

CAPÍTULO 7

Alternativas contemporáneas de síntesis orgánicas alineadas con la Química Verde

Gabriela Ávila Ortiz

Departamento de Química.
Centro de Investigación y de Estudios
Avanzados, Instituto Politécnico Nacional.

Eusebio Juaristi

El Colegio Nacional.

<https://doi.org/10.56604/qflaQVERJ2025-07a>

Introducción

Hoy en día, una de las tareas urgentes de los investigadores en el área de la química consiste en el desarrollo de procesos que sean más amigables con el medio ambiente. No es de extrañar entonces que una de las líneas de estudio sea la búsqueda de nuevas estrategias más limpias para la activación de reacciones químicas.

Tradicionalmente, dicha activación conlleva un gasto energético considerable: por lo general se debe calentar una mezcla de sustratos disueltos en un gran volumen de disolvente durante periodos prolongados de tiempo. Ello implica no sólo el consumo eléctrico sino también la generación de una gran cantidad de desechos, cuando se tiene en cuenta que no siempre es posible recuperar y reciclar dicho disolvente. Además, a lo anterior se debe sumar el tiempo y recursos asociados con el aislamiento y purificación del producto deseado.

La Química Verde y sus 12 principios

En la década de los 1990's, Anastas y Warner acuñaron el concepto de "Química Verde" para designar a la línea de investigación dedicada a la creación de nuevos procesos y desarrollo de tecnologías alternativas que permitan minimizar la formación de residuos, así como de productos tóxicos. De esta manera, se logra que la síntesis de compuestos de interés proceda de una manera limpia y cumpliendo con 12 principios básicos (*Figura 1*).¹

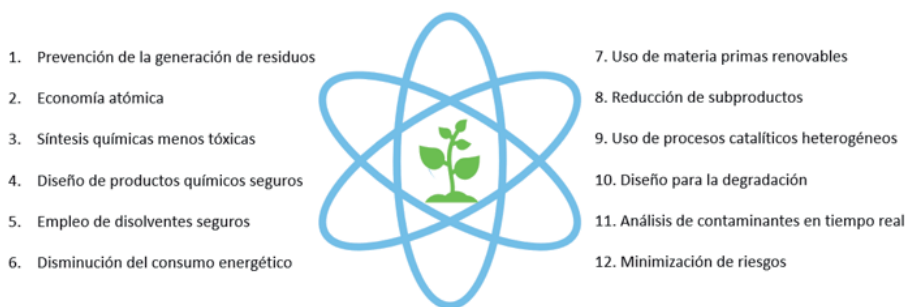


Figura 1. Los 12 principios de la "Química Verde".

1. Anastas, P.T.; Warner, J.C. "Green Chemistry: Theory and Practice"; Oxford University Press: Oxford, UK, 1998.

De esta manera, en años recientes se ha promovido el uso de medios de reacción alternativos como son los llamados “disolventes verdes”, así como el empleo de fluidos supercríticos y líquidos iónicos, entre otros, como una estrategia para acceder a procesos químicos menos tóxicos para el medio ambiente. Sin embargo, dichas estrategias presentan desventajas ya que algunas de ellas requieren un mayor gasto energético, no son biodegradables e incluso, pudieran ser tóxicos.

Dejando atrás el uso de disolventes

En el año 2005, Sheldon postuló que el mejor medio de reacción es el que no requiere de disolvente²; lo cual resulta lógico si comprendemos que esta medida ayuda a minimizar de manera significativa la generación de residuos.³ En este contexto, una reacción libre de disolvente es aquella en la que los reactivos puros reaccionan entre sí en la ausencia de disolvente.⁴

Existen ventajas en llevar a cabo reacciones en ausencia de disolvente como son:⁵

- No existe un medio de reacción que deba ser recuperado y purificado antes de ser reciclado.
- Los procesos pueden ser muy limpios de manera que los productos obtenidos normalmente se purifican con técnicas simples y un uso mínimo de recursos.
- Es posible llevar a cabo reacciones secuenciales con altos rendimientos y sin requerir del aislamiento de los productos intermedios.
- En general, las reacciones en ausencia de disolvente son más rápidas que aquellas que emplean un medio de reacción.
- Las reacciones no requieren equipo sofisticado y su consumo energético es menor.
- Es posible evitar la protección y desprotección de grupos funcionales en los sustratos.
- El escalamiento de la reacción no resulta tan costoso y laborioso.

2. Sheldon, R.A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267.

3. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.

4. Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.; Moreira, D.N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.

5. Cave, G. W. V.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *Chem. Commun.* **2001**, *21*, 2159.

Tomando en cuenta lo anterior, se puede decir que el solo hecho de llevar a cabo reacciones en ausencia de disolvente contribuye al desarrollo de metodologías más amigables con el medio ambiente, por lo que no es de extrañar que en años recientes se ha registrado un aumento extraordinario en el número de publicaciones sobre el tema.⁶

A lo largo de este capítulo se presentan algunas estrategias exitosas para llevar a cabo la activación química de reacciones en ausencia de disolvente, así como algunos ejemplos ilustrativos.

Es importante hacer notar que cuando alguno de los reactivos involucrados en un proceso químico es un líquido a temperatura ambiente, este mismo reactivo facilita la formación de una mezcla homogénea en la cual ocurre la reacción. Este proceso puede considerarse como libre de disolvente aun cuando se utilice un exceso de dicho reactivo.

La mecanoquímica como una alternativa para la activación de reacciones químicas

La mecanoquímica consiste en el uso de energía mecánica para llevar a cabo un proceso químico y su uso se remonta a la edad de piedra. De hecho, los químicos y químicas estamos familiarizados con el empleo de un mortero con pistilo, mismo que fue utilizado por Teofrasto de Ereso en el siglo IV a. C., para llevar a cabo la primera reacción mecanoquímica de la que se tiene conocimiento. Dicha reacción consistió en la molienda del mineral cinabrio (HgS) que reaccionó en un mortero de cobre produciendo gotas de mercurio (Hg).⁷

En la actualidad existe una gran variedad de equipos de molienda que pueden ser usados a escala de laboratorio e incluso a escala industrial. Entre los molinos mayormente empleados se encuentran los de bolas de alta velocidad (o high speed ball mill, HSBM por sus siglas en inglés), los molinos planetarios y los tornillos de extrusión (**Figura 2**).⁸

6. a) Hernández, J.G.; Juaristi, E. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5396. b) Hernández, J.G.; Avila-Ortiz, C.G.; Juaristi, E. "Useful Chemical Activation Alternatives in Solvent-Free Organic Reactions", en: Molander, G.A.; P. Knochel, P. (eds.), "Comprehensive Organic Synthesis", 2nd edition, Vol. 9, Oxford: Elsevier; 2014. Pp. 287-314. c) Gawande, M.B.; Bonifácio, V.D.B.; Luque, R.; Branco, P.S.; Varma, R.S. *ChemSusChem* **2014**, 7, 24. d) Sarkar, A.; Santra, S.; Kundu, S.K.; Hajra, A.; Zyryanov, G.V.; Chupakhin, O.N.; Charushin, V.N.; Majee, A. *Green Chem.* **2016**, 18, 4475. e) Zangade, S.; Patil, P. A. *Curr. Org. Chem.* **2019**, 23, 2295. f) Avila-Ortiz, C.G.; Juaristi, E. *Molecules* **2020**, 3579. g) Avila-Ortiz, C.G.; Vega-Peñaloza, A.; Juaristi, E. "Organocatalytic Reactions Under Nontraditional Conditions", en: Albrecht, L.; Albrecht, A.; Dell'Amico, L. "Asymmetric Organocatalysis. New Strategies, Catalysts and Opportunities". Wiley-VCH, 2023. Pp. 433-454.
7. Takacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649.
8. Pérez-Venegas, M.; Juaristi, E. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, 8, 8881.

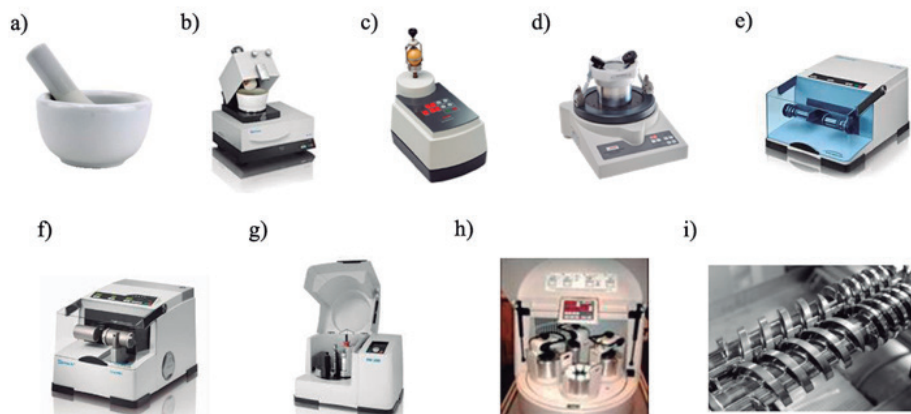


Figura 2. Equipos de molienda más comunes. a) Mortero y pistilo. b) Mini mortero automático (Retsch). c) Mini molino vibratorio vertical (Fritsch). d) Micro molino vibratorio (Fritsch). e) Molino vibratorio de bolas (Retsch). f) Molino vibratorio de bolas con control de temperatura (Retsch, Cryomill). g) Molino planetario de bolas (Retsch). h) Molino con multi-muestreador (Automaxion). i) Tornillo gemelo de uso en procesos mecanoquímicos en flujo continuo. Reproducido con permiso de la American Chemical Society.¹⁴

La energía generada por la fricción y el golpeteo de las esferas en el reactor genera micrositios de alta temperatura en la mezcla de reacción, lo cual es suficiente para promover la ruptura y generación de nuevos enlaces dando como resultado los productos de interés.⁹

Los equipos más utilizados son los molinos planetarios y los vibratorios, aunque cada vez se presta más atención a los tornillos de extrusión para procesos en flujo continuo. Estos instrumentos están disponibles en el mercado, y sus ventajas y limitaciones han sido debatidas por varios expertos.¹⁰

En los molinos vibratorios, los recipientes del reactor oscilan hacia delante y hacia atrás a la frecuencia elegida (molienda de bolas a alta velocidad, HSBM). Por otro lado, en un molino planetario el reactor gira alrededor de un eje central, mientras que gira simultáneamente alrededor de su propio eje en la dirección opuesta (molienda de bolas). Los materiales más utilizados para los reactores y las bolas suelen ser acero inoxidable y minerales como ágata, circonio, carburo de tungsteno o politetrafluoroetileno (teflón). También se

9. James, S.L.; Adams, C.J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K.D.M.; Hyett, G.; Jones, W.; et al. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413.

