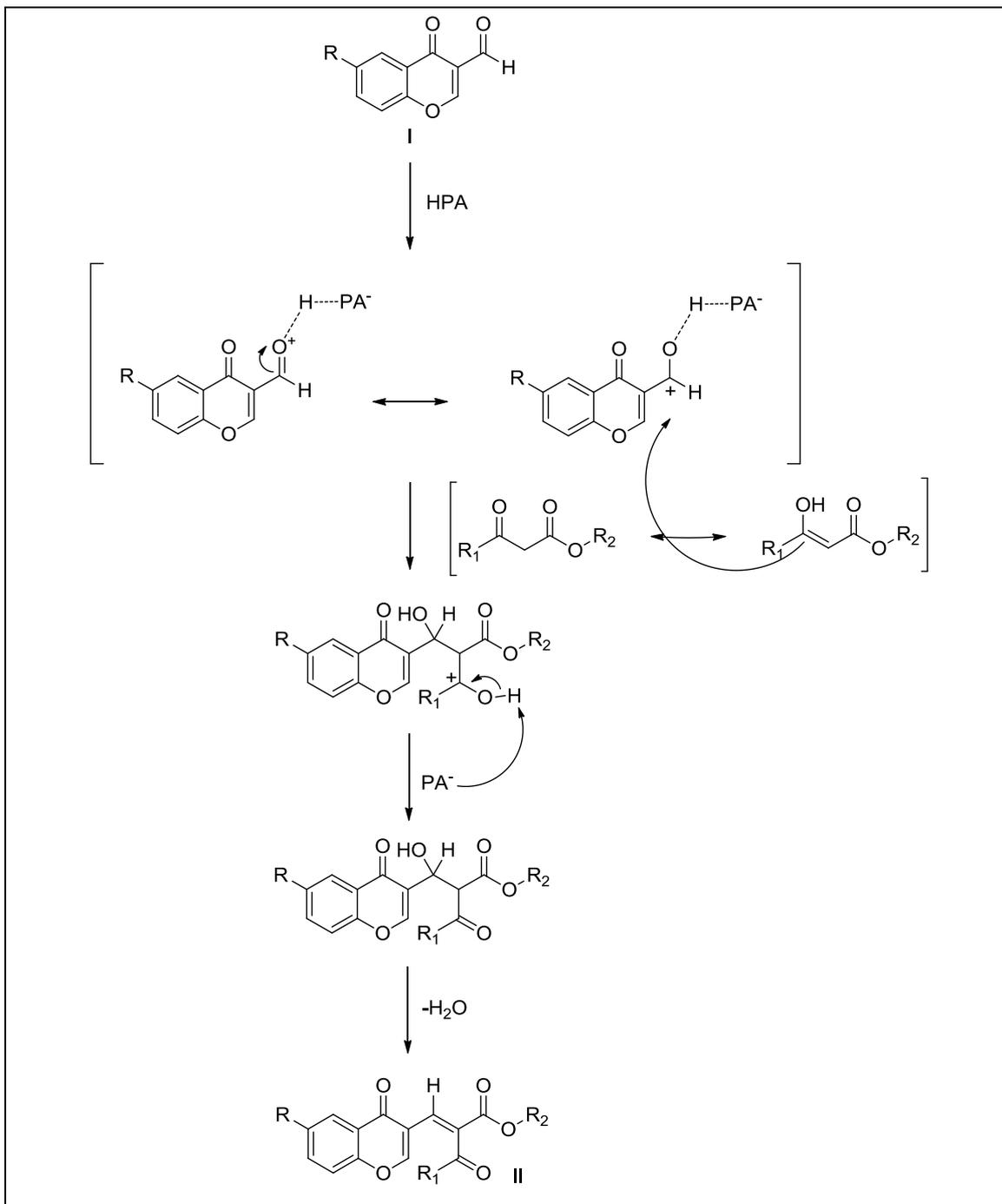


Figura 74. Posible mecanismo de reacción: Parte I.

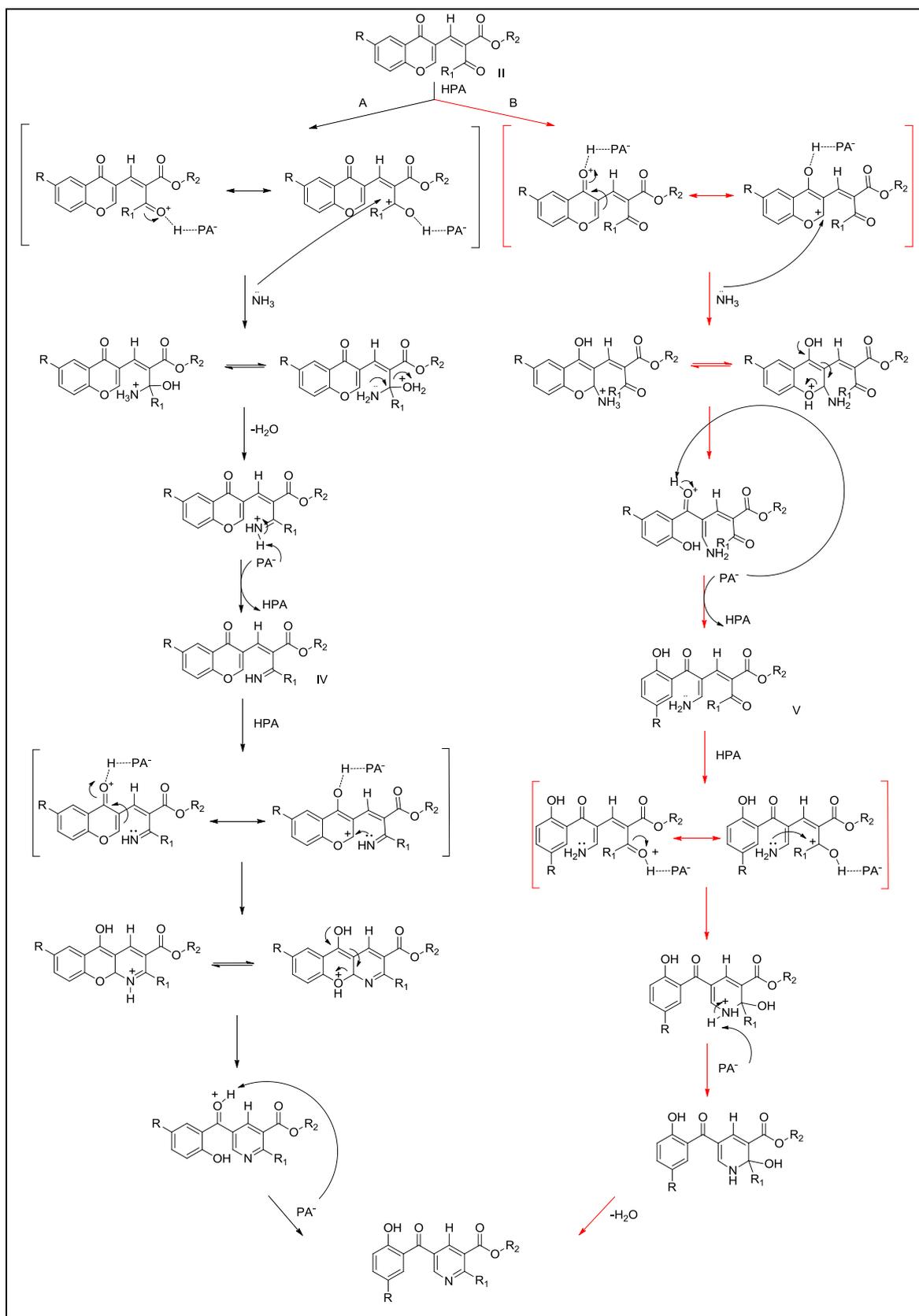


Figura 75. Posible mecanismo de reacción: Parte II.

IV.2.4- PIRIDINAS: PREPARACIÓN MEDIANTE UNA REACCIÓN DE OXIDACIÓN.

El objetivo general de la presente sección consistió en la preparación de derivados de piridinas mediante procedimientos de bajo impacto ambiental. La estructura general de las piridinas se presenta en la Figura 76.

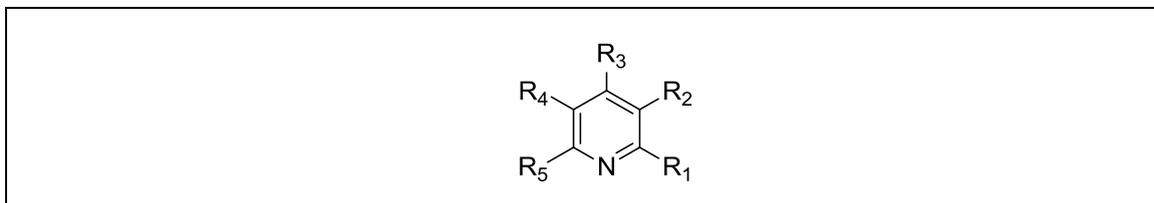


Figura 76. Estructura general de las piridinas.

En la presente sección se han empleado como catalizadores los siguientes materiales: $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$ (WDK), $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ (WD), $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$ (WDKV), $1-H_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 25H_2O$ (HWDV), $0.1WDSiO_2$, $0.2WDSiO_2$, $0.4WDSiO_2$ y $0.6WDSiO_2$. Su preparación y caracterización se han descrito en detalle en las secciones III.2.1- y III.2.2-, páginas 61 y 63, respectivamente.

Además, también se emplearon agentes oxidantes considerados menos contaminantes del medio ambiente: se trabajó con H_2O_2 (acuoso) y terbutilhidroperóxido (*t*-BuOOH, en Decano), obteniéndose como subproductos H_2O y *t*-BuOH, respectivamente.

Se prepararon derivados de piridinas mediante tres procedimientos de oxidación diferentes. Los métodos empleados son:

- ✓ Método A: Preparación empleando sales potásicas tipo Wells-Dawson como catalizador, en acetonitrilo.
- ✓ Método B: Preparación empleando ácidos tipo Wells-Dawson como catalizador, en acetonitrilo.
- ✓ Método C: Preparación empleando un ácido tipo Wells-Dawson soportado sobre sílice como catalizador, en tolueno.

En la Figura 77 se indica el derivado de piridina preparado satisfactoriamente en cada reacción test de la presente sección.

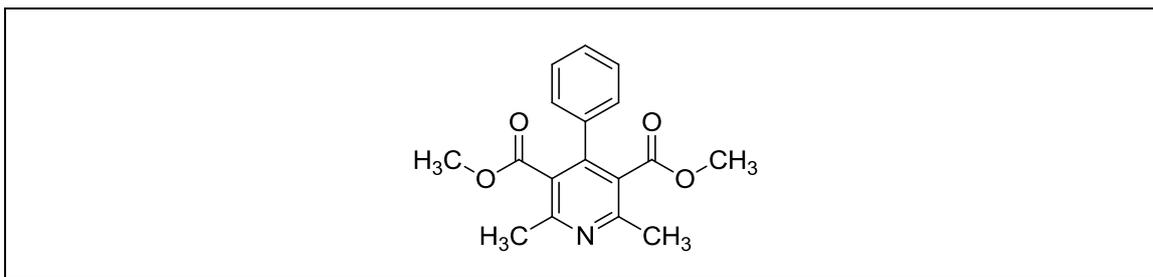


Figura 77. Derivado de piridina preparado satisfactoriamente.

IV.2.4.1- Preparación de piridinas por el método A.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método A para la preparación de piridinas mediante reacción de oxidación con WDKV (1-K₇P₂VW₁₇O₆₂.18H₂O, preparado en la sección III.2.1.3, página 61) como catalizador, en acetonitrilo (Figura 78).

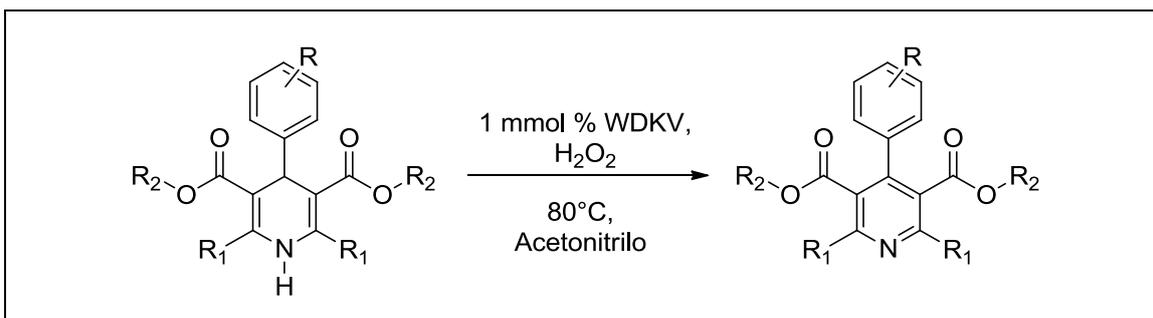


Figura 78. Reacción general esperada al aplicar el método A.

La 1,4-DHP empleada como material de partida fue sintetizada por medio de una reacción multicomponente a 80°C a partir de benzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de metilo con WD en condiciones libres de solvente, de acuerdo al procedimiento descrito en la sección III.3.1.1- (página 66).

IV.2.4.1.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 79).

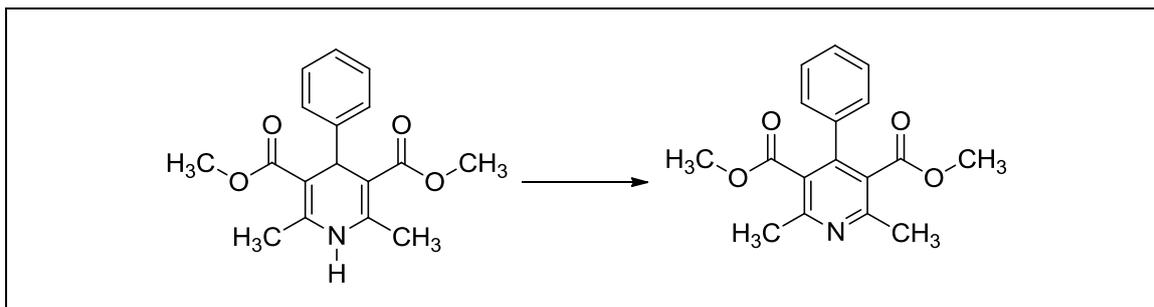


Figura 79. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método A.

IV.2.4.1.1.1- Determinación del agente oxidante óptimo.

Se realizaron seis ensayos preliminares empleando 3 mmol % del correspondiente catalizador, 0,5 mmol de 1,4-DHP (0,1505 g) y 20 mL de acetonitrilo como solvente de reacción. Cada reacción fue monitoreada mediante CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano (1:3). La Tabla 27 presenta las condiciones de reacción de cada una de las seis experiencias realizadas.

Tabla 27. Ensayos preliminares para la determinación del agente oxidante óptimo.

Entrada	Temperatura (°C)	Catalizador	Agente oxidante	Relación molar ^a	Tiempo (min)	Conversión
1	25	WDK	H ₂ O ₂ .CO(NH ₂) ₂	1:2	270	No
2	80				270	No
3	25	WDKV	H ₂ O ₂ .CO(NH ₂) ₂	1:2	270	No
4	80				270	No
5	25	WDKV	H ₂ O ₂	1:9	270	No
6	80				240	SI

^a Relación molar 1,4-DHP: agente oxidante.

Utilizando 3 mmol % de WDKV y H₂O₂ acuoso (relación molar 1,4-DHP: agente oxidante, 1:9) a 80°C se logró la formación de la correspondiente piridina a los 240 minutos, mientras que a 25°C no se observó formación de producto al cabo de 270

minutos de reacción. Luego, tampoco resultó efectivo emplear 3 mmol % de WDK y $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{CO}(\text{NH}_2)_2$ (relación molar 1,4-DHP: agente oxidante, 1:2), tanto a 25°C como a 80°C, puesto que no se logró obtener la correspondiente piridina como producto de reacción al cabo de 270 minutos de ensayo (entradas 1 y 2, Tabla 27). Al remplazar el catalizador WDK por WDKV bajo idénticas condiciones de reacción, al cabo de 270 minutos de ensayo tampoco se obtuvo conversión, tanto a 25°C como a 80°C.

En base a los resultados obtenidos, se seleccionó el sistema con WDKV y H_2O_2 acuoso a 80°C.

IV.2.4.1.1.2- Determinación del catalizador óptimo.

La determinación del catalizador óptimo se realizó llevando a cabo la reacción de oxidación con 3 mmol % de WDK ($\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62} \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, preparado en la sección III.2.1.1, página 61) y WDKV ($1\text{-K}_7\text{P}_2\text{VW}_{17}\text{O}_{62} \cdot 18\text{H}_2\text{O}$, preparado en la sección III.2.1.3, página 61) como catalizadores, en idénticas condiciones de reacción: 80°C, con una relación molar 1,4-DHP: H_2O_2 (1:214) en acetonitrilo. También se realizó un blanco de reacción sin catalizador. Paralelamente se determinó la descomposición del H_2O_2 mediante titulación yodométrica (técnica descrita en detalle en la sección III.3.4.1.1, página 132). Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 80.

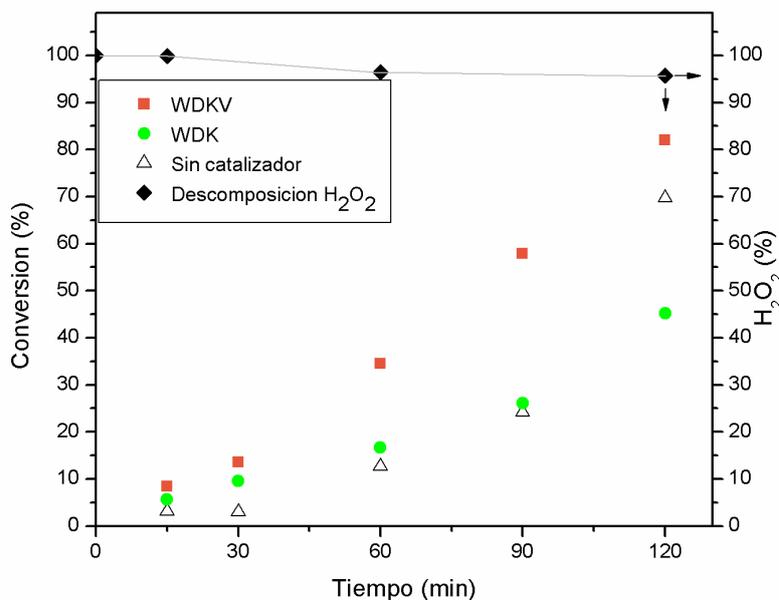


Figura 80. Selección del catalizador. Descomposición de H_2O_2 (200 vol.) en el sistema con WDKV.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

La mayor conversión de sustrato se consigue con WDKV en todos los tiempos de reacción estudiados, y es por ello que se seleccionó dicha sal potásica como catalizador óptimo para la reacción en cuestión. El catalizador WDK presenta una actividad catalítica mucho menor, con resultados comparables a los obtenidos con el sistema sin catalizador.

En cuanto a la descomposición del agente oxidante, empleando WDKV como catalizador es mínima: 5% de descomposición de H_2O_2 luego de 120 minutos de reacción a 80°C , con una relación molar 1,4-DHP: H_2O_2 (1:214) en acetonitrilo. Para los sistemas con WDK y sin catalizador también se evaluó la descomposición, y resultó ser aún menor. De esta forma, la concentración del agente oxidante puede considerarse prácticamente constante durante el transcurso de la reacción.

El catalizador WDKV tiene una mayor cantidad de sitios ácidos respecto de WDK y, además, la fuerza ácidos de los mencionados sitios de WDKV es mayor a la de aquellos presentes en WDK. Estas destacadas propiedades ácidas vuelven más fuerte el potencial redox de H_2O_2 respecto de medios débilmente ácidos o neutros [27]. Además, WDKV presenta un átomo de Vanadio, lo cual es beneficioso para la catálisis redox [28]. Una forma de explicar esta evidencia experimental es considerando el salto energético existente entre el orbital molecular más alto ocupado (HOMO) y el orbital molecular desocupado más bajo (LUMO) del heteropolicompuesto. En los HPAs, el HOMO está compuesto por orbitales 2p pertenecientes a los átomos de O que actúan como puente en la estructura, mientras que el LUMO resulta de una mezcla de los orbitales d correspondientes a los centros metálicos de la estructura y de los orbitales 2p de los átomos de O vecinos [29]. Dado que el salto energético está relacionado con el potencial de oxidación, cuanto menor sea la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO el HPA se reducirá más fácilmente [29-32].

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la sustitución de un átomo en la estructura del heteropolicompuesto no afecta la energía del HOMO, debido a que estos orbitales sólo están afectados por los átomos de O que actúan como puente en la estructura. Sin embargo, la incorporación de un elemento diferente afecta al LUMO, considerando que están compuestos por los orbitales d correspondientes a los centros metálicos de la estructura. Así, el LUMO es el responsable de las diferencias en la capacidad de reducción de los heteropolicompuestos mono y polisustituídos. En este sentido, R. Weber ha informado que los HPAs que contienen Vanadio incluido en su estructura presentan buenas propiedades redox gracias a una estabilización que produce este átomo sobre el orbital LUMO [32].

IV.2.4.1.1.3- Determinación de la cantidad de catalizador a emplear.

La determinación de la cantidad de catalizador a emplear se realizó practicando la reacción test con WDKV como catalizador, utilizando diferentes proporciones del mismo (0,5 mmol %; 1 mmol % y 3 mmol %) en idénticas condiciones de reacción (80°C, con una relación molar 1,4-DHP: H₂O₂ (1:214) en acetonitrilo). Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 81.

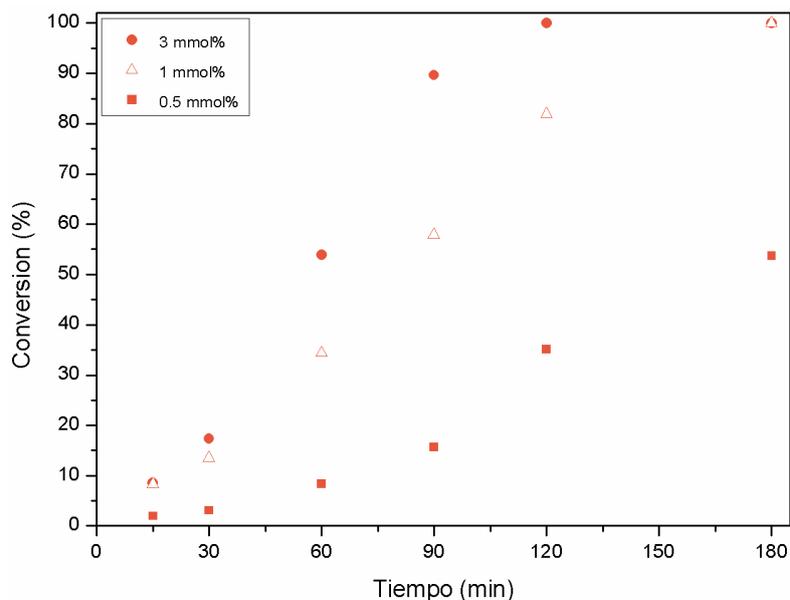


Figura 81. Selección de la cantidad de catalizador.

Empleando 0,5 mmol % de WDKV se alcanza una conversión ligeramente superior al 50% al cabo de 180 minutos de reacción, obteniéndose resultados comparables respecto del sistema sin catalizador (Figura 80). La conversión es total en el mismo tiempo de reacción (180 minutos) empleando 1 mmol % y 3 mmol %. Si bien al emplear 3 mmol % de WDKV se obtienen los rendimientos más elevados en la mayor parte de los tiempos de reacción analizados, con 1 mmol % se alcanzan valores aceptables aun empleando tan sólo la tercera parte del material catalítico. Por ello se consideró emplear 1 mmol % de WDKV como una proporción adecuada para la reacción estudiada.

IV.2.4.1.1.4- Determinación de la relación molar 1,4-DHP-H₂O₂ a emplear.

La determinación de la relación molar 1,4-DHP-H₂O₂ a emplear se realizó llevando a cabo la reacción test con 1 mmol % de WDKV como catalizador a 80°C en acetonitrilo, utilizando diferentes relaciones molares 1,4-DHP: H₂O₂ en idénticas condiciones de

reacción: 1:1; 1:5; 1:25; 1:143; 1:170; 1:214 y 1:428. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 82.

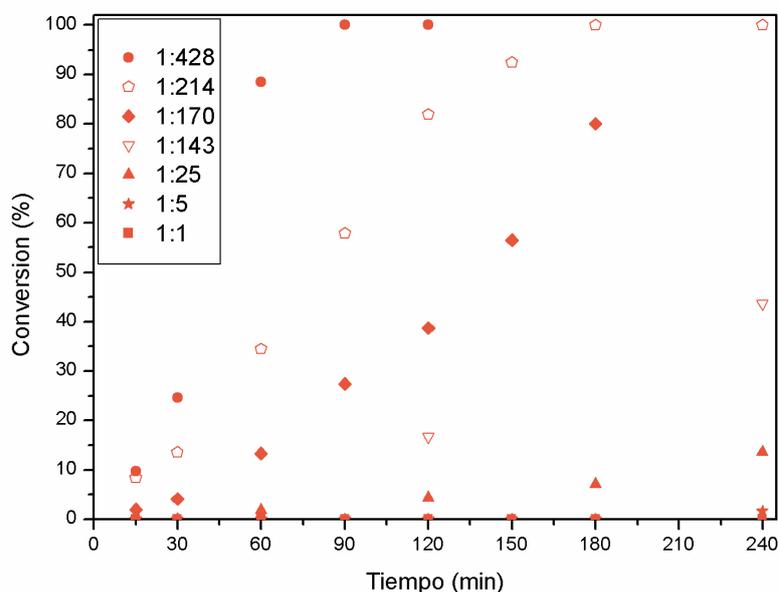


Figura 82. Selección de la relación molar 1,4-DHP:H₂O₂ a emplear.

