



**Universidades de Alcalá, Complutense y S. Pablo-CEU
Doctorado en Química Médica**

ESTRATEGIAS EN SÍNTESIS DE FARMACOS

REACCIONES SIN DISOLVENTE (Junio 2011)

M^a Luisa Izquierdo Ceinos

REACCIONES SIN DISOLVENTE

QUIMICA VERDE

Uno de sus principios basicos:

ELIMINACION DE DISOLVENTES TOXICOS O CONTAMINANTES

Varias vías:

1) NO UTILIZAR DISOLVENTE

2) UTILIZAR AGUA COMO DISOLVENTE

3) UTILIZAR FLUIDOS SUPERCRITICOS

4) UTILIZAR LIQUIDOS IONICOS

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SIN DISOLVENTE

Es un concepto antiguo:

K. J. KARSTEN -MINISTERIO DEL INTERIOR DE BERLIN-
H. F. LINK -UNIVERSIDAD DE BERLIN- (h. 1849)

Describen que:

“.... LA TRITURACION DE 2 REACTIVOS PUROS PRODUCE REACCIÓN ENTRE ELLOS, APRECIABLE POR LA PRODUCCION DE GAS, O EL CAMBIO DE COLOR Y SABOR...”

REACCIONES SIN DISOLVENTE

El uso de un disolvente produce una mejor interacción de los reactivos en disolución homogénea:

- Facilita su agitación para un acercamiento rápido y continuo de las moléculas
- Las variaciones de temperatura son más uniformes cuando se requiere calentar o enfriar

Un cambio en el disolvente puede:

- Aumentar o reducir drásticamente el tiempo de reacción (→ afecta a la velocidad de reacción)
- Cambiar el curso de la reacción

Por tanto:

- El disolvente está asociado con la reacción en que se utiliza por interacciones con reactivos, productos, estados de transición u otras especies que intervengan en el proceso.

Las interacciones del disolvente con las especies que participan en una reacción se deben a factores electrostáticos, estéricos y conformacionales (entre otros)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

En principio:

- Cualquier líquido puede actuar como disolvente
- El disolvente se elige en función de las propiedades físicas y químicas de reactivos y productos

Las restricciones en el uso de disolventes son cada vez mayores:

- VOC_s contaminación atmosférica
- DMSO, DMF contaminación acuosa

Actualmente:

- Alcoholes, ésteres y éteres (PEG, PPG)
- Agua
- Fluidos supercríticos (p. ej. scCO₂)
- Medios fluorosos
- Líquidos iónicos

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SIN DISOLVENTE

BENEFICIOS

Alta concentración de reactivos

AUMENTO DE LA VELOCIDAD

Aumento de la cantidad de producto
obtenido en un
volumen de reactor dado

AUMENTO DE LA PRODUCTIVIDAD

INCOVENIENTE

LIMITACIONES DE TRANSFERENCIA DE MASA
(Principalmente cuando los reactivos son sólidos)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SIN DISOLVENTE

MÉTODOS:

- 1) MEZCLA DE REACTIVOS: Sólido-Líquido, Líquido-Líquido, Sólido-Sólido
- 2) ADSORCIÓN DE LOS REACTIVOS EN UN SOPORTE POROSO (generalmente un compuesto inorgánico y que en muchos casos actúa como catalizador)

CUALQUIERA DE ESTOS METODOS SE AYUDA POR:

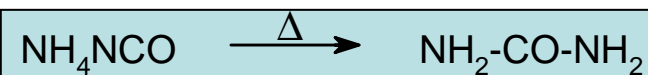
- Agitación
- Trituración
- Sonicación
- Termólisis con Microondas



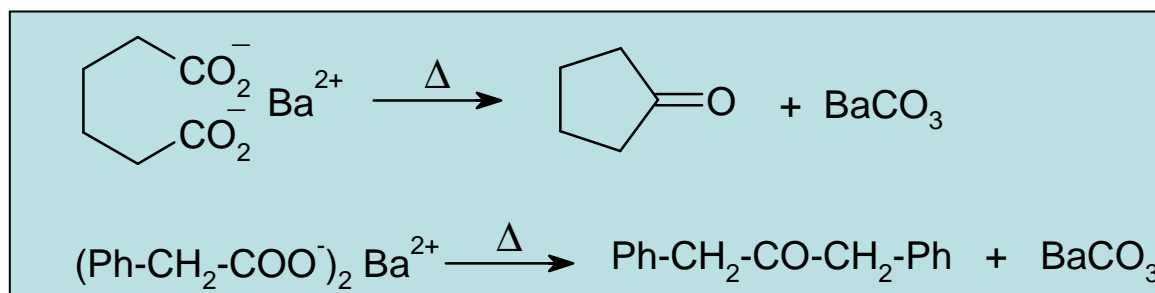
REACCIONES SIN DISOLVENTE

EJEMPLOS CLÁSICOS

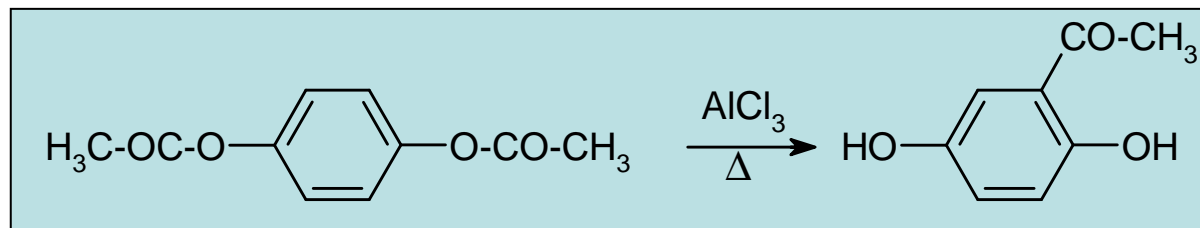
- ▶ Síntesis de la urea, Wöhler (1828)



- ▶ Destilación pirolítica de sales cálcicas o báricas de ácidos carboxílicos para preparar cetonas



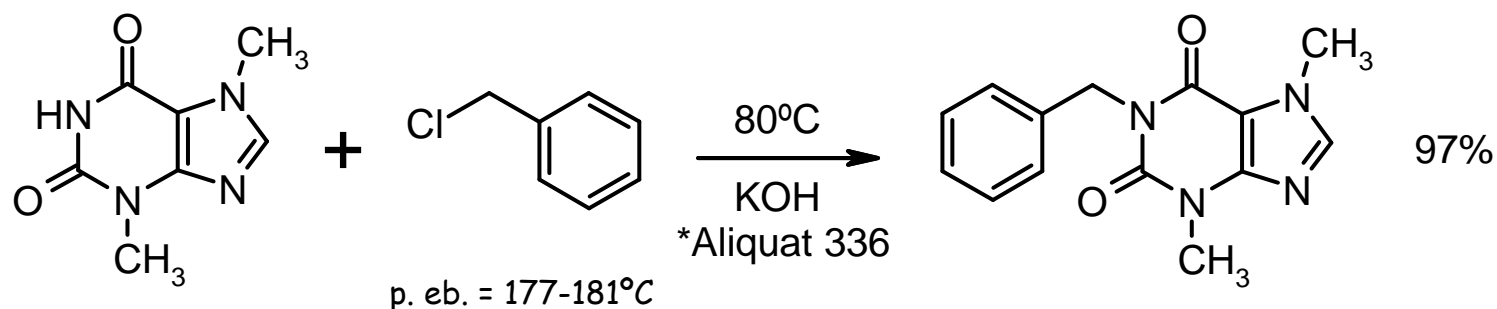
- ▶ Algunas reacciones de Friedel-Crafts o de Fries



REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SOLIDO-LIQUIDO

N-Alquilación de Derivados de Purina y de Pirimidina Utilizando Catalizadores de Transferencia de Fase Sólido/Líquido Sin Disolvente



Antecedentes en Alquilación de especies desprotonadas en el N-H:

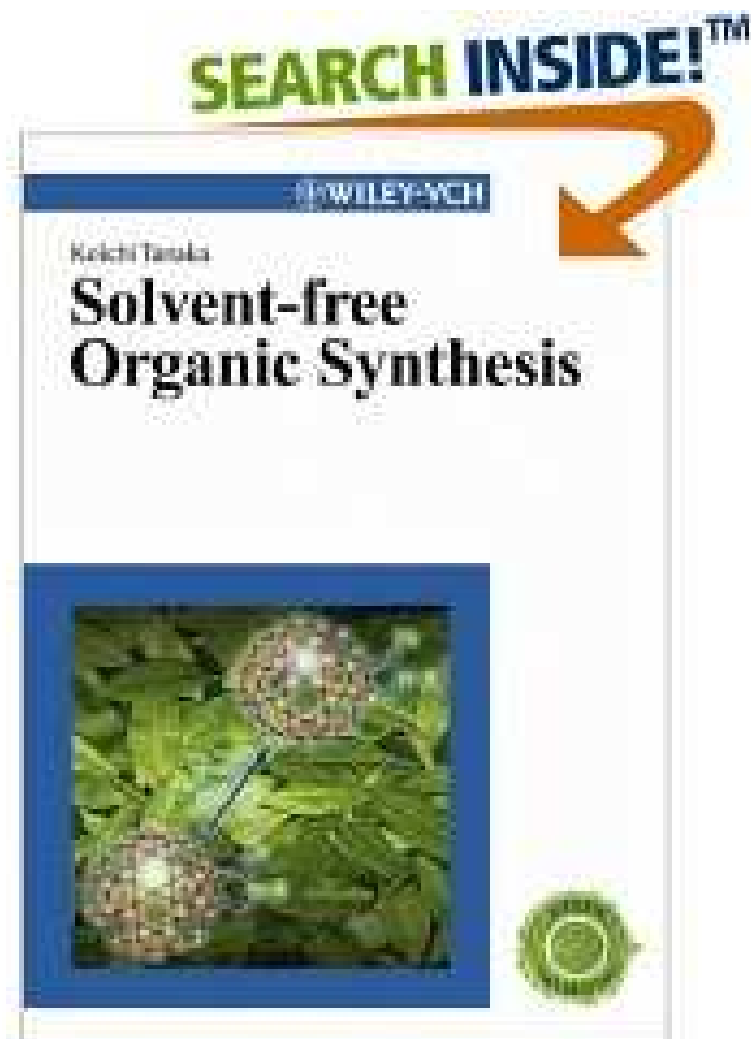
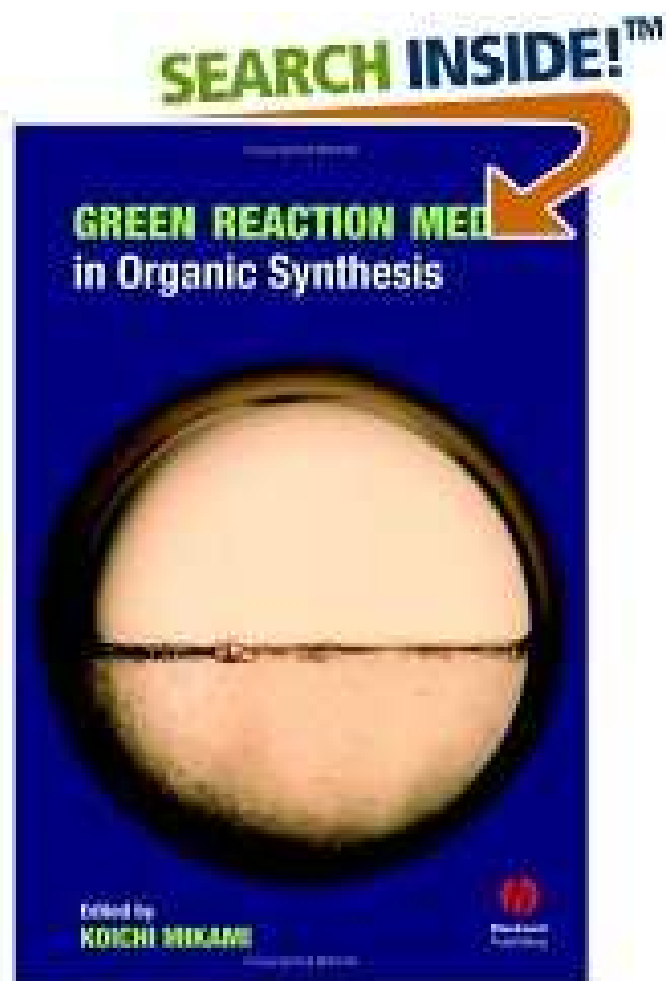
- ◆ Utilizando KF en alúmina o fluoruro de tetrabutilamonio como base
- ◆ Catálisis por transferencia de fase líquido-líquido

*Aliquat 336: $(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}^+\text{CH}_3, \text{Cl}^-$

Ventajas sobre otros métodos de TF:

- Mejores rendimientos
- Tiempos de reacción cortos: 2-3h
- Pequeñas cantidades de catalizador
- Procesado sencillo

REACCIONES SIN DISOLVENTE



REACCIONES SIN DISOLVENTE

Top Curr Chem (2005) 254: 95–183
DOI 10.1007/b100997
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005

Organic Solid-State Reactions with 100% Yield

Gerd Kaupp (✉)

University of Oldenburg, Organic Chemistry I, P.O. Box 2503, 26111 Oldenburg, Germany
kaupp@kaupp.chemie.uni-oldenburg.de

1	Introduction	97
2	Experimental Techniques	100
3	Single Electron and Oxygen Atom Transfer	102
4	Salt Formation	103
5	Complexation	109
6	Geometrical Isomerization	114
7	Hydrogenation	117
8	Addition of Halogens	118
9	Addition of Halogenohydrides	121
10	Addition of Nucleophiles	125
11	Elimination	128
12	Alkylation	129
13	Aliphatic Substitutions	130
13.1	Hydroxyls and Phenoxides	130
13.2	Thiols and Thiolates	134
13.3	Amines and Amide Anions	136
13.4	Enols	139
13.5	Radicals	140
13.6	Ring-Opening Substitution of Acid Derivatives	140
14	Aromatic Substitution	143
15	Diazotization	144
16	Sandmeyer Reaction	146
17	Azo Coupling	147
18	Amine Condensations	152

96

G. Kaupp

18.1	Imine Formation	152
18.2	Secondary Amines	157
18.3	Diamines	157
18.4	Cyclizing Condensation	158
19	Knoevenagel Condensation	161
20	Michael Addition	162
21	Linear Dimerization	162
22	Cycloaddition	164
23	Cyclization	168
24	Rearrangement	170
25	Cascade Reactions	172
26	Reduction	176
27	Oxidation	177
28	Conclusion	179
	References	180

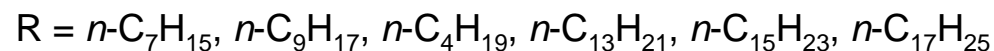
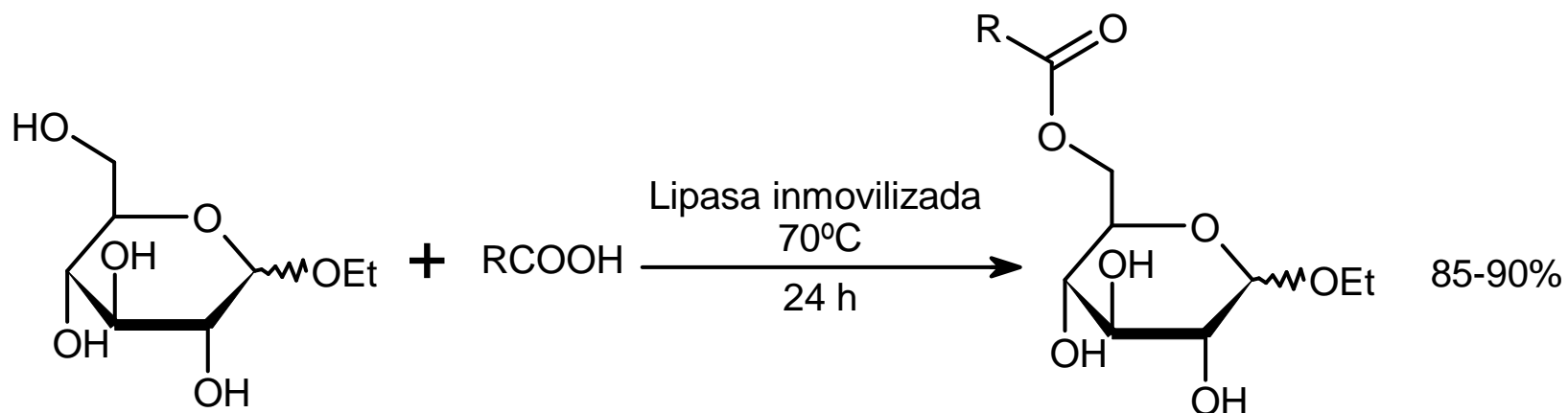
Abstract Environmentally benign gas–solid, solid–solid, and intracrystalline (thermal and photochemical) reactions that give 100% yield of only one product are summarized for almost all important reaction types. Their mechanistic background is evaluated on the basis of supermicroscopic studies and crystal packing analyses, which helps in predicting good solid-state performance on the basis of phase rebuilding, phase transformation, and crystal disintegration and in engineering solid-state reactions in the case of difficulties. This allows one to profit from the bargain of the crystal packing for reactions with unsurpassed atom economy, in most cases without any auxiliary or purifying workup necessity, mostly close to room temperature and with short reaction times. The experimental techniques are described in some detail including the scale-up. Preparative use is made of known and new reactions, and many products cannot be prepared by any other technique or they are only stable in the solid state, but they are quantitatively obtained and ready for further syntheses due to their very high reactivity. “Solvent-free” reactions that pass through a liquid phase are generally excluded, but some comparisons with important quantitative stoichiometric melt reactions are made. Numerous new solid-state reactions are described here for the first time.