10. a) Hasa, D.; Jones, W. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2017**, *117*, 147. b) Crawford, D. E.; Casaban, J. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 5747. c) Stolle, A.; Schmidt, R.; Jacob, K. *Faraday Discuss.* **2014**, *170*, 267. d) Burmeister, C. F.; Kwade, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7660. e) Halasz, I.; Kimber, S.A.J.; Beldon, P.J.; Belenguer, A.M.; Adams, F.; Honkimaäki, V.; Nightingale, R.C.; Dinnebier, R.E.; Friščić, T. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 1718.

llegan a utilizar reactores de material transparente, como el poli(metil)metacrilato, para permitir el seguimiento de la reacción *in situ*.¹¹

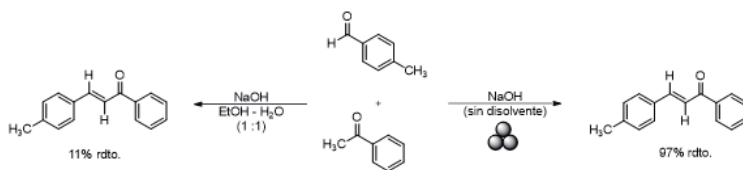
La activación química mediante la mecanoquímica permite la eliminación del disolvente como medio de reacción o por lo menos, reducirlo en buena medida. En este contexto, existen reacciones que requieren una mínima cantidad de líquido como asistente de molienda (LAG – *liquid assisted grinding*).¹²

Los procesos mecanoquímicos cumplen con varios de los principios de la química verde como son el de la economía atómica y la disminución de la formación de subproductos y desechos. También son reacciones altamente eficientes ya que no requieren de tiempos prolongados de calentamiento. Además, los productos deseados se obtienen muchas veces con buen rendimiento y alta pureza.

Síntesis Mecanoquímica de compuestos orgánicos

A continuación, se presentan algunos ejemplos destacados del uso de la activación mecanoquímica en la síntesis de compuestos orgánicos.

Uno de los primeros trabajos que permite constatar el beneficio de conducir las reacciones químicas en ausencia de disolvente es el trabajo de Toda y colaboradores quienes reportaron la reacción aldólica entre un aldehído aromático y la acetofenona en presencia de hidróxido de sodio (NaOH). Cuando esta reacción se lleva a cabo del modo convencional, en una mezcla de etanol:agua (1:1), el producto de condensación se obtiene con sólo un 11% de rendimiento. En contraste, cuando este mismo proceso se realiza bajo condiciones de molienda y en ausencia de disolvente, la chalcona esperada se obtiene con un rendimiento del 97% (**Esquema 1**).¹³



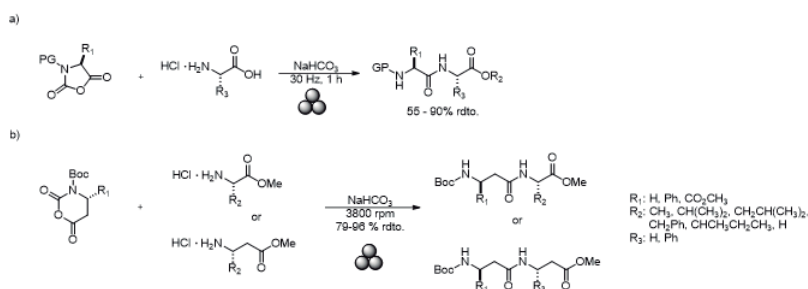
Esquema 1. Efecto del disolvente sobre el rendimiento de la reacción aldólica.

11. Juaristi, E.; Avila-Ortiz, C.G. *Synthesis* **2023**, 55, 2439.

12. Tan, D.; Friščić, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 18.

13. Toda, F.; Tanaka, K.; Hamai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3207.

Por otro lado, la síntesis de péptidos representa un reto cuando se trata de reducir la cantidad de disolvente en las reacciones de acoplamiento de los residuos de aminoácido. En años recientes, la mecanoquímica ha mostrado ser una estrategia eficiente permitiendo la optimización de estos procesos químicos. En 2009, el grupo de Lamaty reportó la apertura de anhídridos de *N*-carboxi- α -aminoácidos con ésteres de α -aminoácidos en buen rendimiento (**Esquema 2a**).¹⁴ Posteriormente, Juaristi y colaboradores inspirados en este trabajo y motivados por su interés en la síntesis y aplicación de β -aminoácidos y *b*-péptidos¹⁵ reportaron la síntesis de α , β - y β , β -dipéptidos en el año 2010 (**Esquema 2b**).¹⁶



Esquema 2. Efecto del disolvente sobre el rendimiento de la reacción aldólica.

En esa misma línea, en el año 2017 Landeros y Juaristi reportaron la síntesis de una familia de dipéptidos derivados de α - y β -aminoácidos empleando como agentes acoplantes al HOBt y la EDC y como agente activante a la Mg-Al hidrotalcita. Esta metodología ofrece grandes ventajas debido a que simplifica el aislamiento de los productos de interés, permite la recuperación y reciclaje del activador de hidrotalcita y acorta el tiempo de reacción (**Tabla 1**).¹⁷ La síntesis de péptidos de mayor tamaño representa siempre un reto debido a que se requieren reacciones de acoplamiento y desprotección sucesivas, que a medida que el péptido crece se vuelven menos eficientes (sin mencionar el peligro de racemización durante el acoplamiento).¹⁸

14. a) Declerck, V.; Nun, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9318. b) Métro, T.-X.; Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F. en "Ball Milling Towards Green Synthesis: Applications, Projects, Challenges"; Ranu, B.; Stolle, A., eds.; RSC: Cambridge, 2015, 114–150. c) Maurin, O.; Verdié, P.; Subra, G.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Métro, T.-X. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2087.
15. a) "Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids"; Juaristi, E., ed.; Wiley-VCH: New York, 1997. b) "Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids", 2nd ed; Juaristi, E.; Soloshonok, V., eds.; Wiley: New York, 2005.
16. Hernández, J. G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7107.
17. Landeros, J. M.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 687.
18. a) Yang, Y. en "Side Reactions in Peptide Synthesis"; Elsevier: Amsterdam, 2016, 257–292. b) Hernández, J.G.; Ardila-Fierro, K.J.; Crawford, D.; James, S.L.; Bolm, C. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2620. c) Popovic, S.; Bieraugel, H.; Detz, R.J.; Kluwer, A.M.; Koole, J.A.A.; Streefkerk, D.E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J.H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16934

En este sentido, el grupo de Lamaty decidió estudiar el empleo de la mecanoquímica para evitar la epimerización en los procesos de acoplamiento.¹⁹

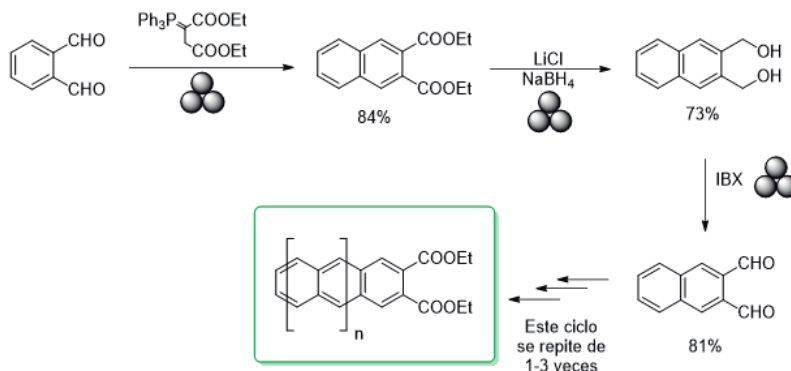
Como resultado, se observó que dicho proceso logró completarse en menos tiempo, lo que quizás resulta lógico debido a la alta concentración de los reactantes en el molino.

Tabla 1. Alcance de la reacción de acoplamiento de aminoácidos catalizada por Mg-Al Hidrotalcita.³⁰

Ensayo	Aminoácido A	Aminoácido B	Dipéptido obtenido	Rendimiento (%)
1	Boc-Leu	Ala	Boc-Leu-Ala	89
2	Boc-β-ala	Phe	Boc-β-Ala-Phe	89
3	Boc-β-ala	Val	Boc-β-Ala-Val	85
4	Boc-β-ala	Ala	Boc-β-Ala-Ala	79
5	Boc-β-ala	Leu	Boc-β-Ala-Leu	89
6	Boc-β-ala	Ile	Boc-β-Ala-Ile	82
7	Boc-β-ala	Gly	Boc-β-Ala-Gly	78
8	Boc-β-ala	His	Boc-β-Ala-His	70
9	Boc-β-ala	β-Ala	Boc-β-Ala-β-Ala	73
10	Cbz-Phe	Phe	Cbz-Phe-Phe	83
11	Cbz-Phe	Ala	Cbz-Phe-Ala	85
12	Fmoc-Val	Phe	Fmoc-Val-Phe	83
13	Fmoc-Val	Ala	Fmoc-Val-Ala	88

Por otro lado, Mack y colaboradores reportaron el uso de la mecanoquímica en la síntesis de compuestos poliaromáticos (**Esquema 3**).²⁰ Dichos compuestos resultan de interés por su aplicación en nanotecnología. Su síntesis representa un reto no solo desde el punto de vista sintético, sino también ecológico debido a que los compuestos poliaromáticos son insolubles en la mayoría de los disolventes. Dado que las reacciones mecanoquímicas se conducen bajo condiciones libres de disolvente, resultan una estrategia conveniente para llevar a cabo estos procesos de una forma amigable con el medio ambiente.

19. a) Yeboue, Y.; Jean, M.; Subra, G.; Martinez, J.; Lamaty, F.; Métro, T.-X. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 631. b) Yeboue, Y.; Rguioueg, N.; Subra, G.; Martinez, J.; Lamaty, F.; Métro, T.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202100839.
20. Wang, C.; Hill, M.; Theard, B.; Mack, J. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 27888.