Empleando relaciones molares 1,4-DHP: H₂O₂ inferiores a 1:25 la conversión alcanzada es prácticamente nula. Al usar relaciones molares superiores el aumento en la conversión obtenida es notorio. Aquellas relaciones molares 1,4-DHP: H₂O₂ 1:214 y 1:428 son las que mejores resultados ofrecen. Dado que las conversiones obtenidas en estos dos casos no difieren significativamente a partir de los 120 minutos de reacción, y que una de las relaciones molares emplea el doble de reactivo que el utilizado en el otro ensayo, se seleccionó 1:214 como la relación molar 1,4-DHP: H₂O₂ apropiada para el sistema considerado.

IV.2.4.1.1.5- Determinación de la temperatura de reacción a emplear.

La determinación de la temperatura de reacción a emplear se realizó ensayando la reacción de oxidación con 1 mmol % de WDKV como catalizador en acetonitrilo, con una relación molar 1,4-DHP: H₂O₂ (1:214) en idénticas condiciones de reacción, variando la temperatura del medio entre los siguientes valores: 50°C, 60°C, 70°C y 80°C. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 83.

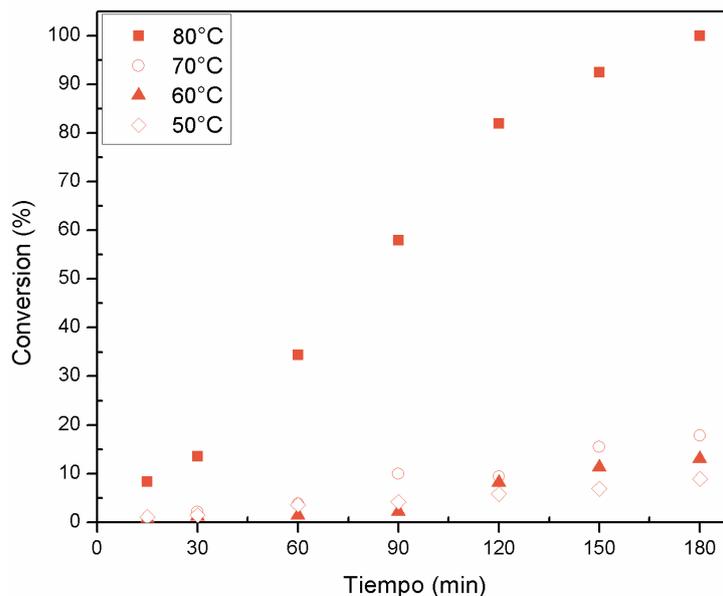


Figura 83. Selección de la temperatura de reacción a emplear.

Como puede verse en la Figura anterior, la mayor conversión se consigue con una temperatura de 80°C. A temperaturas inferiores se alcanzan conversiones menores al 20% para el mismo tiempo de reacción. Por lo tanto, se seleccionó 80°C como la temperatura apropiada para la reacción considerada.

IV.2.4.1.2- Síntesis de un derivado de piridina.

Se preparó la 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonilpiridina por medio de oxidación de la 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina empleando el procedimiento hallado mediante las pruebas de optimización: 1 mmol % de WDKV en acetonitrilo a 80°C con una relación molar 1,4-DHP-H₂O₂ 1:214. Al cabo de 180 minutos de reacción se alcanzó un 100% de rendimiento en el producto deseado.

En la reacción ensayada no se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (monitoreo realizado por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3, y por Cromatografía gaseosa, CG).

El método ensayado resulta eficaz para la preparación de derivados de piridinas mediante reacción de oxidación.

IV.2.4.1.3- Caracterización de un derivado de piridina.

Se realizó la caracterización del producto obtenido mediante análisis de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y mediciones de punto de fusión. En la Figura 84 se presenta la estructura y numeración del derivado de piridina preparado, y en la Tabla 28 se muestran las señales obtenidas para el compuesto por análisis de ^{13}C -RMN.

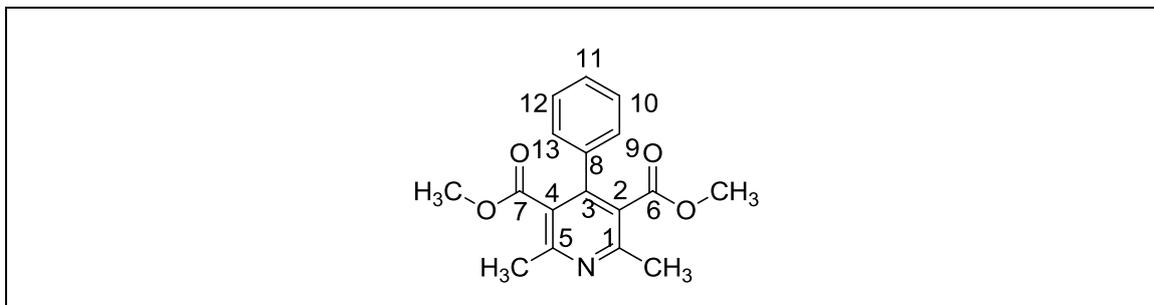


Figura 84. Estructura y numeración del derivado de piridina preparado.

El análisis del espectro ^1H -NMR para este compuesto muestra que las señales de los protones aromáticos H9 a H13 se encuentran entre 7,19 y 7,41 ppm (δ (^1H) en ppm relativas a TMS, en CDCl_3), formando un multiplete que integra para 5 átomos cuyo entorno es muy similar.

Tabla 28. Señales de ^{13}C -NMR del derivado de piridina preparado^a.

Entrada	C1/C5	C2/C4	C3	C6/C7	C8	C9-C13
1	155,8	127,1	146,6	168,6	136,6	128,0; 128,4; 128,8

^a δ (^{13}C) en ppm relativas a TMS en CDCl_3 .

Luego, el análisis de las señales del espectro ^{13}C -NMR para este compuesto encuentra, en primer lugar, la señal correspondiente a los carbonos C2 y C4 (equivalentes, δ 127 ppm), aquellas correspondientes a la mayoría de los carbonos aromáticos del sustituyente fenilo C9 a C13 (δ entre 128 y 129 ppm), y la que se atribuye al carbono aromático C8 (δ 136 ppm). Además se presentan las señales de los carbonos C3 (δ 147 ppm), C1 y C5

(equivalentes, δ 156 ppm). Finalmente, las señales de los carbonos carbonílicos C6 y C7, equivalentes, aparecen en valores de δ 169 ppm.

IV.2.4.1.4- Posible mecanismo de reacción.

En el presente apartado se describe brevemente un posible mecanismo general basado en un mecanismo descrito en la bibliografía [33] (Figura 85). De acuerdo a esta propuesta podrían considerarse, entonces, los siguientes pasos de reacción:

- 1- Formación de un aducto peroxo entre el H_2O_2 y el heteropolicompuesto.
- 2- Rupturas heterolíticas simultáneas y reordenamiento electrónico para dar el producto de oxidación, restáurandose el catalizador y liberando al sistema dos moléculas de H_2O .

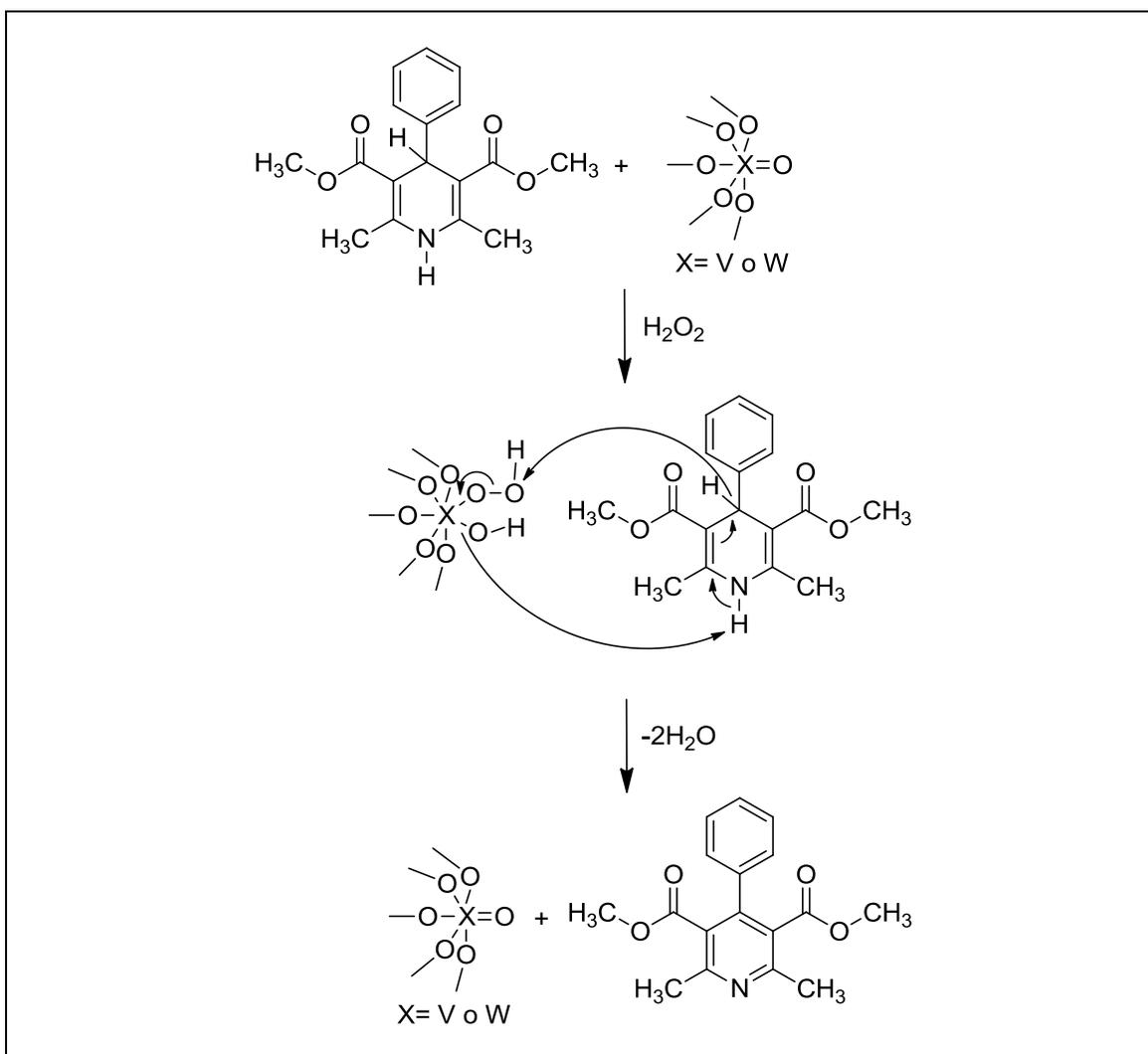


Figura 85. Posible mecanismo de reacción.

IV.2.4.2- Preparación de piridinas por el método B.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método B para la preparación de piridinas mediante reacción de oxidación empleando HWDV (1-H₇P₂VW₁₇O₆₂.25H₂O, preparado en la sección III.2.1.4, página 62) como catalizador, en acetonitrilo (Figura 86).

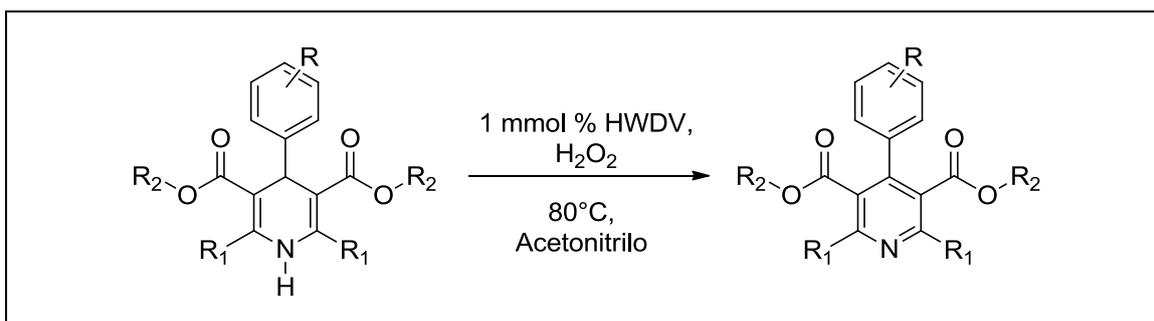


Figura 86. Reacción general esperada al aplicar el método B.

La 1,4-DHP empleada como material de partida fue sintetizada por medio de una reacción multicomponente a 80°C a partir de benzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de metilo con WD en condiciones libres de solvente, de acuerdo al procedimiento descrito en la sección III.3.1.1 (página 66).

IV.2.4.2.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 87).

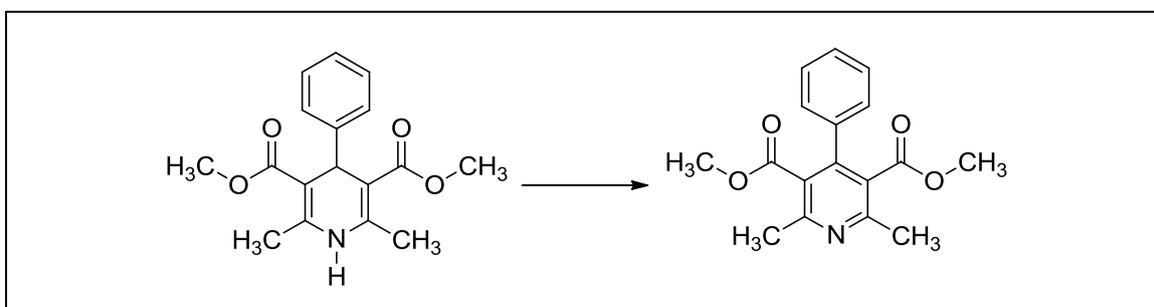


Figura 87. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método B.

IV.2.4.2.1.1- Determinación del catalizador óptimo.

La determinación del catalizador óptimo se realizó llevando a cabo la reacción de oxidación con 1 mmol % de WD y HWDV como catalizadores, en idénticas condiciones de reacción: 80°C, con una relación molar 1,4-DHP: H₂O₂ (1:25) en acetonitrilo. También se realizó un blanco de reacción sin catalizador. Paralelamente se determinó la

descomposición del H_2O_2 mediante titulación yodométrica (detalles del método en la sección III.3.4.1.1, página 132). Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 88.

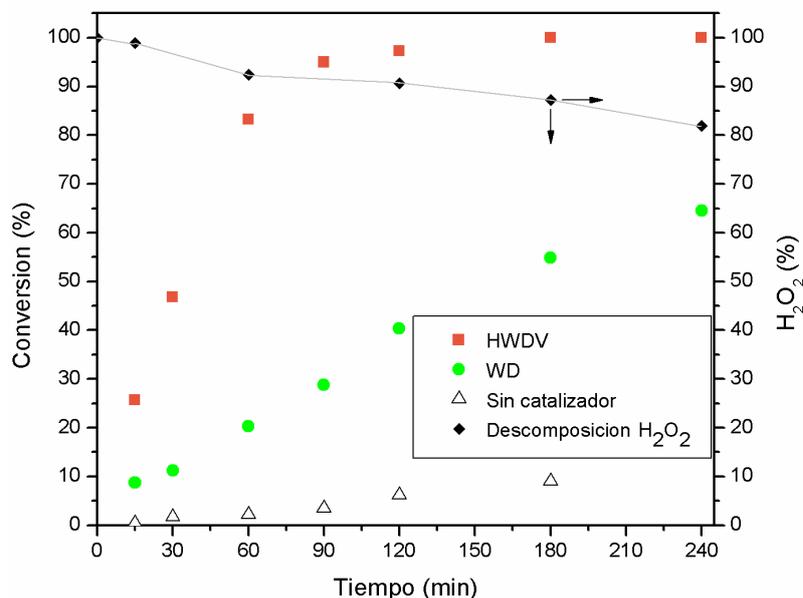


Figura 88. Selección del catalizador óptimo. Descomposición de H_2O_2 (200 vol.) en el sistema con HWDV.

La mayor conversión de sustrato se consigue con HWDV en todos los tiempos de reacción estudiados, y es por ello que se seleccionó dicho ácido como catalizador óptimo para la reacción en cuestión. El catalizador WD presenta una actividad catalítica mucho menor, aunque da resultados mejores que el sistema sin catalizador.

En cuanto a la descomposición del agente oxidante, empleando HWDV como catalizador es mínima: 18% de descomposición de H_2O_2 acuoso luego de 240 minutos de reacción a $80^\circ C$, con una relación molar 1,4-DHP: H_2O_2 (1:25) en acetonitrilo. Para los sistemas con WD y sin catalizador también se evaluó la descomposición, y resultó ser aún menor. De esta forma, la concentración del agente oxidante puede considerarse prácticamente constante durante el transcurso de la reacción.

El catalizador HWDV tiene una mayor cantidad de sitios ácidos respecto de WD y, además, la fuerza ácidos de los mencionados sitios de HWDV es mayor a la de aquellos presentes en WD. Estas destacadas propiedades ácidas vuelven más fuerte el potencial redox de H_2O_2 respecto de medios débilmente ácidos o neutros [27]. Además, HWDV presenta un átomo de Vanadio, lo cual es beneficioso para la catálisis redox [28]. Una forma de explicar esta evidencia experimental es considerando el salto energético

existente entre el orbital molecular más alto ocupado (HOMO) y el orbital molecular desocupado más bajo (LUMO) del heteropolicompuesto. En los HPAs, el HOMO está compuesto por orbitales 2p pertenecientes a los átomos de O que actúan como puente en la estructura, mientras que el LUMO resulta de una mezcla de los orbitales d correspondientes a los centros metálicos de la estructura y de los orbitales 2p de los átomos de O vecinos [29]. Dado que el salto energético está relacionado con el potencial de oxidación, cuanto menor sea la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO el HPA se reducirá más fácilmente [29-32].

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la sustitución de un átomo en la estructura del heteropolicompuesto no afecta la energía del HOMO, debido a que estos orbitales sólo están afectados por los átomos de O que actúan como puente en la estructura. Sin embargo, la incorporación de un elemento diferente afecta al LUMO, considerando que están compuestos por los orbitales d correspondientes a los centros metálicos de la estructura. Así, el LUMO es el responsable de las diferencias en la capacidad de reducción de los heteropolicompuestos mono y polisustituídos. En este sentido, R. Weber ha informado que los HPAs que contienen Vanadio incluido en su estructura presentan buenas propiedades redox gracias a una estabilización que produce este átomo sobre el orbital LUMO [32].

IV.2.4.2.1.2- Determinación de la relación molar 1,4-DHP-H₂O₂ óptima.

La determinación de la relación molar 1,4-DHP-H₂O₂ óptima se realizó practicando la reacción de oxidación con 1 mmol % de HWDV como catalizador a 80°C en acetonitrilo, utilizando diferentes relaciones molares 1,4-DHP: H₂O₂ en idénticas condiciones de reacción: 1:0; 1:1; 1:5; 1:10; 1:25. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 89.

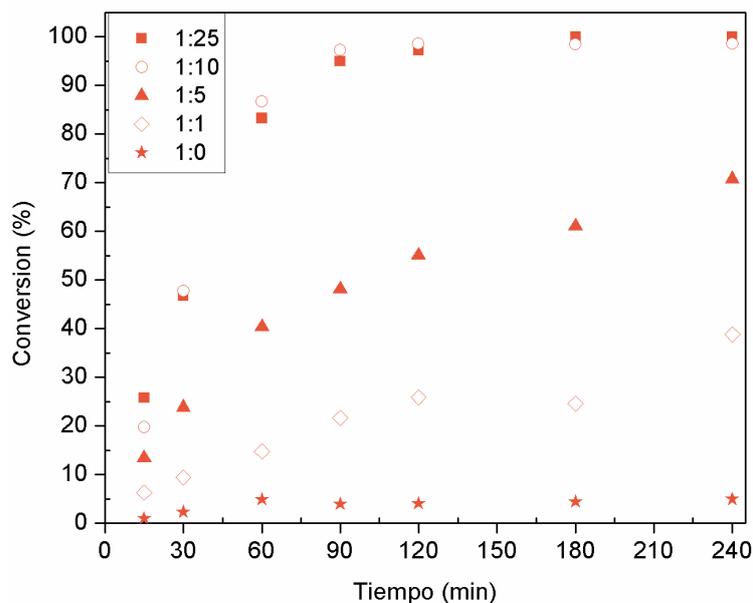


Figura 89. Selección de la relación molar 1,4-DHP:H₂O₂ óptima.

En la Figura anterior puede verse que un aumento en la relación molar 1,4-DHP: H₂O₂ desde 1:0 hasta 1:10 conlleva a un aumento continuo en la conversión alcanzada. Sin embargo, al emplear una relación molar 1:25 no se aprecia diferencia en los resultados obtenidos con respecto al uso de una relación molar 1:10. Por ello, se consideró que 1:10 es la proporción 1,4-DHP: H₂O₂ óptima para la reacción considerada.

IV.2.4.2.1.3- Determinación de la temperatura de reacción a emplear.

La determinación de la temperatura de reacción a emplear se realizó con la reacción test empleando 1 mmol % de HWDV como catalizador en acetonitrilo, con una relación molar 1,4-DHP: H₂O₂ (1:10) en idénticas condiciones de reacción, variando la temperatura del medio entre los siguientes valores: 50°C, 60°C, 70°C y 80°C. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 90.

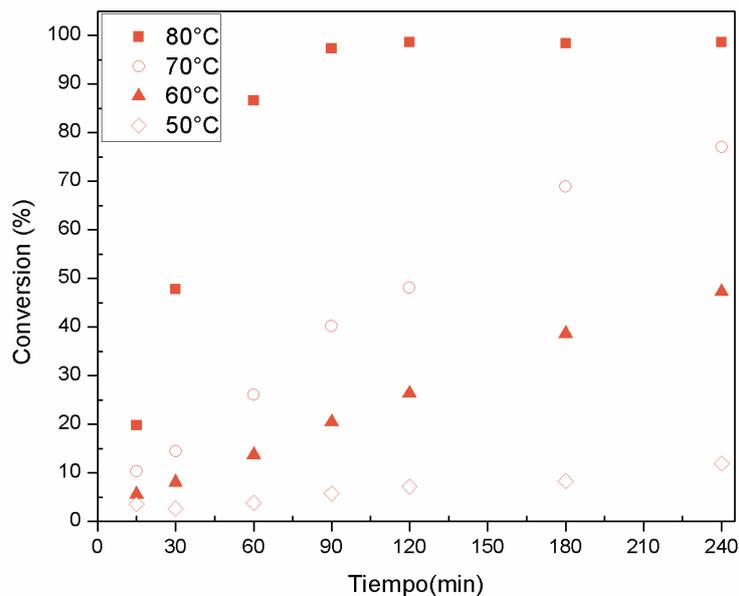


Figura 90. Selección de la temperatura de reacción a emplear.

Los resultados indican que la mayor conversión (99 %) se consigue con una temperatura de 80°C a los 120 minutos de reacción. Considerando el mismo tiempo de reacción, las temperaturas 70°C, 60°C y 50°C alcanzan rendimientos muy inferiores (48 %, 26 % y 7 %, respectivamente). Aún a tiempos más prolongados, los sistemas de menor temperatura no alcanzan la conversión cercana al 100 %.

Se seleccionó 80°C como la temperatura más apropiada para la reacción en el sistema considerado.

IV.2.4.2.1.4- Determinación de la cantidad óptima del catalizador.

La determinación de la cantidad óptima del catalizador se realizó llevando a cabo la reacción con HWDV, en las siguientes proporciones: 0,5 mmol %; 1 mmol % y 3 mmol%. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 91.

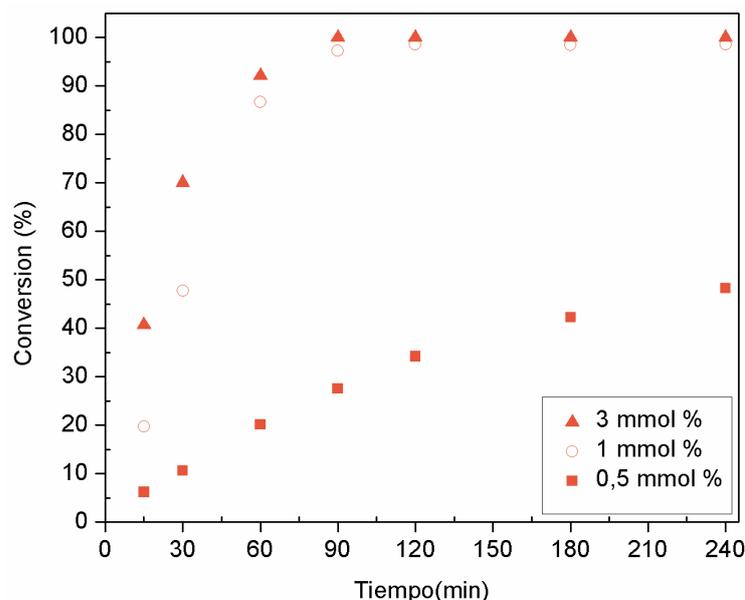


Figura 91. Selección de la cantidad óptima de catalizador.