Keywords Gas–solid reaction · Solid–solid reaction · Intracrystalline reaction · Phase rebuilding mechanism · Solid-state cascade reaction · 100% yield

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES CON ENZIMAS

Preparación de 6-*O*-Acilglucopiranosidos Catalizada por Enzimas



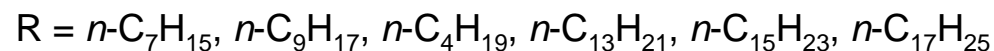
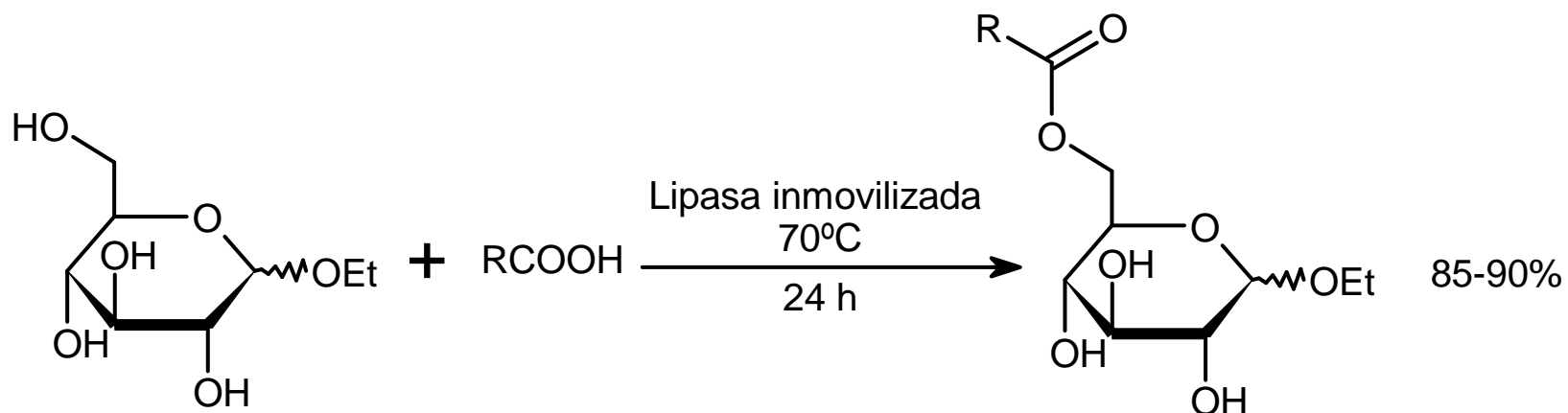
Otros intentos de preparar estos ésteres no han tenido éxito:

- ◆ Acoplamiento directo ácido graso-azúcar → Bajos rendimientos y escasa pureza
- ◆ Síntesis que implican protecciones y desprotecciones → no son económicamente rentables

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES CON ENZIMAS

Preparación de 6-*O*-Acilglucopiranosidos Catalizada por Enzimas

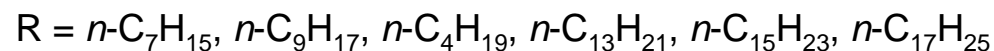
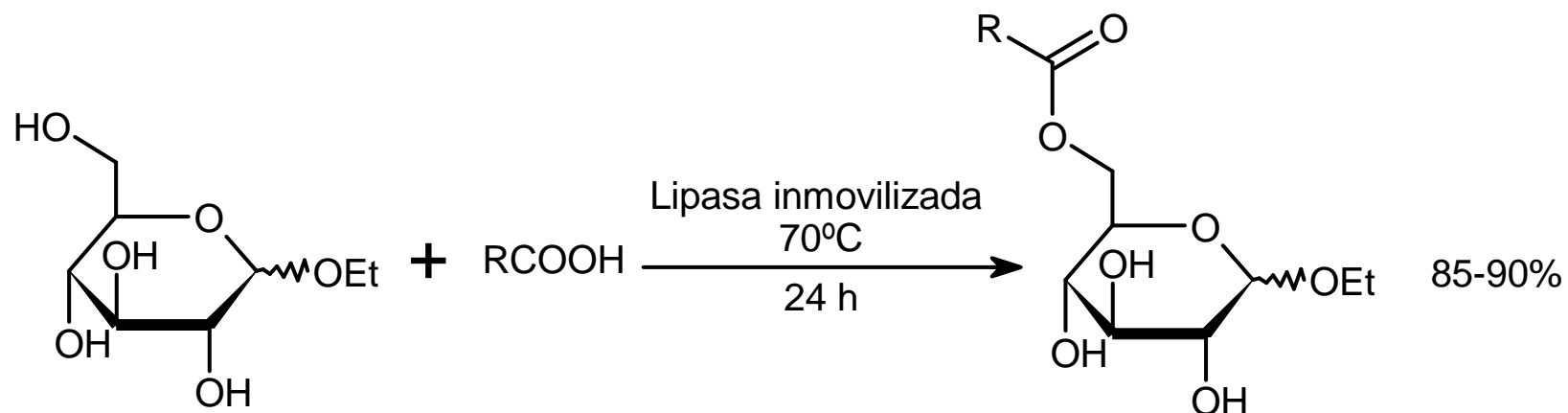


- La reacción se lleva a cabo en el correspondiente ácido graso fundido → Se estudian distintas lipasas → **lipasa de *Candida antarctica*** (alta estabilidad térmica y reutilizable varias veces sin perder actividad)
- Los dos isómeros β- y α-D-Glucopiranosidos de etilo tienen distinta polaridad → Distinta solubilidad en los ácidos grasos → Distinta reactividad: **isómero β- ~ 2 veces más reactivo que el α-**

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES CON ENZIMAS

Preparación de 6-*O*-Acilglucopiranosidos Catalizada por Enzimas

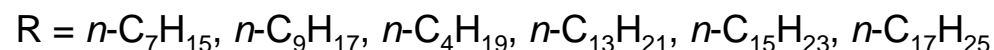
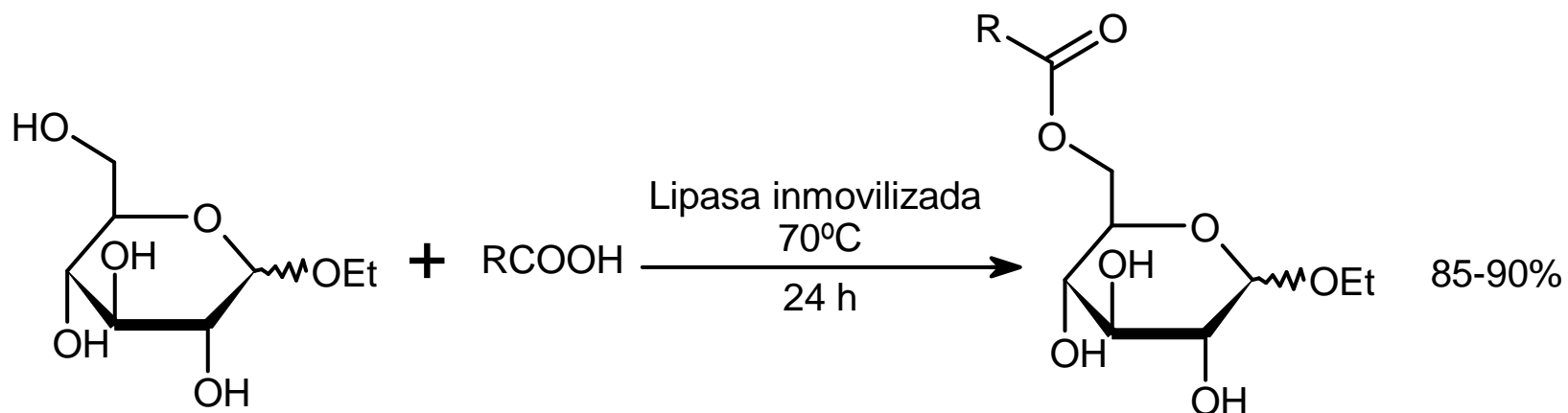


- Las lipasas prefieren sustratos lipofílicos → **La reacción es más rápida con los ácidos grasos de cadena larga (C₁₁-C₁₈)**
- Para aumentar la estabilidad de la enzima y hacer el proceso más económico → **Enzima inmovilizada en un soporte hidrofóbico**

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES CON ENZIMAS

Preparación de 6-*O*-Acilglucopiranosidos Catalizada por Enzimas

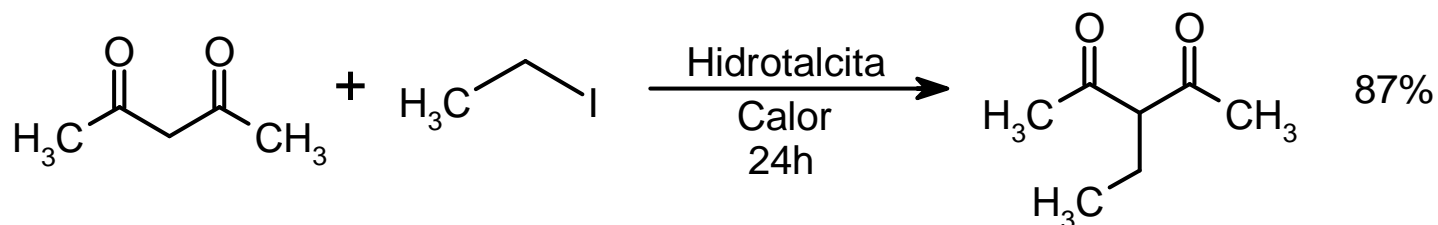


En planta piloto a escala de ~ 20 Kg sobre la mezcla de isómeros α - y β - con un 5% (en peso) de *Candida antarctica* inmovilizada, a 70°C y 0.01 bar y agitando la mezcla de reacción durante 24h se obtienen la mezcla de monoésteres con rendimientos del 85-90%. La enzima se elimina por filtración y el ácido graso en exceso por destilación a presión reducida.

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L CON SOPORTE POROSO

Alquilaciones de 2,4-Pentanodiona Catalizadas por Hidrotalcita



Formación de enlaces C-C por alquilación de enolatos. Problemas:

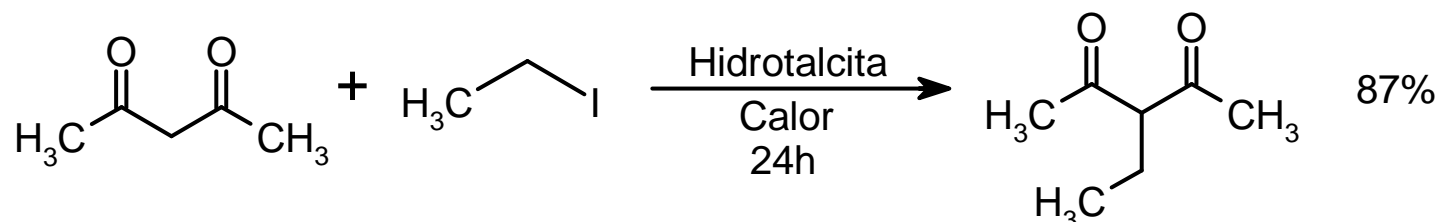
- ◆ *O*-Alquilación
- ◆ Dialquilación

Intentos para minimizarlos: Enolatos organometálicos, enolatos de talio, catálisis de transferencia de fase con sales de tetrabutilamonio, etc...

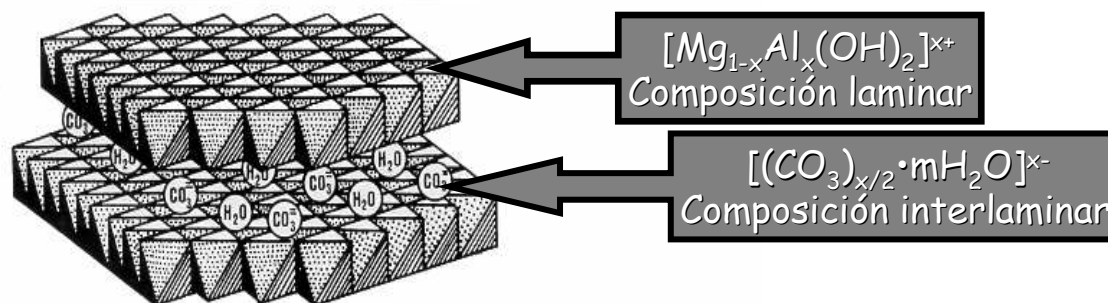
REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L CON SOPORTE POROSO

Alquilaciones de 2,4-Pentanodiona Catalizadas por Hidrotalcita



- Las reacciones con **catalizadores heterogéneos** tienen algunas ventajas: fácil manejo y recuperación del catalizador. Además, en muchos casos, una mejora en la selectividad.
- Existen muchas reacciones catalizadas por ácidos sólidos y **pocos ejemplos de catalizadores básicos sólidos**
- La **hidrotalcita**, $[\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}](\text{CO}_3) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, es un Hidróxido doble de estructura laminar que se utiliza como catalizador en procesos que requieren una catálisis básica. (Propiedades antiácido "Baytalcid")



En este trabajo:

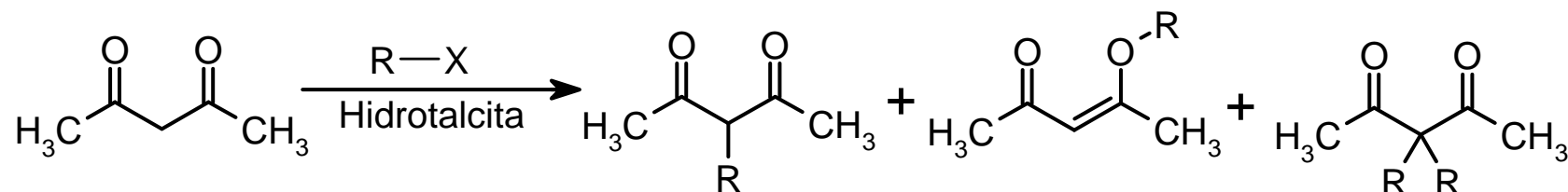
- **Hidrotalcita sintética** ($\text{Mg}/\text{Al} = 2.8$) calcinada en aire seco a 450°C
- El disolvente es el haluro de alquilo

<http://www.icp.csic.es/cyted/Monografias/Monografias1998/A3-091.pdf>

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L CON SOPORTE POROSO

Alquilaciones de 2,4-Pentanodiona Catalizadas por Hidrotalcita

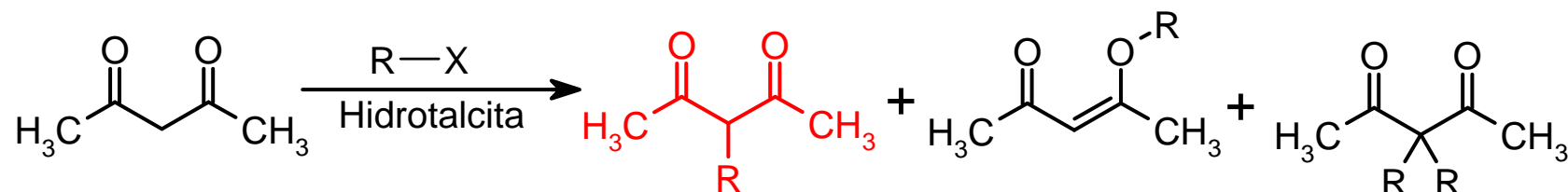


R-X	t(h)	Rto. (%)	Rto.(%)	Rto.(%)
CH ₃ I	24	60	--	26
CH ₃ CH ₂ I	24	87	--	--
CH ₃ (CH ₂) ₂ I	48	53	2	--
CH ₃ (CH ₂) ₂ Br	48	--	--	--
(CH ₃) ₂ CHI	48	--	--	--
CH ₃ CH=CHCH ₂ Br	2	46	--	5
CH ₃ (CH ₂) ₅ I	120	--	--	--
PhCH ₂ I	24	40	--	4
PhCH ₂ I	24	18	--	--