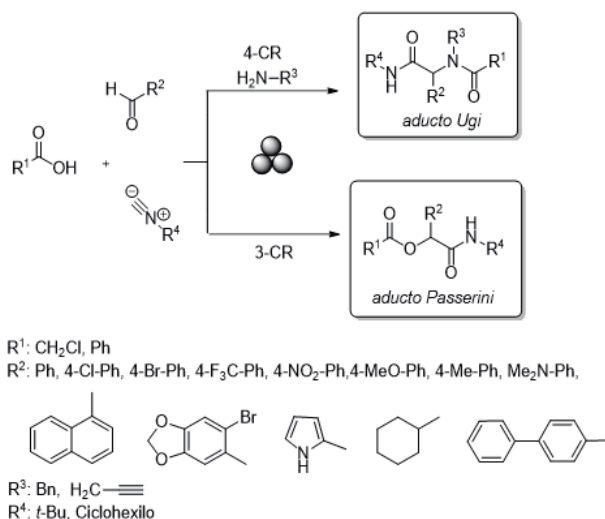


Esquema 3. Síntesis mecanoquímica de compuestos poliaromáticos en condiciones libres de disolvente.

Entre los procesos sintéticos más complejos se encuentran las reacciones multicomponente; es decir, aquellas donde tres o más reactivos se combinan en un solo paso para formar un producto nuevo. Considerando la selectividad que presentan, estas reacciones llevan a la síntesis orgánica a un nivel de “estado-del-arte”, ya que durante dichos procesos se forman varios enlaces C-C o C-X (X = heteroátomo) de manera simultánea. Por otra parte, las reacciones multicomponente están acompañadas por una notable economía atómica y evitan varios procesos de aislamiento y purificación. Cuando se llevan a cabo en ausencia de disolvente, las reacciones multicomponentes logran ser consideradas procesos “verdes” por excelencia.²¹

En el año 2016, Polindara-García y Juaristi publicaron una metodología para llevar a cabo las reacciones multicomponente de Ugi y Passerini en ausencia de disolvente empleando la mecanoquímica como fuente de activación química (**Esquema 4**).²² Para la reacción de Ugi, la energía proporcionada por el molino HSBM fue suficiente para generar los productos correspondientes en menor tiempo y con mayor rendimiento en comparación con los procesos realizados en solución. Las mejoras en la reacción de Passerini fueron similares lográndose la obtención de diversos aductos con buen rendimiento sin la necesidad del calentamiento a reflujo convencional.

21. a) Vavsari, V. F.; Shakeri, P.; Balalaie, S. *Curr. Org. Chem.* **2020**, *24*, 162. b) Xu, X.; Wei, H.; Feng, H. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 464. c) Lambruschini, C.; Moni, L.; Banfi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3766. d) Paul, B.; Maji, M.; Chakrabarti, K.; Kundu, S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2193. e) Insuasty, D.; Castillo, J.; Becerra, D.; Rojas, H.; Abonia R. *Molecules* **2020**, *25*, 505. f) Rocha, R.O.; Rodrigues, M.O.; Neto, B.A.D. *ACS Omega* **2020**, *5*, 972. g) Leonardi, M.; Villacampa, M.; Menéndez, J.C. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2042.
22. Polindara-García, L.A.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1095.



Esquema 4. Reacciones multicomponentes de Ugi y Passerini bajo condiciones de molienda de bolas de alta velocidad en ausencia de disolvente.

Una limitante de la mecanoquímica cuando se utilizan molinos de bolas es el escalamiento. Si bien, los molinos planetarios permiten llevar a cabo reacciones en escala de hasta varios cientos de gramos, cuando se requiere un proceso a escala industrial, este tipo de molienda resulta insuficiente. Afortunadamente, se han diseñado dispositivos en flujo continuo como son los tornillos de extrusión (TSE - *Twin Screw Extruder*), que resultan bastante eficientes a escalas mayores.²³ Los equipos de extrusión se emplean desde hace décadas en diferentes industrias como las de alimentos y polímeros. Cuando se aplican a la síntesis de compuestos orgánicos ofrecen una reducción de los tiempos de reacción, dan lugar a procesos más limpios y eliminan la necesidad del disolvente facilitando el aislamiento y purificación del producto deseado.

Un ejemplo destacado del uso del sistema de extrusión es la reacción de Ugi llevada a cabo por El-Remaly y colaboradores. Los rendimientos más altos se observaron cuando se utilizó agua como disolvente (66%); sin embargo, el uso del sistema sin disolvente produjo un rendimiento comparable (63%). La posibilidad de controlar la velocidad de giro del tornillo permite regular el tiempo de permanencia y aumentar el rendimiento. Se probó el alcance de esta metodología con diferentes sustratos que condujeron a 9 aductos de

23. Bolt, R.R.A.; Leitch, J.A.; Jones, A.C.; Nicholson, W.I.; Browne, D.L. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 4243.

Ugi distintos, que fueron obtenidos con buen rendimiento en un tiempo de 20 minutos (**Figura 3**). La purificación se realizó por cristalización vertiendo el crudo de la reacción en agua helada.²⁴

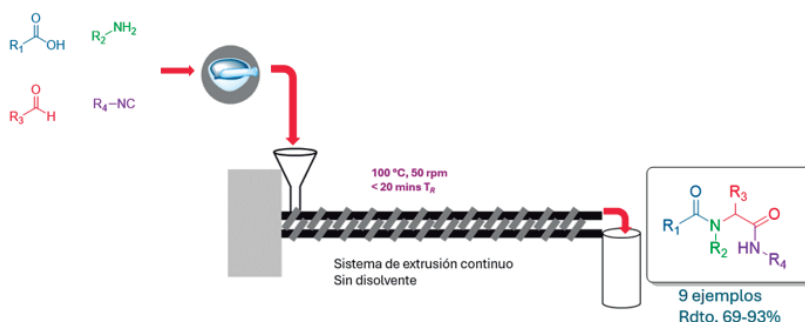


Figura 3. Reacción de Ugi en tornillo de extrusión.

R1: Ph, PhCH₂, PhCH₂CH₂, CH₃. R2: Ph, 4-MeO-Ph, n-Pentilo.
R3: Ph, CH₂CH(CH₃)₂, Me, Et. R4: t-Bu, 4-MeO-Ph-CH₂, Ciclohexilo.

Otro ejemplo del uso de los tornillos de extrusión proviene del trabajo de James y colaboradores quienes reportan la síntesis de diimidas de perileno, que son compuestos de interés comercial.²⁵ Estos colorantes se obtuvieron con rendimiento cuantitativo y con una eficiencia de 1.5 kg por día, que es dos órdenes de magnitud mayor que la alcanzada en los métodos basados en el uso de disolventes (**Figura 4**).

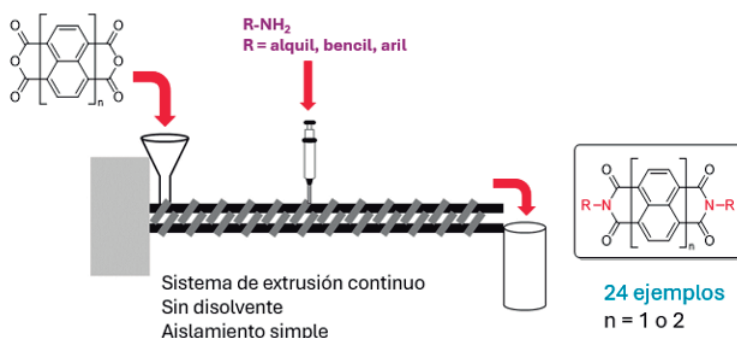


Figura 4. Síntesis en continuo y en ausencia de disolventes de colorantes de diimidas de perileno mediante tornillo de extrusión (TSE).

24. Ali El-Remaily, M.A.E.A.A.; Soliman, A.M.M.; Elhady, O.M. *ACS Omega* **2020**, *5*, 6194.

25. Cao, Q.; Crawford, D.E.; Shi, C.; James, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4478.

Sinergia entre Organocatálisis y Mecanoquímica

Si bien la mecanoquímica resulta ya una herramienta útil en química verde, al combinarse con la organocatálisis se convierte en una estrategia extraordinaria para llevar a cabo reacciones asimétricas con alta eficiencia y selectividad.

En el año 2000, la publicación de List, Lerner y Barbas,²⁶ por un lado, y de MacMillan y colaboradores²⁷ por otro, dio lugar al desarrollo de una nueva área de investigación en química orgánica: la organocatálisis asimétrica. Estos dos trabajos demostraron que moléculas orgánicas pequeñas pueden catalizar reacciones con eficiencia y estereoselectividad tan alta como la proporcionada por las enzimas. Además, estos investigadores mostraron las ventajas económicas y medioambientales de esta estrategia, al tiempo que describieron los mecanismos generales que permiten su aplicación en una gran variedad de síntesis asimétricas.²⁸

Hoy en día, la organocatálisis asimétrica sigue siendo un área de investigación en pleno crecimiento, como lo demuestra el gran número de publicaciones que han aparecido desde el año 2000. Algunos ejemplos recientes se destacan en las referencias ²⁹. Efectivamente, la organocatálisis asimétrica fue reconocida con el Premio Nobel de Química 2021.³⁰

De las reacciones organocatalíticas, la más estudiada es sin duda la reacción aldólica, ya que constituye una de las estrategias más útiles para la formación de enlaces C-C. Uno de los primeros trabajos que combinan la organocatálisis con la mecanoquímica es el publicado en el año 2006 por Bolm y colaboradores, quienes llevaron a cabo reacciones aldólicas asimétricas empleando organocatalizadores quirales en un molino de bolas con

26. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

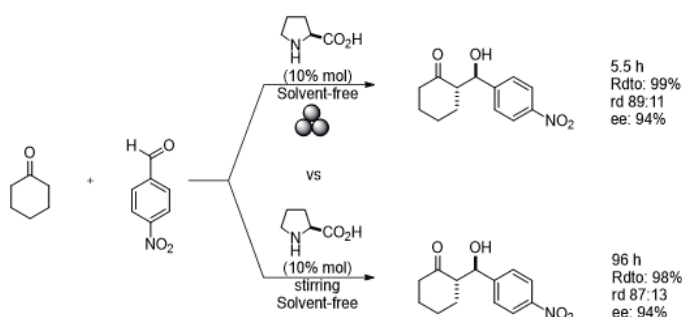
27. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

28. a) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. b) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904. c) Juaristi, E. *Tetrahedron* **2021**, *88*, 132143.