Empleando 0,5 mmol % de HWDV se alcanza una conversión inferior a 50% al cabo de 240 minutos de reacción, mientras que la conversión es prácticamente total en 120 minutos de reacción empleando 1 mmol % y 3 mmol %. Si bien al emplear 3 mmol % de HWDV se obtienen rendimientos superiores a cortos tiempos de reacción, con 1 mmol % se alcanzan valores similares sin diferencias significativas a partir de los 60 minutos de reacción. Por ello se consideró emplear 1 mmol % de HWDV como la proporción óptima de catalizador para la reacción analizada.

IV.2.4.2.2- Síntesis de un derivado de piridina.

Se preparó la 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonilpiridina con un 99% de rendimiento al cabo de 120 minutos por medio de la oxidación de la 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina empleando el procedimiento hallado mediante las pruebas de optimización: 1 mmol % de HWDV en acetonitrilo a 80°C con una relación molar 1,4-DHP-H₂O₂ 1:10.

En la reacción ensayada no se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (monitoreo realizado por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3, y por cromatografía gaseosa, CG).

El método ensayado resulta eficaz para la preparación de derivados de piridinas mediante reacción de oxidación.

IV.2.4.2.3- Estudio de la reacción de oxidación de una 1,4-dihidropiridina.

Se empleó el método de las velocidades iniciales para determinar parámetros cinéticos de la reacción de oxidación de la 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina, empleando H_2O_2 como agente oxidante y HWDV como catalizador, en acetonitrilo.

La dependencia de la velocidad de reacción con la concentración de 1,4-DHP se determinó fijando la temperatura de reacción (80°C) y las concentraciones de H_2O_2 y HWDV: 0,25 mol/L de H_2O_2 (concentración empleada para obtener una relación molar 1,4-DHP: H_2O_2 (1:10) si empleo 0,025 mol/L de 1,4-DHP, como en un ensayo típico) y 3,72 g/L de catalizador (concentración empleada para obtener una relación de 3 mmol % de catalizador si empleo 0,025 mol/L de 1,4-DHP, como en un ensayo típico, respectivamente). Se midió la conversión de 1,4-DHP en función del tiempo para seis experiencias con un rango de concentraciones iniciales de 1,4-DHP de 0,0083-0,05 mol/L. Luego, se graficaron los datos obtenidos en cada experiencia, determinándose así la velocidad inicial correspondiente a cada sistema. Una vez obtenidos los seis valores de velocidad inicial, se confeccionó la Figura 92, que muestra la relación existente entre la velocidad de reacción inicial y la concentración de 1,4-DHP inicial.

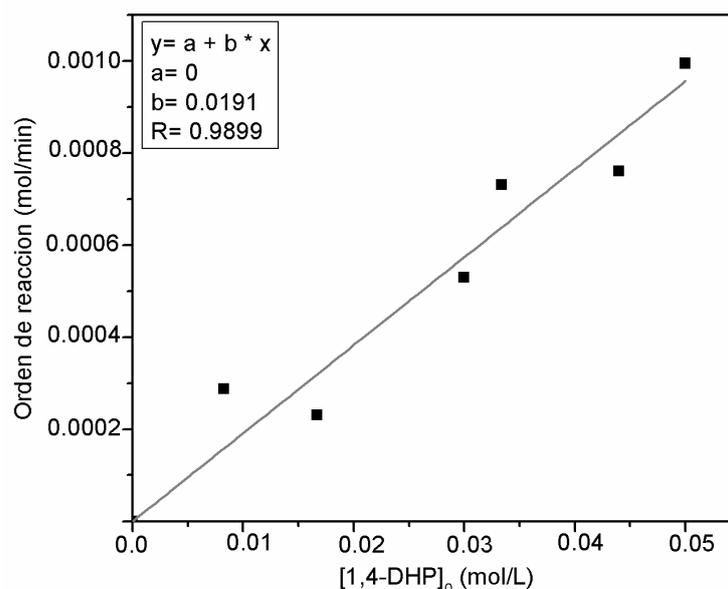


Figura 92. Determinación del orden de reacción.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

En la Figura 92 puede verse una relación lineal entre la velocidad de reacción inicial y la concentración inicial de 1,4-DHP, lo cual indica un pseudo-primer orden de reacción con respecto a la concentración de sustrato (Figura 93).

$$V = k \cdot [1,4\text{-DHP}]$$

Figura 93. Ecuación de velocidad.

Por otra parte, se realizaron ensayos para determinar las correspondientes constantes específicas de reacción (k) a cada temperatura de trabajo, y la Energía de Activación (E_{act}) aparente de la reacción estudiada. Se realizaron mediciones de conversión empleando la 1,4-dihidropiridina (0,5 mmol, 0,1505 g), H_2O_2 acuoso como agente oxidante (288 μ L, 200 vol.) y HWDV en relación 1 mmol % (0,0248 g), en acetonitrilo (20 mL), variando la temperatura del medio entre 50°C y 80°C. A partir de los resultados obtenidos, y teniendo en cuenta el razonamiento matemático presente en la Figura 94, se graficó $\ln [1,4\text{-DHP}]$ versus tiempo de reacción. En la Figura 95 se presentan las distintas rectas obtenidas, de las cuales se obtienen los correspondientes valores de k . Una vez más, la linealidad de los resultados confirma el pseudo-primer orden de reacción respecto de la concentración de 1,4-DHP.

$$V = - \frac{d[1,4\text{-DHP}]}{dt} = k \cdot [1,4\text{-DHP}]$$

Reordenando:

$$V = - \frac{1}{[1,4\text{-DHP}]} \cdot d[1,4\text{-DHP}] = k \cdot dt$$

Si se integra entre $[1,4\text{-DHP}]_0$ y $[1,4\text{-DHP}]$:

$$\ln [1,4\text{-DHP}] = \ln [1,4\text{-DHP}]_0 + k \cdot t$$

Figura 94. Obtención de la expresión para la determinación del valor de k a cada temperatura.

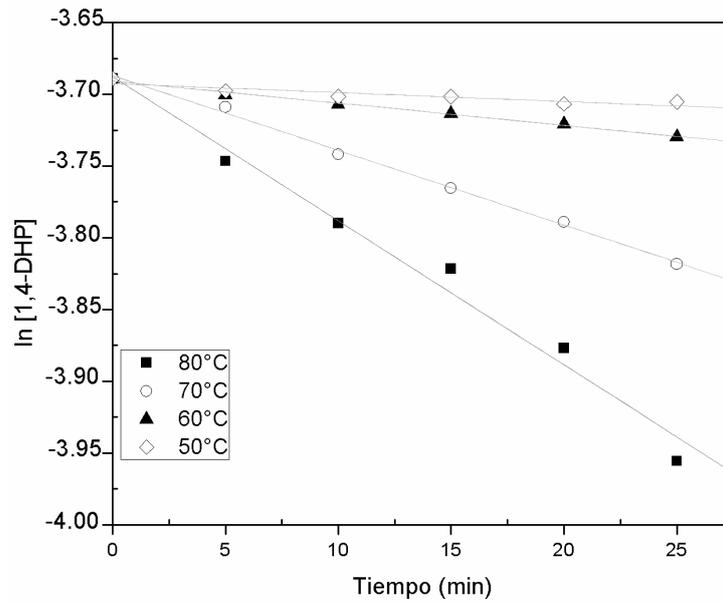


Figura 95. Determinación de k para cada temperatura.

Una vez obtenidos los valores de k para cada temperatura de trabajo considerada, se determinó la energía de activación (E_{act}) aparente de la reacción en cuestión. Teniendo en cuenta la ecuación de Arrhenius (Figura 96), se realizó un gráfico $\ln k$ vs $1/T$, como se muestra en la Figura 97.

$$k = A \cdot e^{-E_{act}/RT}$$

Figura 96. Ecuación de Arrhenius.

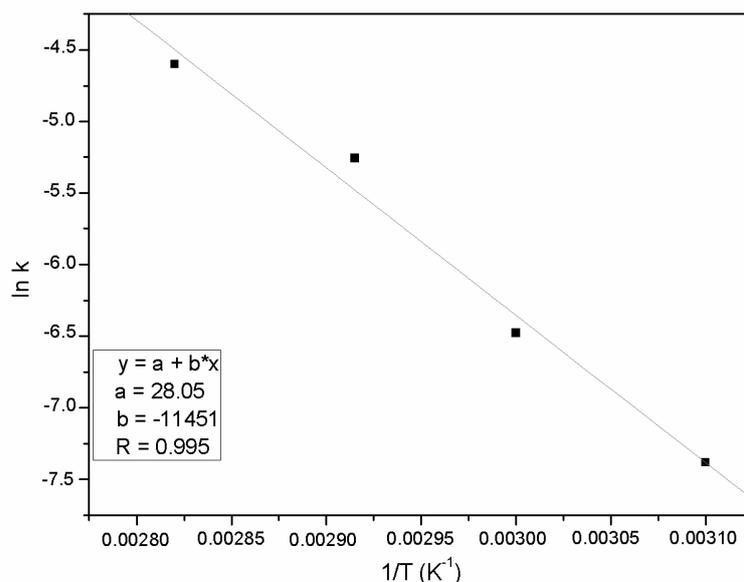


Figura 97. Determinación de la Energía de activación (Eact).

A partir del gráfico anterior, y empleando la ecuación de Arrhenius, se calculó la Eact aparente para la reacción considerada: en la presente reacción Eact tiene un valor de 95,20 kJ/mol.

IV.2.4.2.4- Posible mecanismo de reacción.

En el presente apartado se describe brevemente un posible mecanismo general. En este sistema de reacción tendría lugar un mecanismo análogo al presentado en la sección IV.2.4.1.4- (página 264) y, adicionalmente, puede proponerse una segunda vía de oxidación. Es sabido, gracias a diferentes correlaciones de datos de ^{17}O -RMN, que la distribución protónica de los HPAs en solución tiene lugar primordialmente en los átomos de oxígeno que sirven de puente entre los átomos metálicos de la estructura (Figura 98) [34]. Así, podría explicarse la mayor actividad de los ácidos respecto de las sales en función de la intervención de un segundo mecanismo de reacción en forma simultánea.

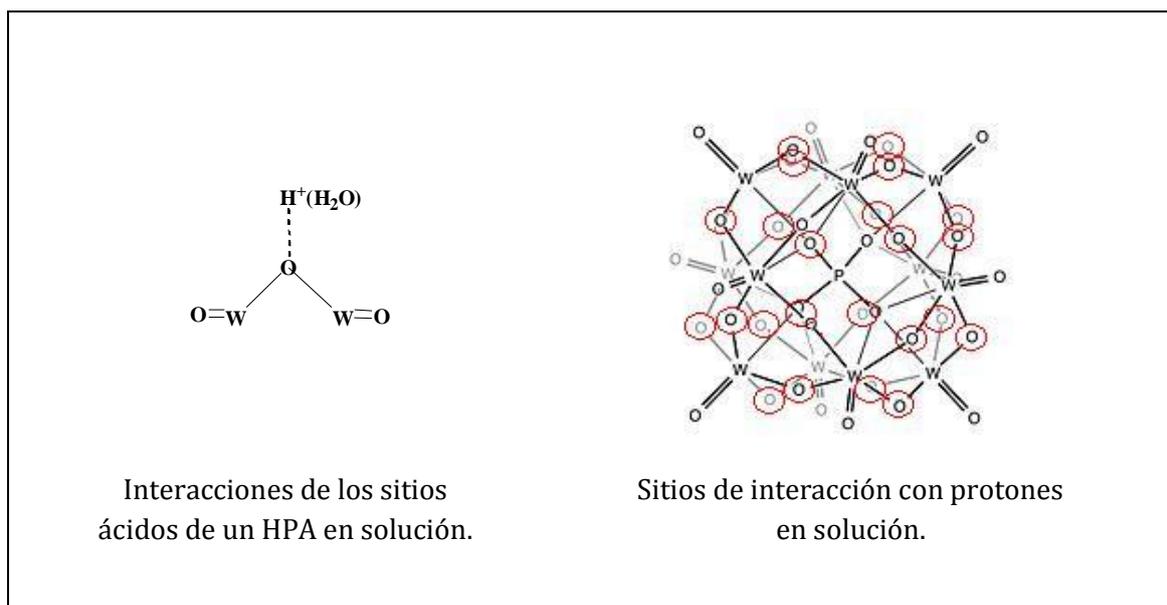


Figura 98. Distribución protónica de un HPA tipo Keggin en solución.

La mayor actividad del ácido sustituido con V puede explicarse nuevamente en términos de los beneficios redox ya mencionados que tienen lugar por la inclusión del mencionado átomo en la estructura tipo Wells-Dawson. Además, HWDV tiene un mayor número de sitios ácidos que WD, y su fuerza ácida también es mayor. Dado que el H_2O_2 tiene un potencial redox mayor cuanto más ácido es el medio de reacción [27], se comprende así por qué la actividad catalítica de HWDV es mayor a la de WD.

Así, los mecanismos simultáneos planteados se presentan en las Figuras 99 y 100.

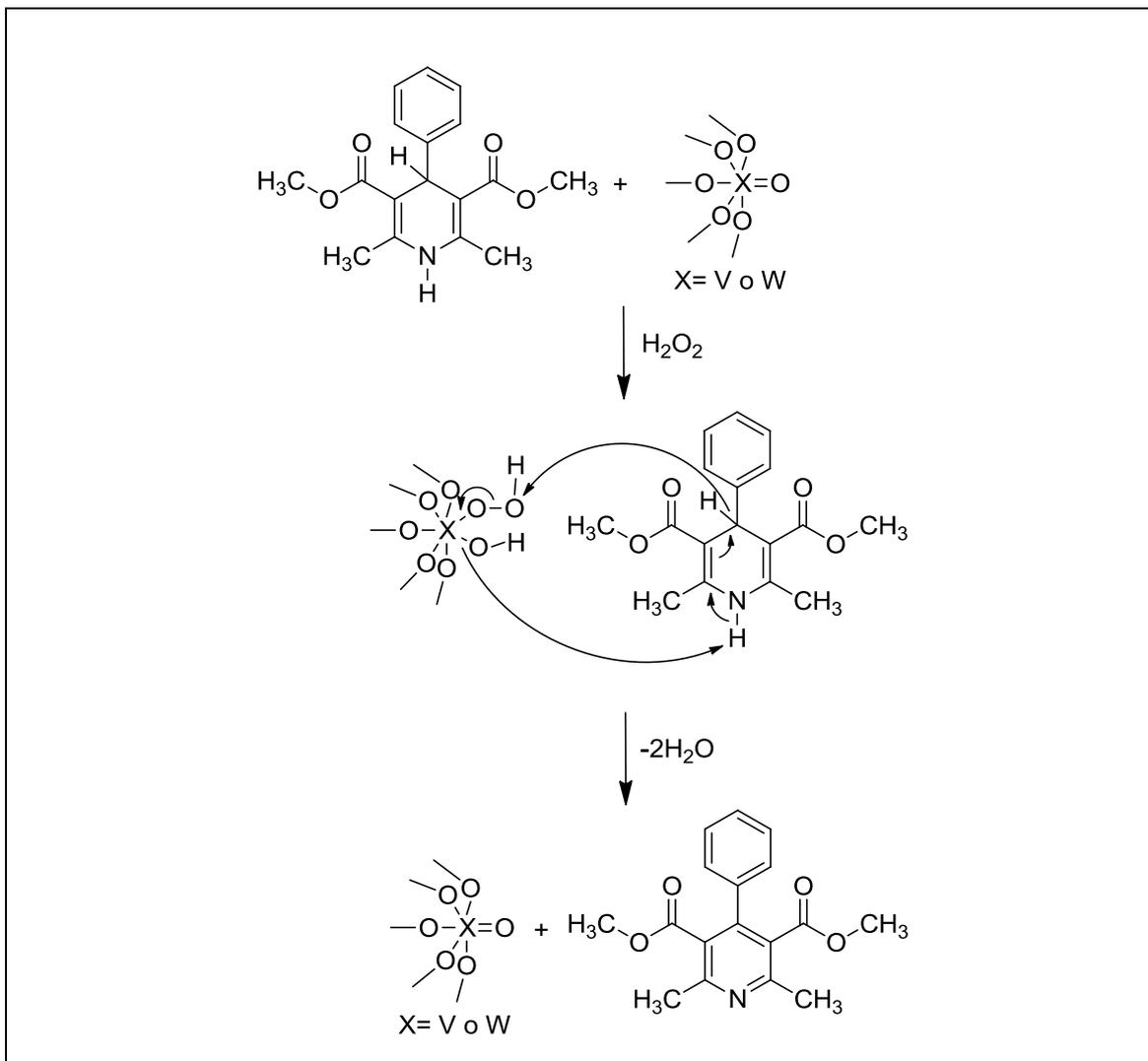


Figura 99. Posible mecanismo de reacción.

La propuesta presente en la Figura 99 es coincidente con aquella presente en la Figura 85, con lo cual, los correspondientes pasos de reacción ya se han descrito en detalle en la sección IV.2.4.1.4-(pág. 264).

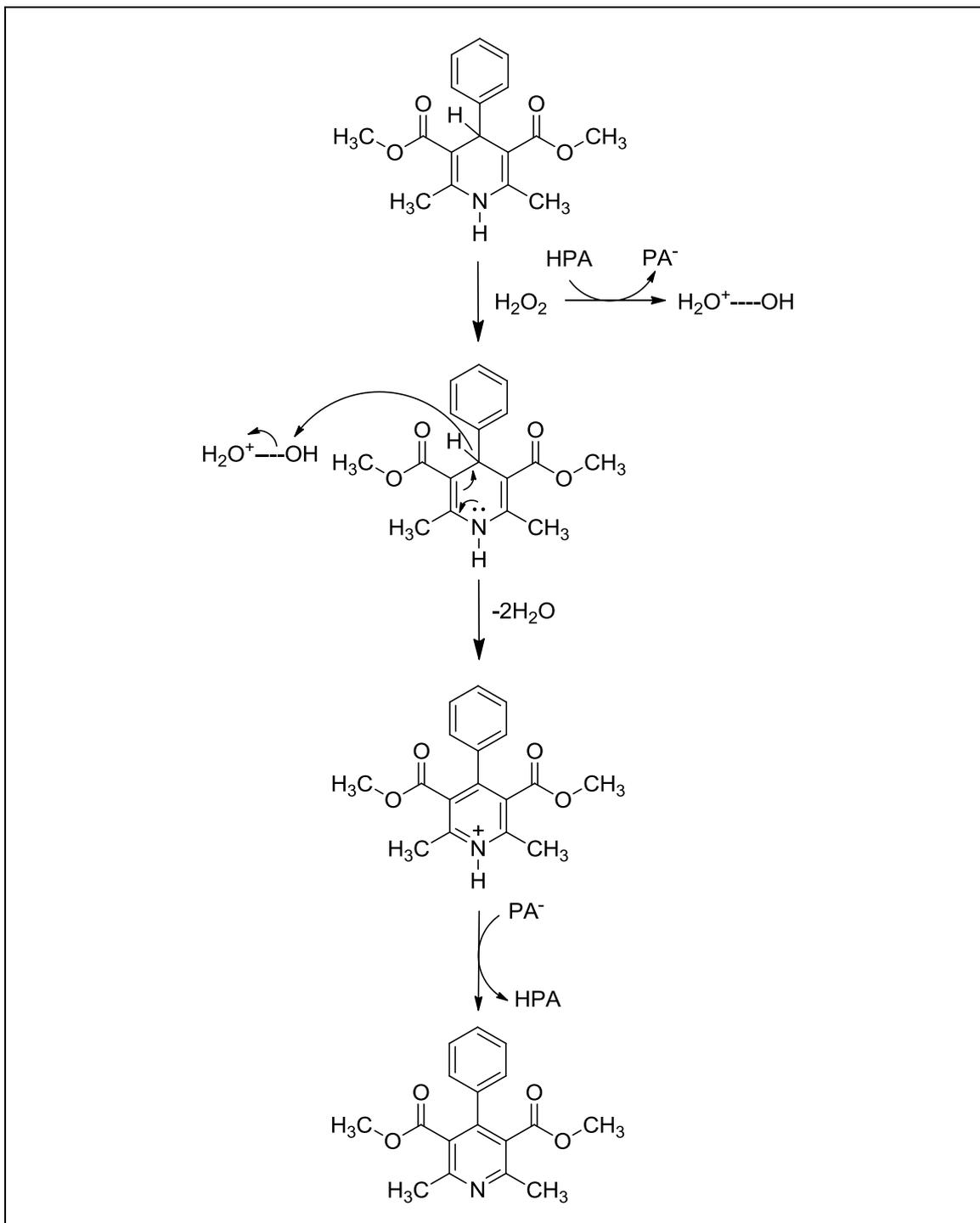


Figura 100. Posible mecanismo de reacción.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

De acuerdo a la propuesta de la Figura 100 podrían considerarse, entonces, los siguientes pasos de reacción:

- 1- Activación del H₂O₂ al abstraer un protón del heteropoliácido.
- 2- Ruptura heterolítica y reordenamiento electrónico, con posterior pérdida de protón, para dar el producto de oxidación, restáurandose el catalizador y liberando al sistema dos moléculas de H₂O.

IV.2.4.3- Preparación de piridinas por el método C.

A continuación se presenta la reacción general esperada al aplicar el método C para la preparación de piridinas mediante reacción de oxidación con 0.1WDSiO₂ (0,1 g de H₆P₂W₁₈O₆₂.24H₂O/g de SiO₂, preparado en sección III.2.1.5, página 62) como catalizador, en tolueno (Figura 101).

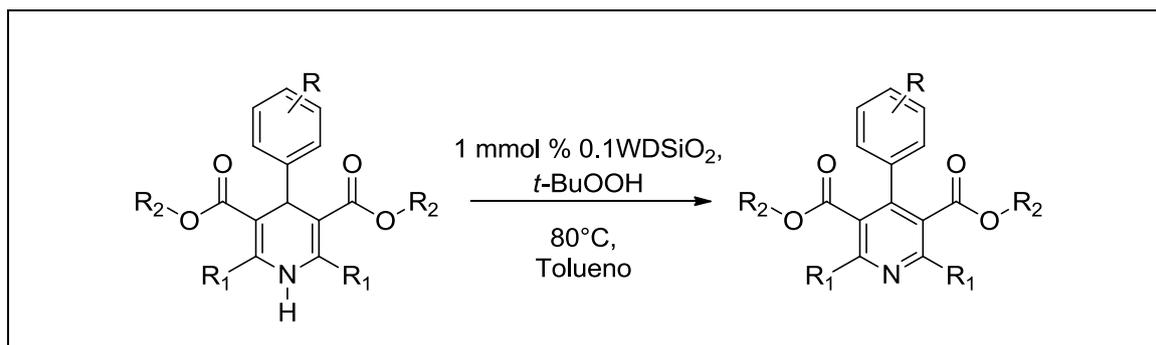


Figura 101. Reacción general esperada al aplicar el método C.

La 1,4-DHP empleada como material de partida fue sintetizada por medio de una reacción multicomponente a 80°C a partir de benzaldehído, acetato de amonio y acetoacetato de metilo con WD en condiciones libres de solvente, de acuerdo al procedimiento descrito en la sección III.3.1.1.

IV.2.4.3.1- Ensayos de optimización de condiciones de reacción.

Se empleó la siguiente reacción test para realizar la determinación de las condiciones óptimas de reacción (Figura 102).

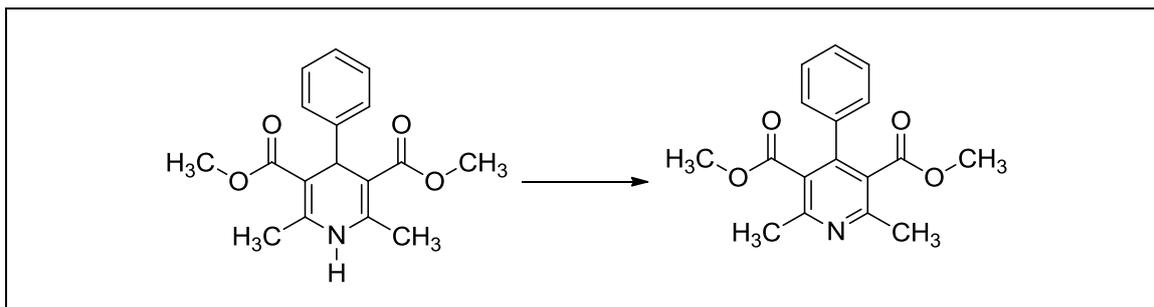


Figura 102. Reacción test: determinación de las condiciones óptimas de reacción para el método C.

IV.2.4.3.1.1- Determinación del ácido óptimo.

La determinación del catalizador óptimo se realizó llevando a cabo la reacción de oxidación con 1 mmol % de WD y HWDV como catalizadores másicos, en idénticas condiciones de reacción: 110°C, con dos relaciones molares distintas de 1,4-DHP: *t*-BuOOH (1:5 y 1:25) en tolueno. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 103.