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L CON SOPORTE POROSO

Alquilaciones de 2,4-Pentanodiona Catalizadas por Hidrotalcita



RESULTADOS:

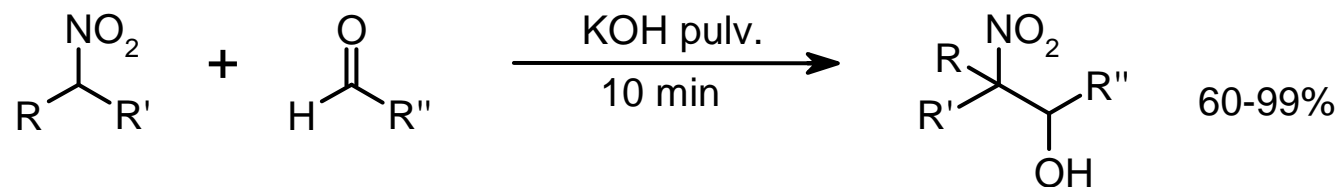
- ◆ El proceso no es aplicable a haluros secundarios ni de cadena larga
- ◆ Los bromuros reaccionan peor que los yoduros
- ◆ Se elimina la O-alkilación (solo 2% en uno de los casos)
- ◆ La dialquilación solo es significativa cuando se utiliza I-CH₃

La hidrotalcita es un catalizador fácil de manejar y no muy costoso que permite realizar C-monoalquilaciones en 1,3-dionas con haluros de alquilo de forma selectiva y sin disolvente adicional

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Reacción Nitroaldólica Rápida con KOH en Polvo sin Disolvente



FORMACIÓN DE ENLACES C-C POR REACCIÓN DE HENRY

Métodos clásicos:

- ◆ Con una base y disolventes orgánicos

Algunas mejoras implican la utilización de:

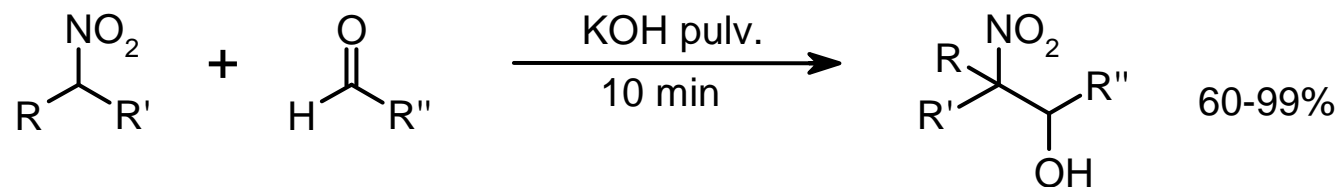
- Cloruro de trialquilsililo, Complejos de rodio y Tetrametilguanidina

Son métodos eficaces pero laboriosos y precisan en algunas ocasiones de un gran exceso de nitroalcano

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Reacción Nitroaldólica Rápida con KOH en Polvo sin Disolvente



FORMACIÓN DE ENLACES C-C POR REACCIÓN DE HENRY

Utilización de Catalizadores Heterogéneos sin disolvente:

- ◆ Alúmina básica, alúmina-KF, fosfato de zirconio, Amberlita A-21, SiO₂,...

Son métodos eficaces pero requieren:

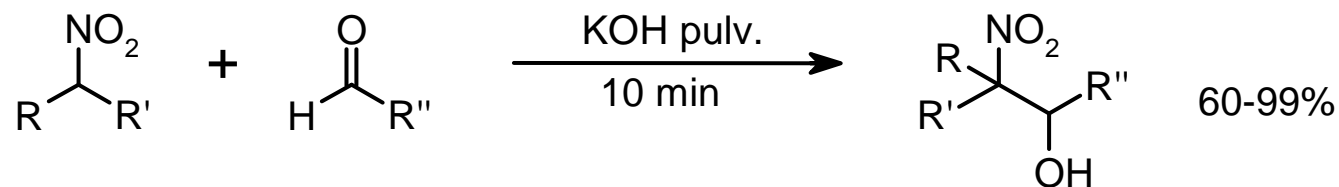
- Largos tiempos de reacción
- La ayuda de MW
- Preparar el catalizador

Los resultados dependen en gran medida de la relación catalizador/sustrato y su uso se limita en muchos casos a aldehídos alifáticos o nitroalcanos primarios

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Reacción Nitroaldólica Rápida con KOH en Polvo sin Disolvente



FORMACIÓN DE ENLACES C-C POR REACCIÓN DE HENRY

Utilización de Medios Acuoso:

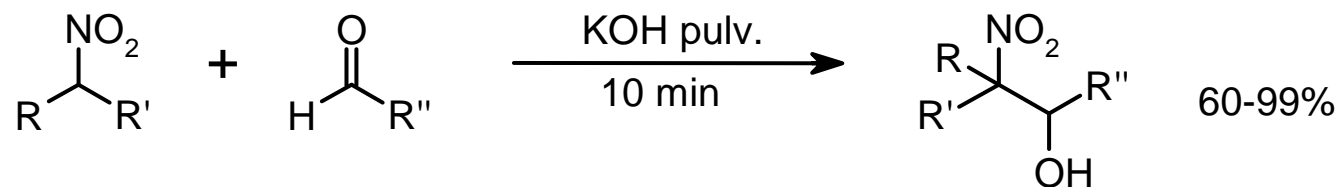
- ◆ NaOH acuoso 0.025 M
- ◆ Cloruro de cetiltrimetilamonio (CTACl) como surfactante catiónico
- ◆ En tiempos de reacción cortos: 2-6h

R. Ballini y G. Bosica; *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 425

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Reacción Nitroaldólica Rápida con KOH en Polvo sin Disolvente



RESULTADOS



Nitroalcano (4mmol) enfriar hielo/agua
+ KOH en polvo (4mmol) en porciones
Mezclar con espátula 2 min.

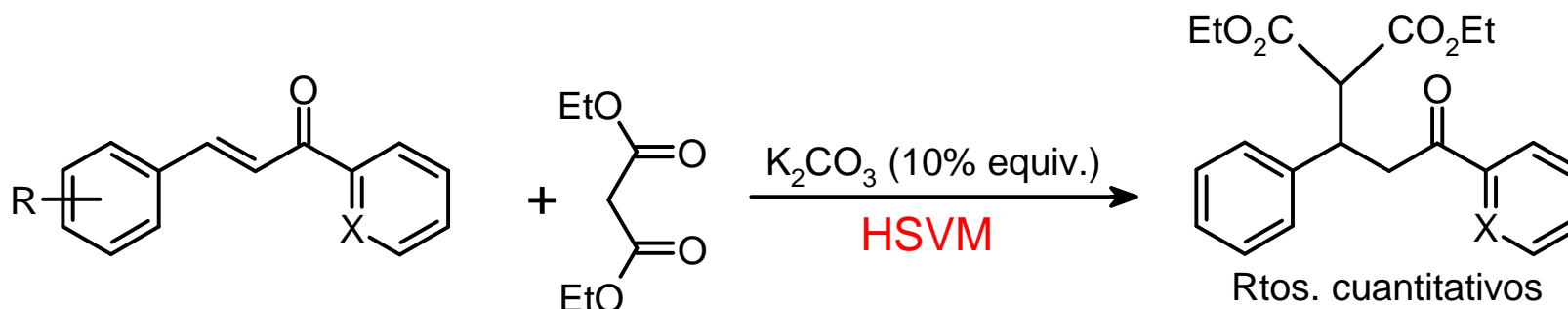
+Aldehído (4mmol) gota a gota
Mezclar 10 min enfriando con hielo

R	R'	R''	Rto. (%)
CH ₃	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃	65
Br	H	Ph	99
Br	H	Furilo	64
CH ₃ (CH ₂) ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	62
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	65
H	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	70
PhCH ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	60
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₄	63
H	H	Ph	61
Et	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	73
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₇	66
H	H	Ph(CH ₂) ₂	60
CH ₃	H	Et	66
CH ₃	H	Pr	75

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Reacciones Mecanoquímicas de Alta Eficacia de Compuestos 1,3-Dicarbonílicos y Chalconas y Azachalconas Catalizadas por K_2CO_3



ADICIÓN DE MICHAEL DE 1,3-DICARBONILOS A CETONAS α,β -NO SATURADAS

MÉTODOS CLÁSICOS:

- ◆ Utilizan catálisis con fases fuertes: NaOH, KOH, Ba(OH)₂ y NaOEt

Inconvenientes:

- Reacciones secundarias: Transposiciones, Doble adición, *Auto-condensación*, *retro-Michael*, etc... que disminuyen los rendimientos y dificultan la purificación

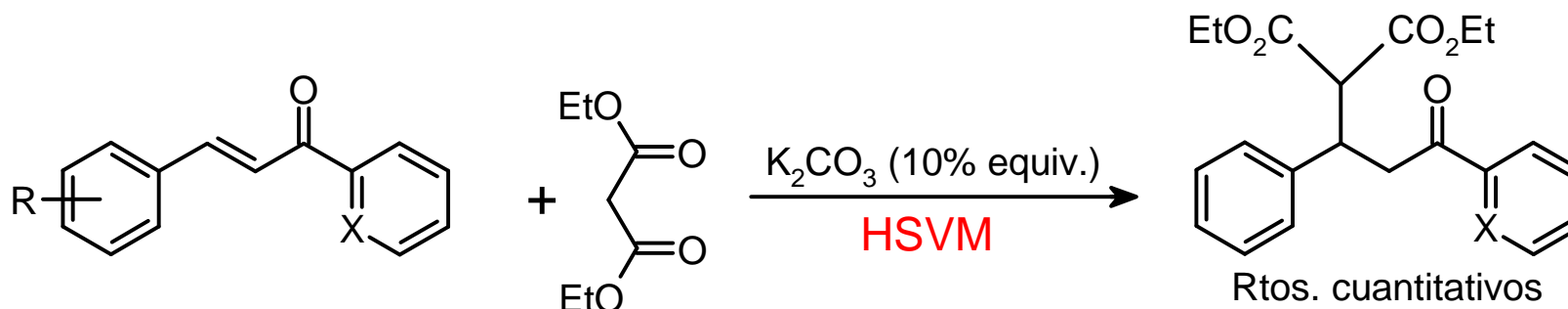
Mejores resultados con:

- ◆ Bases más débiles: Piperidina, Aminas Terciarias o Hidroxidos de amonio cuaternario

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Reacciones Mecanoquímicas de Alta Eficacia de Compuestos 1,3-Dicarbonílicos y Chalconas y Azachalconas Catalizadas por K_2CO_3



ADICIÓN DE MICHAEL DE 1,3-DICARBONILOS A CETONAS α,β -NO SATURADAS

CATÁLISIS POR K_2CO_3 :

- ◆ En disolventes orgánicos, en agua con surfactantes y en condiciones de catálisis con transferencia de fase

Mejoras:

- Se minimiza la retro-Michael y otras reacciones secundarias → mejoran los rendimientos

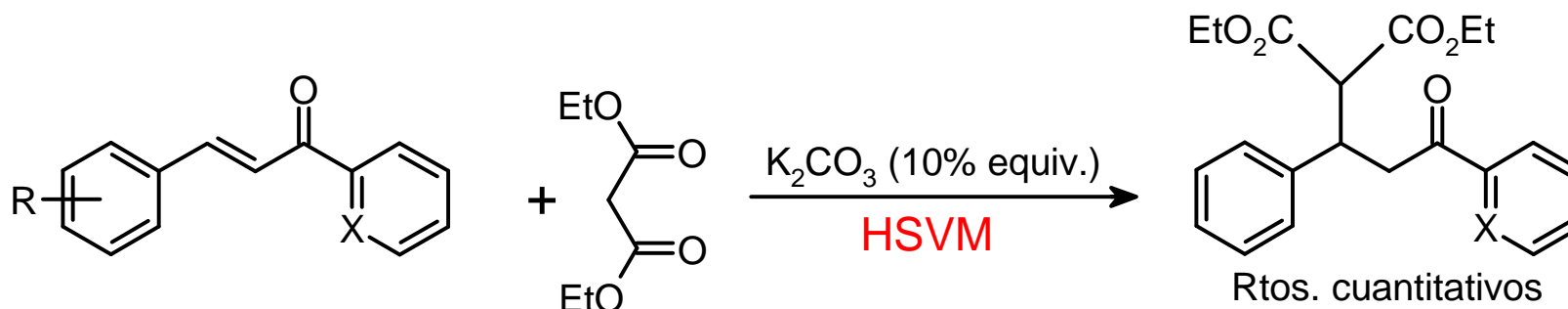
Desventajas:

- Largos tiempos de reacción y/o aislamiento tedioso

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Reacciones Mecanoquímicas de Alta Eficacia de Compuestos 1,3-Dicarbonílicos y Chalconas y Azachalconas Catalizadas por K_2CO_3



ADICIÓN DE MICHAEL DE 1,3-DICARBONILOS A CETONAS α,β -NO SATURADAS

Para eliminar problemas: **Trabajar Sin Disolvente**

Aplicar la Técnica "HIGH-SPEED VIBRATION MILLING" (HSV)

Chalcona (1mol) + Malonato de dietilo (1mol)

K_2CO_3 (10%) ↓ HSV (3500rpm)

PRODUCTO FINAL (Enlace C-C)

(Lavar con H₂O, secar y recrystalizar)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

HIGH-SPEED VIBRATION MILL (HSVM)

Throughout the present study, we used a mill which consisted of a capsule and a milling ball made of stainless steel (Fe-Cr-Ni with a composition of 74:18:8 wt %) (Figure 13a).

The capsule containing the milling ball was fixed in a home-built vibrating machine so that the capsule was shaken along its long axis horizontally with a slight fluctuation (rotating motion) as schematically shown in Figure 13b at a rate of 3500 cycles per min.

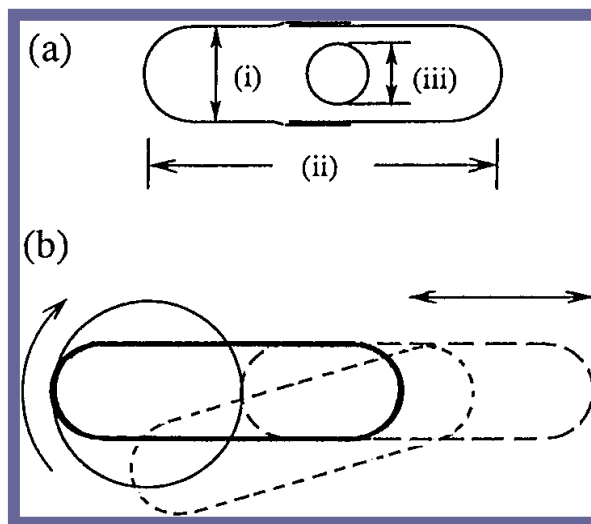


Figure 13

- (a) A mixing capsule with a milling ball: (i) inner diameter, 9.0 mm; (ii) inner length, 26 mm; (iii) diameter, 6.0 mm.
(b) Schematic representation of the movement of the capsule: one end moves around a circle while the other end moves horizontally.

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REVIEW

DOI: 10.1002/adsc.200700252

Solvent-Free Carbon-Carbon Bond Formations in Ball Mills

Belén Rodríguez,^a Angelika Bruckmann,^a Toni Rantanen,^a and Carsten Bolm^{a,*}

^a Institute of Organic Chemistry, RWTH Aachen University, Landoltweg 1, 52056 Aachen, Germany
Phone: (+49)-241-809-4675; fax: (+49)-241-809-2391; e-mail: Carsten.Bolm@oc.rwth-aachen.de

Received: May 22, 2007; Revised: July 9, 2007

Abstract: Ball milling has been applied in numerous solvent-free carbon-carbon bond formations. In many cases, these transformations proved superior to the analogous reactions performed in solution. The reaction scope involves purely organic addition and coupling reactions, transformations involving metals (in stoichiometric and catalytic amounts) as well as asymmetric organocatalyses.