29. a) Albrecht L., Albrecht A., Dell'Amico L., eds., "Asymmetric Organocatalysis. New Strategies, Catalysts, and Opportunities", Vol. 2, Wiley-VCH (2023). b) Lu, H.; Lv, J.; Zhou, C.; Kato, T.; Liu, Y.; Maruoka, K. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 206. c) Martins, R. S.; Pereira, M. P.; de Castro, P. P.; Bombonato, F. I. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130855. d) Bolm, J.; Reyes-Rodríguez, G. J.; Tobiesen, H. N.; Lamhauge, J. N.; Iversen, M. V.; Barlose, C. L.; Hammer, N.; Rusbjerg, M.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17856. e) Kim, H.; Gerosa, G.; Aronow, J.; Kasaplar, P.; Ouyang, J.; Lingnau, J. B.; Guerry, P.; Farès, C.; List, B. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1. f) Hammer, N.; Erickson, J. D.; Lauridsen, V. H.; Jakobsen, J. B.; Hansen, B. K.; Jacobsen, K. M.; Poulsen, T. B.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13216. g) Zhao, L.; Li, S.; Wang, L.; Yu, S.; Raabe, G.; Enders, D. *Synthesis* **2018**, *50*, 2523. h) Jafari, E.; Chauhan, P.; Kumar, M.; Chen, X. -Y.; Li, S.; von Essen, C.; Rissanen, K.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2462. i) Palazzo, T. A.; Mose, R.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10033. j) Obregón-Zúñiga, A.; Milán, M.; Juaristi, E. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1108. k) Jalani, H.; Karagöz, A.; Tsogoeva, S. *Synthesis* **2017**, 49, 29.

30. Juaristi, E. "The 2021 Nobel Prize in Chemistry: Relevance of Asymmetric Organocatalysis and Green Chemistry", Technology, Science and Culture - A Global Vision, Volume IV, G. S. Solís Santos y L. R. Hernández, eds., Capítulo 1, pp. 1-14, IntechOpen-UDLAP, México (2023).

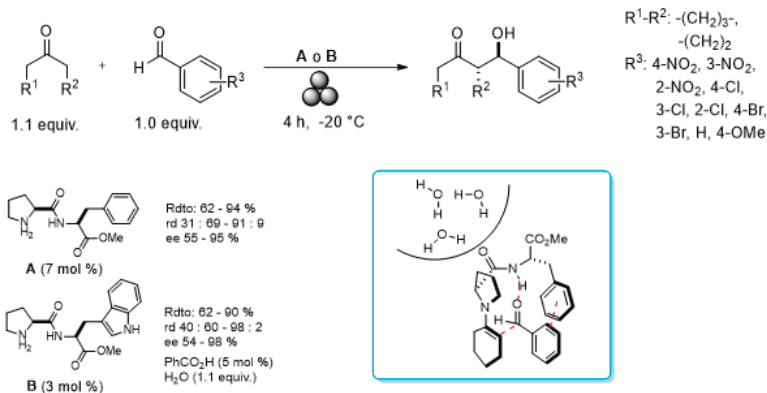
excelentes resultados.³¹ Estos experimentos demostraron las ventajas del uso de la mecanoquímica en reacciones organocatalíticas, ya que no solo se eliminaba el disolvente, sino que los resultados mostraron que los tiempos de reacción son más cortos en comparación con los tiempos de reacción requeridos en solución (**Esquema 5**).



Esquema 5. Reacción aldólica asimétrica catalizada por (S)-prolina. Comparación entre la metodología convencional en disolvente y con el uso de mecanoquímica en un molino de bolas de alta velocidad (HSBM). rd, relación diastereomérica; ee, exceso enantiomérico.

Poco tiempo después, Hernández y Juaristi evaluaron el uso de dipéptidos derivados de la (S)-prolina como organocatalizadores. En particular, la eficacia de los organocatalizadores dipéptidos (S,S)-Pro-Phe y (S,S)-Pro-Trp (**Esquema 6**) permitió obtener el producto aldol correspondiente en rendimientos del 62-94%, con alta diastereoselectividad (hasta 91:9) y enantioselectividad (hasta 95% ee).³² Aparentemente, la presencia de moléculas de agua como aditivo induce la formación de micelas quirales como consecuencia de un efecto hidrófobo, dando lugar a un estado de transición más rígido que se estabiliza aún más mediante el apilamiento π - π entre el fragmento de indol del triptófano y el aldehído conduciendo a estereoselectividades más altas.³³

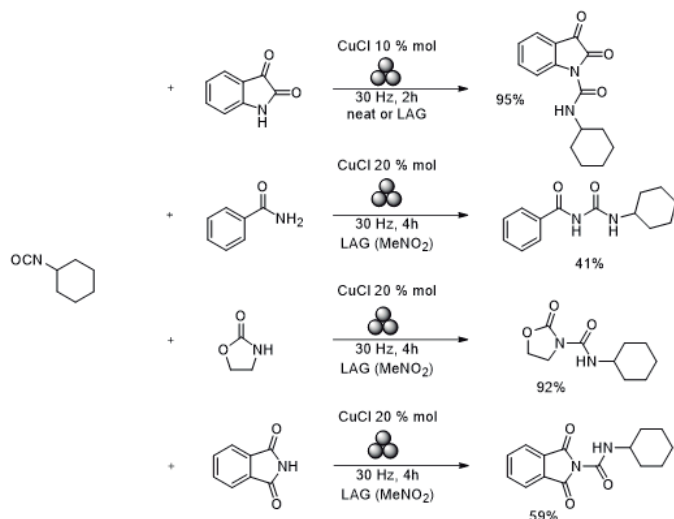
31. a) Rodríguez, B.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6924. b) Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Bolm, C. *Chem. Eur.* **2007**, *13*, 4710
32. Hernández, J. G.; Juaristi, E. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 1464.
33. Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6953



Esquema 6. Reacción aldólica asimétrica organocatalizada por los dipéptidos (*S,S*)-*Pro-Phe* y (*S,S*)-*Pro-Trp* bajo condiciones de molienda (HSBM) en presencia de ácido benzoico y agua como aditivos.

Recientemente, Friščić y colaboradores reportaron el uso de la mecanoquímica para llevar a cabo la reacción de acoplamiento de isatinas, benzamidas, imidas y ftalimidas a isocianatos.³⁴ Esta reacción da lugar a una variedad de derivados de amidas que son útiles en la síntesis de péptidos, polímeros y fármacos. En general, cuando este tipo de reacciones se llevan a cabo en condiciones convencionales (en solución), requieren de largos tiempos de reacción, altas temperaturas y el uso de catalizadores de metales de transición que son costosos y tóxicos. En este trabajo se probó la actividad catalítica de diferentes sales de cobre y cobre metálico, resultando que el CuCl ofrece los mejores rendimientos de reacción. Estas reacciones de acoplamiento se llevaron a cabo en un molino de bolas a temperatura ambiente y en ausencia de disolvente (**Esquema 7**).³⁴ El uso de pequeñas cantidades de disolvente resulta ser crucial para que la reacción tenga lugar, ya que la mezcla de los materiales de partida y CuCl por sí sola no da ningún producto. El uso de nitrometano como líquido asistente de molienda (LAG, *liquid assisted grinding*) permitió la obtención de los productos esperados con buenos rendimientos.

34. Dayaker, G.; Tan, D.; Biggins, N.; Shelam, A.; Do, J.-L.; Katsenis, A. D.; Friščić, T. *ChemSusChem* 2020, 13, 2966.

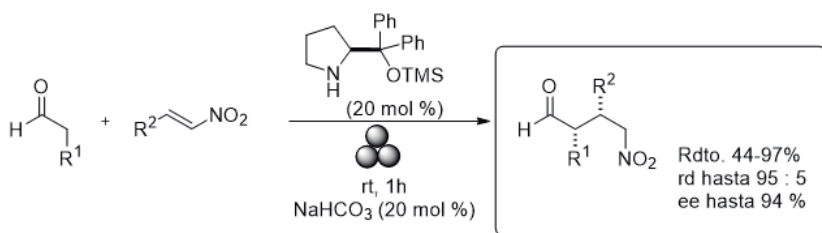


Esquema 7. Reacción de acoplamiento catalítico N-C vía mecanoquímica.

Otra de las reacciones más empleadas por su eficiencia para llevar a cabo la formación de enlaces C-C es la reacción de Michael. El primer ejemplo de esta reacción llevada a cabo en condiciones de molienda (HSBM) y sin disolventes fue publicado por Wang y su grupo en el año 2004, empleando la base inorgánica K_2CO_3 como catalizador. La reacción procedió en menos de una hora, obteniéndose los aductos racémicos con buenos rendimientos.³⁵ Posteriormente, el primer estudio sobre este tema que exploró la actividad catalítica de derivados quirales de pirrolidina fue realizado por Toma y Šebesta, quienes examinaron la reacción de Michael asimétrica entre aldehídos y β -nitroestireno en condiciones de molienda (HSBM) en ausencia de disolvente.³⁶ En particular, el α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter condujo a una familia de aductos de Michael en rendimientos que van de moderados a buenos 44-97%, con relaciones diastereoméricas de hasta 95:5 y ee de hasta el 94% (**Esquema 8**).

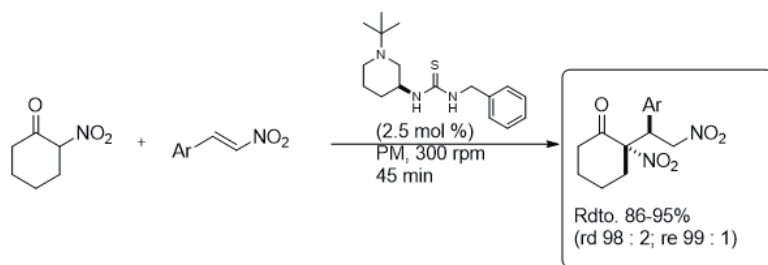
35. Zhang, Z.; Dong, Y.-W.; Wang, G.-W.; Komatsu, K. *Synlett* **2004**, 61.

36. Veverková, E.; Poláčková, V.; Liptáková, L.; Kázmerová, E.; Mečiarová, M.; Toma, Š.; Šebesta, R. *ChemCatChem* **2012**, 4, 1013.