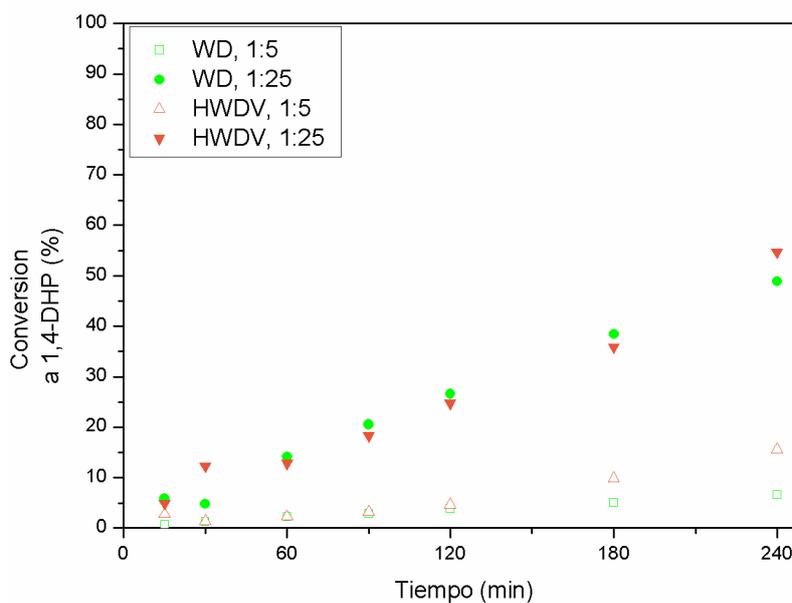


Figura 103. Selección del ácido óptimo.

En las reacciones anteriores tuvo lugar la aparición de dos productos secundarios que no pudieron ser identificados. La cantidad de los mismos obtenida al cabo de 240 minutos de reacción era menor al 2 % al emplear WD, e inferior a 15 % para las reacciones con HWDV.

Dado que con ambos ácidos se obtienen conversiones a 1,4-DHP similares, que los sistemas con catalizador WD presentan menor formación de productos secundarios, y que la preparación de WD requiere menor trabajo, se seleccionó dicho catalizador como óptimo para la reacción ensayada. En este sistema de reacción, cuyo agente oxidante es *t*-BuOOH, no parece tener influencia la mayor acidez de HWDV, ni la presencia del átomo de V en el mencionado catalizador.

IV.2.4.3.1.2- Determinación del catalizador a emplear.

La determinación del catalizador óptimo se realizó empleando un catalizador másico y una serie de catalizadores soportados. La reacción de oxidación se llevó a cabo con una relación molar 1,4-DHP: *t*-BuOOH (1:25), a 110°C en tolueno, en idénticas condiciones de reacción empleando los siguientes catalizadores: WD, 0.1WDSiO₂, 0.2WDSiO₂, 0.4WDSiO₂ y 0.6WDSiO₂. También se realizó un blanco de reacción sin catalizador.

En una primera instancia se realizaron los ensayos con igual cantidad de fase activa (1 mmol %), mientras que en un segundo análisis se realizaron las experiencias con igual masa de catalizador (0,0062 g).

En la Figura 104 se presentan los resultados de los ensayos con igual cantidad de fase activa.

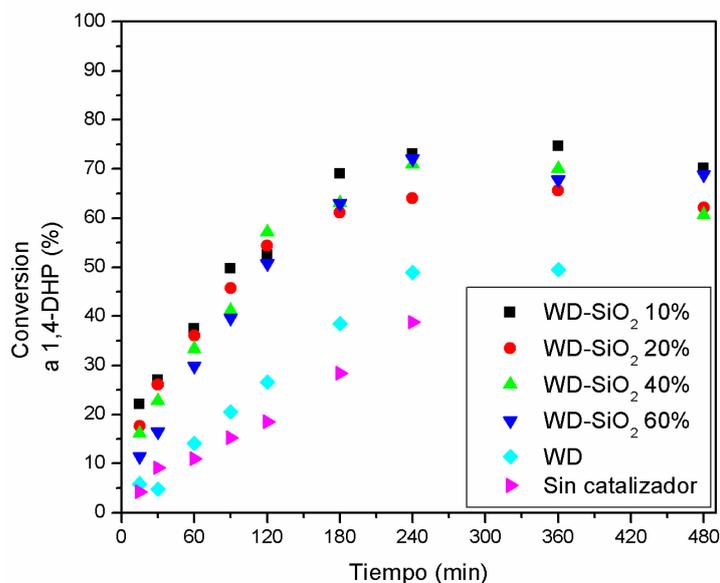


Figura 104. Selección del catalizador, comparación con igual fase activa.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

En la Figura 104 puede verse que la actividad catalítica del catalizador másico WD es relativamente baja dado que se alcanzan conversiones a 1,4-DHP ligeramente superiores respecto del sistema sin catalizador. Además se puede notar que, empleando la misma cantidad de fase activa, todos los catalizadores soportados sobre sílice presentan una actividad superior respecto del catalizador WD másico. Ello puede atribuirse a la mayor superficie de contacto que ofrecen los sólidos soportados. Dado que las conversiones a 1,4-DHP son similares con todos los materiales soportados, en la Tabla 29 se presenta un análisis de la conversión y selectividad obtenida en cada caso.

Tabla 29. Selección del catalizador: comparación con igual fase activa.

Entrada	Catalizador	Tiempo (min)	Conversión de 1,4-DHP (%)	Selectividad (%)	
				Piridina	Productos secundarios
1	0.1WDSiO ₂	240	76	96	4
2		480	77	91	9
3	0.2WDSiO ₂	240	67	96	4
4		480	65	95	5
5	0.4WDSiO ₂	240	73	97	3
6		480	66	92	8
7	0.6WDSiO ₂	240	76	95	5
8		480	76	90	10
9	WD	240	49	98	2
10	Sin catalizador	240	39	100	0

Condiciones de reacción: 1,4-dihidropiridina (1/8 mmol, 0,0377 g), *t*-BuOOH como agente oxidante (625 µL, 5.0-6.0 M en decano), catalizador en relación 1 mmol % (fase activa), 110°C, en tolueno (10 mL).

Analizando los resultados presentes en la Tabla 29 puede notarse que las conversiones no varían apreciablemente a partir de los 240 minutos de reacción y que, además, en todos los casos se pierde selectividad hacia el producto deseado cuanto mayor es el tiempo de

Capítulo IV: Resultados y Discusión

reacción. Comparando las entradas 1, 3, 5, 7, 9 y 10 de la Tabla 30 se alcanza el siguiente orden de conversión de 1,4-DHP: $0.1\text{WDSiO}_2 > 0.6\text{WDSiO}_2 > 0.4\text{WDSiO}_2 > 0.2\text{WDSiO}_2 > \text{WD} > \text{sin catalizador}$. Dado que las selectividades de los catalizadores soportados hacia el producto deseado presentan valores muy cercanos, y que el empleo de 0.1WDSiO_2 implica un menor consumo de heteropoliácido en cada ciclo catalítico, se selecciona dicho material como el más apropiado en las condiciones de reacción ensayadas.

En la Figura 105 se muestran los resultados obtenidos al realizar experiencias con igual masa de catalizador.

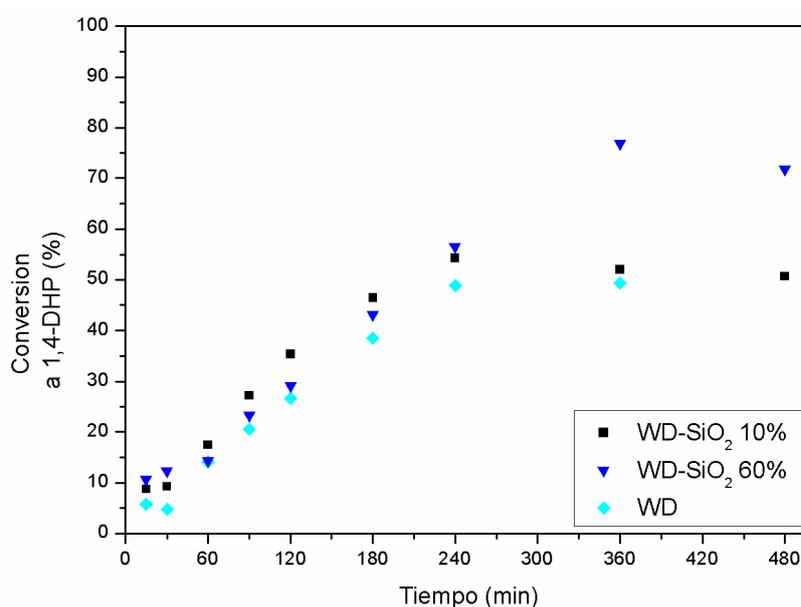


Figura 105. Selección del catalizador, comparación con igual masa.

Nuevamente, en las reacciones anteriormente expuestas tuvo lugar la aparición de dos productos secundarios que no pudieron ser identificados.

Observando la Figura 105 se puede notar que, si bien a tiempos de reacción prolongados 0.6WDSiO_2 ofrece mejores resultados que 0.1WDSiO_2 , durante las primeras horas de reacción los resultados obtenidos al emplear los tres materiales catalíticos son similares. Así, cabe destacar que puede comprobarse el beneficio en el empleo de materiales soportados respecto de aquellos másicos: pueden alcanzarse resultados similares empleando una cantidad mucho menor de heteropoliácido WD. El análisis de conversión y selectividad obtenido para cada caso se presenta en la tabla 30:

Capítulo IV: Resultados y Discusión

Tabla 30. Selección del catalizador: comparación con igual masa.

Entrada	Catalizador	Tiempo (min)	Conversión de 1,4-DHP (%)	Selectividad (%)	
				Piridina	Productos secundarios
1		240	55	98	2
2	0.1WDSiO ₂	360	53	98	2
3		480	52	98	2
4		240	58	98	2
5	0.6WDSiO ₂	360	79	98	2
6		480	74	98	2
7	WD	240	49	98	2

Condiciones de reacción: 1,4-dihidropiridina (1/8 mmol, 0,0377 g), *t*-BuOOH como agente oxidante (625 μ L, 5.0-6.0 M en decano), relación 1 mmol % (0,0062 g), 110°C, en tolueno (10 mL).

Analizando los resultados presentes en la Tabla 30 puede notarse que las conversiones disminuyen ligeramente a partir de los 240 minutos de reacción en el caso de 0.1WDSiO₂ (Tabla 30, Entradas 1 a 3), y que para 0.6WDSiO₂ la conversión aumenta pero no de forma progresiva (Tabla 30, Entradas 4 a 6). En ambos casos se pierde selectividad hacia el producto deseado cuanto mayor es el tiempo de reacción. Comparando las entradas 1 y 4 de la Tabla 30 se aprecia que las conversiones y el grado de selectividad alcanzados no difieren significativamente, y además se trata de valores comparables con aquellos obtenidos para el caso en que se emplea WD másico (Tabla 01, Entrada 7). Dado que el empleo de 0.1WDSiO₂ implica un menor consumo de heteropoliácido en cada ciclo catalítico, se selecciona dicho material como el más apropiado en las condiciones de reacción ensayadas.

En base a los resultados hasta obtenidos tanto por estudio en condiciones de igual fase activa como de igual masa, se seleccionó 0.1WDSiO₂ como el material catalítico más adecuado para la reacción en cuestión. Teniendo en cuenta la mayor conversión alcanzada empleándose en condiciones de igual fase activa (0,062 g) respecto de aquella conseguida

en condiciones de igual masa (0,0062 g), los costos energéticos y la cantidad HPA requerido en cada caso, se consideró apropiada la proporción 1 mmol % de fase activa.

IV.2.4.3.1.3- Determinación de la temperatura óptima de reacción.

La determinación de la temperatura óptima de reacción se realizó llevando a cabo la reacción de oxidación con una relación molar 1,4-DHP: *t*-BuOOH (1:25) en tolueno, en idénticas condiciones de reacción empleando 1 mmol % de 0.1WDSiO₂ (fase activa). Las temperaturas de los ensayos fueron las siguientes: 40°C; 60°C; 80 °C; 90°C; 100°C y 110°C. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 106.

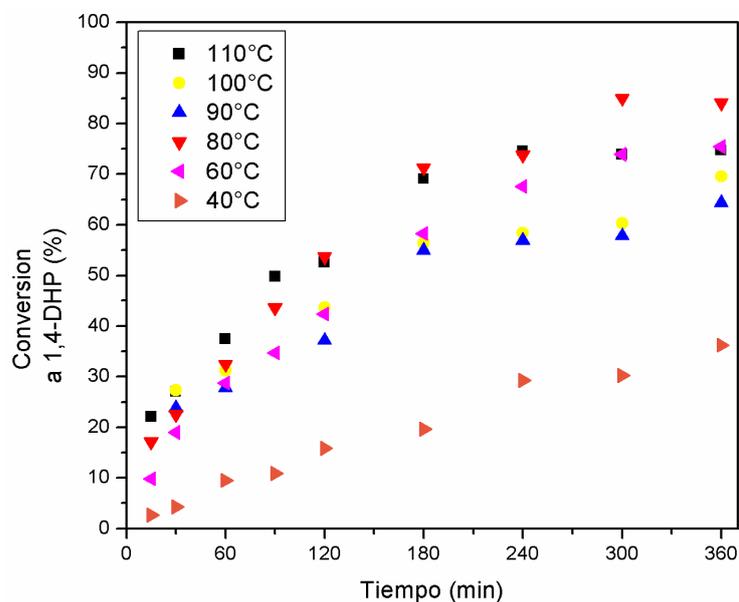


Figura 106. Selección de la temperatura.

En algunos de los ensayos expuestos tuvo lugar la aparición de dos productos secundarios que no pudieron ser identificados. La cantidad obtenida al cabo de 360 minutos de reacción es menor a 8 %.

Los resultados obtenidos sugieren que el sistema se comporta al menos de dos maneras distintas de acuerdo a la temperatura de reacción. A temperaturas iguales o superiores a 90°C, la conversión a 1,4-DHP sigue el orden 110°C > 100°C > 90°C, mientras que la cantidad de productos secundarios generados en el sistema sigue el orden inverso: 110°C < 100°C < 90°C (5,9 %, 6,5 % y 7,3 %, respectivamente). Si el sistema se encuentra a temperaturas iguales o inferiores a 80°C, la conversión a 1,4-DHP sigue el orden 80°C >

60°C > 40°C, sin aparición de otros productos. Dado que a 80°C hay mayor conversión a 1,4-DHP que a 110°C, que el sistema a menor temperatura no presenta formación de impurezas y que ofrece condiciones de reacción más suaves, se seleccionó dicha temperatura como óptima para la reacción en cuestión.

IV.2.4.3.1.4- Reutilización del catalizador.

El catalizador 0.1WDSiO₂ se aisló y empleó las condiciones óptimas de reacción a lo largo de 3 ciclos catalíticos. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de todos los ciclos fue sólo del 9 %. Como puede verse en la Figura 107, la actividad catalítica se mantiene prácticamente invariable en cada uno de los ensayos realizados, dando buenas conversiones de sustrato.

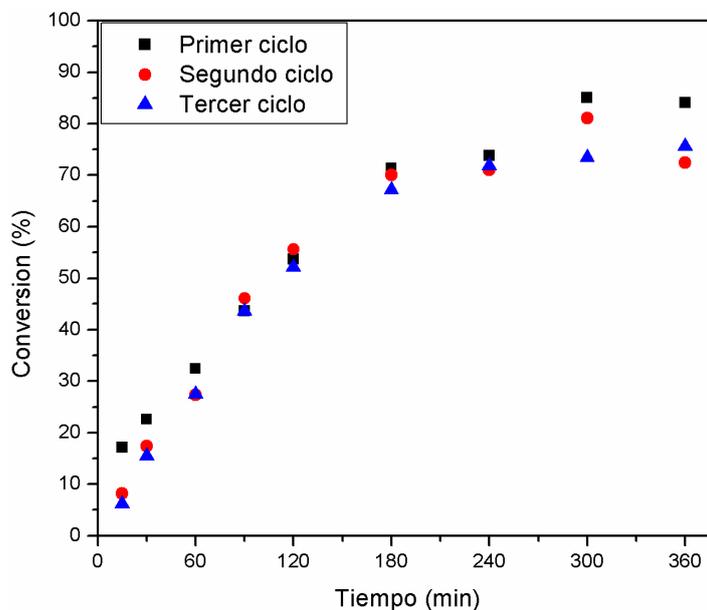


Figura 107. Reutilización de 0.1WDSiO₂.

IV.2.4.3.2- Síntesis de un derivado de piridina.

Se preparó la 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonilpiridina por medio de la oxidación de la 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dimetoxicarbonil-1,4-dihidropiridina empleando el procedimiento hallado mediante las pruebas de optimización: 1 mmol % de 0.1WDSiO₂ (fase activa) en tolueno a 80°C con una relación molar 1,4-DHP: *t*-BuOOH 1:25.

Se obtuvo un 85% de rendimiento al cabo de 300 minutos de reacción.

En la reacción ensayada no se observaron productos de reacciones competitivas, ni productos de descomposición (monitoreo realizado por CCD, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 1:3, y por Cromatografía gaseosa, CG).

El método ensayado resulta eficaz para la preparación de derivados de piridinas mediante reacción de oxidación.

IV.2.4.3.3- Posible mecanismo de reacción.

Si bien no se ha realizado un estudio detallado del probable mecanismo de reacción, en el presente apartado se describe brevemente un posible mecanismo general, (Figura 108). De acuerdo a esta propuesta podrían considerarse, entonces, los siguientes pasos de reacción:

- 1- Formación de un aducto peroxo entre el *t*-BuOOH y el heteropoliácido.
- 2- Rupturas heterolíticas simultáneas y reordenamiento electrónico para dar el producto de oxidación, restáurandose el catalizador y liberando al sistema una molécula de H₂O y una molécula de *t*-BuOH.

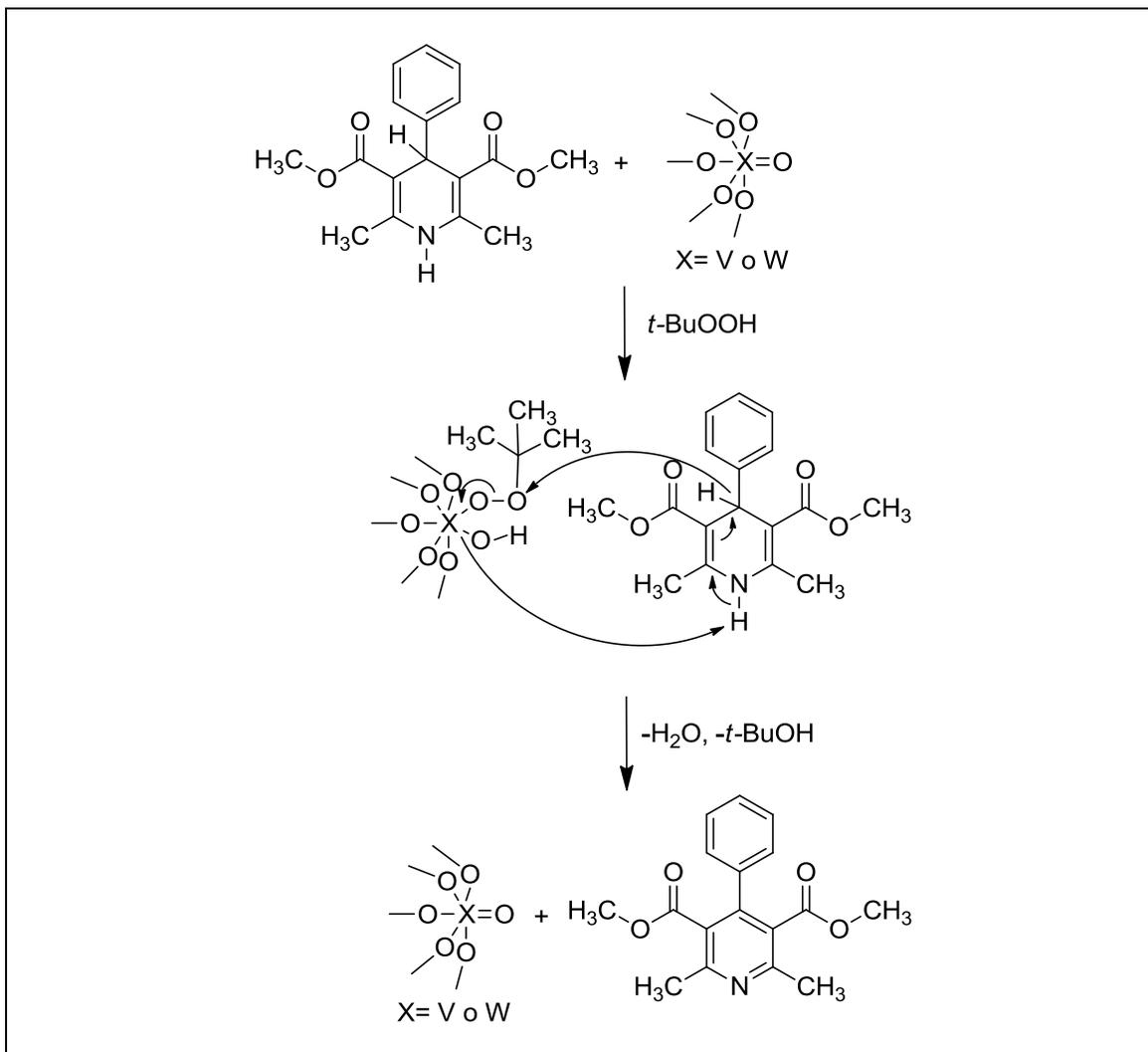


Figura 108. Posible mecanismo de reacción.

IV.3- REFERENCIAS.

- [1] G. Baronetti, L. Briand, U Sedran, H. Thomas. Heteropolyacid-based catalysis. Dawson acid for MTBE synthesis in gas phase. *Appl. Catal. A: Gen.* (1998) 172: 265-272.
- [2] L. E. Briand, H. Thomas, G. T. Baronetti. Thermal stability and catalytic activity of Wells-Dawson tungsten heteropoly salts. *Appl. Catal. A: Gen.* (2000) 201: 191-202.
- [3] R. Massart, R. Contant, J. M. Fruchart, J. P. Ciabrini, M. Fournier. ³¹P NMR Studies on Molybdic and Tungstic Heteropolyanions. Correlation between Structure and Chemical Shift. *Inorg. Chem.* (1977) 16: 2916-2921.
- [4] R. Tayebee, F. Nehzat, E. Rezaei-Seresht, F. Z. Mohammadi, E. Rafiee. An efficient and green synthetic protocol for the preparation of bis(indolyl)methanes catalyzed by H₆P₂W₁₈O₆₂·24H₂O, with emphasis on the catalytic proficiency of Wells-Dawson versus Keggin heteropolyacids. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2011) 351: 154-164.
- [5] X. Tong, W. Zhu, Q. Wu, X. Qian, Z. Liu, W. Yan, J. Gong. Synthesis and conductivity of heptadecatungstovanadodiphosphoric heteropolyacid with Dawson structure. *J. Alloys Compd.* (2011) 509: 7768-7772.
- [6] D. R. Park, S. Park, Y. Bang, I. K. Song. Redox properties and oxidation catalysis of group 5 metal (V, Nb, Ta)-containing Keggin and Wells-Dawson heteropolyacid (HPA) catalysts. *Appl. Catal. A: Gen.* (2010) 373: 201-207.
- [7] S. Harmalker, M. Leparulo, M. Pope. Mixed-Valence Chemistry of Adjacent Vanadium Centers in Heteropolytungstate Anions. 1. Synthesis and Electronic Structures of Mono-, Di-, and Trisubstituted Derivatives of α -[P₂W₁₈O₆₂]⁻⁶. *J. Am. Chem. Soc.* (1983) 105: 4286-4292.
- [8] L. Dermeche, N. Salhi, S. Hocine, R. Thouvenot, C. Rabia. Effective Dawson type polyoxometallate catalysts for methanol oxidation. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (2012) 356: 29-35.
- [9] R. Cid, G. Pecchi. Potentiometric method for determining the number and relative strength of acid sites in colored catalysts. *Appl. Catal.* (1985) 14: 15-21.
- [10] D. O. Bennardi, G. P. Romanelli, A. G. Sathicq, J. C. Autino, G. T. Baronetti, H. J. Thomas. Wells-Dawson heteropolyacid as reusable catalyst for sustainable synthesis of Flavones. *Appl. Catal. A: Gen.* (2011) 404: 68-73.

[11] G. Pasquale, D. Ruiz, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas, G. Romanelli. Efficient and suitable preparation of N-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and ring analogues using recyclable $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O/SiO_2$ catalyst. *C. R. Chimie* (2012) 15: 758-763.

[12] G. Singh, R. Singh, N. K. Girdhar, M. P. S. Ishar. A versatile route to 2-alkyl-/aryl-amino-3-formyl- and hetero-annelated-chromones, through a facile nucleophilic substitution at C2 in 2-(N-methylanilino)-3-formylchromones. *Tetrahedron* (2002) 58: 2471-2480.

[13] G. Swarnalatha, G. Prasanthi, N. Sirisha, C. Madhusudhana Chetty. 1,4-Dihydropyridines: A Multifunctional Molecule- A Review. *Int. J. Chem. Tech. Res.* (2011) 3: 75-89.

[14] A. R. Katritzky, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf. The mechanism of the Hantzsch pyridine synthesis: a study by ^{15}N and ^{13}C NMR spectroscopy. *Tetrahedron* (1986) 42: 5729-5738.

[15] I. Bassoude, S. Berteina-Raboin, J. M. Leger, C. Jarry, E. M. Essassi, G. Guillaumet. One-step reaction leading to new pyrazolo[1,5-a]pyrimidines by condensation of 2-pyrone with 5(3)-amino-3(5)-arylpyrazoles. *Tetrahedron* (2011) 67: 2279–2286.