- 1 Introduction
- 2 Metal-Free Transformations
- 2.1 Aldol Condensations
- 2.2 Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by (S)-Proline
- 2.3 Knoevenagel Condensations
- 2.4 Baylis–Hillman Reaction
- 2.5 Michael Reaction

- 2.6 Vinylogous Michael Addition in Cascade Reactions
- 2.7 Wittig Reaction
- 2.8 Arylaminoethylation of Iminium Salts
- 2.9 Fullerene Cycloadditions
- 2.10 Other Metal-Free Reactions of Fullerenes
- 3 Stoichiometric and Catalytic Metal-Mediated Transformations
- 3.1 The Suzuki Reaction
- 3.2 The Heck–Jeffery Reaction
- 3.3 Nucleophilic Additions to Fullerenes
- 3.4 Oxidative Coupling of β -Naphthol
- 3.5 Radical Additions to Imines Mediated by Mn(III)
- 4 Conclusions

Keywords: ball mill; carbon-carbon bond formation; organocatalysis; solid-solid reactions; solvent-free

1 Introduction

The simple use of a mortar and a pestle to mix reagents can be useful in order to perform organic reactions under solvent-free conditions.^[1,2] However, for a more efficient and automated mixing more sophisticated instrumentation has been developed. In that context, ball mills appear to be interesting.^[3] In inorganic chemistry and material sciences, ball milling is a well-established technique for the grinding of minerals and the preparation and modification of inorganic solids,^[4] both at laboratory and industrial scales.^[5] It allows the preparation of nanostructured alloys and the synthesis of new materials.^[6,6]

Various types of ball mills are known including (drum) ball mills, jet-mills, bead-mills, vibration ball mills, planetary ball mills and horizontal rotary ball mills.^[3] All of these devices are based on the principle that a starting material is placed between two surfaces and crushed due to impact and/or frictional forces that are caused by collisions between these surfaces. The various mills differ in the method of how the motion causing these collisions is created. Besides the intensive grinding effect, the collisions lead to an

energy transfer, which results in an increase of internal temperature and pressure. For achieving better control of these factors, some ball mills have cooling/heating devices. In general, ball mills are able to produce materials with a particle size of ≤ 100 nm.

Whereas in laboratories planetary and vibration ball mills are most commonly used, horizontal rotary ball mills are often found in industrial applications. As all C–C bond formations that are discussed in this review have been performed in one of these three types, they will be briefly described. A planetary ball mill contains a main disk, which can rotate at a high rotational speed and accommodates one to eight grinding bowls. These bowls hold a number of balls as grinding medium and rotate around their own axes in opposite directions relative to the main disk. The rotational speeds are of the order of 100–1000 rpm. Vibration ball mills contain only one or two grinding chambers, which accommodate one or more grinding balls, and it can be shaken at a frequency of 10–60 Hz in three orthogonal directions. Some vibration ball mills have cooling/heating systems, which allow a temperature control while grinding. Other terms found in the literature describing the same milling technique are

REVIEW

Belén Rodríguez et al.

Belén Rodríguez was born in 1977 in Barcelona, Spain. She studied chemistry at the University of Barcelona, where she received her BSc and her MSc in 1999 and 2000, respectively. Subsequently, she carried out her PhD studies on the parallel synthesis of new chiral ligands for metal-catalyzed asymmetric reactions, under the supervision of Professor Pericás and Dr. Pastó in Barcelona. After completing her doctoral studies with honours in 2004, Belén Rodríguez joined the group of Professor Bolm at the RWTH Aachen University in Germany where she worked as a postdoctoral researcher in the field of asymmetric organocatalysis. She is currently conducting postdoctoral research into the development of total syntheses of pharmaceutical compounds under the supervision of Dr. Kleij at the ICIQ (Institute of Chemical Research of Catalonia) in Tarragona, Spain, in a joint collaboration with Uquifa.



Toni Rantanen studied chemistry at the University of Helsinki in Finland and at the TU Braunschweig in Germany, where he did his MSc work with Professor Hopf. He undertook his PhD studies at the RWTH Aachen with Professor Bolm, and in 2007 he obtained his doctoral degree. Currently, Toni Rantanen is conducting postdoctoral research at Queen's University (Canada) in a joint collaboration with Professor Snieckus (Canada) and Archimica GmbH (Germany).



Carsten Bolm studied chemistry at the TU Braunschweig in Germany and at the University of Wisconsin in Madison (USA). In 1987 he finished his doctoral work with Professor Reetz in Marburg (Germany). After postdoctoral studies at MIT, Cambridge (USA), with Professor Sharpless, Carsten Bolm began to work on his habilitation in Basel (Switzerland) in the group of Professor Giese. In 1993 he became professor of organic chemistry at the University of Marburg (Germany), and since 1996 he is full professor for organic chemistry at the RWTH Aachen University (Germany). He has held visiting professorships at the universities in Madison, Wisconsin (USA), Paris (France), Florence (Italy), Milan (Italy), Namur (Belgium), and Tokyo (Japan). His list of awards include the Heinz-Maier-Leibnitz prize, the ADUC-Jahrespreis for habilitands, the annual prize for Chemistry of the Akademie der Wissenschaften zu Göttingen, the Otto-Klung prize, the Otto-Bayer award, a fellowship of the Japan Society for the Promotion of Science, and the Prix Franco-Allemand by the Société Française de Chimie.



Angelika Bruckmann was born in 1982 in Oberhausen (Germany) and studied chemistry at the RWTH Aachen. After receiving her diploma degree in 2006, she began conducting her Ph.D. studies at the RWTH Aachen under the supervision of Professor Bolm in the field of organocatalysis.



high-speed ball milling (HSM), high-speed vibrational ball milling (HSVM), shaker milling or high-energy ball milling. Horizontal rotary ball mills have the advantage that they can be operated at a high relative velocity of the grinding medium (up to 14 ms^{-1}) that

cannot be reached by other types (up to 5 ms^{-1}).^[7] Furthermore, they allow the use of closed circuits and controlled conditions such as vacuum or inert gas. In this type of ball mill a horizontally arranged rotor inside the grinding vessel accelerates the grinding

REACCIONES SIN DISOLVENTE

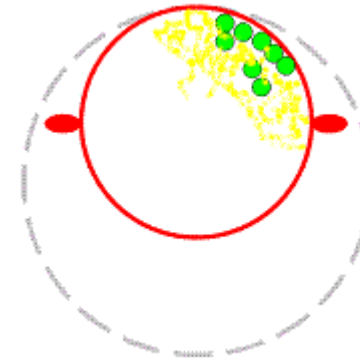
Ball mill

From Wikipedia, the free encyclopedia

A **ball mill** is a type of [grinder](#) used to grind materials into extremely fine powder for use in paints, pyrotechnics, and ceramics.



Ball-mill



High energy ball-milling

REACCIONES SIN DISOLVENTE

CHEMICAL SCIENCE

A magazine providing a snapshot of the latest developments across the chemical sciences.

Instant insight: Grinding is the new green

08 June 2007

Anne Pichon and Stuart James from Queen's University, Belfast, UK, reveal some of the intriguing reactions that can be carried out without solvents



Grinding together solid reactants in the absence of solvent has been known for at least 100 years as an effective way to do reactions. Despite this, the overwhelming majority of chemical syntheses are currently carried out in solvents, which are normally volatile organic species. Over the past few decades, however, driven by increasing environmental and health and safety concerns, the search for greener processes based on using solvents such as water, supercritical carbon dioxide or ionic liquids, has surged. Organic reactions in the complete absence of solvent have also become more keenly researched since the 1980s. Surprisingly, modern systematic studies of the solvent-free preparation of coordination complexes have only begun to emerge in the past few years.

There are various ways to carry out solvent-free reactions. Grinding together the starting materials, a method known as mechanochemistry, is being investigated by several groups. Mechanochemical methods range from simply grinding reactants manually, with a mortar and a pestle, to the more reproducible (and effort-free) use of ball mills, in which reactants are ground by a ball bearing inside a shaken or rotated vessel. What is remarkable is that these reactions are sometimes faster than the original solvent-based syntheses, even when solid starting materials are used. The idea that reactants, especially when they are in the solid state, should react together in the absence of solvent is initially quite surprising. It is possible for such reactions to proceed via a melt phase, but in some cases there is no evidence for bulk melting. Mechanochemical reactions between solids can involve the formation of product on the interface between crystals. The product layer then falls away to expose fresh surfaces for the reaction to continue.



Ball-milling: the simpler, faster, greener choice?

Although this resurgence in solvent-free synthesis is still in its infancy, and the applicability of this approach still needs to be considered on a case-by-case basis, solvent-free methods can be viewed as promising alternatives to solvent-based ones. They could offer a greener alternative to some syntheses, and can even be simpler and faster to carry out. Together with the need to explore and understand reactivity in the solvent-free context, this provides much stimulation for both basic and applied research.

30

Read the full tutorial review on 'Solvent-free synthesis of metal complexes' in issue 6, 2007 of Chemical Society Reviews.

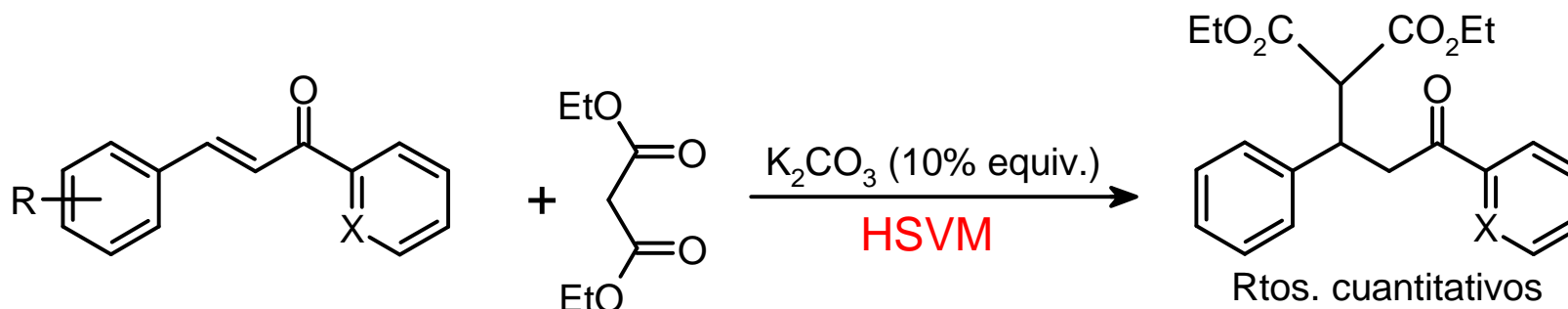
Ana Lazuen Garay, Anne Pichon and Stuart L. James, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, 36, 846

© Royal Society of Chemistry 2008

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Reacciones Mecanoquímicas de Alta Eficacia de Compuestos 1,3-Dicarbonílicos y Chalconas y Azachalconas Catalizadas por K_2CO_3



RESULTADOS

R	X	t_R (min.)	Rto. (%)	R	X	t_R (min.)	Rto. (%)
H	CH	55	98	3,4-Cl	CH	30	99
4-CH ₃	CH	50	98	4-NO ₂	N	25	99
4-OCH ₃	CH	60	91	3-NO ₂	N	30	99
4-NO ₂	CH	35	99	4-CN	N	30	99
3-NO ₂	CH	10	99	4-Cl	N	60	92
4-CN	CH	15	99	3,4-Cl	N	30	99
4-Cl	CH	50	99	3,4-OCH ₂ O-	N	25	98

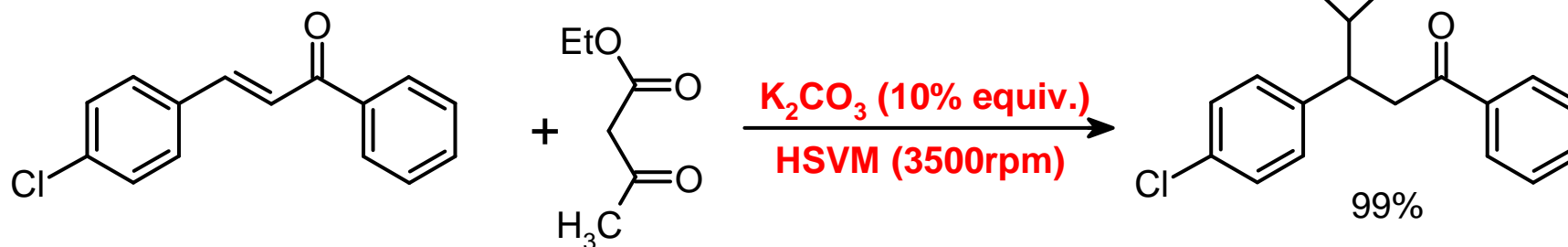
REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Reacciones Mecanoquímicas de Alta Eficacia de Compuestos 1,3-Dicarbonílicos y Chalconas y Azachalconas Catalizadas por K_2CO_3

El protocolo se extiende a otros 1,3-dicarbonilos como el acetilacetato de etilo. Se hace un estudio del catalizador básico más adecuado y de la frecuencia de vibración.

Los mejores resultados son:



↑ Frecuencia de vibración →... → ↑ Energía mecánica

↑ PRESIÓN LOCAL y TEMPERATURA

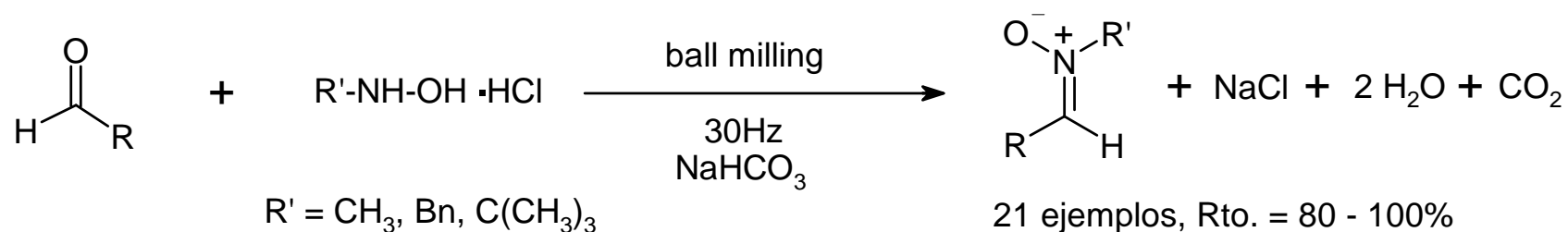
MEJOR DIFUSIÓN
HOMOGENEIZACIÓN Y MEZCLADO

MEJORES RESULTADOS

32

REACCIONES SIN DISOLVENTE

Síntesis de Nitronas con "Ball-Mill"

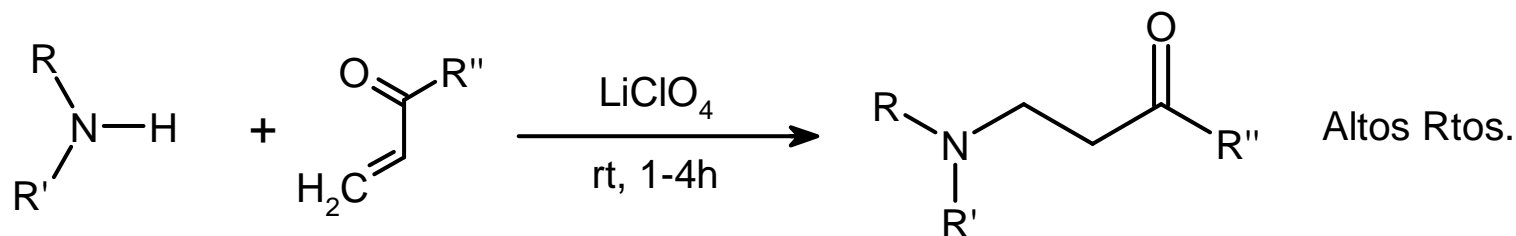


ALDEHÍDO (0.5mmol) +
CLORHIDRATO DE HIDROXILAMINA *N*-SUSTITUIDA (0.5mmol)
+ NaHCO₃ (0.5 mmol)
↓ HSV, 30Hz (1800rpm)
0.5-2 horas
NITRONA
(+ CH₂Cl₂, filtrar por algodón para eliminar el NaCl, evaporar a vacío)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Adición de Michael de Aminas Primarias y Secundarias a Cetonas, Ésteres, Nitrilos y Amidas α,β -insaturados en Procesos Sin Disolvente y Catalizados por LiClO_4



ADICIÓN DE MICHAEL DE AMINAS A COMPUESTOS α,β -NO SATURADOS

MÉTODOS CLÁSICOS:

- ◆ Utilizan condiciones básicas o catalizador ácido (Lewis)

Inconvenientes:

- Requieren grandes excesos de reactivos, largos tiempos de reacción y condiciones drásticas en CH_3CN ó $\text{ClCH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$
- A veces precisan cantidades estequiométricas de ácidos de Lewis: AlCl_3 , TiCl_4 ó SnCl_4 .