Esquema 8. Reacción de Michael asimétrica organocatalizada por α,α -difenílprolinol trimetilsilil éter bajo condiciones de molienda (HSBM).
R1: Me, *i*Pr, Bn, OBn. R2: Ph, *i*Bu, COOEt.

Posteriormente, Xu y colaboradores reportaron el uso de derivados quirales de la escuaramida como catalizadores donadores de puente de hidrógeno para la adición de Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroolefinas en condiciones libres de disolvente utilizando un molino planetario de bolas.³⁷ Adicionalmente, Bolm y colaboradores dieron a conocer una versión asimétrica organocatalítica de la adición de Michael en condiciones de molienda planetaria, empleando como organocatalizadores diferentes tioureas sustituidas.³⁸ En particular, la 2-nitrociclohexanona y varios derivados de nitroalqueno condujeron a una familia de aductos de Michael en rendimientos de hasta un 95% con una relación diastereomérica de 98:2 y enantiomérica de hasta 99:1 con tiempos de reacción de solo 30 min (**Esquema 9**).



Esquema 9. Adición de Michael asimétrica, organocatalítica y mecanoquímica.

37. Wang, Y.-F.; Chen, R.-X.; Wang, K.; Zhang, B.-B.; Li, Z.-B.; Xu, D.-Q. *Green Chem.* **2012**, *14*, 893.

38. Jörres, M.; Mersmann, S.; Raabe, G.; Bolm, C. *Green Chem.* **2013**, *15*, 612.

Catálisis enzimática + Mecanoquímica = Mecanoenzimología

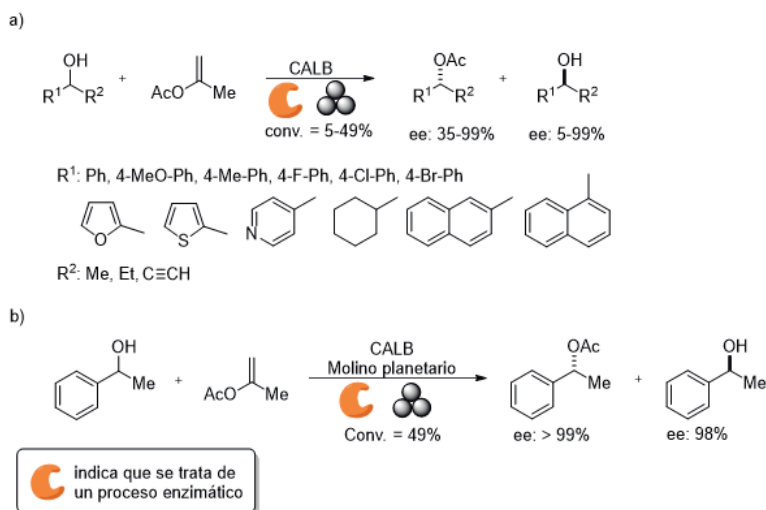
La mecanoenzimología se refiere al uso de la activación mecanoquímica para conducir reacciones biocatalíticas. Las enzimas son catalizadores que presentan ventajas como efectividad a temperatura ambiente, alta selectividad y capacidad de promover una amplia variedad de reacciones químicas.³⁹ Los procesos en los que intervienen enzimas se consideran ecológicos y sostenibles porque cumplen varios de los 12 principios de la Química Verde entre los que destacan: 1) al proceder mediante procesos catalíticos reducen el consumo de energía, 2) minimizan la generación de residuos y 3) las enzimas son biodegradables.

En la industria química, sobre todo la farmacéutica, es muy común el uso de microorganismos para llevar a cabo transformaciones químicas. Muchos fármacos son obtenidos de manera eficiente mediante procesos de fermentación. Por otro lado, debido a su gran eficacia y versatilidad, las enzimas se han utilizado en escala de gramos para la preparación de una amplia variedad de compuestos orgánicos; sin embargo, es de esperar que en algún momento puedan incorporarse en procesos de mayor tamaño. Algunos procesos sintéticos que pueden asignarse a las enzimas implican reacciones hidrolíticas, transformaciones enantioselectivas, reacciones de condensación e incluso reacciones multicomponentes.⁴⁰ Estos procesos pueden llevarse a cabo a escalas de varios gramos en reactores simples o de flujo continuo en la preparación de kilos del producto deseado.⁴¹

Aunque parezca sorprendente, las enzimas presentan una gran resistencia en medios no convencionales como los líquidos iónicos,⁴² los disolventes eutécticos⁴³ y los aparatos de molienda de bolas de alta velocidad.⁴⁴ A continuación, presentaremos algunos ejemplos del uso combinado de enzimas y mecanoquímica en síntesis orgánica.

39. a) Otten, L. G.; Hollmann, F.; Arends, I. W. C. E. *Trends Biotechnol.* **2010**, *28*, 46. b) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3117. c) Wegman, M. A.; Janssen, M. H. A.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 559. d) Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *Nature* **2001**, *409*, 232. e) Jones, J. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3351. f) Sheldon, R. A.; Brady, D. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2859.
40. a) Hönig, M.; Sondermann, P.; Turner, N. J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8942. b) Sugai, T.; Higashibayashi, S.; Hanaya, K. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3469. c) Dwivedee, B. P.; Soni, S.; Sharma, M.; Bhaumik, J.; Laha, J. K.; Banerjee, U. C. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 2441. d) Lima, R. N.; dos Anjos, C. S.; Orozco, E. V. M.; Porto, A. L. M. *Mol. Catal.* **2019**, *466*, 7.
41. Guajardo, N. V.; Domínguez de María, H. P. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 3128.
42. Itoh, T. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10567.
43. Pätzold, M.; Siebenhaller, S.; Kara, S.; Liese, A.; Syltatk, C.; & Holtmann, D. *Trends Biotechnol.* **2019**, *37*, 943.
44. Pérez-Venegas, M.; Juaristi, E. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 2682.

Uno de los primeros reportes relacionados con el uso de enzimas en mecanoquímica fue el revelado por Bolm, Hernández y colaboradores, quienes describieron la resolución mecanoenzimática de alcoholes secundarios racémicos con la lipasa B de *Candida antarctica* (CALB) en un molino de bolas (HSBM) (**Esquema 10a**).⁴⁵ Por ejemplo, los enantiómeros del 1-feniletanol pudieron separarse con una conversión = 47% (del máximo teórico de 50%), con un exceso enantiomérico (ee) superior al 99% para el producto acetilado, así como ee = 90% para el alcohol recuperado. Adicionalmente, el proceso pudo llevarse a cabo a escala de gramos en un molino planetario manteniendo la misma conversión y selectividad (**Esquema 10b**). Otra ventaja de esta metodología es que la enzima pudo recuperarse y reutilizarse hasta por 3 ciclos.



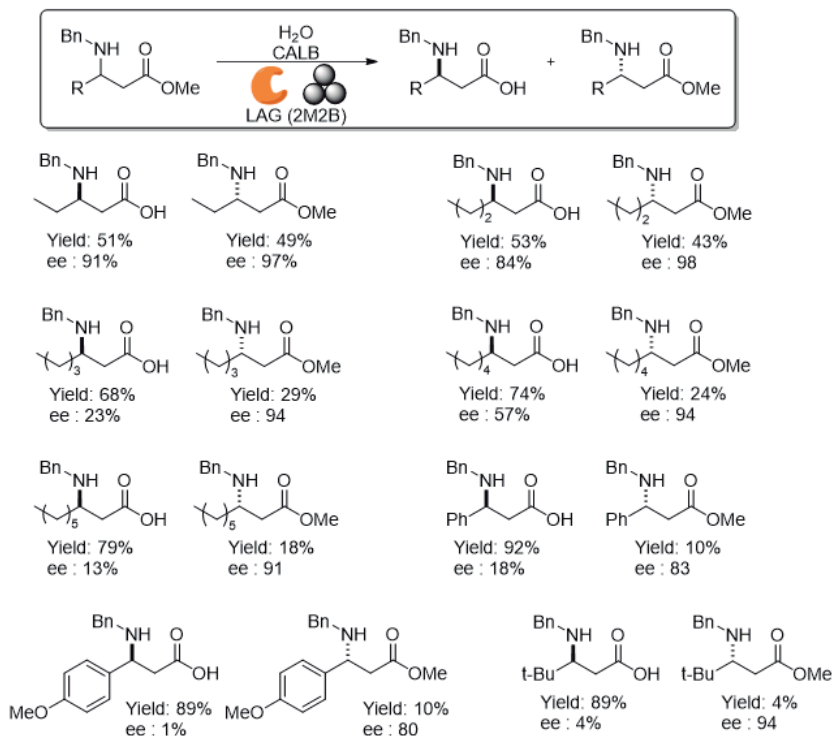
Esquema 10. Resolución mecanoenzimática de alcoholes secundarios con CALB.

Poco tiempo después, el grupo de Juaristi reportó una metodología mecanoenzimática para la resolución de *N*-bencil-β³-aminoésteres utilizando CALB en un molino de bolas (HSBM) empleando como LAG 0.5 equivalentes de agua y 0.2 mL de 2-metil-2-butanol (2M2B).⁴⁶ Este procedimiento logró disminuir los tiempos de reacción conduciendo a los productos de interés con rendimientos comparables a los obtenidos en solución (**Esquema 11**).⁴⁷

45. Hernández, J. G.; Frings, M.; Bolm, C. *ChemCatChem* **2016**, 8, 1769

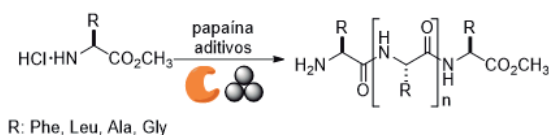
46. a) Pérez-Venegas, M.; Reyes-Rangel, G.; Neri, A.; Escalante, J.; Juaristi, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1728.

47. Rangel, H.; Carrillo-Morales, M.; Galindo, J. M.; Castillo, E.; Obregón-Zúñiga, A.; Juaristi, E.; Escalante, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 325.



Esquema 11. Resolución mecanoenzimática de *of N*-benzil- β^3 -amino ésteres en condiciones libres de disolvente.