[16] M. Lacova, A. Puchala, E. Solčanyova, J. Lac, P. Koiš, J. Chovancova, D. Rasala. 3-Formylchromones IV . The Rearrangement of 3-Formylchromone Enamines as a Simple, Facile Route to Novel Pyrazolo[3,4-b]pyridines and the Synthetic Utility of the Latter. *Molecules* (2005) 10: 809–821.

[17] J. Quiroga, J. Portilla, R. Abonia, B. Insuasty, M. Nogueras, J. Cobo. Regioselective synthesis of novel substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidines under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* (2008) 49: 6254–6256.

[18] A. S. Plaskon, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, K. S. Gavrilenko, A. N. Shivanyuk, A. A. Tolmachev. Synthesis of Quinolines from 3-Formylchromone. *J. Org. Chem.* (2008) 73: 6010–6013.

[19] M. A. Ibrahim. Ring transformation of chromone-3-carboxylic acid under nucleophilic conditions. *ARKIVOC* (2008) xvii: 192–204.

[20] V. Ya. Sosnovskikh, B. I. Usachev. Unexpected influence of tetra- and pentafluoroethyl groups on the direction of reactions of 2-polyfluoroalkylchromones with 2-aminoethanol. *Mendeleev Commun.* (2000) 10 (6): 240-241.

[21] V. Ya. Sosnovskikh, B. I. Usachev. 2-Polyfluoroalkylchromones. 9.* Synthesis and structures of 5-(2-hydroxyalryl)-7-polyfluoroalkyl-1,4,8-triazabicyclo [5.3.0]dec-4-enes. Russ. Chem. Bull. (2001) 50 (8): 1430-1438.

[22] G. Haas, J.L. Stanton, A. Von Sprecher, P. Wenk. The Synthesis of Pyridine Derivatives from 3-Formylchromone. J. Heterocyclic Chem. (1981) 18: 607-612.

[23] C. K. Ghosh; A. Ray, A. Patra. Benzopyrans. Part 42 [1]. Reactions of 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carbaldehyde with some active methylene compounds in the presence of ammonia. J. Het. Chem. (2001) 38(6): 1459-1463.

[24] F. Palacios, E. Herrán, G. Rubiales, C. Alonso. Regioselective synthesis of pyridines and dihydropyridines derived from β -amino acids and aminophosphonates by reaction of N-vinyl phosphazenes with α,β -unsaturated ketones. Tetrahedron (2007) 63: 5669-5676.

[25] S. Ohno, O. Komatsu, K. Mizukoshi, K. Ichihara, Y. Nakamura, T. Morishima, K. Sumita. Synthesis of asymmetric 4-aryl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylates with vasodilating and antihypertensive activities. Chem. Pharm. Bull. (1986) 34 (4): 1589-1606.

[26] A. Kuno, Y. Sigiyama, K. Katsuta, T. Kamitani, H. Takasugi. Studies in cerebral protective agents. I. ¹⁾ Novel 4-arylpyrimidine derivatives with anti-anoxic and anti-lipid peroxidation activities. Chem. Pharm. Bull. (1992) 40 (6): 1452-1461.

[27] A. Shaabani, A. H. Rezayan. Silica sulfuric acid promoted selective oxidation of sulfides to sulfoxides or sulfones in the presence of aqueous H₂O₂. Catal. Comm. (2007) 8 (7): 1112-1116.

[28] N. Mizuno, M. Misono. Heteropolyanions in catalysis. J. Mol. Catal. (1994) 86: 319-342.

[29] K. Eguchi, T. Seiyama, N. Yamazoe, S. Katsuki, H. Taketa. Electronic structures of XMo₁₂O₄₀ heteropolyanions (X = P, As, Si, and Ge) and their reduction behavior. J. Catal. (1988) 111 (2): 336-344.

[30] K. Barteau, J. Lyons, M. Barteau. UV-visible spectroscopy as a probe of heteropolyacid redox properties: application to liquid phase oxidations. Topics Catal. (2006) 41: 55-62.

[31] T. Yamase. Photo- and electrochromism of polyoxometalates and related materials. *Chem. Rev.* (1998) 98 (1): 307-326.

[32] R. S. Weber. Molecular Orbital Study of C-H Bond Breaking during the Oxidative Dehydrogenation of Methanol Catalyzed by Metal Oxide Surfaces. *J. Phys. Chem.* (1994) 98: 2999-3005.

[33] M. Sharbatdaran, L. J. Foruzin, F. Farzaneh, M. Mojtahedzadeh Larijani. Synthesis and characterization of Si-Zr-Mo nanocomposite as a rapid and efficient catalyst for aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *C. R. Chimie* (2013) 16: 176-182.

[34] I.V. Kozhevnikov. Heteropolyacids and related compounds as catalysts for fine chemical synthesis. *Catal. Rev. Sci. Eng.* (1995) 37 (2): 311-352.

Capítulo V:
Conclusiones y Perspectivas.

Capítulo V: Conclusiones y Perspectivas

En la presente tesis doctoral se propusieron como principales objetivos la síntesis, caracterización y aplicación de heteropoliácidos con estructura tipo Wells-Dawson en reacciones multicomponente de formación de sistemas heterocíclicos bioactivos mediante catálisis ácida y, además, en reacciones de oxidación ecocompatibles de dichos heterociclos. Otra de las principales metas propuestas consistió en llevar a cabo las diferentes reacciones aplicando metodologías sintéticas que cumplimenten con la mayor cantidad posible de aquellos principios que componen las bases de la Química Verde.

En la primera etapa de la tesis se prepararon y caracterizaron 4 heteropolicompuestos con estructura tipo Wells-Dawson, dos sales potásicas y dos ácidos: $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$, $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$, $1-H_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 25H_2O$. Además, se contó con otros cuatro catalizadores preparados previamente por el grupo de trabajo, donde uno de los heteropoliácidos ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) se soportó con distintas cargas sobre sílice: 0,1; 0,2; 0,4 y 0,6 g de WD por cada gramo de SiO_2 (denominados $0.1WDSiO_2$, $0.2WDSiO_2$, $0.4WDSiO_2$ y $0.6WDSiO_2$, respectivamente).

Los materiales preparados fueron caracterizados mediante las siguientes técnicas: resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), difracción de rayos X (DRX), titulación potenciométrica, microscopía electrónica de barrido (SEM), análisis termogravimétrico (TGA) y determinación de propiedades texturales (para los catalizadores soportados).

Entre los resultados más sobresalientes cabe destacar que el análisis de los espectros de ^{31}P MAS-RMN de los materiales sin soportar indica que tanto las sales potásicas como las dos muestras de ácido presentan una estructura de tipo Wells-Dawson, y que la inclusión del átomo de V en dicha estructura ha sido exitosa. Además, los espectros FT-IR y el análisis de Difracción de Rayos X (DRX) de los mencionados materiales confirman, nuevamente, que las correspondientes inclusiones de V han sido exitosas, y que todas las muestras presentan estructura tipo Wells-Dawson.

En cuanto a la caracterización de los materiales soportados, se destaca que mediante ^{31}P MAS-RMN y FT-IR se comprobó que la estructura tipo Wells-Dawson permanece intacta luego de soportar el heteropoliácido sobre sílice. Hay un ensanchamiento de las bandas de en el espectro de FT-IR, lo cual se atribuye a la pérdida de simetría asociada al hecho de haber soportado el material.

En una segunda etapa de tesis se emplearon los diversos materiales catalíticos para efectuar la síntesis de heterociclos nitrogenados empleando estrategias para alcanzar metodologías ecocompatibles. Mediante diversos procedimientos se prepararon dos familias de compuestos heterocíclicos nitrogenados: tres variantes estructurales de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) en dieciséis ejemplos con distintos sustituyentes, y dos variantes estructurales de piridinas en nueve ejemplos con distintos sustituyentes. Además, se prepararon doce ejemplos de 3-aminocrotonatos, el 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo y el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo, compuestos empleados como materiales de partida. Cada producto fue caracterizado mediante ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, determinándose también sus respectivos puntos de fusión. Se plantearon, además, posibles mecanismos de reacción.

Se alcanzó la preparación de cuatro estructuras no reportadas previamente en literatura: un ejemplo de 1,4-DHP, uno de 3-aminocrotonato y dos de derivados de piridinas obtenidos a partir de derivados de 3-formilcromonas. Además, se prepararon tres compuestos heterocíclicos cuya bioactividad ha sido reportada en literatura.

En la preparación de las 1,4-dihidropiridinas se planteó como estrategia el remplazo de los ácidos minerales comúnmente empleados como catalizador (ácido sulfúrico, clorhídrico y acético) por heteropoliácidos tipo Wells-Dawson. En la correspondiente sección se ha empleado $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 24 \text{H}_2\text{O}$ (WD) como catalizador. Además, la mayor parte de las reacciones se llevó a cabo en ausencia de solvente.

Se intentó preparar 1,4-DHPs simétricas mediante tres procedimientos diferentes. Mediante el método A se prepararon diez ejemplos con rendimientos superiores a 83% y libres de productos secundarios, en todos los casos estudiados. También se alcanzaron elevados valores de Economía Atómica (EA), pudiendo interpretarse que se trata de un procedimiento con elevado grado de ecocompatibilidad.

Mediante el procedimiento B, variante B1, se prepararon cinco ejemplos de 1,4-DHPs simétricas empleando 3-formilcromonas como reactivos de partida. En todos los casos se obtuvo un producto de reacción mayoritario que no se corresponde con el producto deseado, con selectividades entre 49 % al 70 %. La selectividad hacia las 1,4-DHPs presentó un rango entre los siguientes valores: 16 % al 30 %. El derivado de piridina obtenido en la mayoría de los casos, funcionalizado en las posiciones 2, 3 y 5, se formó

debido a la apertura del anillo γ -pirona de la 3-formilcromona luego de un ataque nucleofílico y subsecuente ciclación.

Los ejemplos B2 a B5 del método B consistieron en intentos de preparación de 1,4-DHPs simétricas empleando 3-formilcromonas como reactivos de partida. Las modificaciones ensayadas no lograron la preparación de una 1,4-DHP a partir de 3-formilcromona con rendimiento aceptable.

Sólo el método C consiguió obtener una 1,4-DHP a partir de 3-formilcromona con un rendimiento de 86 % al cabo de 30 minutos de reacción.

Luego, se intentó preparar 1,4-DHPs asimétricas mediante tres procedimientos diferentes. Los métodos empleados requirieron de la previa preparación de materiales de partida: 3-aminocrotonatos, el 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo y el 2-acetil-3-(4-oxo-1*H*-benzopiran-3-il) acrilato de metilo.

Se prepararon doce ejemplos de 3-aminocrotonatos mediante dos procedimientos diferentes. El método A permitió preparar siete ejemplos con rendimientos superiores a 76%, altos valores de EA, y sin detectar formación de productos secundarios en todos los casos estudiados. En cuanto al método B, con él se prepararon diez ejemplos alcanzando rendimientos mayores al 60% con altos valores de EA, y sin detectar formación de productos secundarios. Los métodos A y B fueron sometidos a un análisis cuantitativo de su ecocompatibilidad por medio del cálculo del PMI ("Process Mass Intensity") de cada producto preparado. Así, puede afirmarse que el método B' resulta ser "más verde" teniendo en cuenta, además de los menores valores de PMI, la temperatura y tiempos de reacción requeridos.

Se intentó llevar a cabo la preparación del 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo y 2-benziliden-3-oxobutanoato de etilo por medio de tres procedimientos. Sólo fue posible alcanzar la preparación del 2-(3-nitrobenziliden)-3-oxobutanoato de etilo a partir de un procedimiento descrito en literatura (Método C").

El único método fructífero para la preparación de 1,4-DHPs asimétricas resultó ser el C: se logró preparar sólo una 1,4-DHP asimétrica mediante la aplicación de un método previamente descrito en literatura (mediante reacción en etapas, con la etapa final a 80°C en etanol absoluto).

Capítulo V: Conclusiones y Perspectivas

En la preparación de piridinas mediante reacción multicomponente o en etapas se planteó como estrategia el remplazo de los ácidos minerales comúnmente empleados como catalizador por heteropoliácidos tipo Wells-Dawson. En la correspondiente sección se ha empleado $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24 H_2O$ (WD) como catalizador. Además, la mayor parte de las reacciones se llevó a cabo en ausencia de solvente y a una temperatura moderada.

Se intentó preparar derivados de piridinas a partir de 3-formilcromonas mediante dos procedimientos diferentes. Mediante el procedimiento A, variante A1, se prepararon ocho ejemplos de piridinas con rendimientos superiores al 87 %, libres de productos secundarios, y con elevados valores de EA. Los productos obtenidos se formaron debido a la apertura del anillo γ -pirona de la 3-formilcromona luego de un ataque nucleofílico y subsecuente ciclación.

Mediante el procedimiento A, variante A2, y B variante B2 se alcanzaron rendimientos del producto deseado de 89 % y 99 %, mientras que empleando el método B variante B1 se obtuvieron 2 productos de reacción con selectividades 78 % (piridina deseada) y 16 % (1,4-DHP), respectivamente.

Se calculó el PMI para los métodos A (variantes A1 y A2) y B (variante B1 y B2) en la obtención de la 5-(2-hidroxibenzoil)-2-metil-3-metoxycarbonilpiridina, y los resultados se comparan con un método descrito en la literatura. Los procedimientos realizados en condiciones libres de solvente presentan los menores valores de PMI (Método A, variante A1 y Método B, variantes B1 y B2), por lo que cual podrían calificarse como “más verdes”.

En cuanto a la preparación de piridinas mediante reacciones de oxidación, se planteó como estrategia el empleo de sólidos térmicamente estables y reutilizables: heteropolicompuestos con estructura tipo Wells-Dawson. En la correspondiente sección se han empleado como catalizadores los siguientes materiales: $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$ (WDK), $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ (WD), $1-K_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 18H_2O$ (WDKV), $1-H_7P_2VW_{17}O_{62} \cdot 25H_2O$ (HWDV), $0.1WDSiO_2$, $0.2WDSiO_2$, $0.4WDSiO_2$ y $0.6WDSiO_2$. Además, también se emplearon agentes oxidantes considerados menos contaminantes del medio ambiente: se trabajó con H_2O_2 y *t*-butilhidroperóxido (*t*-BuOOH), obteniéndose como subproductos H_2O y *t*-BuOH.

Se intentó preparar derivados de piridinas mediante tres procedimientos diferentes. Por medio del método A se consiguió la preparación del derivado de piridina deseado con un rendimiento del 100 % en 180 minutos de reacción, mientras que con el método B se alcanzó un rendimiento del 99 % hacia el mismo producto, en 120 minutos. Por último,

aplicando el método C se preparó el derivado de piridina con un rendimiento de reacción del 85 %, en 300 minutos.

Se realizó un estudio de la reacción de oxidación con el sistema empleado en el método B, determinándose que la reacción es de pseudo-primer orden respecto de la 1,4-DHP, y que la reacción presenta una Energía de Activación aparente (E_{act}) de 95,20 kJ/mol.

En el futuro se espera continuar realizando preparaciones de compuestos orgánicos con potencial bioactividad por medio de metodologías que minimicen el impacto ambiental negativo. Una posible estrategia no empleada en la presente tesis es incorporar el empleo de fuentes alternativas de energía.

A continuación se presentan los diversos trabajos publicados durante el desarrollo de la tesis doctoral.

TRABAJO PUBLICADO O ACEPTADO EN REVISTAS PERIÓDICAS (con referato):

1- "SOLVENT-FREE SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED PYRIDINE DERIVATIVES USING WELLS-DAWSON HETEROPOLYACID AS CATALYST."

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Jorge L. Jios, Graciela T. Baronetti, Horacio J. Thomas and Gustavo P. Romanelli. Tetrahedron Letters 52 (2011), pp. 4412-4416. Tetrahedron Letters (TETL 39682), ISSN: 0040-4039.

2- "DOPED KEGGIN HETEROPOLYACIDS AS CATALYST IN THE SOLVENT-FREE, MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 3,4-DIHYDROPIRIMIDIN-2-(1h)-ONES."

O. D'Alessandro, Á. G. Sathicq, V. Palermo, **L. M. Sanchez**, H. J. Thomas; P. Vázquez, T. Constantieux and G. P. Romanelli. Current Organic Chemistry 16 (23) (2012) pp. 2763-2769. [ISSN:1385-2728 (Print) ISSN: 1875-5348 (Online)].

3- "SYNTHESIS OF DIHYDROPYRIDINES: PATENTED CATALYSTS AND BIOLOGICAL APPLICATIONS."

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Horacio J. Thomas and Gustavo P. Romanelli. Recent Patents on Catalysis 1 (2) (2012) pp.119-128. (ISSN: 2211-548X).

4- “HACIA LA PRODUCCIÓN SUSTENTABLE DE MOLÉCULAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA. SÍNTESIS DE PIRIDINAS CON SÓLIDOS RECICLABLES MEDIANTE TECNOLOGÍAS LIMPIAS.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Graciela T. Baronetti y Horacio J. Thomas. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana Suplemento 1* (Agosto 2012) pp.159. (ISSN: 1851-7064).

5- “CATALIZADORES ECOCOMPATIBLES: SÍNTESIS DE β -AMINOCROTONATOS CON HETEROPOLIÁCIDOS TIPO WELLS-DAWSON.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Graciela T. Baronetti, Horacio J. Thomas. *The Journal of the Argentine Chemical Society: XXIX Congreso Argentino de Química “Centenario de la Asociación Química Argentina”* (AAQAE 095-196) 99 (1-2) (January-December 2012). (ISSN: 1852-1207).

6- “ $P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ AS EFFICIENT AND RECYCLABLE CATALYST FOR THE ECOFRIENDLY PREPARATION OF β -AMINOCROTONATES.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Graciela T. Baronetti, Horacio J. Thomas and Gustavo P. Romanelli. *Canadian Journal of Chemistry* 91 (2) (2013) pp. 137-142. [ISSN: 0008-4042 (Print) ISSN: 1480-3291 (Online)]

7- “VANADIUM-SUBSTITUTED WELLS-DAWSON HETEROPOLYACID AS CATALYST FOR LIQUID PHASE OXIDATION OF A 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Graciela T. Baronetti, Horacio J. Thomas and Gustavo P. Romanelli. *Catalysis Letters* 144 (2014) pp. 172-180. [ISSN: 1011-372X (Print) 1572-879X (Online)].

8- “VANADIUM-SUBSTITUTED WELLS-DAWSON POTASSIUM SALT AS CATALYST FOR LIQUID PHASE OXIDATION OF A 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Graciela T. Baronetti and Horacio J. Thomas. *Special Issue of Current Catalysis: Synthesis, Characterization and New Applications of Catalytic Materials* 3 (2) (2014) pp. 147-154. [ISSN (Print): 2211-5447 ISSN (Online): 2211-5455].

9- “SUITABLE MULTICOMPONENT ORGANIC SYNTHESIS USING HETEROPOLYCOMPOUNDS AS CATALYSTS.”

Laura M. Sanchez, Horacio J. Thomas, Gustavo P. Romanelli. Trabajo aceptado para ser publicado en *Mini-Reviews in Organic Chemistry* (Reference#: BSP-MROC-2014-119, 20 de junio de 2014). [ISSN (Print): 1570-193X ISSN (Online): 1875-6298].

10- “SÍNTESIS DE HETEROCICLOS MEDIANTE REACCIONES MULTICOMPONENTE, EMPLEANDO HETEROPOLICOMPUESTOS COMO CATALIZADORES.”

Laura M. Sanchez. Investigación Joven 1 (1) (2014) pp.17-23. [ISSN 2314-3991].

TRABAJOS COMPLETOS PRESENTADOS EN ACTAS DE CONGRESOS INTERNACIONALES.

1- “SÍNTESIS MULTICOMPONENTE DE 1,4-DIHDROPIRIDINAS CATALIZADA POR HETEROPOLIÁCIDO DE WELLS-DAWSON Y BAJO CONDICIONES LIBRES DE SOLVENTE.”

Autor: **Lic. Laura M. Sanchez**, Tutor: Dr. Ángel G. Sathicq. XVIII Jornadas de Jóvenes Investigadores, Asociación de Universidades del Grupo Montevideo. Universidad Nacional del Litoral, Ciudad de Santa Fe, Argentina. 19 al 21 de Octubre de 2010.

2- “HACIA LA PRODUCCIÓN SUSTENTABLE DE MOLÉCULAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA. SÍNTESIS DE PIRIDINAS CON SÓLIDOS RECICLABLES MEDIANTE TECNOLOGÍAS LIMPIAS.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Graciela T. Baronetti y Horacio J. Thomas. III Congreso Internacional sobre Cambio Climático y Desarrollo Sustentable. Universidad Nacional de La Plata, Ciudad de La Plata, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. 8 al 11 de agosto de 2011.

3- “SÍNTESIS DE PIRIDINAS CON SÓLIDOS RECICLABLES MEDIANTE TECNOLOGÍAS LIMPIAS.”

Autor: **Lic. Laura M. Sanchez**, Directores: Dr. Gustavo P. Romanelli y Dr. Horacio J. Thomas. Congreso De Ciencias Ambientales -Copime 2011-. Consejo Profesional de Ingeniería Mecánica y Electricista, Ciudad de Buenos Aires, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. 5 al 7 de octubre de 2011.

4- “EMPLEO DE $P_2W_{18}O_{62}H_6 \cdot 24H_2O$ COMO CATALIZADOR EN LA SÍNTESIS ECOCOMPATIBLE DE DERIVADOS DE PIRIDINA.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Jorge L. Jíos, Graciela T. Baronetti y Horacio J. Thomas. XVII Congreso Argentino de Catálisis. VI Congreso de Catálisis del Mercosur. Sociedad Argentina de Catálisis-Instituto de Investigaciones para la Industria Química-Universidad Nacional de Salta, Ciudad de Salta, Pcia. de Salta, Argentina. 17 al 20 de octubre de 2011.

5- “EMPLEO DE CATALIZADORES DE ESTRUCTURA TIPO WELLS-DAWSON EN LA SINTESIS ECOCOMPATIBLE DE DERIVADOS DE PIRIDINAS.”

Autor: **Lic. Laura M. Sanchez**, Tutor: Dr. Ángel G. Sathicq. XIX Jornadas de Jóvenes Investigadores, Asociación de Universidades del Grupo Montevideo. “Ciencia en el Bicentenario de los Pueblos Latinoamericanos”. Universidad Nacional del Este, Ciudad del Este, República del Paraguay. 25 al 27 de Octubre de 2011.

6- “SÍNTESIS ECOCOMPATIBLE DE β -AMINOCROTONATOS”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli y Horacio J. Thomas. VII Congreso de Medio Ambiente, Asociación de Universidades del Grupo Montevideo. Universidad Nacional de La Plata, Ciudad de La Plata, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. 22 al 24 de mayo de 2012.

7- “OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO POTENCIALMENTE BIOACTIVO MEDIANTE DESHIDROGENACIÓN OXIDATIVA CON UN HETEROPOLIÁCIDO COMO CATALIZADOR.

Autor: **Lic. Laura M. Sanchez**. XXI Jornadas de Jóvenes Investigadores, Asociación de Universidades del Grupo Montevideo. “Ciencia para el desarrollo de los pueblos”. Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina. 14 al 16 de octubre de 2013.

8- “FTALOCIANINAS INMOVILIZADAS COMO CATALIZADORES EN LA OXIDACIÓN DE UNA 1,4-DIHIDROPIRIDINA”

Laura M. Sanchez, Horacio J. Thomas, Gustavo P. Romanelli, Lina M. González y Aída L. Villa. V Simposio SIU: Superficies e Interfaces, Sede de Investigación Universitaria –SIU-. Universidad de Antioquia, Ciudad de Medellín, Colombia. 6 al 8 de junio de 2013.

9- OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO POTENCIALMENTE BIOACTIVO MEDIANTE DESHIDROGENACIÓN OXIDATIVA CON UN HETEROPOLIÁCIDO COMO CATALIZADOR.

Autor: **Lic. Laura M. Sanchez**. XXI Jornadas de Jóvenes Investigadores, Asociación de Universidades del Grupo Montevideo. “Ciencia para el desarrollo de los pueblos”. Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina. 14 al 16 de octubre de 2013.

RESÚMENES PRESENTADOS EN ACTAS DE CONGRESOS INTERNACIONALES.

1- “CATALIZADORES ECOCOMPATIBLES: HETEROPOLIÁCIDOS TIPO WELLS-DAWSON.”

Laura M. Sanchez, V. Palermo, A.G. Sathicq, H. J. Thomas, P. G. Vázquez y G. P. Romanelli. Argentina y Ambiente 2012. Universidad Nacional de Mar del Plata, Ciudad de Mar del Plata, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. 28 de mayo al 1 de junio de 2012.

2- “SÍNTESIS DE CATALIZADORES HETEROGÉNEOS PARA LA OXIDACIÓN ECO-COMPATIBLE DE SULFUROS.”

V. Palermo, **Laura M. Sanchez**, A.G. Sathicq, H. J. Thomas, P. G. Vázquez y G. P. Romanelli. Argentina y Ambiente 2012. Universidad Nacional de Mar del Plata, Ciudad de Mar del Plata, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. 28 de mayo al 1 de junio de 2012.

3- “A GREEN METHOD FOR β -AMINOCROTONATES SYNTHESIS.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Graciela T. Baronetti, Horacio J. Thomas Gustavo P. Romanelli. 4th International Iupac Conference on Green Chemistry. Foz do Iguazu/ PR, Brasil. 25 al 29 de agosto de 2012.