LiClO_4 : tolerancia con grupos funcionales muy coordinantes como las aminas

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Adición de Michael de Aminas Primarias y Secundarias a Cetonas, Ésteres, Nitrilos y Amidas α,β -insaturados en Procesos Sin Disolvente y Catalizados por LiClO_4

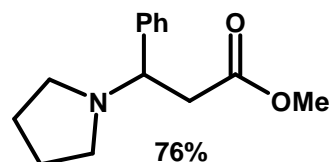
Compuesto α,β -insaturado (1mmol)
+ Amina (3 mmol) + " LiClO_4 " (2mmol)



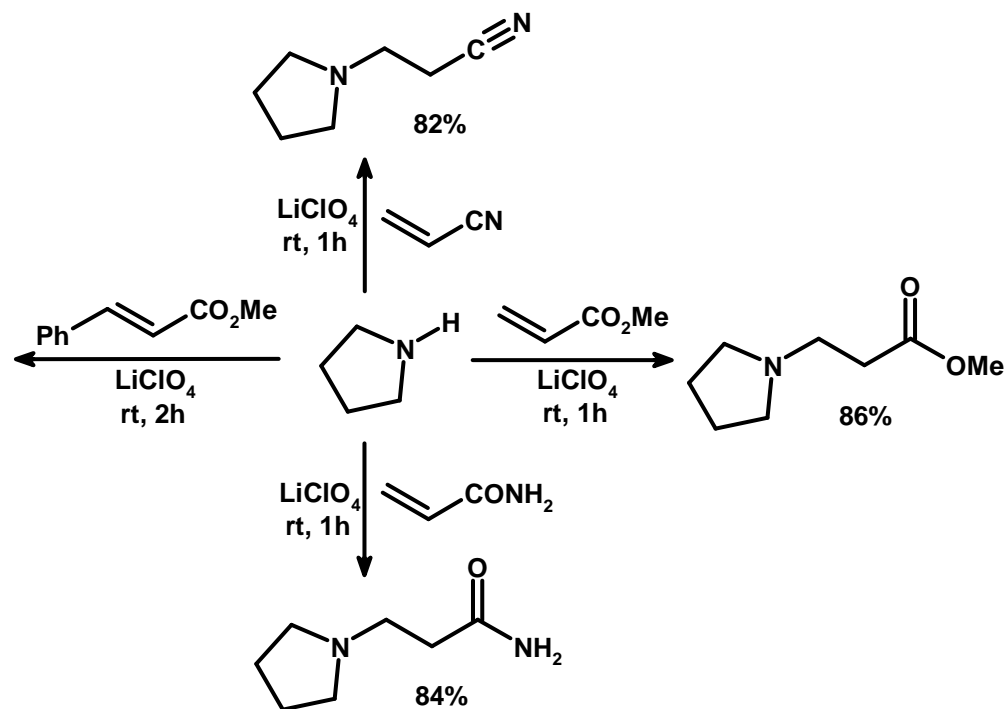
rt, Argon

PRODUCTO FINAL

(+ CH_2Cl_2 , filtrar el LiClO_4 y evaporar)



ALGUNOS RESULTADOS

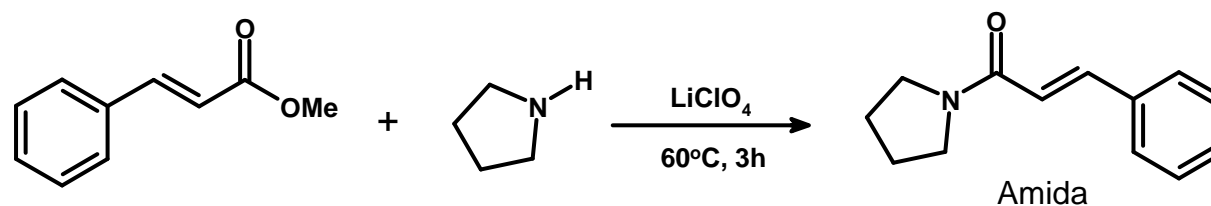


REACCIONES SIN DISOLVENTE

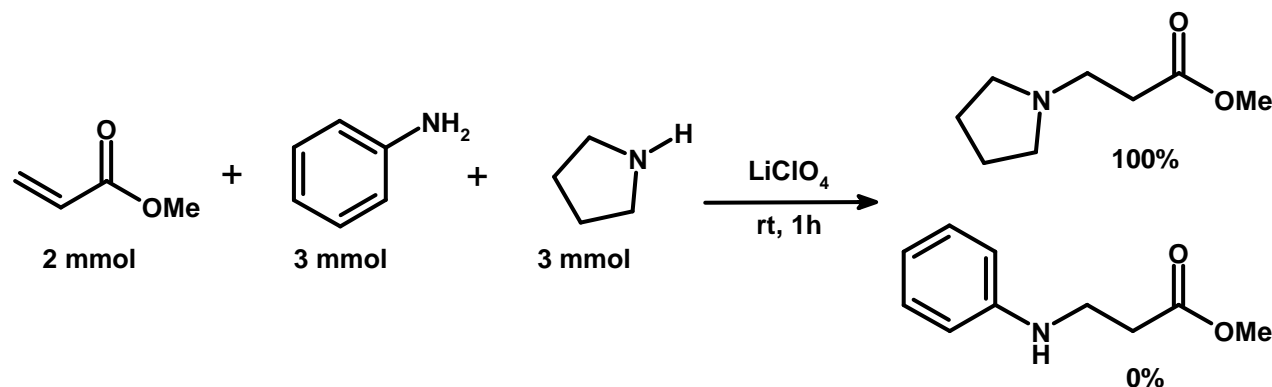
REACCIONES SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO

Adición de Michael de Aminas Primarias y Secundarias a Cetonas, Ésteres, Nitrilos y Amidas α,β -insaturados en Procesos Sin Disolvente y Catalizados por LiClO_4

En la adición de aminas a ésteres α,β -insaturados con LiClO_4 la regioselectividad varía con la temperatura:

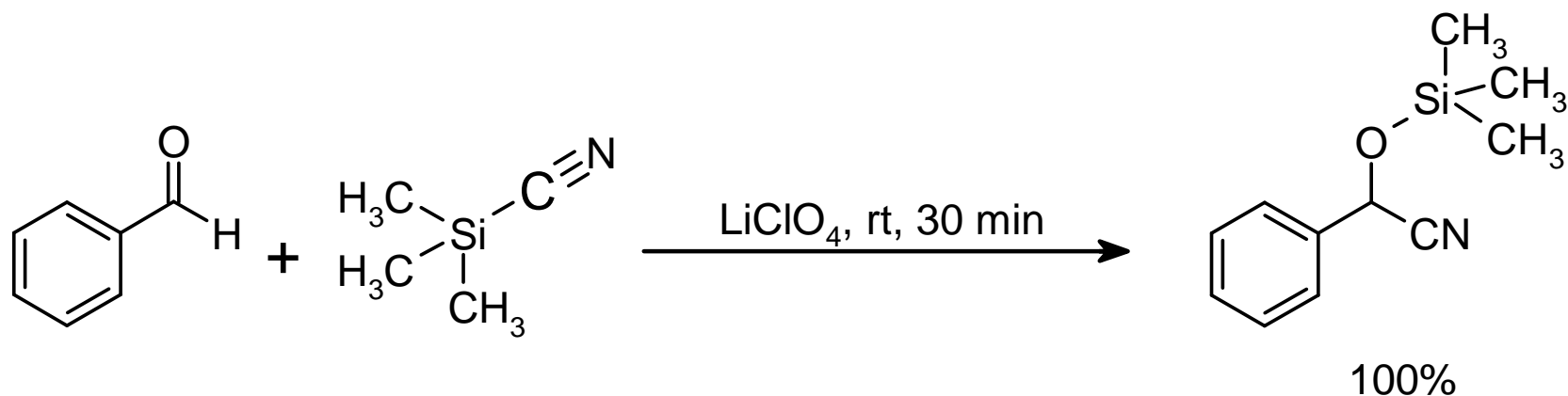


El proceso es quimioselectivo, no transcurre con aminas aromáticas:



REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SOBRE LA SUPERFICIE DE UN SOLIDO



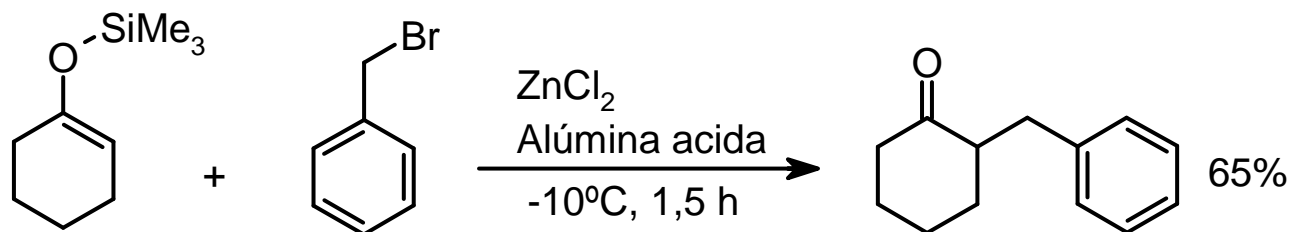
LiClO₄: Barato en comparación con otros ácidos de Lewis
Estable en agua, se recupera por filtración y se reactiva calentándolo a vacío a 160°C

Precaución en el secado del LiClO₄

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE UN SOPORTE POROSO

α -Alquilación Regioselectiva de Silil Enolatos con ZnCl_2 impregnado en Alúmina Ácida



ZnCl_2 / Alúmina Ácida

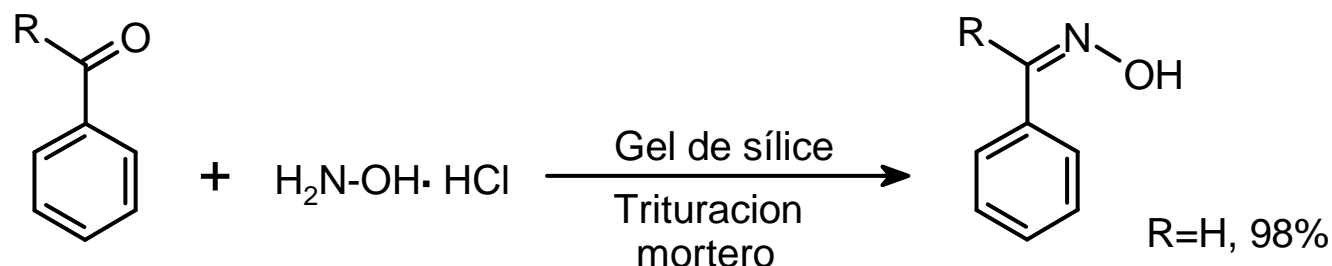
- * Actúa como ácido de Lewis en procesos $\text{S}_{\text{N}}1$
- * Solo origina producto de sustitución con altos Rtos. utilizando haluros 3^{arios}, alílicos y bencílicos
- * Con haluros 1^{arios} y 2^{arios} no hay reacción
- * El halógeno puede ser Cl, Br ó I
- * \uparrow Rto. al \downarrow T^a a -10°C el óptimo

El producto se extrae con CH_2Cl_2 , la alúmina ácida se lava con acetona, se seca y se activa a 200°C durante 2-3h para volver a utilizarla

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES S-L SOBRE UN SOPORTE POROSO

Síntesis de Oximas en fase Sólida



Síntesis clásica: Compuesto carbonílico + $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$ en medio básico acuoso

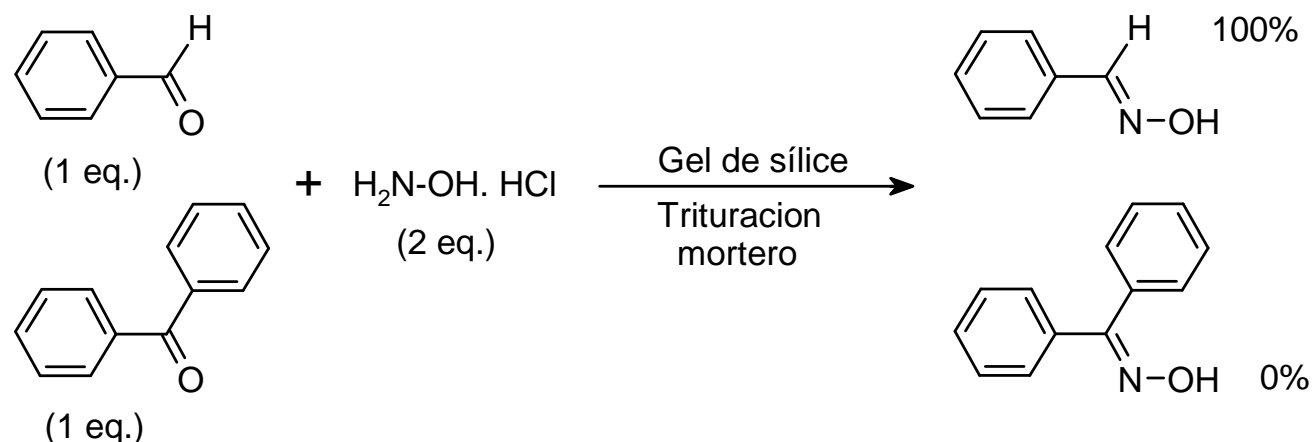
Con Gel de Sílice-NaOH

- * Aldehídos: $t_r = 2-4$ min. y Rtos. = 90-100%
- * Cetonas (- reactivas): $t_r = 6-8$ min. y Rtos. = 75-90%
- * Elevada Quimioselectividad: al tratar una mezcla equimolar de cetona y aldehído, solo se obtiene la oxima del aldehído y no la de la cetona

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES S-L SOBRE UN SOPORTE POROSO

Síntesis de Oximas en fase Sólida



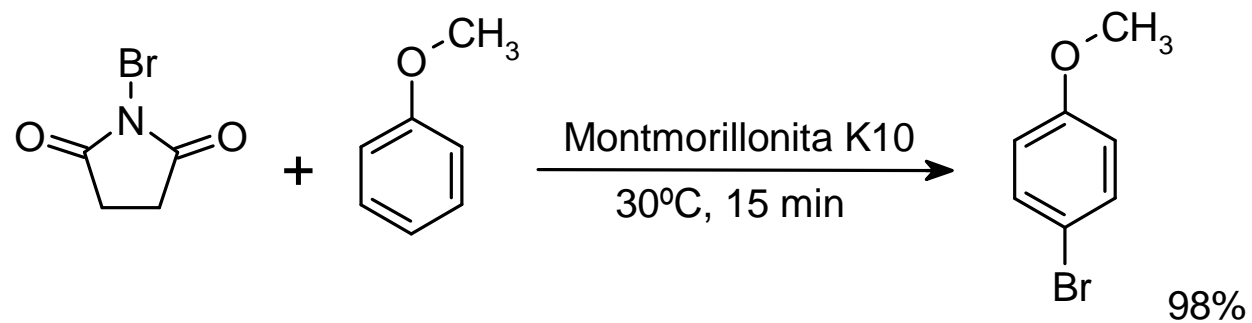
Síntesis clásica: Compuesto carbonílico + $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ en medio básico acuoso

Con Gel de Sílice-NaOH

- * Aldehídos: $t_r = 2-4$ min. y Rtos. = 90-100%
- * Cetonas (- reactivas): $t_r = 6-8$ min. y Rtos. = 75-90%
- * Elevada Quimiospecificidad: al tratar una mezcla equimolar de cetona y aldehído, solo se obtiene la oxima del aldehído y no la de la cetona

REACCIONES SIN DISOLVENTE

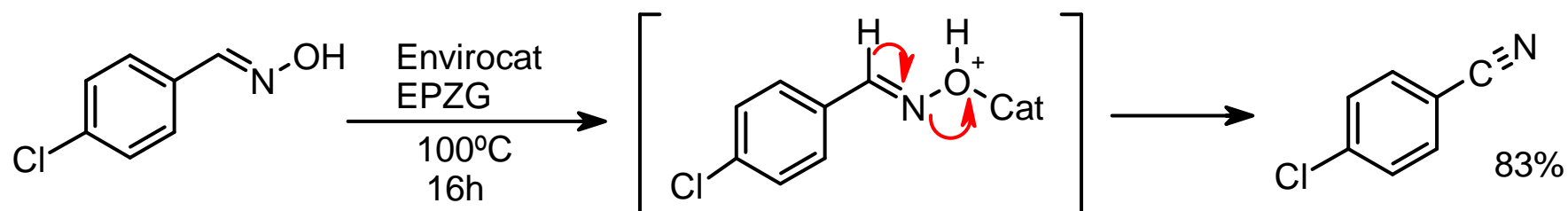
REACCIONES S-L SOBRE UN SOPORTE POROSO



REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES S-S SOBRE UN SOPORTE POROSO

Envirocat EPZG, un Nuevo Catalizador para la Conversión de Aldoximas en Nitrilos



Síntesis Clásica Se utilizan reactivos muy diversos:

- Dioxido de selenio-Cloroformo, Tetrayoduro de difósforo, Anhídrido trifluoroacético-piridina, Montmorillonita KSF, Acetato de cobre (II)-Acetonitrilo, etc....