Por otra parte, varias lipasas y proteasas han sido utilizadas en la síntesis de péptidos.⁴⁸ Teniendo en cuenta la escasa solubilidad de los oligopéptidos en muchos medios de reacción, Ardila-Fierro y colaboradores desarrollaron un método mecanoenzimático para la formación de polipéptidos catalizado por papaína (**Esquema 12**).⁴⁹

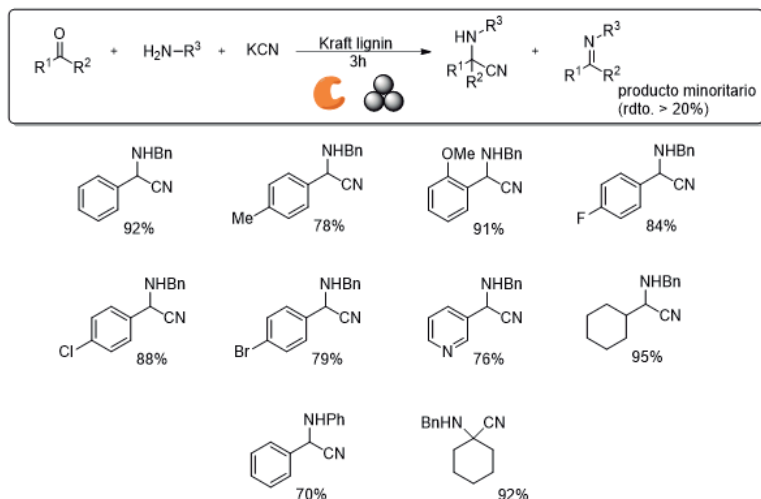


Esquema 12. Síntesis mecanoenzimática de péptidos catalizada por papaína.

48. Shoda, S.-I.; Uyama, H.; Kadokawa, J.-I.; Kimura, S.; Kobayashi, S. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2307.

49. Ardila-Fierro, K. J.; Crawford, D. E.; Körner, A.; James, S. L.; C. Bolm, C.; Hernández, J. G. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1262.

En el año 2017, Bolm y colaboradores reportaron la reacción de Strecker mecanoenzimática entre aldehídos y cetonas con aminas catalizada con lignina para la obtención de β -aminonitrilos.⁵⁰ La reacción procede con rendimientos que van de buenos a excelentes (**Esquema 13**).



Esquema 13. Reacción de Strecker catalizada mecanoquímicamente por Lignina Kraft en condiciones libres de disolvente.

Uso de la mecanoquímica en la síntesis de fármacos

Hasta este punto hemos presentado diversas aplicaciones de la mecanoquímica en la síntesis de compuestos orgánicos como una herramienta en el desarrollo de metodologías más amigables con el medio ambiente. Dichos ejemplos dan testimonio de la versatilidad y alcance de la activación mecanoquímica y más cuando se le combina con otras estrategias como la organocatálisis y la biocatálisis. La mecanoenzimología es un área de investigación en franco crecimiento y con muchas posibilidades. Una de las preguntas que pueden surgir es qué tan atractivo pudiera resultar para la industria química, en particular la farmacéutica. A continuación, presentaremos algunos ejemplos de síntesis de compuestos de interés farmacológico (**Figura 5**) en condiciones de molienda y en ausencia de disolvente.

50. Dabral, S.; Turberg, M.; Wanninger, A.; Bolm, C.; Hernández, J. G. *Molecules* **2017**, *22*, 146.

La síntesis de la Teriflunomida, un agente terapéutico efectivo contra la esclerosis múltiple, reportada por el grupo de Lamaty en el año 2012 se llevó a cabo en solo dos pasos en condiciones de molienda. El aislamiento y purificación del producto consistió en una simple cristalización con un rendimiento del 81%.⁵¹

Por otro lado, el grupo de Colacino reportó la síntesis mecanoquímica de los anticonvulsivos Fenitoína y Etotoína (que se comercializa en su forma racémica) en los años del 2014 al 2019.⁵² Esta metodología consistió en la formación de un derivado de urea a partir del éster del aminoácido difenilglicina con silil isocianato seguido de una ciclación en presencia de CsCO₂.

Por otro lado, entre los años 2014 y 2017 Oliveira y colaboradores desarrollaron un método de síntesis de la Ftivazida, un fármaco efectivo para el tratamiento de la tuberculosis.⁵³ Finalmente, el grupo de Colacino también empleó activación mecanoquímica para la síntesis de otros dos fármacos: la Nitrofurantoína

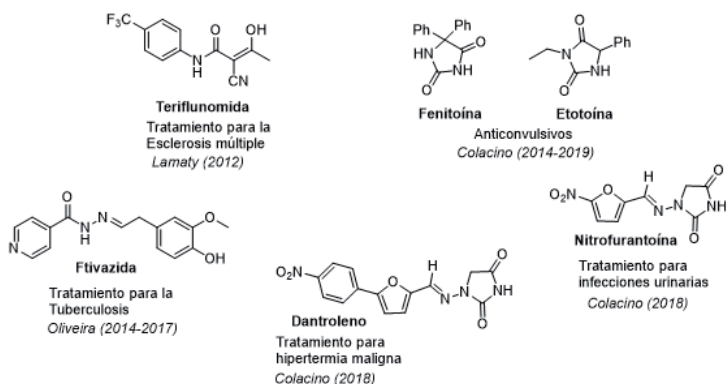


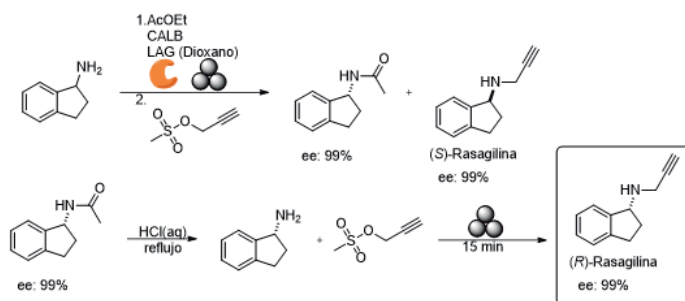
Figura 5. Compuestos con actividad farmacológica sintetizados con mecanoquímica en ausencia de disolvente.

51. a) Metro, T.-X.; Bonnamour, J.; Reidon, T.; Sarpoulet, J.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11781. b) O'Connor, P.; Wolinsky, J. S.; Confavreux, C.; Comi, G.; Kappos, L.; Olsson, T. P.; Benzerdjeb, H.; Truffinet, P.; Wang, L.; Miller, A.; Freedman, M. S. *N. Engl. J. Med.* **2011**, 365, 1293.
52. a) Konnert, L.; Reneaud, B.; de Figueiredo, R. M.; Campagne, J.-M.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10132. b) Konnert, L.; Dimassi, M.; Gonnet, L.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. *RSC Adv.* **2016**, 6, 36978. c) Colacino, E.; Porcheddu, A.; Charnay, C.; Delogu, F. *React. Chem. Eng.* **2019**, 4, 1179. d) Porcheddu, A.; Delogu, F.; De Luca, L.; Colacino, E. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, 7, 12044.
53. a) Oliveira, P. F. M.; Baron, M.; Chamayou, A.; André-Barrès, C.; Guidetti, B.; Baltas, M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 56736. b) Oliveira, P. F. M.; Guidetti, B.; Chamayou, A.; André-Barrès, C.; Madacki, J.; Korduláková, J.; Mori, G.; Orena, B. S.; Chiarelli, L. R.; Pasca, M. R.; Lherbet, C.; Carayon, C.; Massou, S.; Baron, M.; Baltas, M. *Molecules* **2017**, 22, 1457.

(usada en el tratamiento de infecciones urinarias) y el Dantrolene (usado en el tratamiento de la hipertermia maligna).⁵⁴ El uso de la mecanoquímica en estos procesos de síntesis permitió la eliminación del uso de disolventes, acortó los tiempos de reacción y permitió la obtención de los productos de interés con rendimientos que van de buenos a excelentes.

Cabe aquí señalar que es también factible la obtención enantioselectiva de fármacos quirales mediante la mecanoenzimología. Una de las estrategias más empleadas consiste en llevar a cabo resoluciones con ayuda de enzimas como la CALB.

Por ejemplo, Juaristi y colaboradores han reportado la resolución mecanoenzimática de diversos fármacos. Uno de ellos es la (*R*)-Rasagilina (empleada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson).⁵⁵ En este caso, el proceso de resolución requirió dioxano como asistente de molienda (LAG) (**Esquema 14**). Una vez llevada a cabo la reacción de acilación selectiva del enantiómero (*R*), la adición de mesilato de propargilo a la mezcla de reacción produjo la (*S*)-Rasagilina. Por otra parte, la (*R*)-Rasagilina se obtuvo mediante hidrólisis ácida del producto acilado seguida de tratamiento con mesilato de propargilo en molino de bolas (HSBM).



Esquema 14. Resolución mecanoenzimática y síntesis de ambos enantiómeros de la Rasagilina.

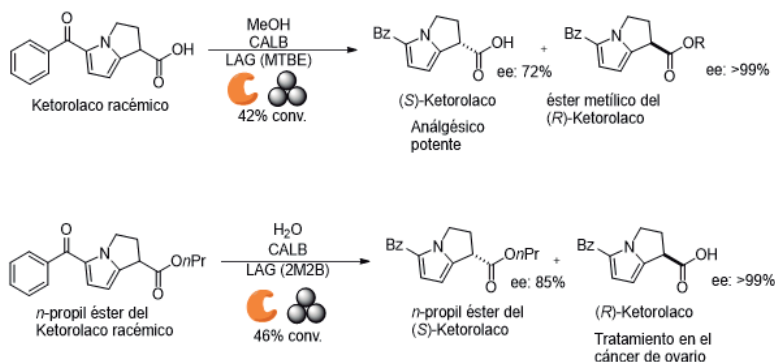
Otro ejemplo ilustrativo de resolución mecanoenzimática fue reportado por Juaristi y colaboradores con la obtención de ambos enantiómeros del Ketorolaco.⁵⁶ Esta estrategia permite el aislamiento de ambos enantiómeros del fármaco con alta pureza enantiomérica, ya sea mediante la esterificación enantioselectiva con metanol del ácido carboxílico racémico, o mediante la hidrólisis

54. Colacino, E.; Porcheddu, A.; Halasz, I.; Charnay, C.; Delogu, F.; Guerra, R.; Fullenwarth, J. *Green Chem.* **2018**, *20*, 2973.