4- “HETEROPOLIÁCIDOS TIPO WELLS DAWSON EN LA SÍNTESIS DE β -AMINOCROTONATOS.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Graciela T. Baronetti, Horacio J. Thomas. XXIII Congreso Iberoamericano de Catálisis. Universidad Nacional del Litoral, Ciudad de Santa Fe, Pcia. de Santa Fe, Argentina. 2 al 7 de septiembre de 2012.

5- “COMPORTAMIENTO CATALÍTICO DE FTALOCIANINAS METÁLICAS INMOVILIZADAS EN LA OXIDACIÓN DE 1,4-DIHIPIRIDINA CON *t*-BUOOH.”

Aída L. Villa, **Laura M. Sanchez**, Horacio J. Thomas, Gustavo P. Romanelli y Lina M. González. VIII Simposio Colombiano de Catálisis, VI Simposio de Química Aplicada. Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. 11 al 13 de septiembre de 2013.

TRABAJO COMPLETOS PRESENTADOS EN ACTAS DE CONGRESOS NACIONALES.

1- “HACIA LA PRODUCCIÓN SUSTENTABLE DE COMPUESTOS QUÍMICOS DE ALTO VALOR UNITARIO: EMPLEO DE SÓLIDOS ACIDOS RECUPERABLES COMO CATALIZADORES.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Horacio J. Thomas y Gustavo P. Romanelli. Terceras Jornadas De Ingeniería Química Sustentable. Universidad Tecnológica Nacional - Facultad Regional Avellaneda. Villa Dominico, Pcia. De Buenos Aires. 25 al 27 de Septiembre de 2013.

2- “HETEROPOLIÁCIDO TIPO WELLS-DAWSON SUSTITUIDO CON VANADIO COMO CATALIZADOR EN LA OXIDACIÓN DE UNA 1,4-DIHIPIRIDINA.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Graciela T. Baronetti, Horacio J. Thomas y Gustavo P. Romanelli. XVIII Congreso Argentino de Catálisis. Sociedad Argentina de Catálisis- Universidad Nacional de San Luis, Ciudad de San Luis, Pcia. de San Luis, Argentina. 30 de octubre al 1 de noviembre de 2013.

RESÚMENES PRESENTADOS EN ACTAS DE CONGRESOS NACIONALES.

1- “SÍNTESIS MULTICOMPONENTE DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS CATALIZADA POR HETEROPOLIÁCIDO DE WELLS- DAWSON Y BAJO CONDICIONES LIBRES DE SOLVENTE.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Graciela T. Baronetti y Horacio J. Thomas. XXVIII Congreso Argentino de Química y 4° Workshop de Química Medicinal. Universidad Nacional de Lanús, Pcia. de Buenos Aires. 13 al 16 de septiembre de 2010.

2- “SÍNTESIS ECOCOMPATIBLE DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS.”

Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Laura M. Sanchez, Graciela T. Baronetti, Horacio J. Thomas. II Reunión Interdisciplinaria de Tecnología y Procesos Químicos. Huerta Grande, Pcia. de Córdoba, Argentina. 24 al 27 de octubre de 2010.

3- “PREPARACIÓN DE SULFÓXIDOS Y SULFONAS MEDIANTE OXIDACIÓN SELECTIVA DE SULFUROS.”

Valeria Palermo, Laura M. Sanchez, P.G. Vázquez y G.P. Romanelli. XVIII Simposio Argentino De Química Orgánica. Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica, Ciudad de Villa Carlos Paz, Pcia. de Córdoba, Argentina. 13 al 16 de noviembre de 2011.

4- “OBTENCIÓN DE β -AMINOCROTONATOS MEDIANTE TECNOLOGÍAS LIMPIAS.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Graciela T. Baronetti y Horacio J. Thomas. XVIII Simposio Argentino De Química Orgánica. Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica, Ciudad de Villa Carlos Paz, Pcia. de Córdoba, Argentina. 13 al 16 de noviembre de 2011.

5- “CATALIZADORES ECOCOMPATIBLES: SÍNTESIS DE β -AMINOCROTONATOS CON HETEROPOLIÁCIDOS TIPO WELLS-DAWSON.”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Graciela T. Baronetti y Horacio J. Thomas. XXIX Congreso Argentino de Química. Universidad Nacional de Mar del Plata, Ciudad de Mar del Plata, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. 3 al 5 de octubre de 2012.

6- “PREPARACIÓN DE PIRIDINAS MEDIANTE OXIDACIÓN DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS”

Laura M. Sanchez, Ángel G. Sathicq, Gustavo P. Romanelli, Graciela T. Baronetti y Horacio J. Thomas. XIX Simposio Nacional De Química Orgánica. Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica, Ciudad de Mar del Plata, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. 16 al 19 de noviembre de 2013.

Apéndice I.

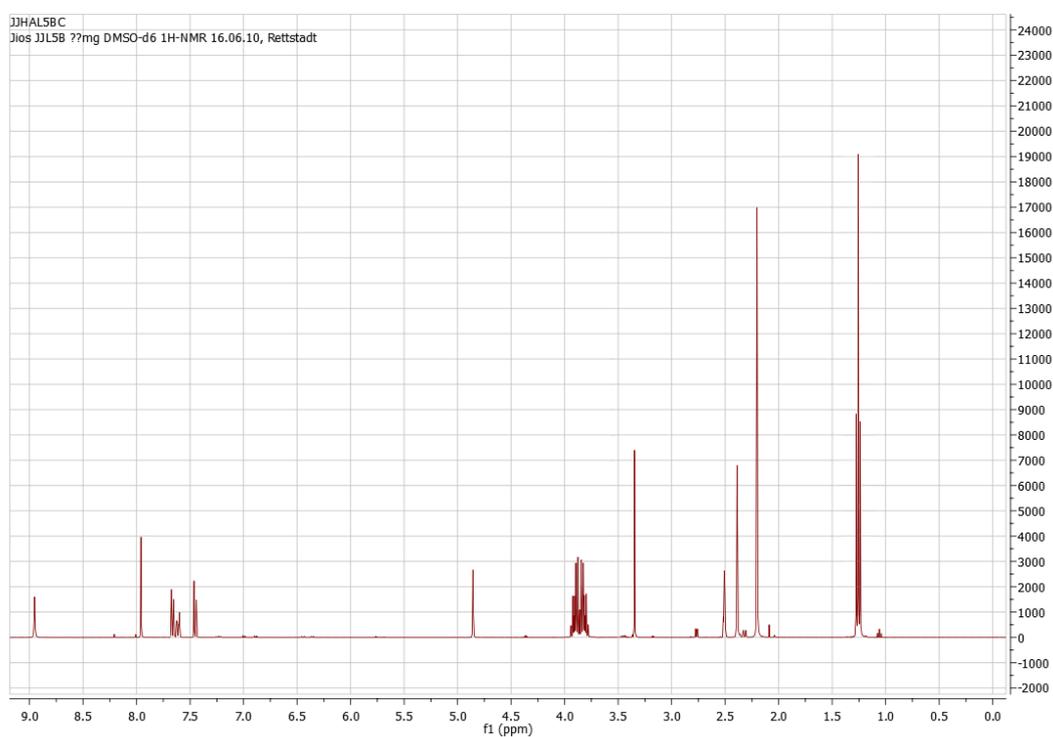
Apéndice I

ESPECTROS DE ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

A continuación se presentan los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN obtenidos para los cuatro compuestos presentes en esta tesis que no habían sido reportados previamente en la literatura.

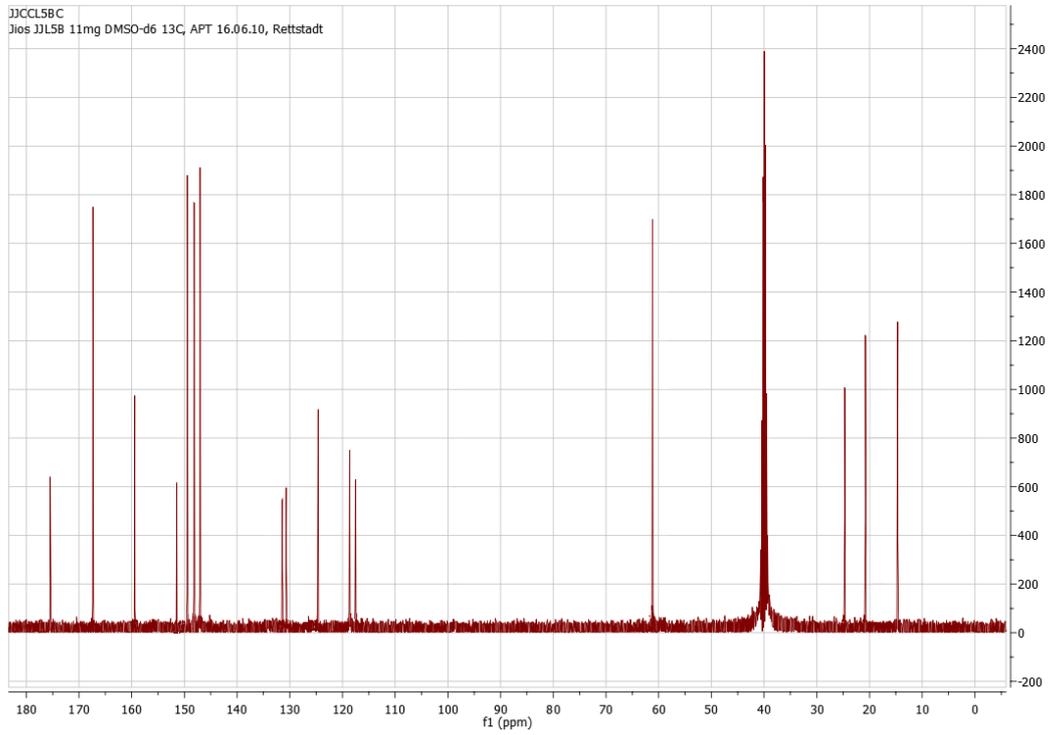
✓ **4-(6-metil-4-oxo-1-benzopirán-3-il)-3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (Experiencia 15, Producto B).**

^1H -RMN:



Apéndice I

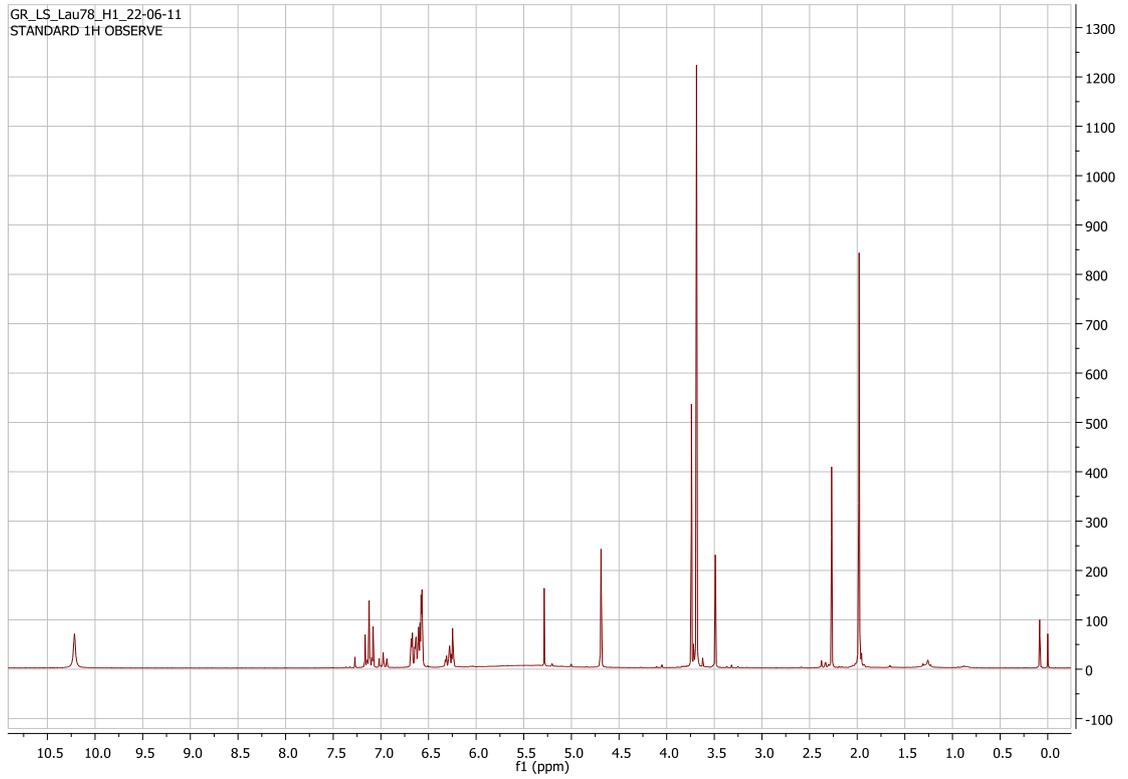
^{13}C -RMN:



Apéndice I

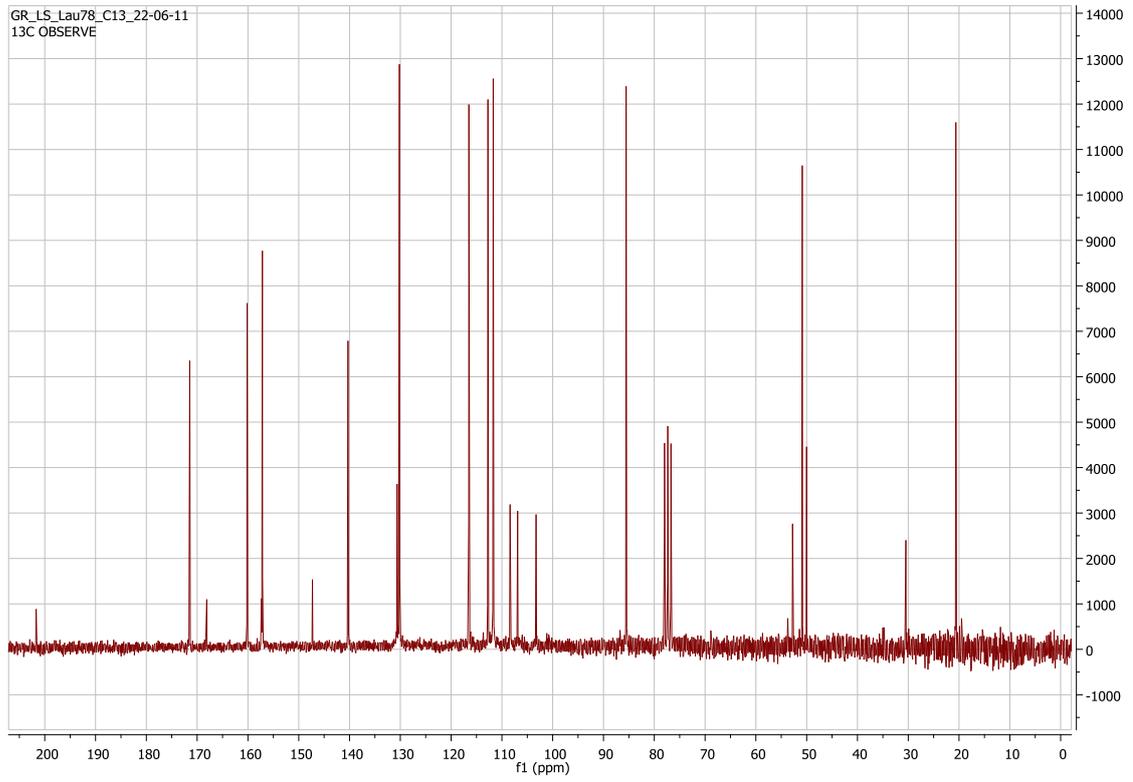
✓ 3-(3-hidroxifenilamino)-2-butenato de metilo (Experiencia 40).

^1H -RMN:



Apéndice I

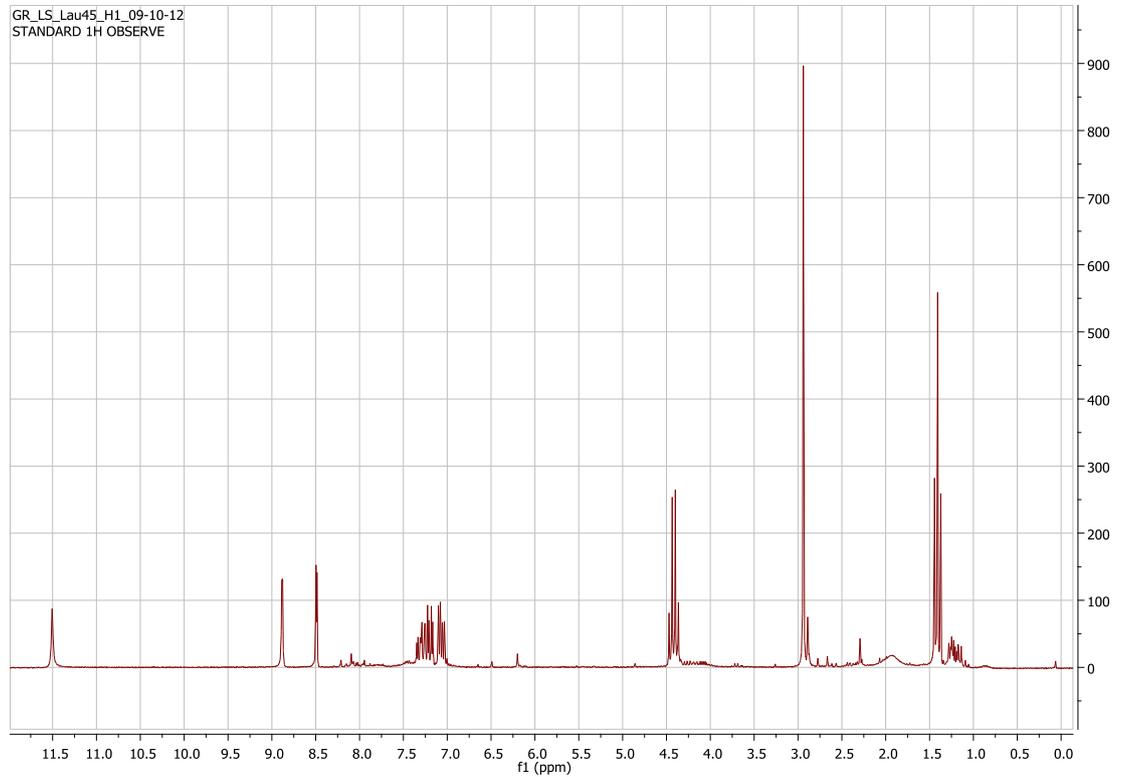
^{13}C -RMN:



Apéndice I

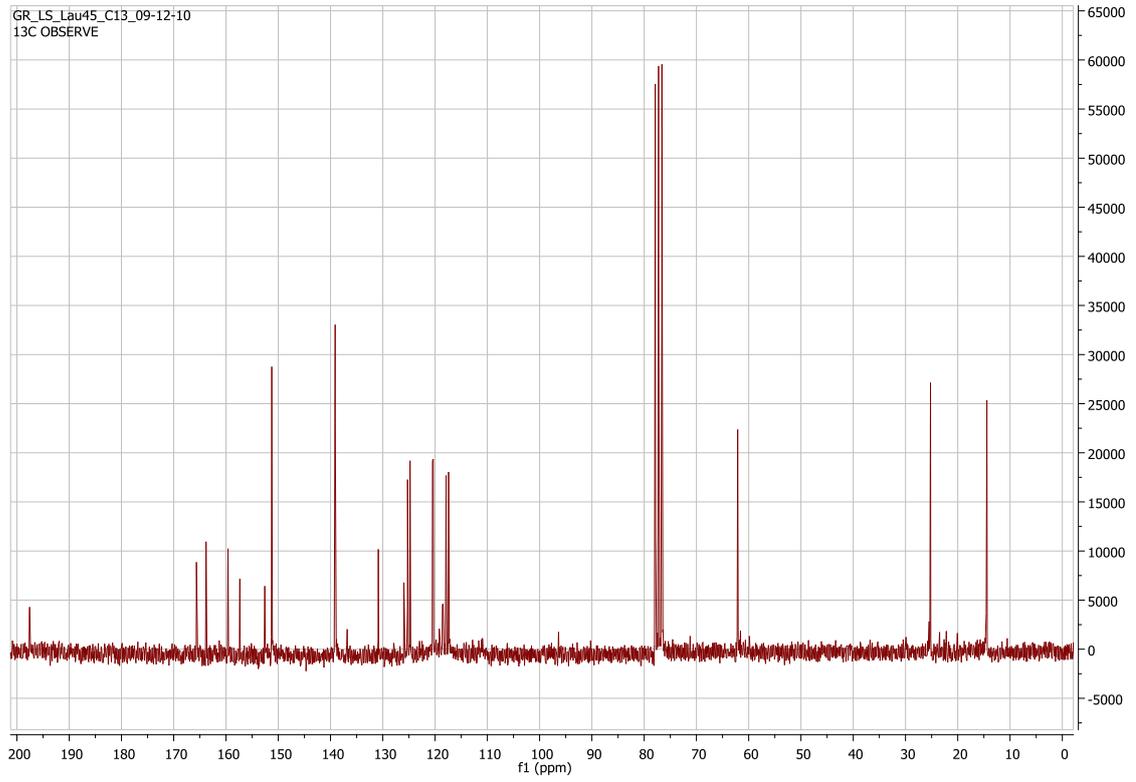
✓ 5-(5-fluoro-2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-metilpiridina (Experiencia 62).

^1H -RMN:



Apéndice I

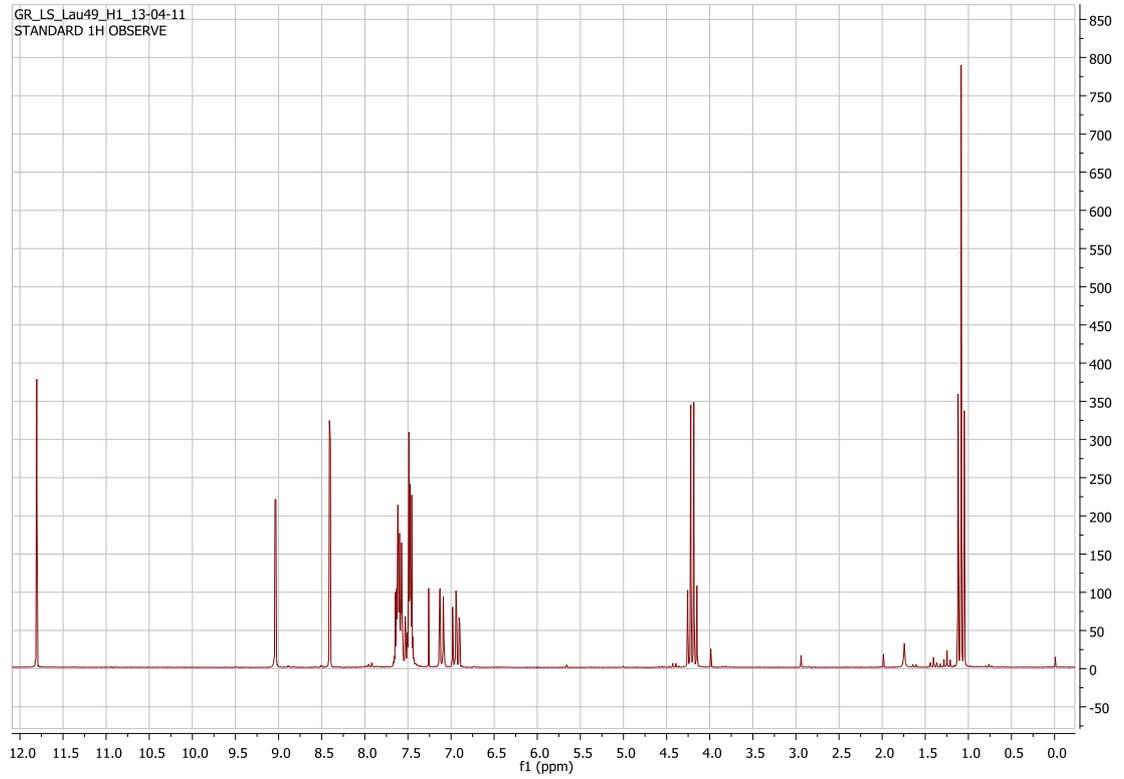
^{13}C -RMN:



Apéndice I

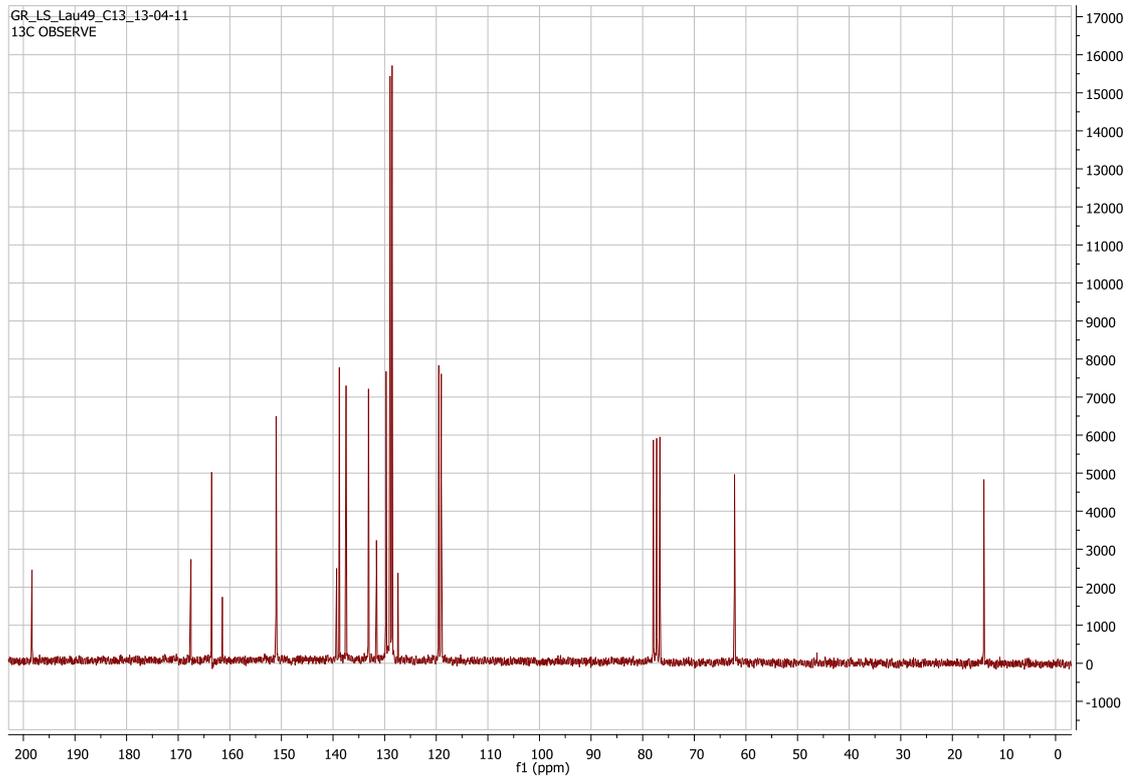
✓ 5-(2-hidroxibenzoil)-3-etoxicarbonil-2-fenilpiridina (Experiencia 63).