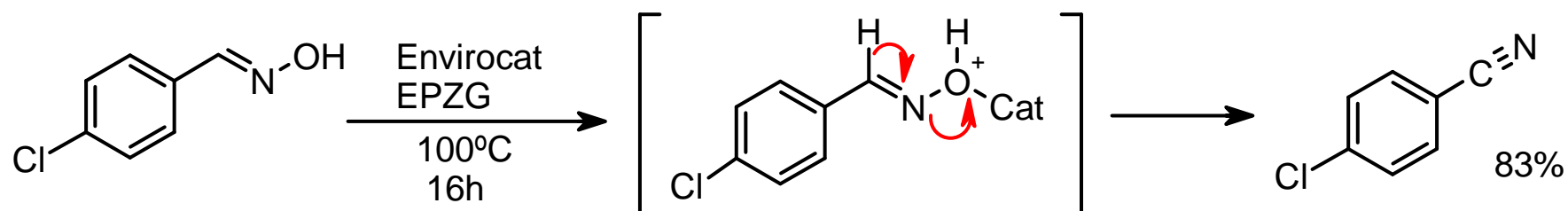
Problemas

- Reactivos caros, poco asequibles, difícil aislamiento del producto, etc...
- La preparación del reactivo es complicada, precisa elevadas T^{as}, utiliza reactivos peligrosos, etc...

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES S-S SOBRE UN SOPORTE POROSO

Envirocat EPZG, un Nuevo Catalizador para la Conversión de Aldoximas en Nitrilos



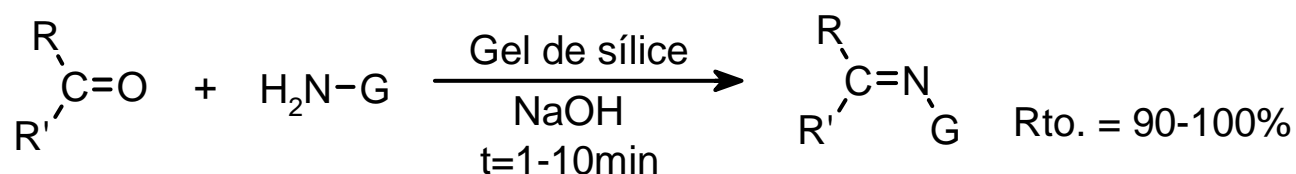
Envirocat EPZG Pertenece a una familia de catalizadores comerciales soportados con utilidades muy diversas:

- Alquilaciones y acilaciones de Friedel-Crafts, Sulfonaciones, Reacciones de oxidación, Acetilaciones de aldehídos y cetonas, etc...
- Catalizadores sólidos, en polvo, no tóxicos.
- Se pueden filtrar una vez que termina el proceso para utilizarse varias veces: Se activa 1h antes de ser utilizado por secado azeotrópico o por calefacción a 300-350°C y secado en atmósfera de N₂

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE UN SOPORTE POROSO

Síntesis de Hidrazonas y Semicarbazonas de Aldehídos o Cetonas Sin Disolvente en Condiciones Suaves



Síntesis Clásica Reacción del compuesto carbonílico con hidrazinas y semicarbazida en presencia de un catalizador ácido o básico (reacciones homogéneas)

Principales ventajas del uso de los reactivos soportados en superficies inorgánicas sólidas

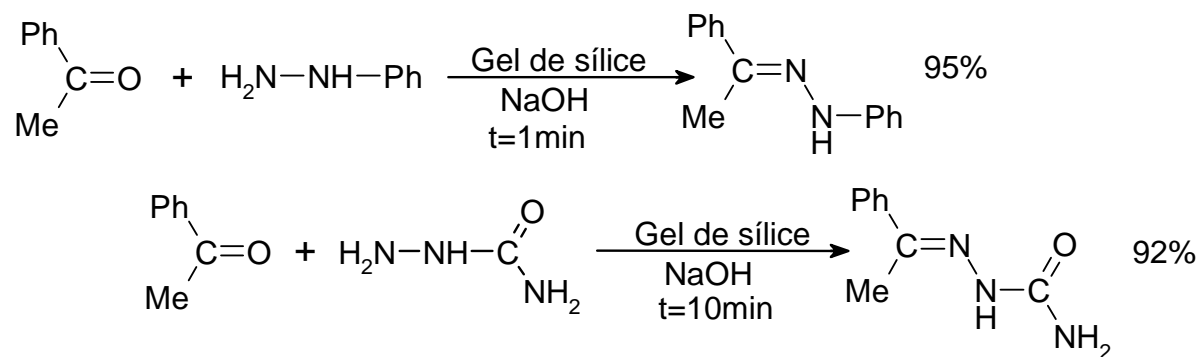
"Catalizadores Heterogéneos" sobre los procesos homogéneos:

- Alta selectividad
- Cortos tiempos de reacción
- Ausencia de productos secundarios
- Elaboración sencilla

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE UN SOPORTE POROSO

Síntesis de Hidrazonas y Semicarbazonas de Aldehídos o Cetonas Sin Disolvente en Condiciones Suaves



Compuesto Carbonílico (1mmol)
+ Hidrazina ó semicarbazida (1mmol)
+ NaOH (1mmol)
+ Gel de sílice (0.1g) **imprescindible**

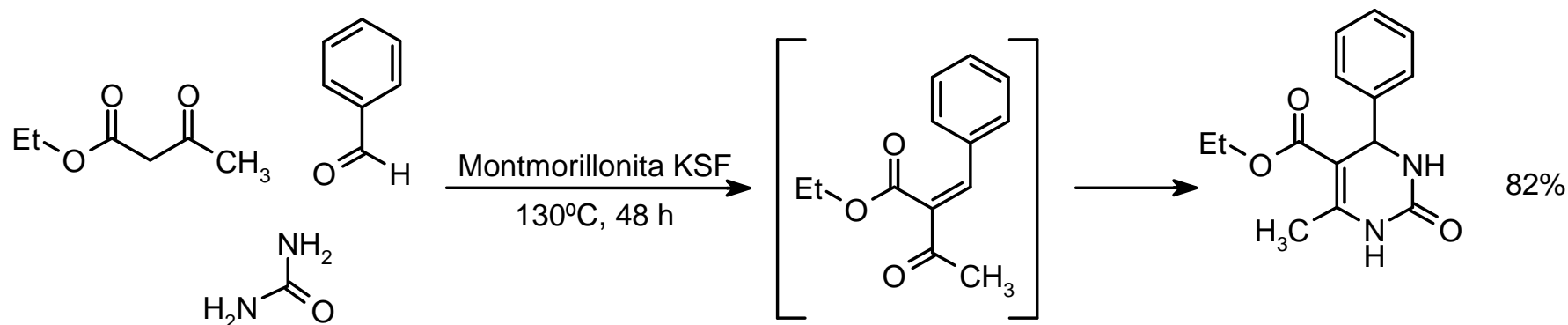
Triturar en
mortero

HIDRAZONA ó SEMICARBAZONA

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE UN SOPORTE POROSO

Reacción de Biginelli con Catalizador Ácido Sólido
Síntesis sin disolvente de Dihidropirimidinas con Montmorillonita KSF



Síntesis de Biginelli

"One-pot multicomponent reaction" (MCCs)

Compuesto β -dicarbonílico + Aldehído + Urea ó Tiourea \rightarrow Derivados de Dihidropirimidina (propiedades farmacológicas)

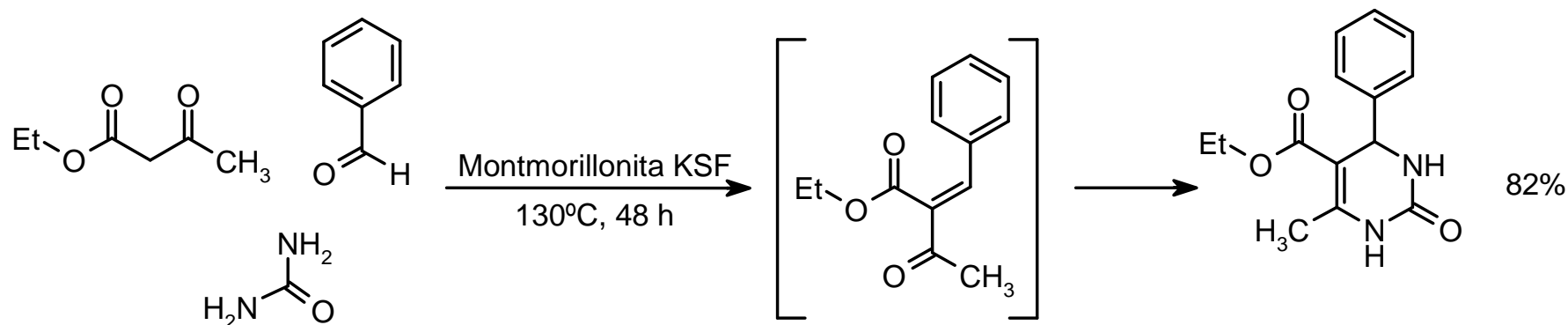
Condiciones:

- En etanol ó THF
- Ácidos próticos como catalizadores. Ácidos de Lewis con sales de metales de transición mejoran los rendimientos

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE UN SOPORTE POROSO

Reacción de Biginelli con Catalizador Ácido Sólido
Síntesis sin disolvente de Dihidropirimidinas con Montmorillonita KSF



Síntesis de Biginelli

"One-pot multicomponent reaction" (MCCs)

Compuesto β -dicarbonílico + Aldehído + Urea ó Tiourea \rightarrow Derivados de Dihidropirimidina (propiedades farmacológicas)

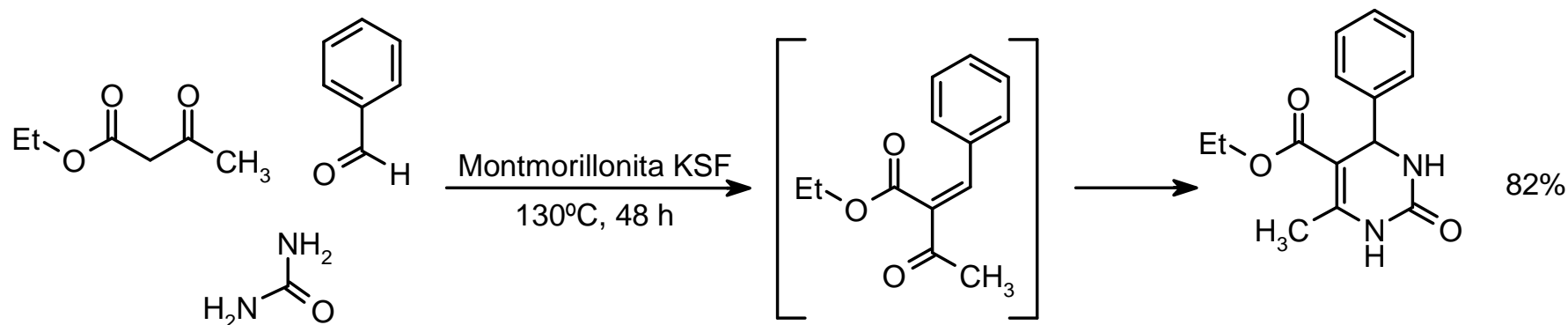
Catásis Heterogénea

- Montmorillonita en agua a 100°C, t=48h (Rtos.=70-80%)
- Montmorillonita sin disolvente a 130°C t=48h (Rtos.= 75-85%)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES L-L SOBRE UN SOPORTE POROSO

Reacción de Biginelli con Catalizador Ácido Sólido Síntesis sin disolvente de Dihidropirimidinas con Montmorillonita KSF



MONTMORILLONITA KSF comercial (Fluka):

- * Área superficial $15 \pm 10 \text{ m}^2/\text{g}$, acidez $0.85 \text{ meq. H}^+/\text{g}$
- * Composición Química: SiO_2 (54%), Al_2O_3 (17%), Fe_2O_3 (5.2%), CaO (1.5%), MgO (2.5%), Na_2O (0.4%), K_2O (1.5%)

Chemically it is hydrated sodium calcium aluminium magnesium silicate hydroxide $(\text{Na,Ca})_{0.33}(\text{Al,Mg})_2(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$



Aldehído (10mmol)
+ β -Dicarbonilo (10mmol)
+ Urea (15mmol)
+ Montmorillonita KSF (0.5g)

Agitar a 130°C
48h

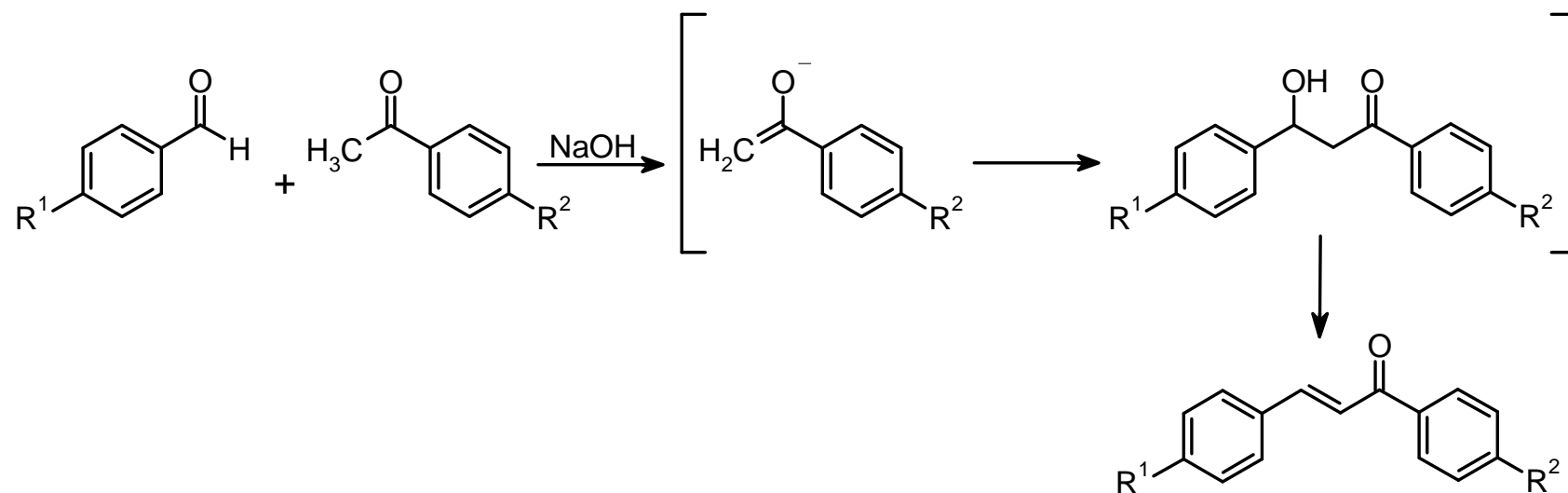
DIHIDROPIRIMIDINAS

(Añadir CH_3OH caliente ~100mL,
filtrar el catalizador y el producto cristaliza)

40

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES DE CONDENSACION SIN DISOLVENTE L-L en mortero



20 examples 83-94%

S. X. Wang, J. T. Li, Z. H. Wang, *Chinese J. Org. Chem.* **2004**, 24, 447-449
Describen el mismo proceso con KF-Alumina

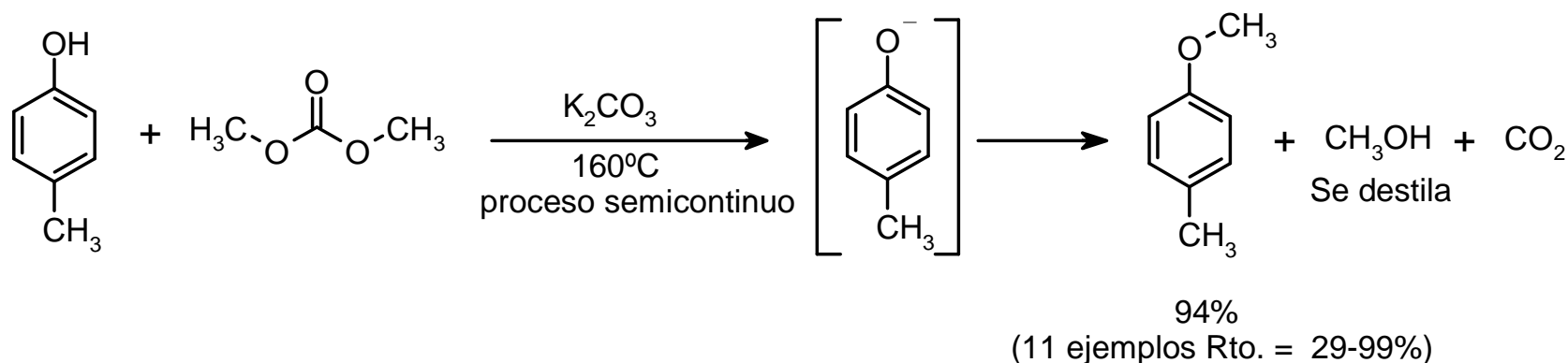
D.R. Palleros; *Green Chem.*, **2004**, 1345

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SIN DISOLVENTE

S-L

Preparación de Alquí Aril Éteres con Carbonato de Dimetilo (DMC) y Fenoles "via" Síntesis Limpia



ARIL-METIL-ÉTERES

Síntesis Clásica: 1) *O*-Metilación de fenoles con Sulfato de Dimetilo (DMS) ó Haluros de metilo

➤ Necesitan cantidades estequiométricas de base para neutralizar los sub-productos ácidos

2) Uso de MeOH como agente metilante.