55. Pérez-Venegas, M.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6453.

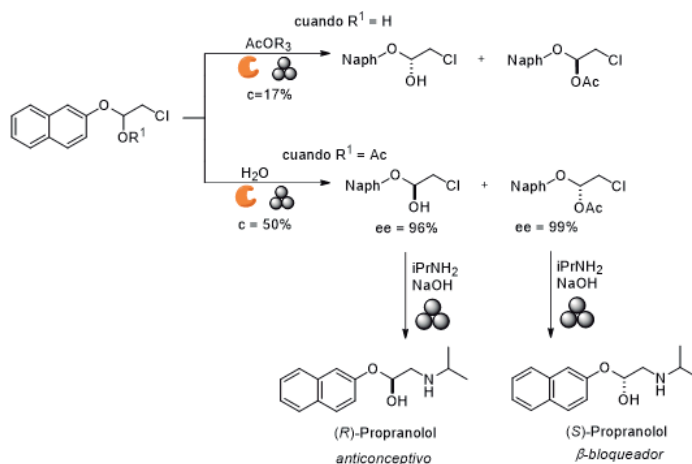
56. Pérez-Venegas, M.; Rodríguez-Treviño, A. M.; Juaristi, E. *ChemCatChem*, **2020**, *12*, 1782.

enantioselectiva de su éster racémico (**Esquema 15**). Ambos enantiómeros del Ketorolaco son valiosos por su actividad farmacológica: el (S)-Ketorolaco es un potente analgésico, mientras que su enantiómero el (R)-Ketorolaco se utiliza en el tratamiento del cáncer de ovario.



Esquema 15. Resolución mecanoenzimática del Ketorolaco.

Otro trabajo interesante consistió en la resolución mecanoenzimática del β-bloqueador Propranolol (**Esquema 16**) empleando CALB.⁵⁷ Esta metodología condujo a la obtención de los dos precursores enantiopuros del fármaco con alto exceso enantiomérico (aprox. 99%) y una conversión total (*c* = 50%). Estos dos precursores permitieron la posterior obtención del Propranolol con alta pureza enantiomérica.



Esquema 16. Resolución mecanoenzimática del Propranolol.

57. Gamboa-Velázquez, G.; Juaristi, E. *ACS Org. & Inorg. Au* **2022**, 2, 343.

Empleo de las microondas en síntesis orgánica

Desde la década de los 1980s, el uso de la irradiación con microondas se ha convertido en una de las estrategias de activación química más empleadas. Al igual que en la cocina, el calentamiento instantáneo y la optimización de los tiempos de reacción son los principales atractivos de esta tecnología.⁵⁸ Entre las ventajas que ofrece el uso de microondas en síntesis orgánica se encuentran mejores rendimientos y mayor pureza de los productos de reacción, ahorro energético, calentamiento uniforme y buena reproducibilidad.^{58, 59} Por lo anterior, no es de extrañar que a la fecha, el uso de microondas se encuentre descrito en un gran número de publicaciones.⁶⁰

Uno de los principales problemas cuando se emplean reactores de microondas es la explosión ocasional de los matraces o contenedores del reactor debido a la presión ejercida por el disolvente de reacción durante la irradiación. Por esta razón es primordial la eliminación del disolvente antes de realizar el proceso, estrategia que además de reducir los tiempos de reacción, mejora los rendimientos.⁵⁹ A continuación se presentan algunos ejemplos ilustrativos del uso de microondas en reacciones químicas en la ausencia de disolventes.

Ejemplos del uso de microondas en la síntesis de compuestos orgánicos en ausencia de disolvente

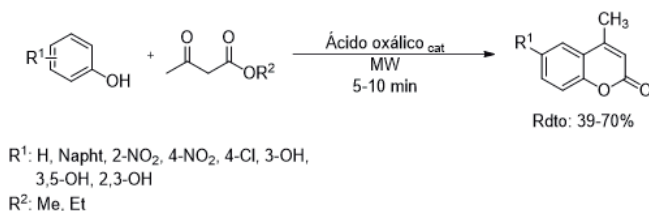
En el año 2017, Monga y colaboradores reportaron la síntesis de una familia de cumarinas utilizando microondas en un proceso sin disolventes.⁶¹ Las cumarinas son compuestos que se encuentran en diversas plantas (por ejemplo, los tréboles) y poseen propiedades terapéuticas. Este procedimiento utiliza ácido oxálico como catalizador (**Esquema 17**).

58. Nain, S.; Singh, R.; Ravichandran, S. *Adv. J. Chem. A* **2019**, *2*, 94.

59. Mandal, B. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 8301.

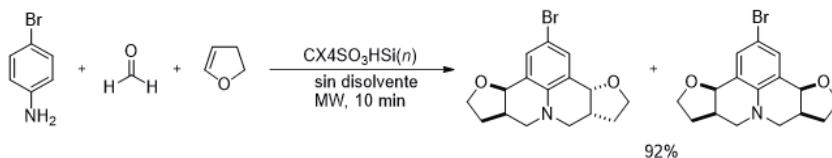
60. a) Henary, M.; Kananda, C.; Rotolo, L.; Savino, B.; Owens, E. A.; Cravotto, G. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 14170. b) Fairoosa, J.; Saranya, S.; Radhika, S.; Anilkumar, G. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 5180. c) Kappe, C. O. *Chem. Rec.* **2018**, *19*, 15. d) Gopi, C.; Krupamai, G.; Dhanaraju, M. D. *Rev. J. Chem.* **2019**, *9*, 255. e) Bandala, Y.; Melgar-Fernández, R.; Guzmán-Mejía, R.; Olivares-Romero, J. L.; Díaz-Sánchez, B. R.; González-Olvera, R.; Juaristi, E. J. *Mex. Chem. Soc.* **2009**, *53*, 147.

61. Monga, P. K.; Sharma, D.; Bhasin, S.; Dubey, A. *Indian J. Chem. Technol.* **2017**, *24*, 447.



Esquema 17. Síntesis de cumarinas empleando irradiación por microondas en ausencia de disolvente.

En 2019, el grupo de Fernandes y colaboradores reportaron una reacción multicomponente que procede con un catalizador soportado para la síntesis de julolidinas (moléculas con actividad antiviral y antidepresiva, así como propiedades de óptica no-lineal) empleando microondas en ausencia de disolvente (**Esquema 18**).⁶² El catalizador fue un Calix[4]areno que actúa de manera sinérgica con las microondas promoviendo la reacción en un proceso libre de metales. Una ventaja de este catalizador es su fácil remoción de la mezcla de reacción, lo que permite la purificación de los productos de interés de una manera fácil.⁶³



Esquema 18. Síntesis de julolidinas asistida por microondas en condiciones libres de disolvente.

Fotoquímica: la luz como fuente de energía en la activación química

El uso de la luz como fuente de energía para la activación química se ha convertido en una línea de investigación muy atractiva en los últimos años, que se ha visto favorecida por la disponibilidad de una gran variedad de fuentes de luz eficientes, económicas, que emiten luz con longitudes de onda precisas y bastante potentes (un ejemplo son los diodos emisores de luz, LED).⁶⁴

62. de Paiva, W. F.; Bastos-Braga, I.; de Assis, J. V.; Bonilla-Castaneda, S. M.; Sathicq, A. G.; Palermo, V.; Romanelli, G. P.; Natalino, R.; da Silva, M. J.; Terra-Martins, F.; de Carvalho, G. S. G.; Amarante, G. W.; Fernandes, S. A. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3740.

63. a) Zhang, Y.-B.; Yang, L.; Luo, D.; Chen, N.-H.; Wu, Z.-N.; Ye, W.-C.; Li, Y.-L.; Wang, G.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5942.
b) Liu, F.; Xu, H.; Zhang, H.; Chen, L.; Liu, J.; Bo, S.; Zhen, Z.; Liu, X.; Qiu, L. *Dyes Pigm.* **2016**, *134*, 358.

64. König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1979.

La combinación de la luz como fuente de activación y un catalizador en un proceso químico se denomina fotocátalisis y ha encontrado aplicación en la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos; en particular mediante reacciones de acoplamiento cruzado, cicloadiciones, reacciones de fluoración, etc. Al comparar las reacciones fotoquímicas con las llevadas a cabo de manera convencional, se observa que las primeras pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción más suaves, por ejemplo, a temperatura ambiente.⁶⁵

La fotocátalisis normalmente utiliza complejos metálicos, que generalmente son tóxicos, o pigmentos orgánicos de difícil acceso.⁶⁶ En consecuencia, desde un enfoque de Química Verde, es deseable que estos procesos sean promovidos también por moléculas orgánicas pequeñas capaces de interactuar con la luz, es decir mediante procesos foto-organocatalíticos.⁶⁷ Si bien la fotocátalisis es un tema de actualidad que genera numerosas publicaciones, existen muy pocos informes sobre el uso de esta técnica en condiciones libres de disolvente.⁶⁸

Fotocátalisis en ausencia de disolvente

Recientemente, el grupo de Lee reportó la reacción fotoquímica en ausencia de disolventes de aldehídos con tioles en la síntesis de tioacetales.⁶⁹ La reacción fue catalizada por Eosina Y y activada por una luz LED azul a temperatura ambiente con buenos rendimientos (**Esquema 19**).

Así mismo, el trabajo reportado por König y colaboradores en el año 2017 consistió en el diseño de un reactor para realizar procesos fotocatalíticos en ausencia de disolventes.⁷⁰ En este contexto, el desarrollo de un reactor fotocatalítico requiere de satisfacer ciertos puntos: (1) garantizar una adecuada penetración de la luz en sistemas heterogéneos que generalmente es baja debido a la dispersión de partículas sólidas y a la propia absorción de la luz por parte de los fotocatalizadores y (2) facilitar la difusión eficiente en sistemas sin disolventes, ya que ciertos reactivos pueden formar pastas muy viscosas que entorpecen la realización de los ciclos fotocatalíticos. Tomando en cuenta lo anterior, los autores construyeron un reactor de película giratoria que resulta adecuado para la conversión de sustratos sólidos.

65. Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 10034.