^1H -RMN:



Apéndice I

^{13}C -RMN:



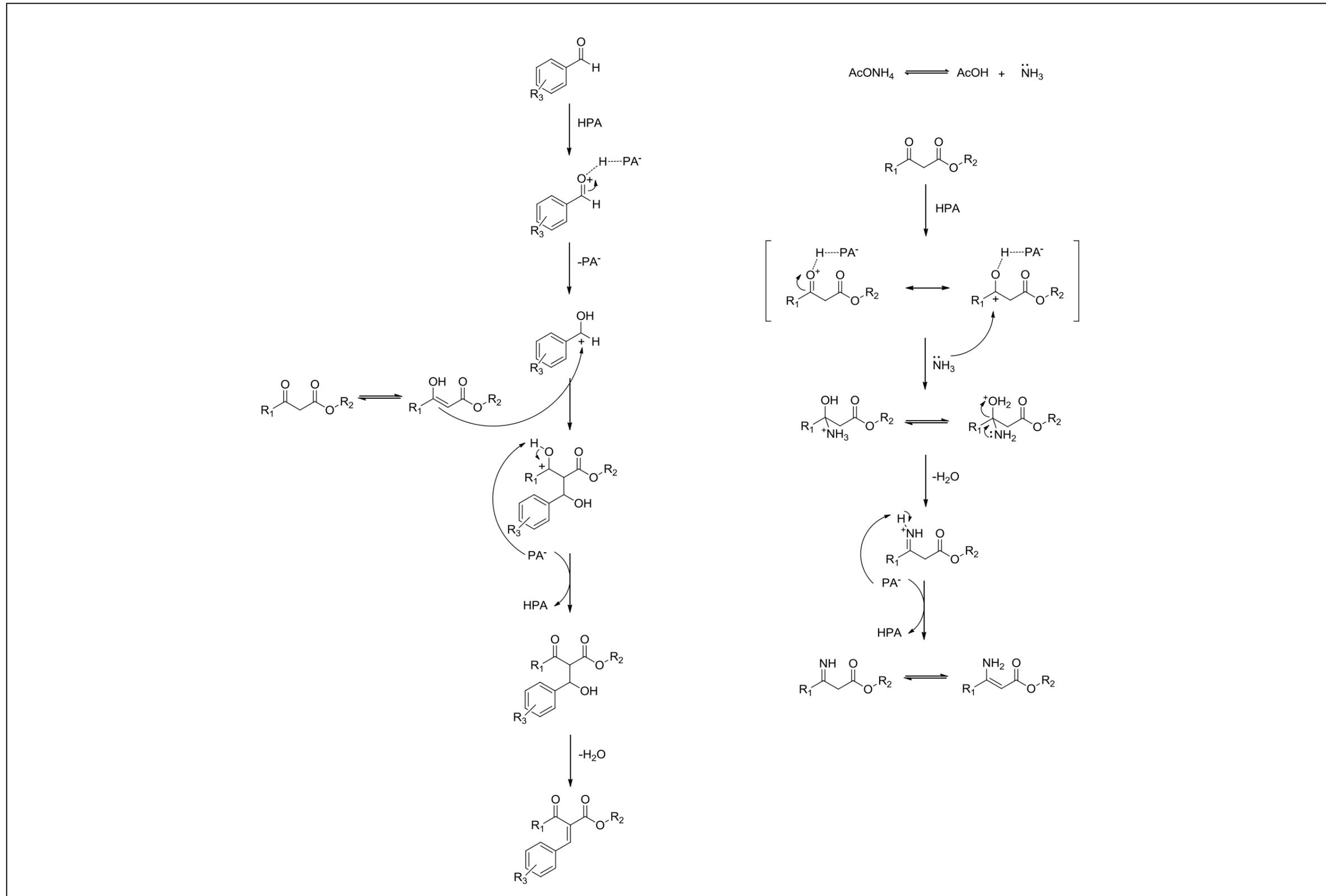
Apéndice II.

Apéndice II

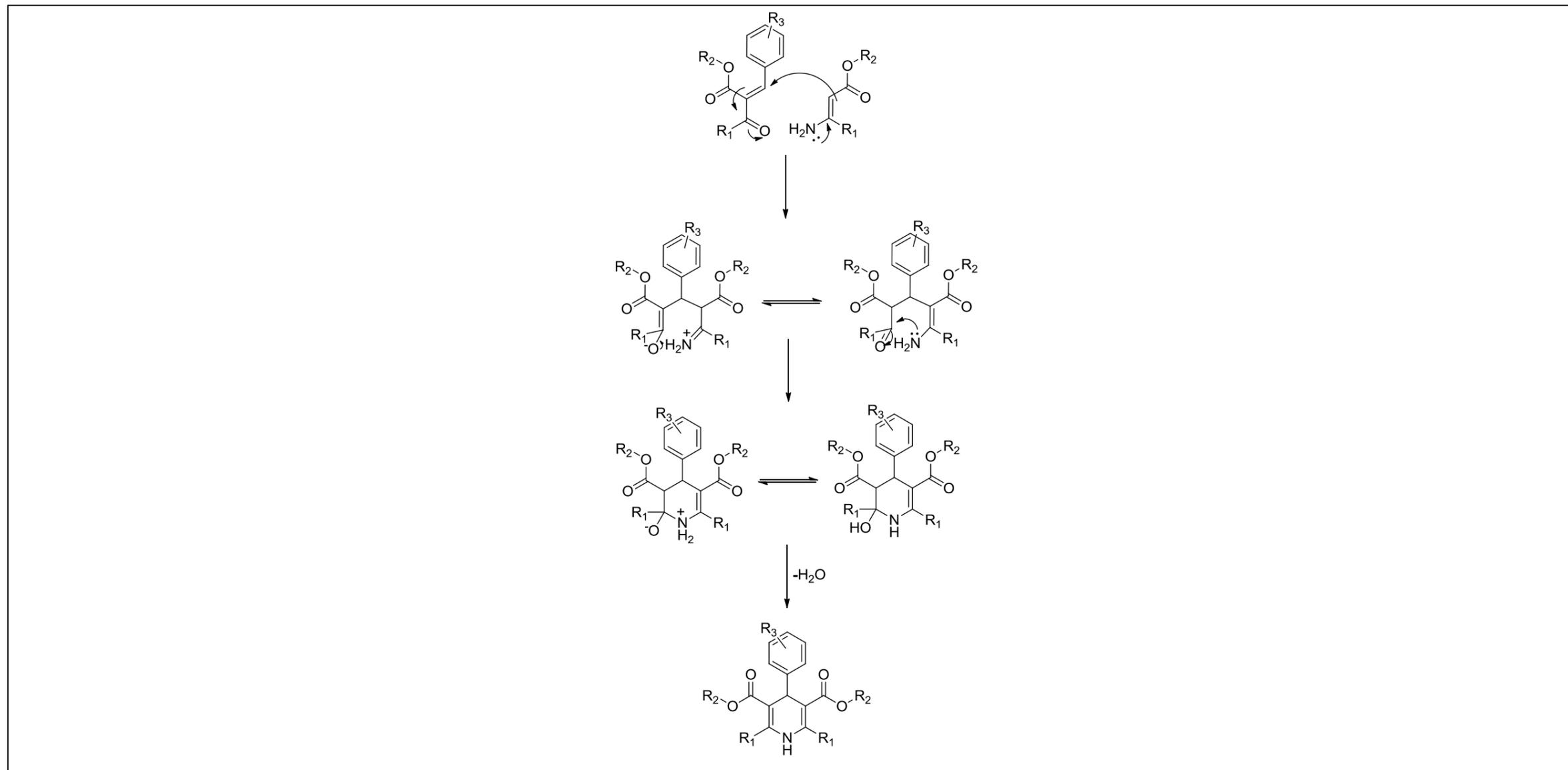
POSIBLES MECANISMOS DE REACCIÓN.

A continuación se presentan ampliaciones de aquellas figuras presentes en el Capítulo IV que representan posibles mecanismos de reacción.

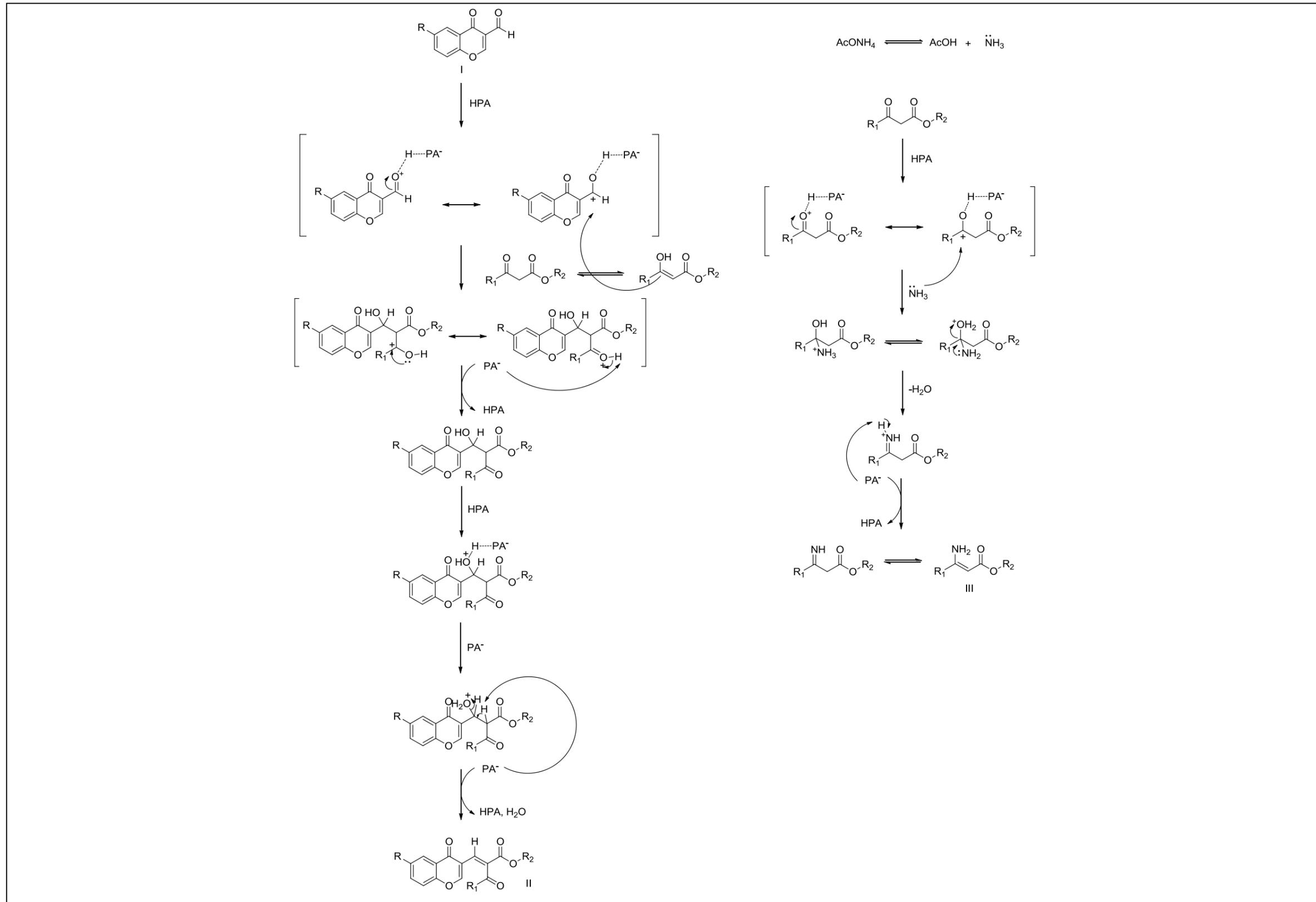
✓ **Figura 25.** Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción (Pág. 179).



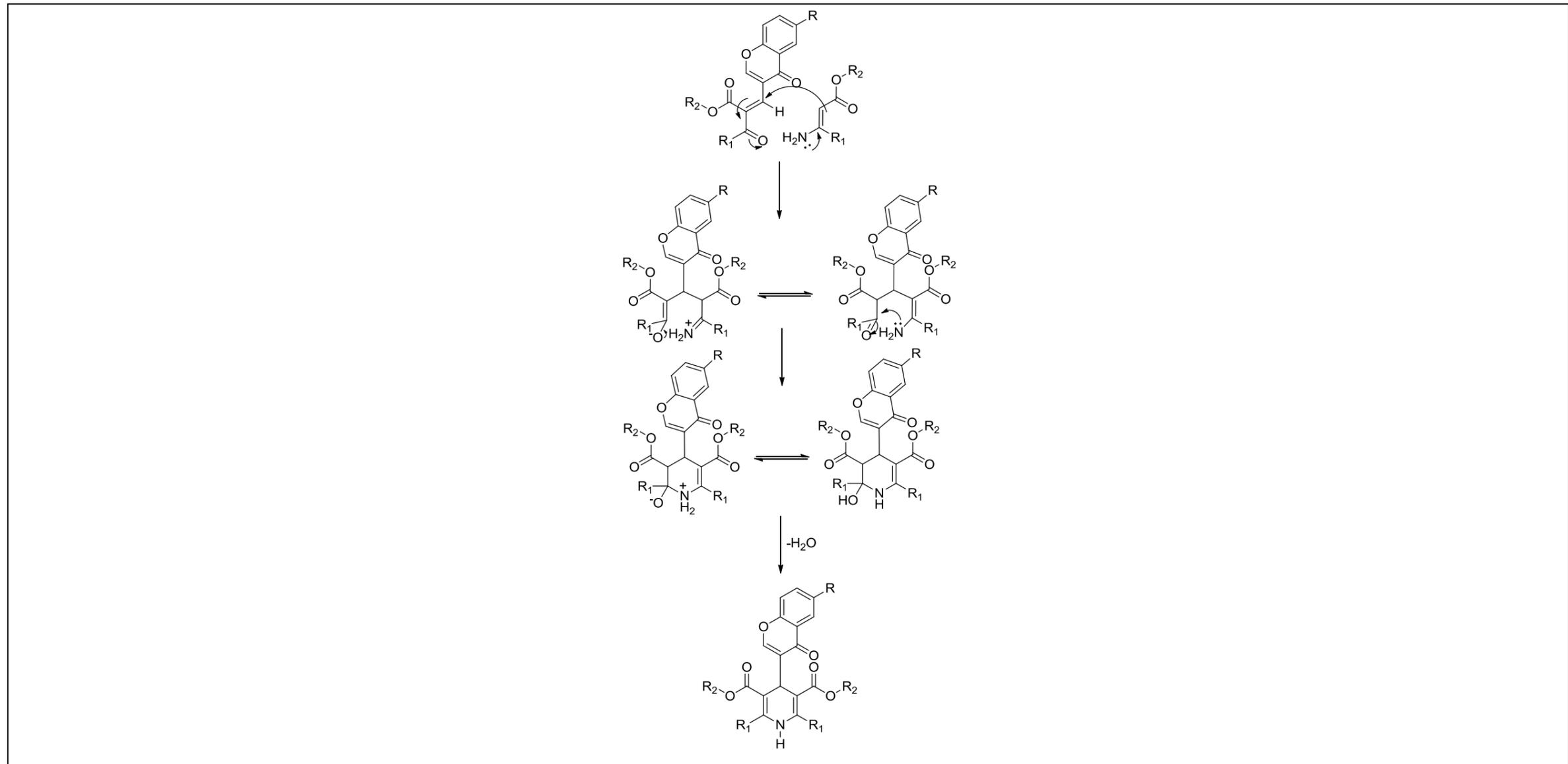
✓ **Figura 26.** Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción (Pág. 180).



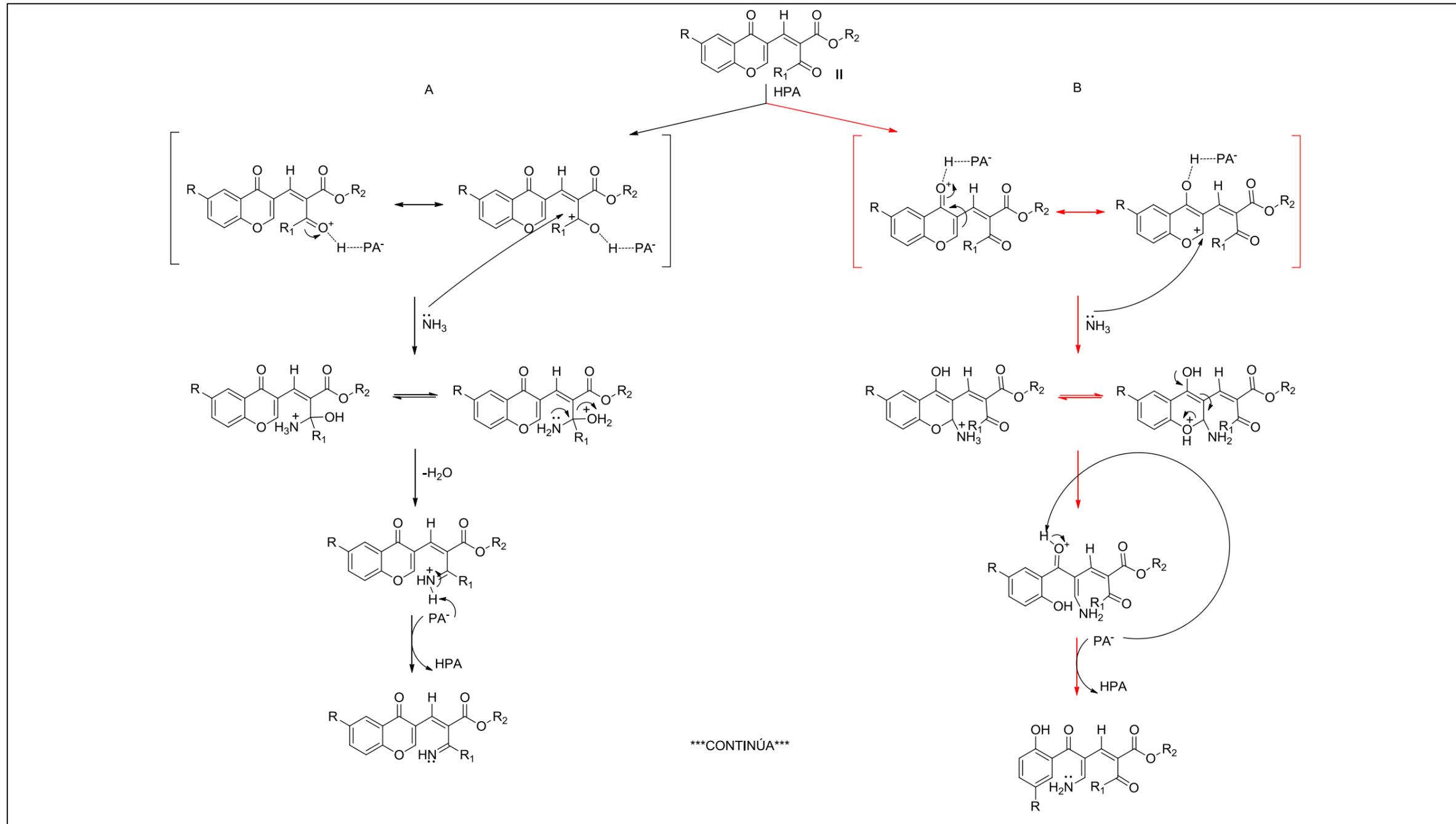
✓ **Figura 34.** Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción (Pág. 197).



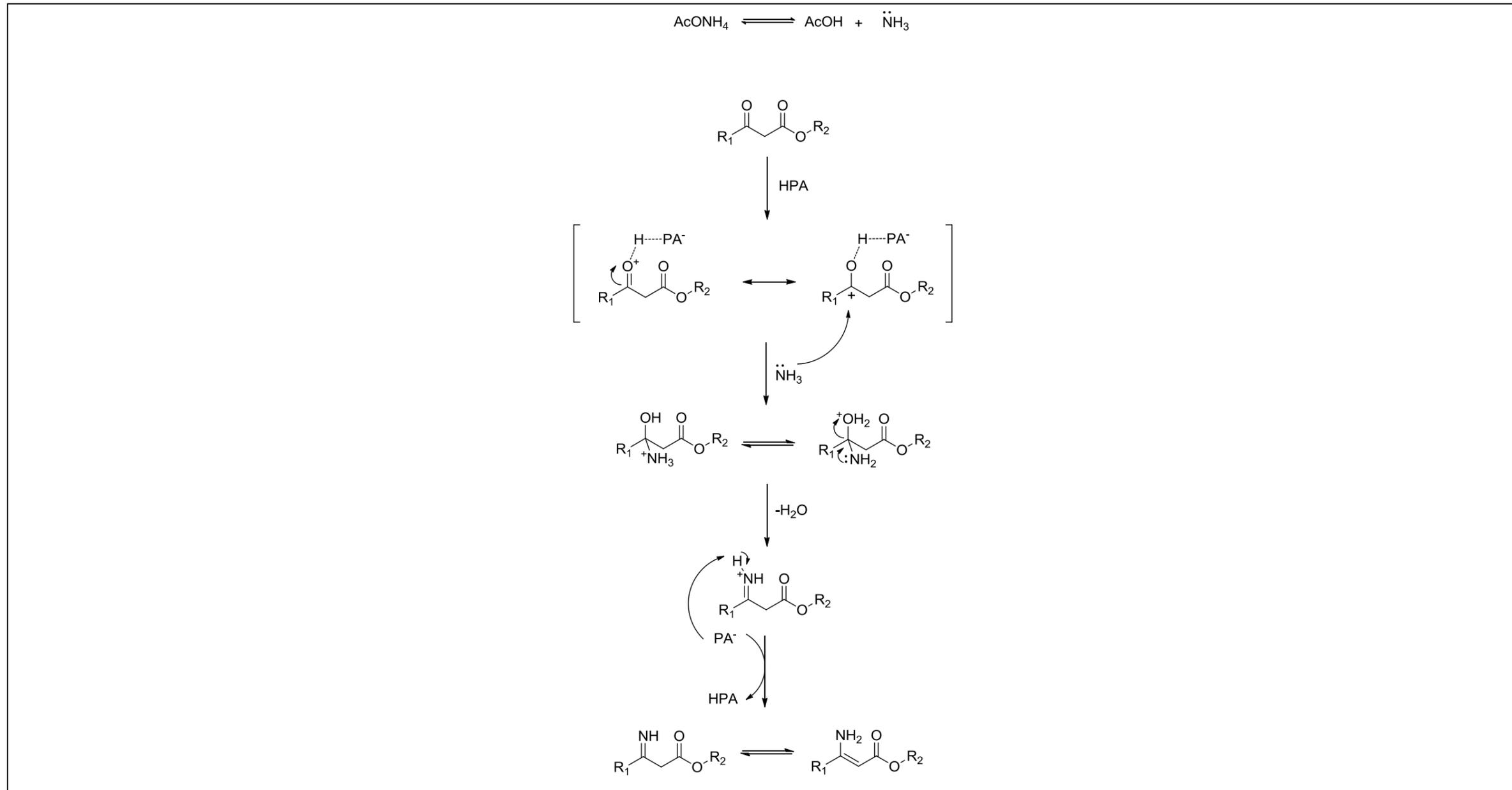
✓ **Figura 35.** Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción (Pág. 198).