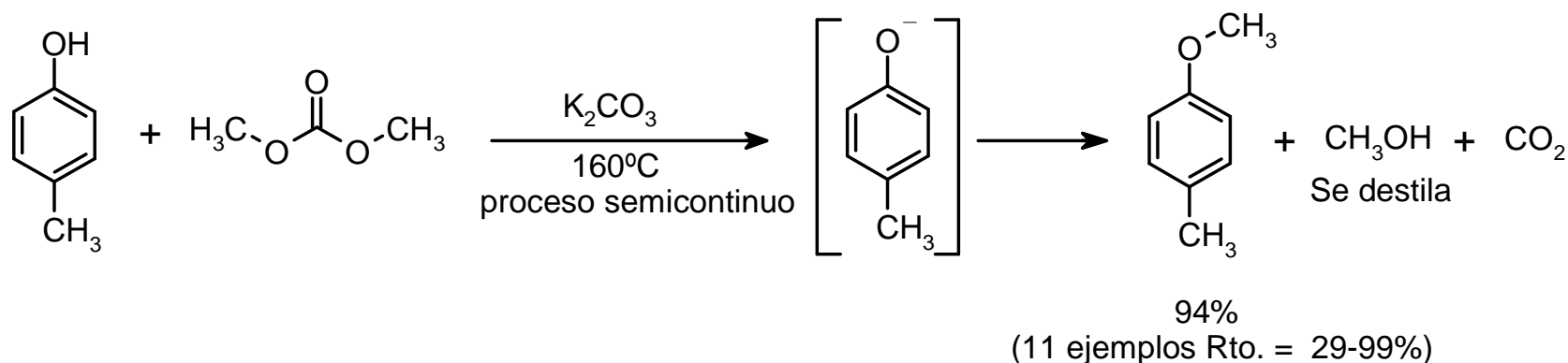
➤ Se necesita un catalizador muy ácido o altas temperaturas (200-400°C) y zeolitas como catalizador

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SIN DISOLVENTE

S-L

Preparación de Alquí Aril Éteres con Carbonato de Dimetilo (DMC) y Fenoles "via" Síntesis Limpia



ARIL-METIL-ÉTERES

Carbonato de dimetilo (DMC):

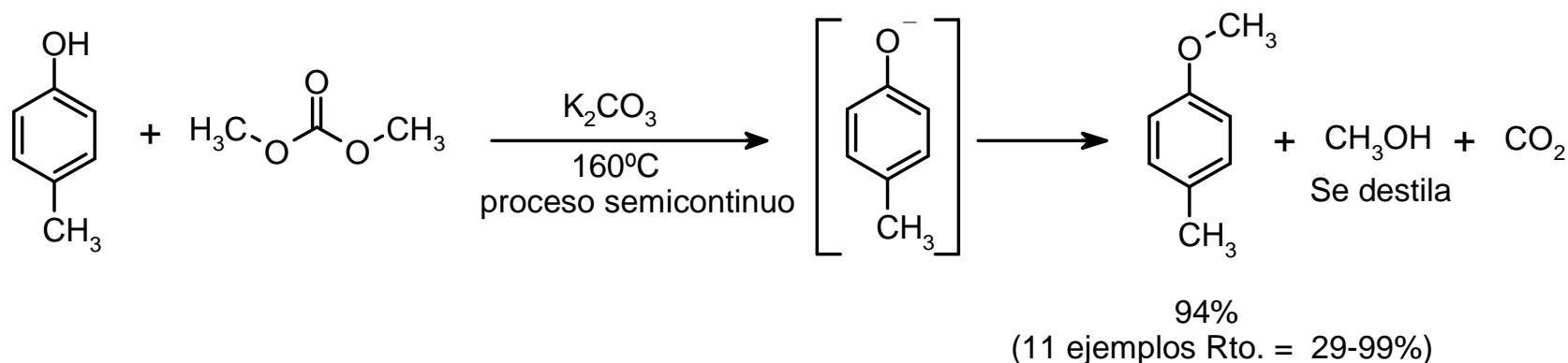
- En autoclave con álcali o base orgánica
- Procesos de flujo continuo en fase de vapor con zeolitas, alúminas, alúmina-gel,...
- Con hidrotalcita calcinada a 300°C
- Transferencia de fase gas-líquido con PEG y K_2CO_3
- Transferencia de fase sólido-líquido con K_2CO_3 -éter corona a 100°C. Etc....

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SIN DISOLVENTE

S-L

Preparación de Alquí Aril Éteres con Carbonato de Dimetilo (DMC) y Fenoles "via" Síntesis Limpia



ARIL-METIL-ÉTERES

*Carbonato de dimetilo (DMC) a 160°C, sin disolvente a presión atmosférica y con K_2CO_3 como catalizador:

- Mayor economía atómica que con MeI, MeBr ó DMS
- Alta selectividad
- Buena velocidad de conversión
- Como subproductos solo CO_2 y CH_3OH (se destila y se reutiliza)

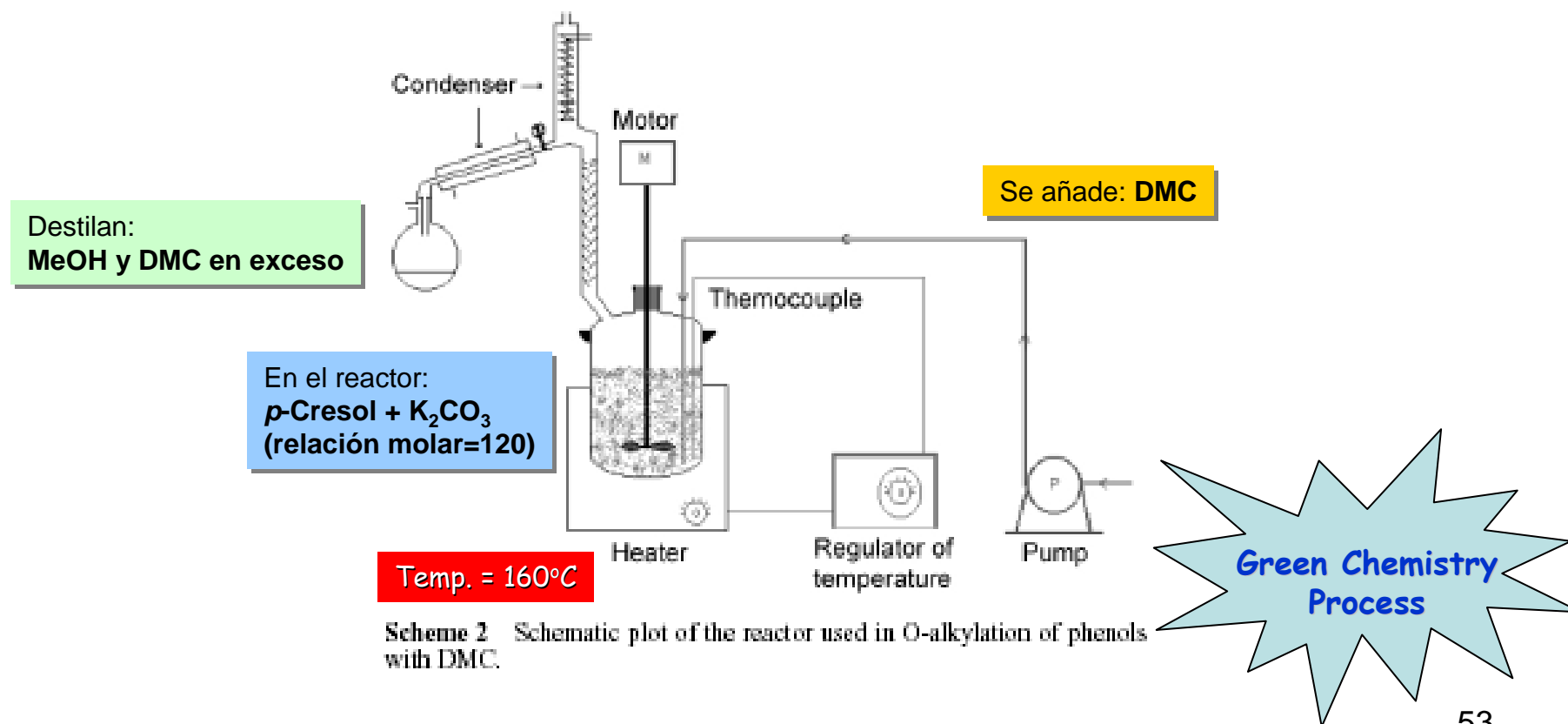
Green Chemistry
Process

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES SIN DISOLVENTE

S-L

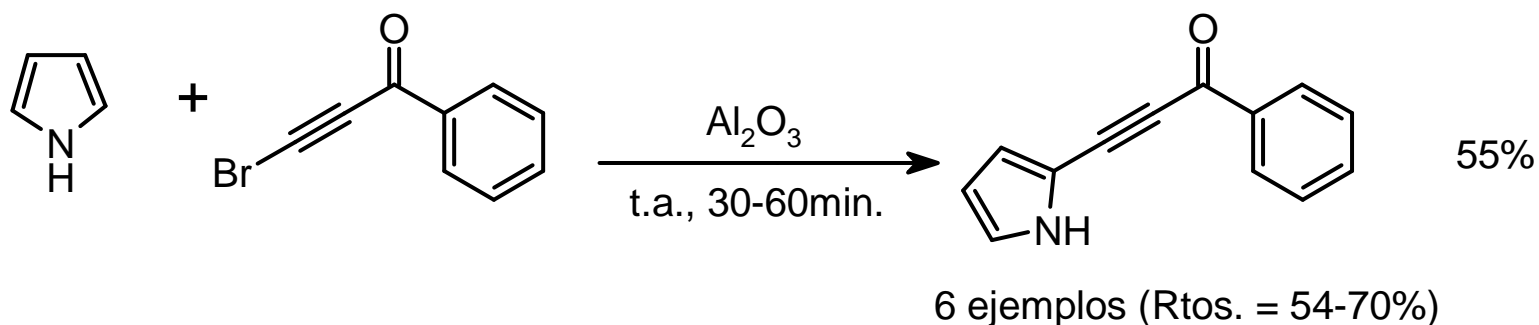
Preparación de Alquí Aríl Éteres con Carbonato de Dimetilo y Fenoles "via" Síntesis Limpia



REACCIONES SIN DISOLVENTE

FORMACIÓN DE ENLACES C-C: REACCIONES DE SUSTITUCION SOBRE ALUMINA

Etinilación de Pirroles con 1-Acil-2-bromoacetilenos en Alúmina:
"Un acoplamiento de Sonogashira Inverso"



ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA

→ No se emplea en PIRROLES

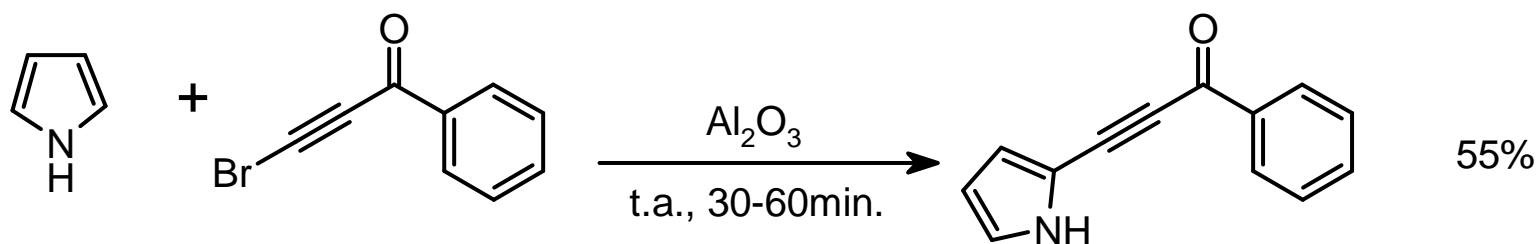
Problemas con los halopirroles

- Difíciles de conseguir
- Inestables salvo con electroattractores

REACCIONES SIN DISOLVENTE

FORMACIÓN DE ENLACES C-C: REACCIONES DE SUSTITUCION SOBRE ALUMINA

Etinilación de Pirroles con 1-Acil-2-bromoacetilenos en Alúmina:
"Un acoplamiento de Sonogashira Inverso"



6 ejemplos (Rtos. = 54-70%)

Pirrol (0.5mol) + 1-Acil-2-bromoacetileno (0.5mol)

↓
Triturar en mortero de china 2 min.
con Al_2O_3 (10 veces en peso)
t.a. (exotérmica 5-8°C)
 $t_R = 30-60$ min.

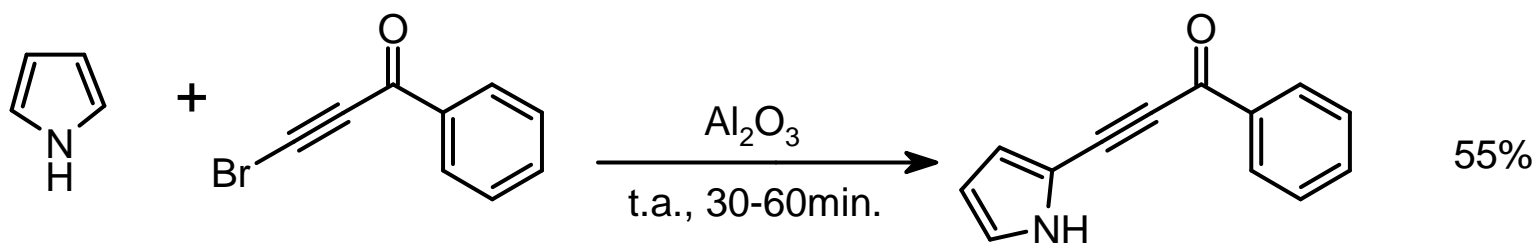
2-ACILETINILPIRROLES

(Extraer el producto con *n*-hexano, Et_2O y Recristalizar)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

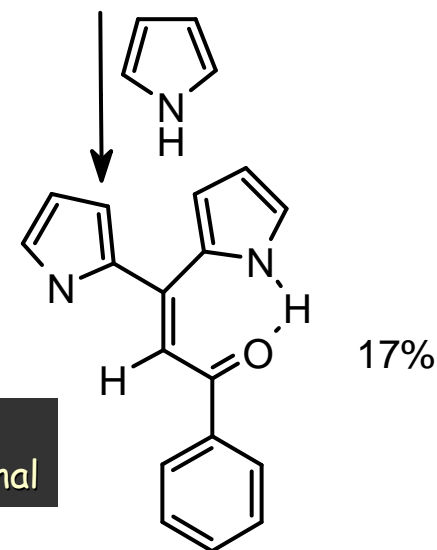
FORMACIÓN DE ENLACES C-C: REACCIONES DE SUSTITUCION SOBRE ALUMINA

Etinilación de Pirroles con 1-Acil-2-bromoacetilenos en Alúmina:
"Un acoplamiento de Sonogashira Inverso"



6 ejemplos (Rtos. = 54-70%)