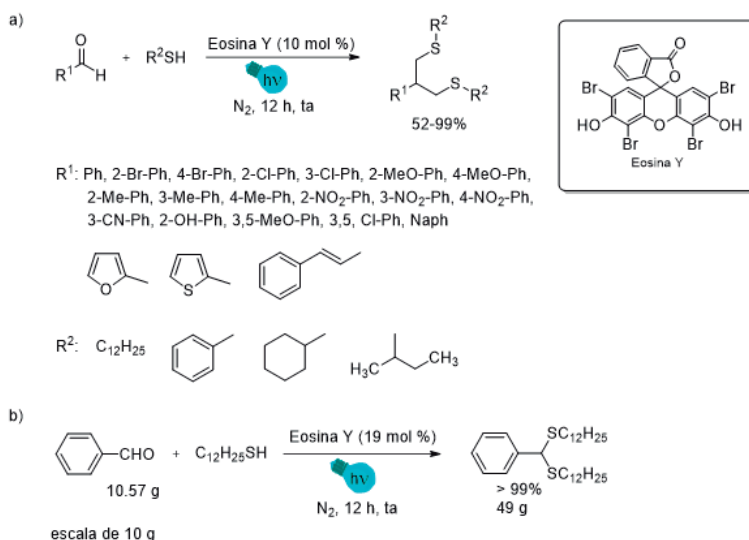
66. Gisbertz, S.; Pieber, B. *ChemPhotoChem* 2020, 4, 1.

67. Sideri, I. K.; Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G. *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16, 4596.

68. a) Verschueren, R. H.; De Borggraeve, W. M. *Molecules* 2019, 24, 2122. b) Michelin, C.; Hoffmann, N. *ACS Catal.* 2018, 8, 12046. c) Chen, J.; Guan, Z.; He, Y.-H. *Asian J. Org. Chem.* 2019, 8, 1775.

69. Du, K.; Wang, S.-C.; Basha, R. S.; Lee, C.-F. *Adv. Synth. Catal.* 2019, 361, 1597.

70. Obst, M.; Shaikh, R. S.; König, B. *React. Chem. Eng.*, 2017, 2, 472.



Esquema 19. Tioacetilación fotocatalítica de aldehídos en ausencia de disolvente.

Dicho reactor consiste en un vial de vidrio engarzado fijado a una varilla de vidrio, que a su vez está unido a un agitador KPG y puede cerrarse con un tapón de hule para conseguir condiciones inertes (**Figura 6**). Se forma así una película de la mezcla de reacción que permite una excitación eficaz del fotocatalizador. El vial de vidrio está rodeado por cuatro lámparas LED instaladas en un marco de aluminio. El reactor se implementó en el acoplamiento de haluros de arilo con derivados de pirrol y fosfitos aplicando rodamina 6G como fotocatalizador y DIPEA como donante de electrones (**Esquema 20**).

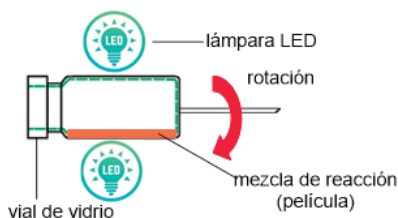
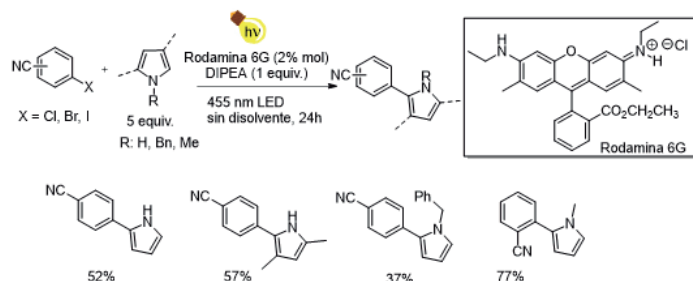
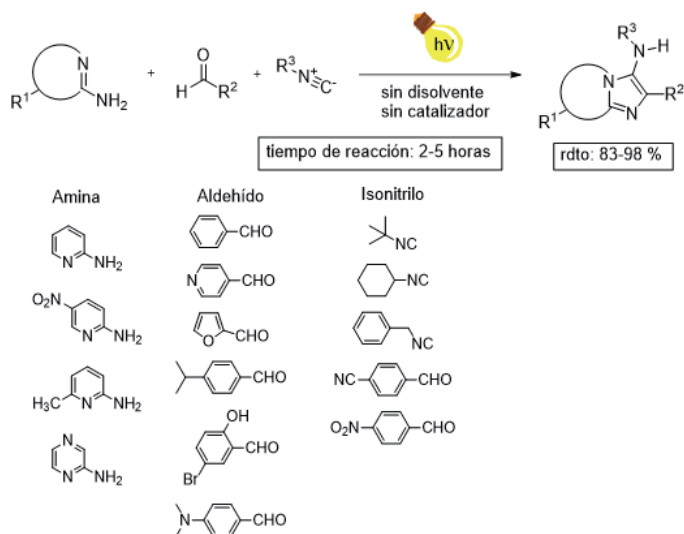


Figura 6. Reactor de película rotatoria para reacciones fotocatalíticas en ausencia de disolvente.



Esquema 20. Acoplamiento fotocatalítico de halogenuros de arilo con derivados de pirrol y forfitas en presencia de Rodamina 6G bajo condiciones libres de disolvente.

En el año 2018, Siddiqui y colaboradores describieron una metodología fotocatalítica para la síntesis de piridinas imidazólicas en condiciones libres de disolvente y sin la necesidad de catalizador, utilizando únicamente luz visible como activador (**Esquema 21**).⁷¹

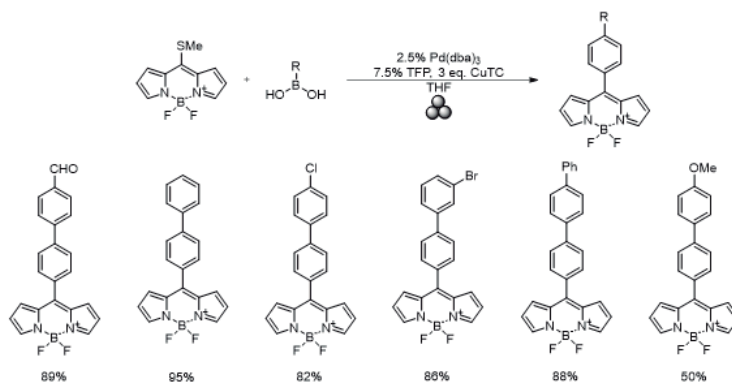


Esquema 21. Síntesis fotocatalítica de piridinas imidazólicas bajo condiciones libres de disolvente.

71. Shivhare, K. N.; Jaiswal, M. K.; Srivastava, A.; Tiwari, S. K.; Siddiqui, I. R. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 16591.

Conclusiones y perspectivas

Los ejemplos presentados en este capítulo son sólo una pequeña fracción de las posibilidades que ofrecen las fuentes alternas de activación en el área de la síntesis de compuestos orgánicos con un enfoque sustentable. En particular, es posible conducir reacciones en ausencia de disolvente mediante activación con microondas o de manera fotocatalítica logrando mejores rendimientos y eliminando la formación de otros productos no deseados. Incluso, es sorprendente que en el molino puedan llevarse a cabo reacciones que normalmente requieren condiciones especiales como atmósfera inerte. Un ejemplo de ello es la síntesis “verde” de BODIPYs *meso*-sustituidos mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl (L-S) activada mecanoquímicamente en un molino de bolas.⁷² Este tipo de compuestos presentan propiedades interesantes como su fluorescencia y absorción intensa, además de una notable estabilidad térmica y fotoquímica. Por estas razones resultan de interés en diversas áreas de la ciencia y la tecnología encontrando aplicaciones como sensores químicos, marcadores, tinturas y en la fabricación de celdas fotovoltaicas.⁷³ El **Esquema 22**, muestra el alcance de esta metodología con la síntesis de diversos BODIPYs.

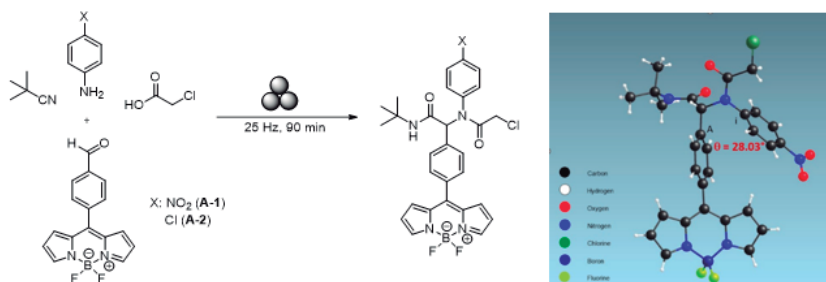


Esquema 22. Síntesis de BODIPYs *meso*-sustituidos en condiciones de HSBM.

72. Perez-Venegas, M.; Villanueva-Hernandez, M. N.; Peña-Cabrera, E.; Juaristi, E. *Organometallics*, **2020**, *39*, 2561.

73. Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.

El derivado de formil Bodipy fue utilizado posteriormente como sustrato en reacciones de tipo Ugi.⁷⁴ Estos compuestos mostraron propiedades interesantes en RMN ya que cuando R₁ corresponde a un sustituyente arilo en el segmento peptóide, la molécula presenta un efecto dinámico muy interesante (**Esquema 23**).⁷⁵



Esquema 23. Reacción multicomponente de Ugi conteniendo el grupo BODIPY bajo condiciones de molienda en ausencia de disolvente.

Un reto para los investigadores del área consiste ahora en ampliar la aplicación de estas estrategias a procesos industriales a gran escala. Así mismo, se requiere de un control más eficiente de los parámetros de reacción y una mejor comprensión de los mecanismos que intervienen en estas transformaciones que proceden en el estado sólido. En este sentido, los proveedores de equipo científico se encuentran trabajando ya en el diseño y desarrollo de sistemas que ofrezcan un mejor control de las condiciones que permitan un monitoreo confiable de estas reacciones.

74. Pérez-Venegas, M.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Lozoya-Pérez, N. E.; Franco, B.; Peña-Cabrera, E.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 253.
75. Arroyo-Córdoba, I. J.; Gamboa-Velázquez, G.; Avila-Ortiz, C. G.; Leyva-Ramírez, M. A.; Cortez-Picasso, M. T.; García-Revilla, M. A.; Ramírez-Ornelas, D. E.; Peña-Cabrera, E.; Juaristi, E. *ChemistryOpen* **2022**, *11*, e202200197.