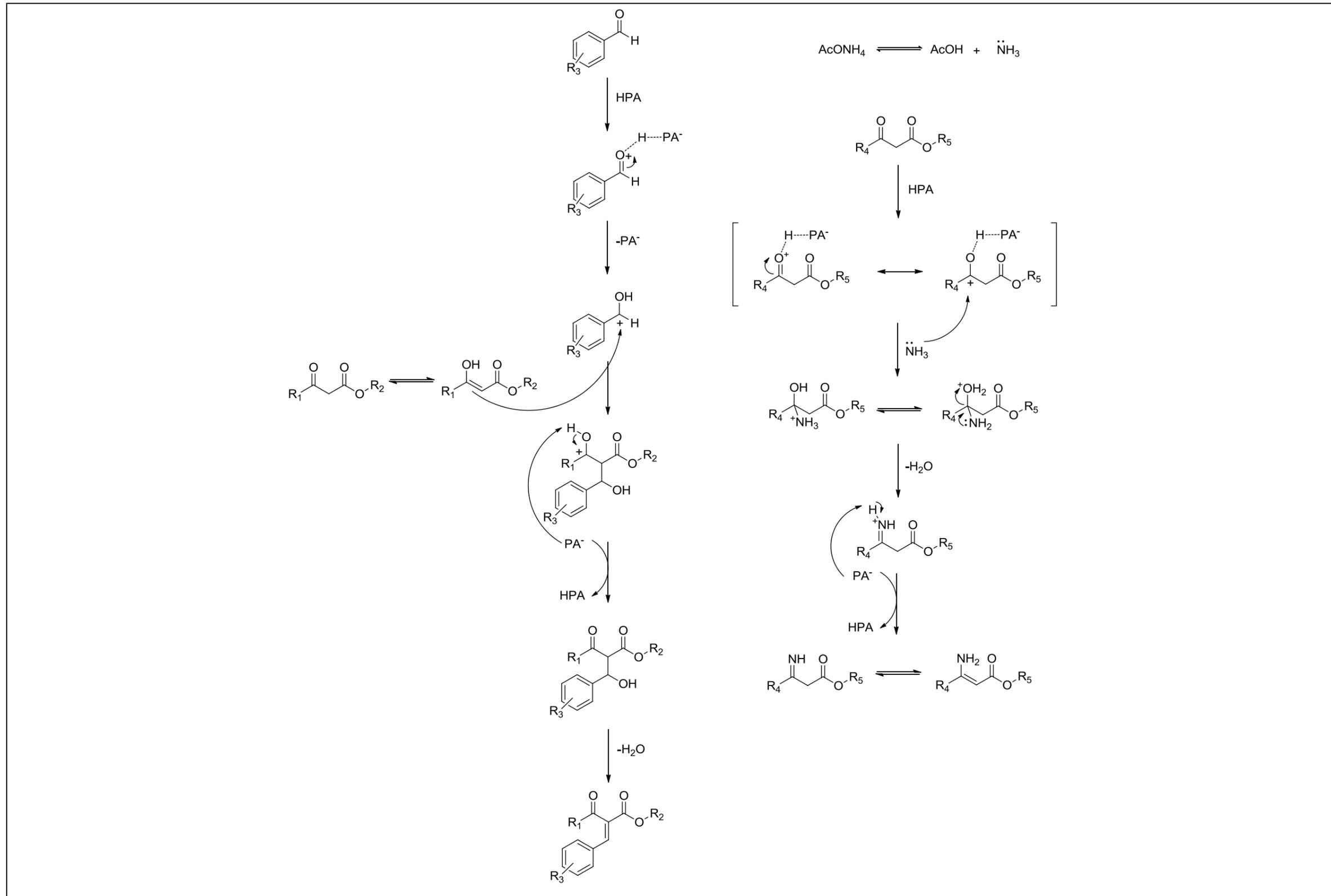
✓ **Figura 36.** Posible competencia de mecanismos de reacción: Parte I (Pág. 199).



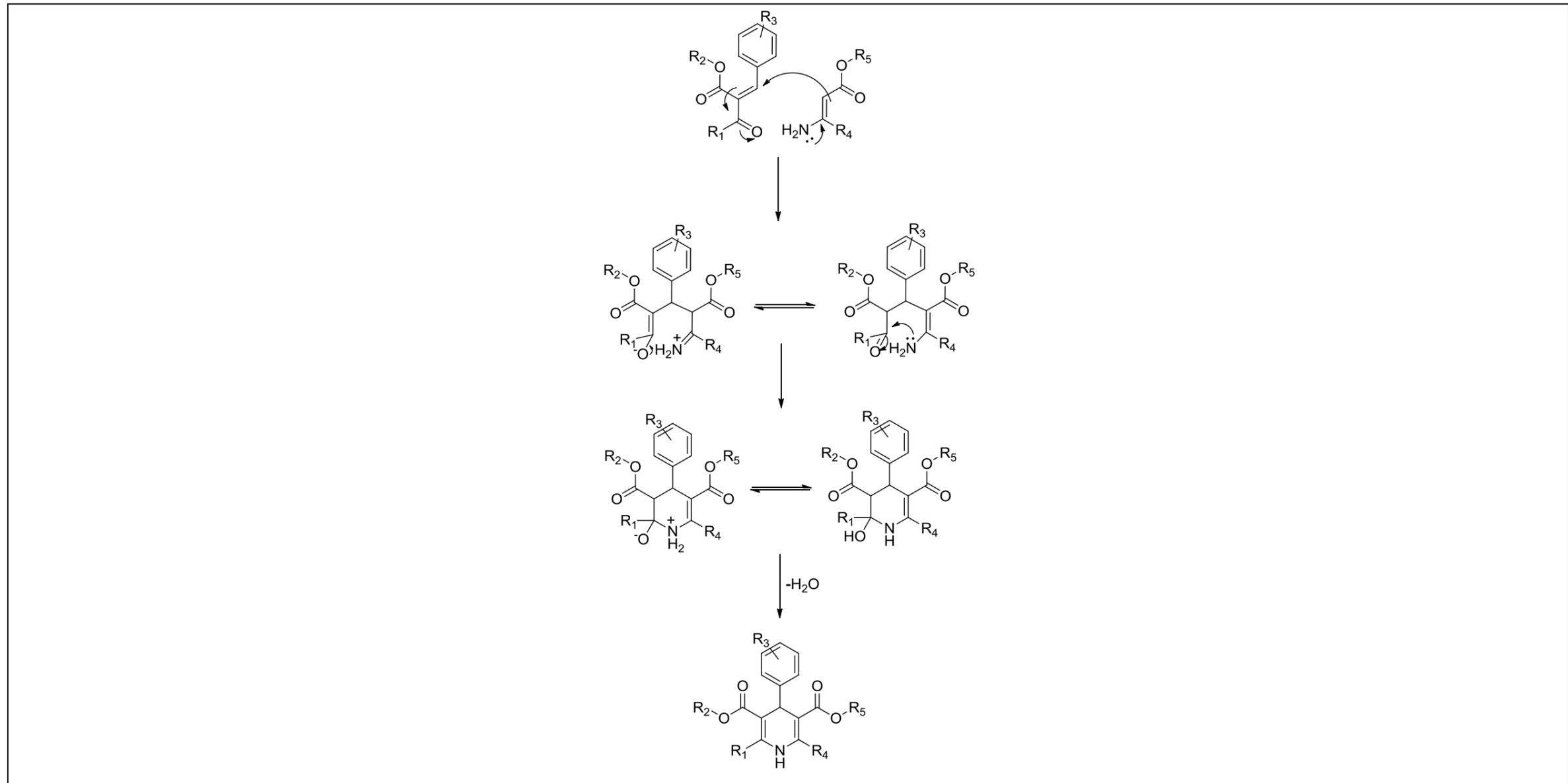
✓ **Figura 53.** Posible mecanismo de reacción (Pág. 225).



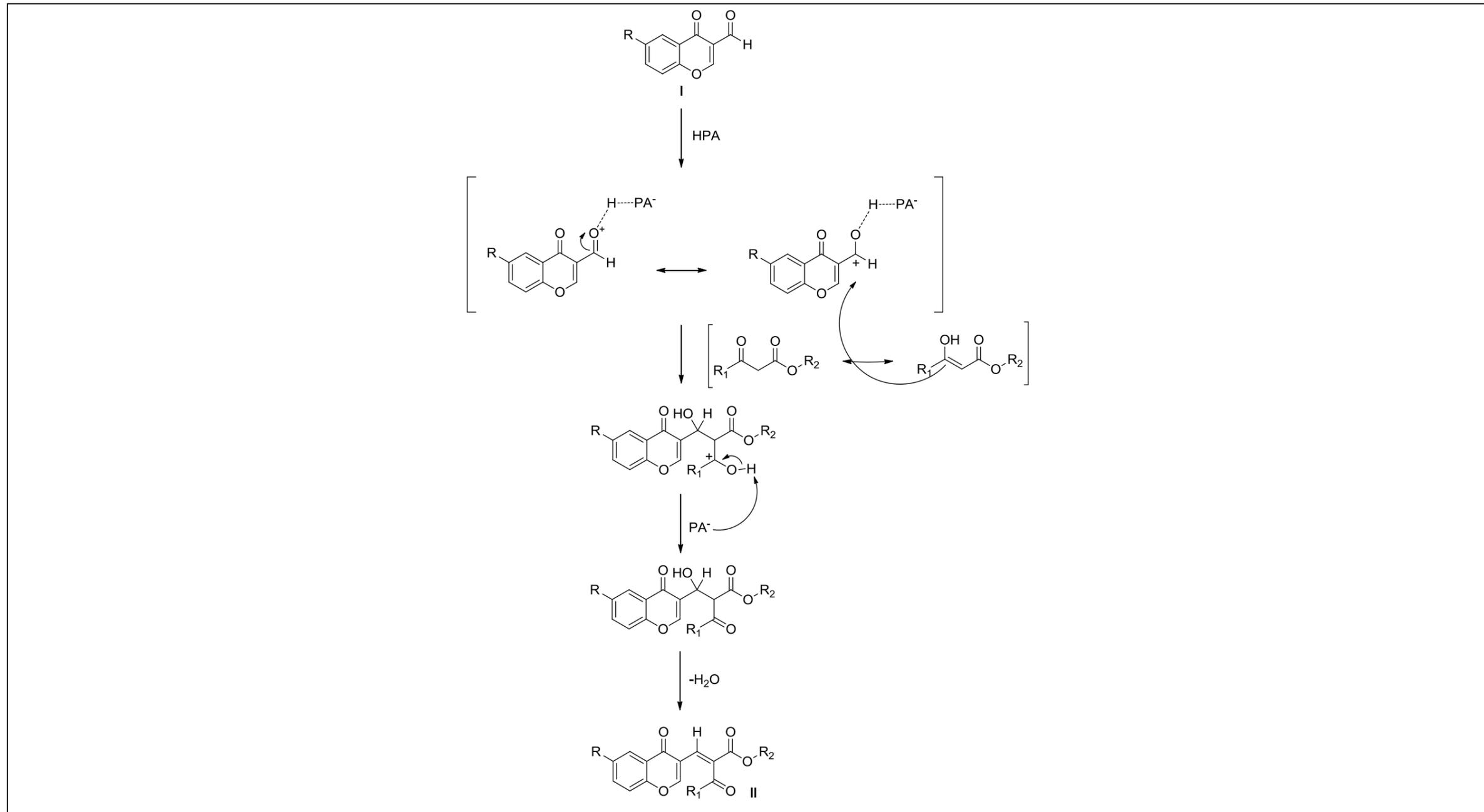
✓ **Figura 62.** Posible mecanismo de reacción: formación de intermediarios de reacción (Pág. 235).



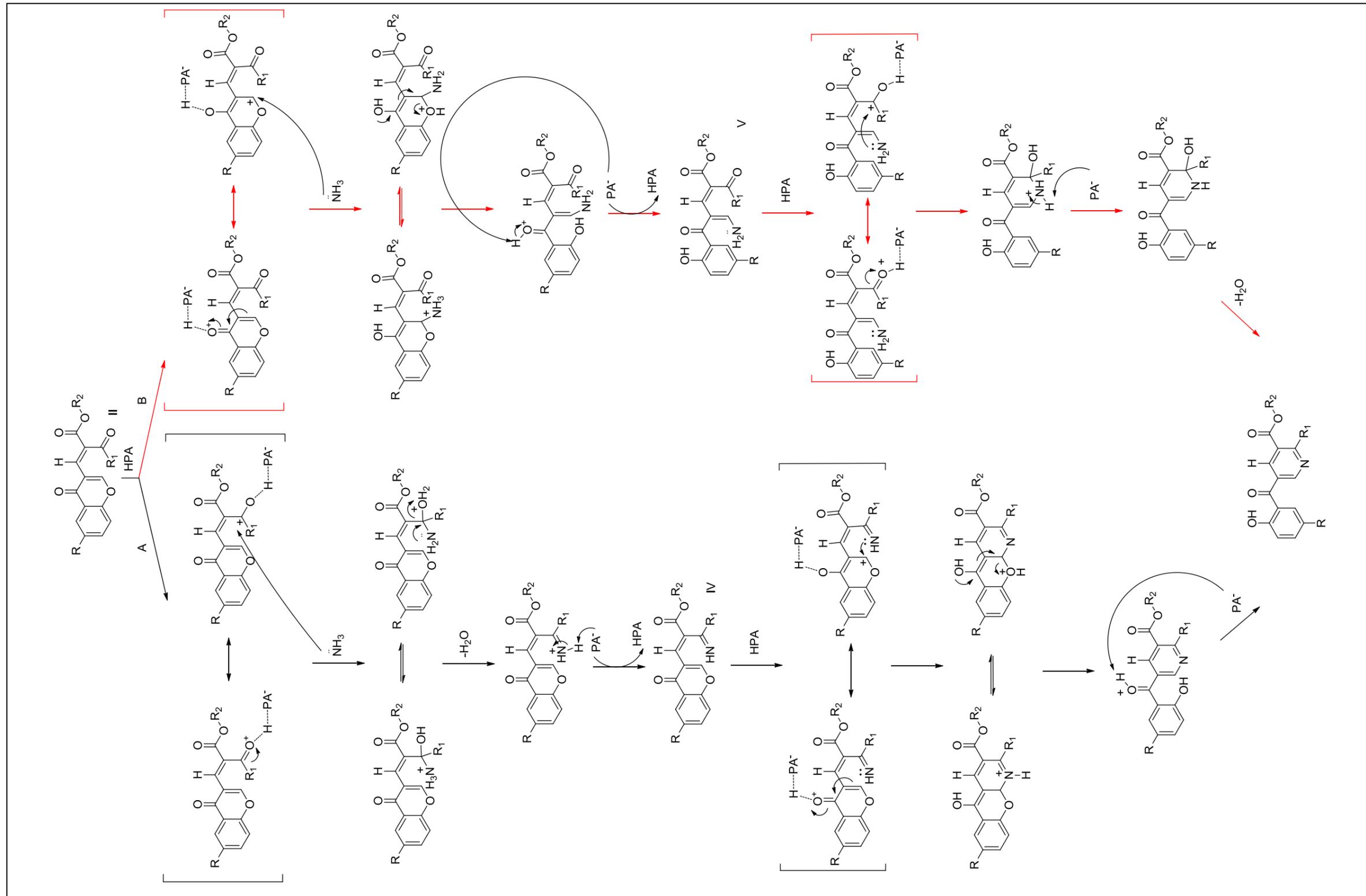
✓ **Figura 63.** Posible mecanismo de reacción: condensación de Michael entre intermediarios de reacción (Pág. 236).



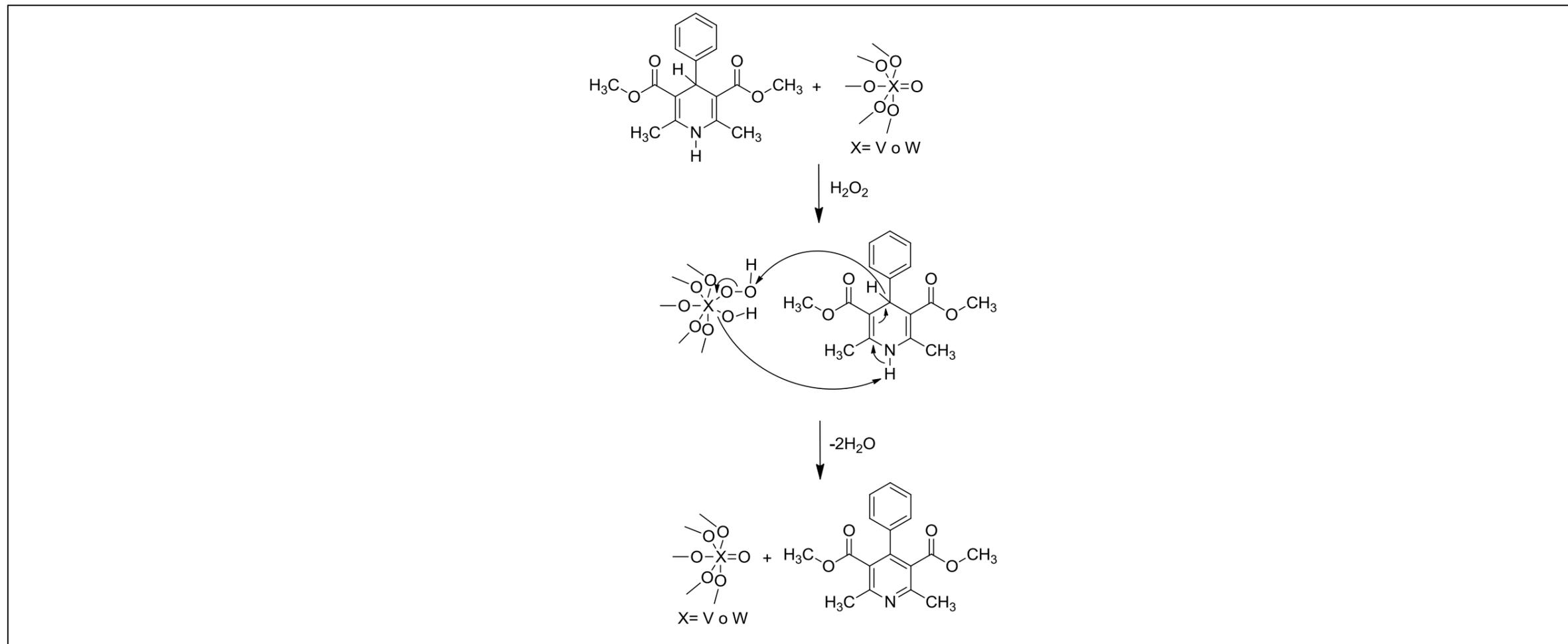
✓ **Figura 74.** Posible mecanismo de reacción: Parte I (Pág. 253).



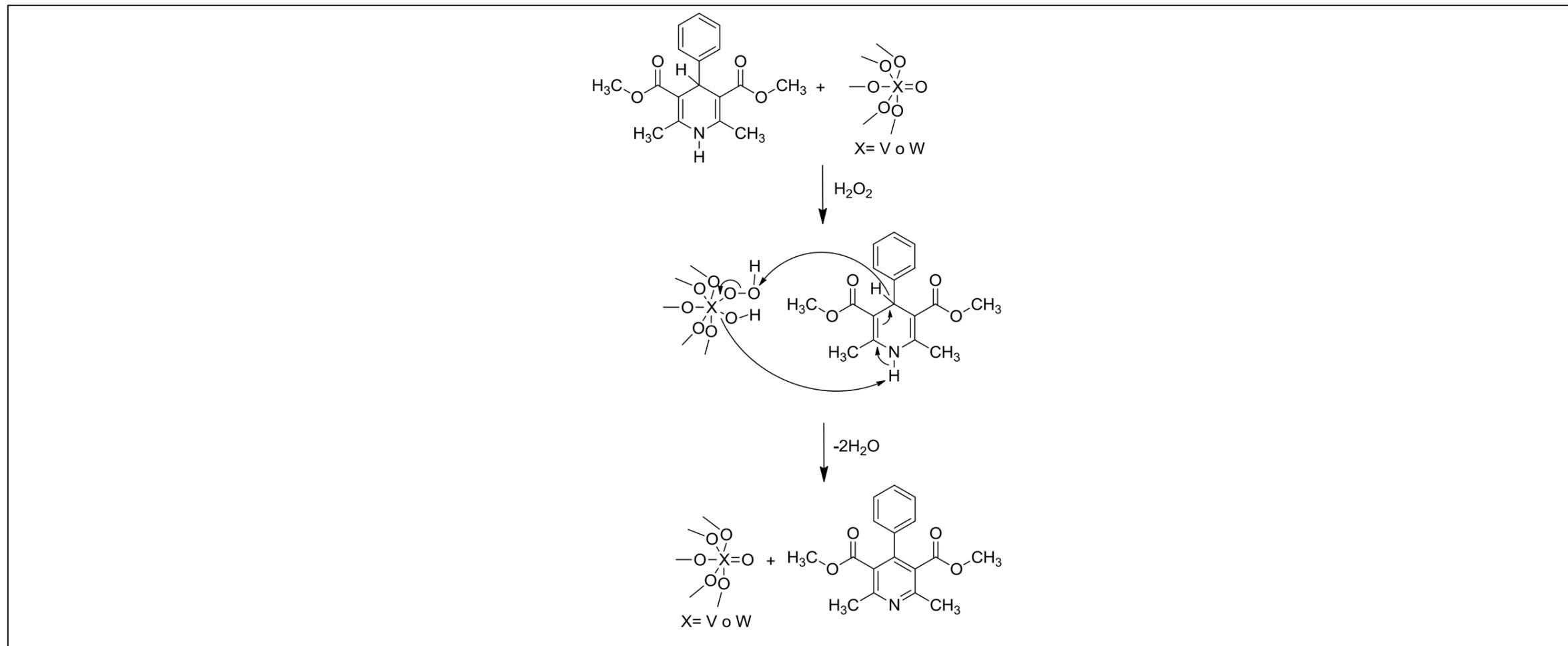
✓ **Figura 75.** Posible mecanismo de reacción: Parte II (Pág. 254).



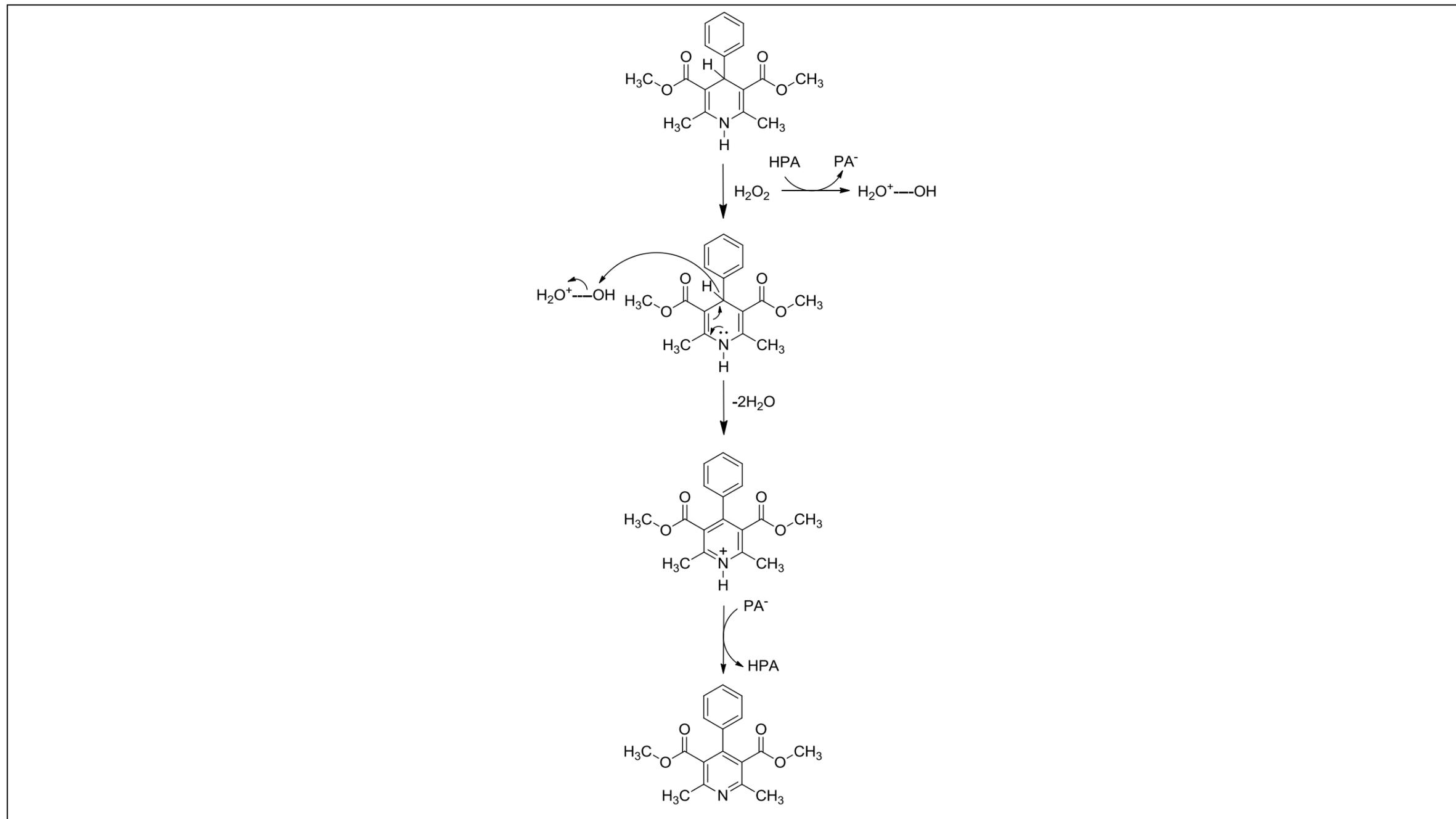
✓ **Figura 85.** Posible mecanismo de reacción (Pág. 265).



✓ **Figura 99.** Posible mecanismo de reacción (Pág. 277).



✓ **Figura 100.** Posible mecanismo de reacción (Pág. 278).



✓ **Figura 108.** Posible mecanismo de reacción (Pág. 288).