PROCESO TOTALMENTE REGIOSELECTIVO:
No se detectan ni 1- ni 3-Acietinilpirroles



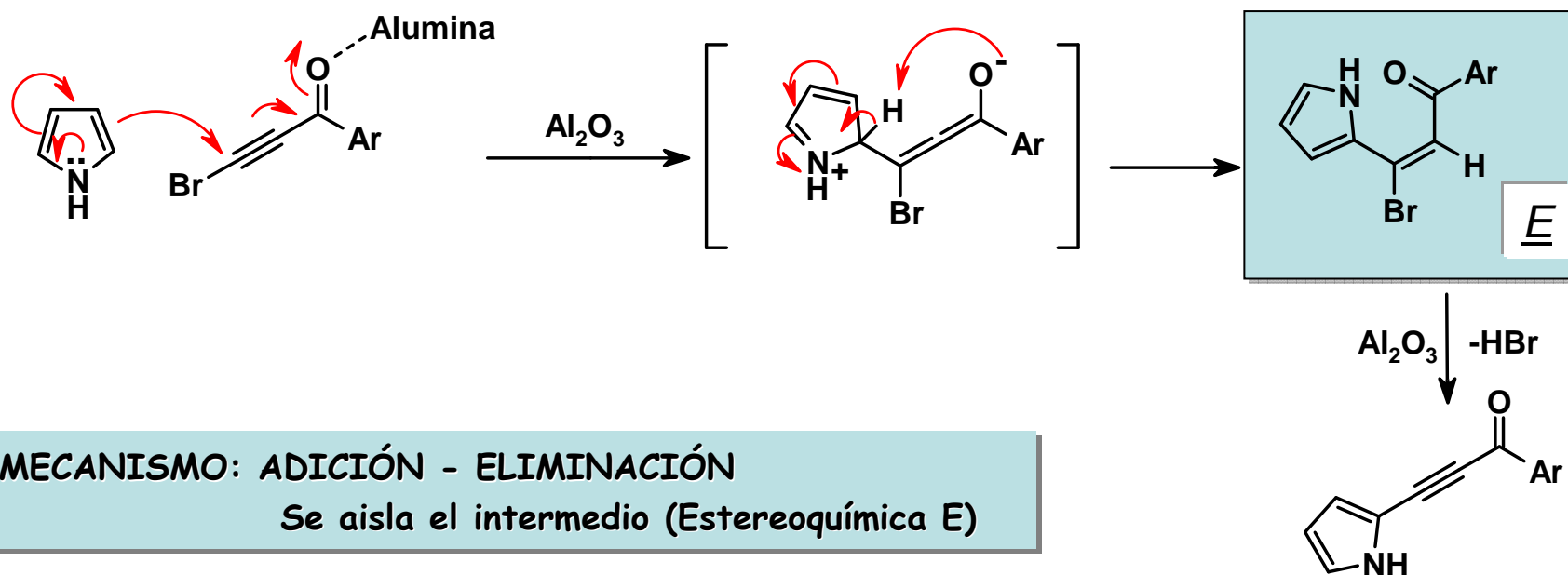
PRODUCTO SECUNDARIO:
El resultante de adición de pirrol al compuesto final

56

REACCIONES SIN DISOLVENTE

FORMACIÓN DE ENLACES C-C: REACCIONES DE SUSTITUCION SOBRE ALUMINA

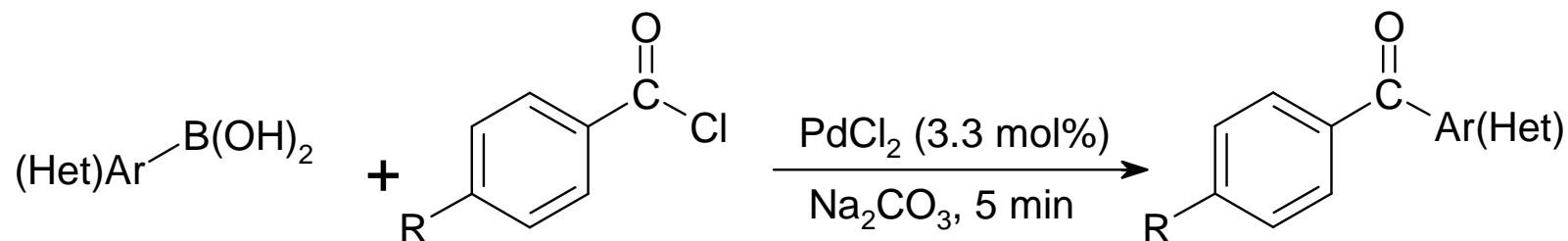
Etinilación de Pirroles con 1-Acil-2-bromoacetilenos en Alúmina:
"Un acoplamiento de Sonogashira Inverso"



REACCIONES SIN DISOLVENTE

FORMACIÓN DE ENLACES C-C

Síntesis de Cetonas Aromáticas: Reacción de "Acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura" entre Cloruros de Ácido y Ácidos Borónicos



Ácido borónico (1 mmol) + Na_2CO_3 (2 mol) +
Cloruro de ácido (1.5 mmol) + PdCl_2 (3.3 mol %)

Triturar en mortero
25-30°C
 $t_R = 5 \text{ min.}$

CETONAS AROMÁTICAS

(Añadir éter, lavar con NaHCO_3 y NaCl , secar con Na_2SO_4
y eliminar el éter a vacío)

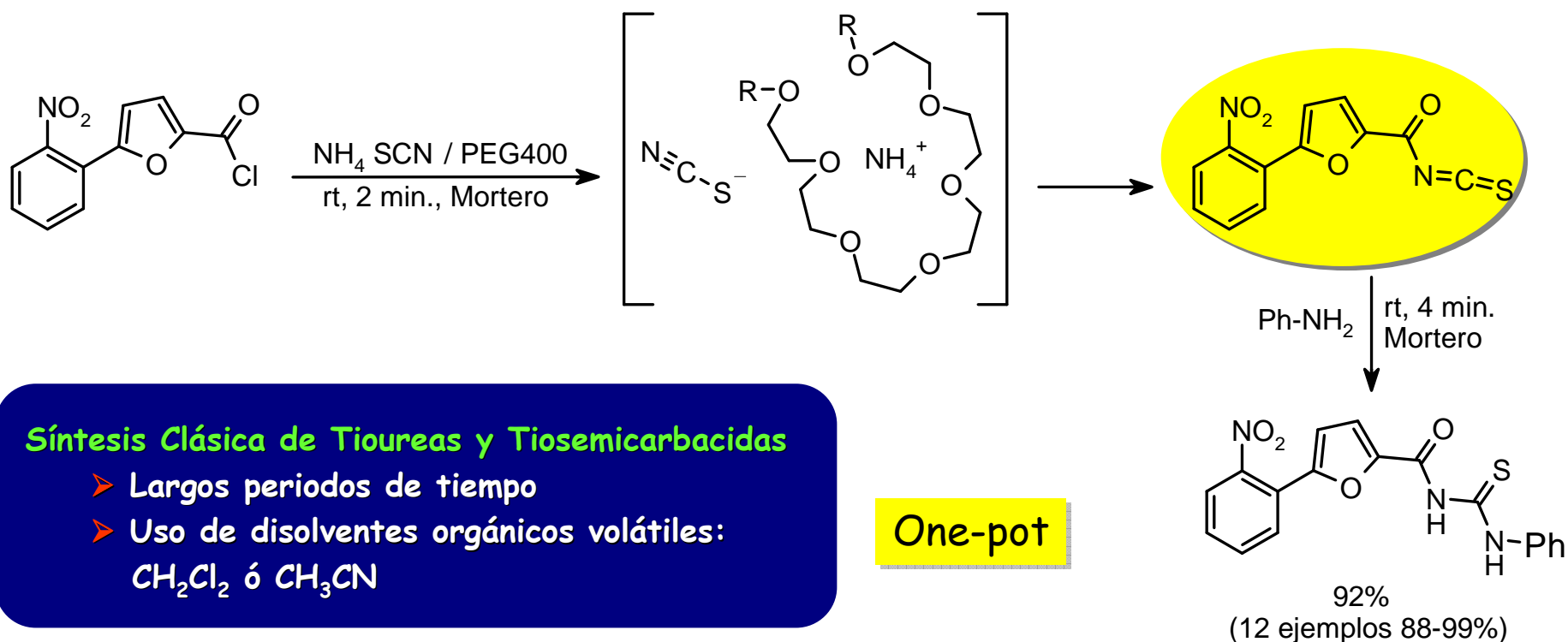
Rtos. = 80-95%

- No se emplean ligandos
- No se detectan productos de homoacoplamiento

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES DE ACILACION. CATALISIS DE TRANSFERENCIA DE FASE

Método Adecuado para Preparar 5-Aril-2-furoil Tioureas Sustituidas y Tiosemicarbazidas por Trituración a Temperatura Ambiente



Síntesis Clásica de Tioureas y Tiosemicarbazidas

- Largos periodos de tiempo
- Uso de disolventes orgánicos volátiles: CH_2Cl_2 ó CH_3CN

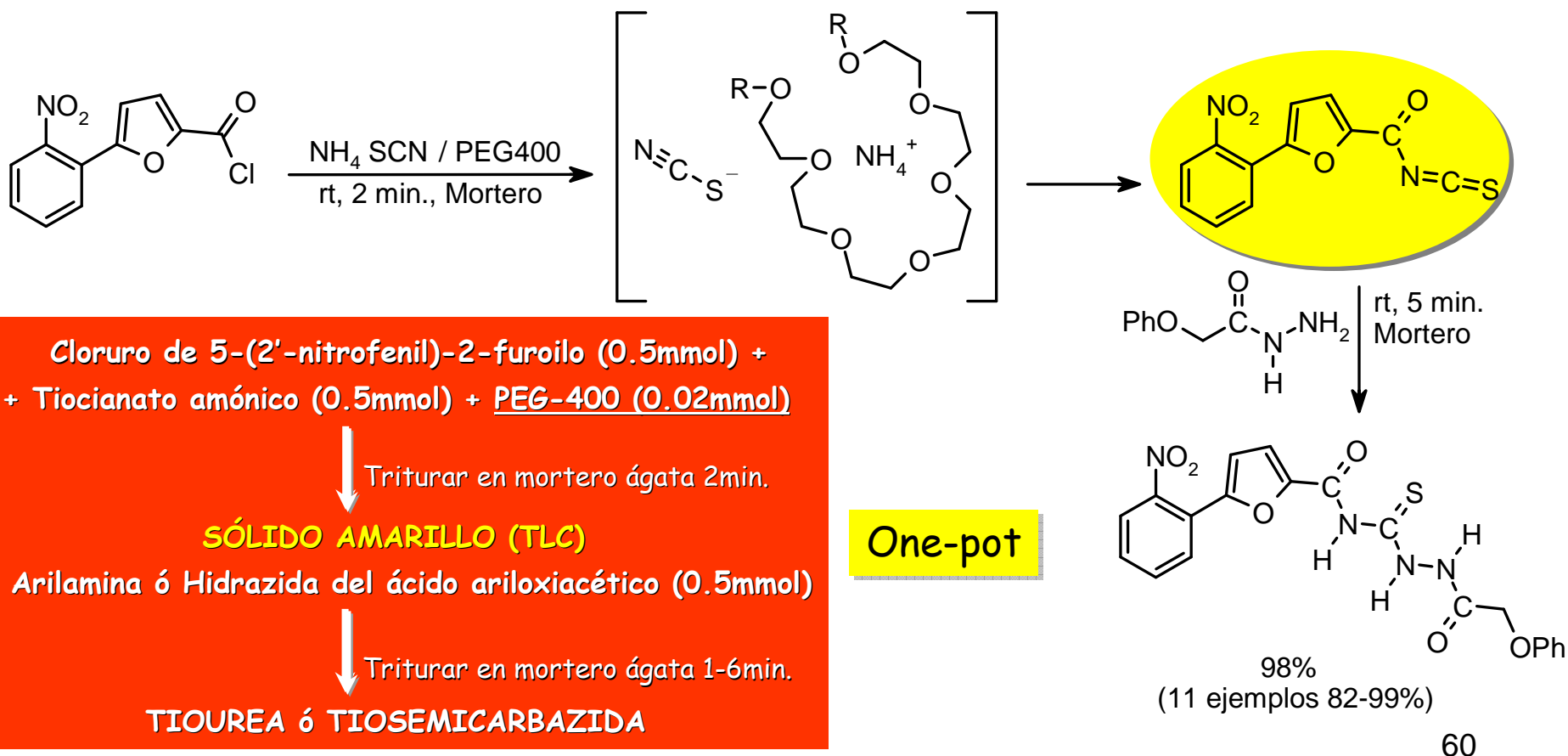
One-pot

92%
(12 ejemplos 88-99%)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES DE ACILACION. CATALISIS DE TRANSFERENCIA DE FASE

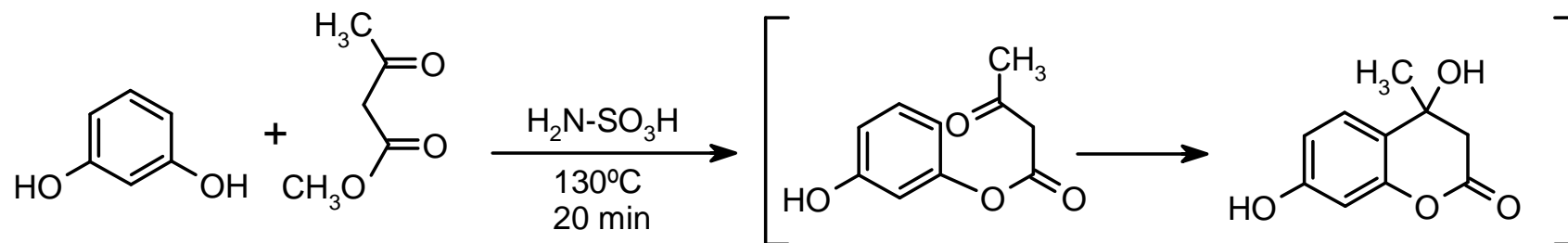
Método Adecuado para Preparar 5-Aril-2-furoil Tioureas Sustituidas y Tiosemicarbazidas por Trituración a Temperatura Ambiente



REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES DE ACILACION. CATALISIS ACIDA

Ácido Sulfámico - Un Catalizador Ácido Sólido Adecuado para la reacción de Pechmann



REACCIÓN DE PECHMANN: Síntesis de CUMARINAS

Condensación de fenoles y β -cetoésteres con un catalizador ácido:

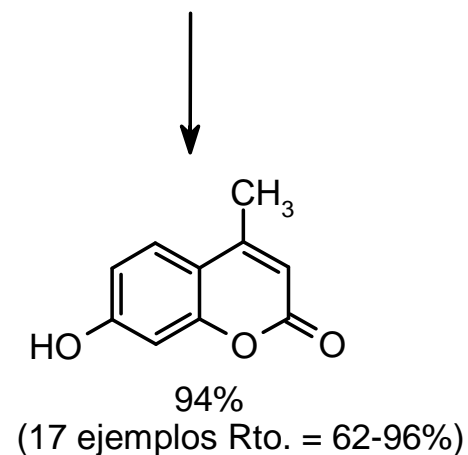
H_2SO_4 , P_2O_5 , FeCl_3 , ZnCl_2 , POCl_3 , AlCl_3 , PPA, HCl , H_3PO_4 , CF_3COOH

Mecanismo: 1) Transesterificación entre el éster y el fenol

2) Ciclación con pérdida de H_2O

Inconvenientes

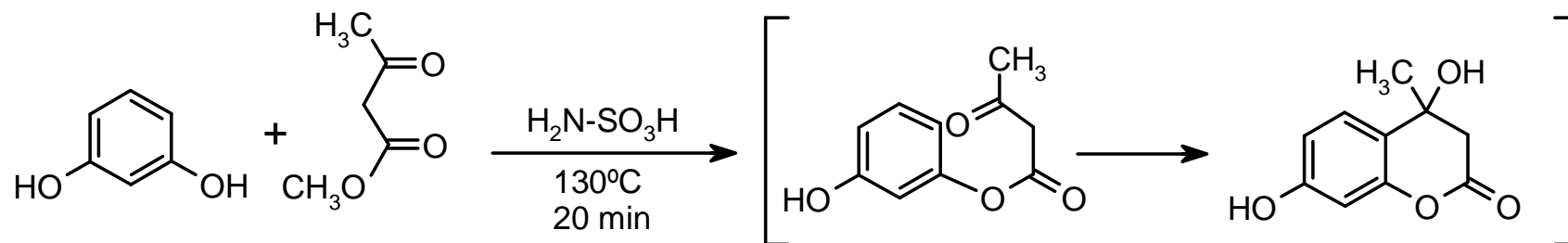
- Gran cantidad de catalizador
- Largos tiempos de reacción
- Bajos rendimientos



REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES DE ACILACION. CATALISIS ACIDA

Ácido Sulfámico - Un Catalizador Ácido Sólido Adecuado para la reacción de Pechmann



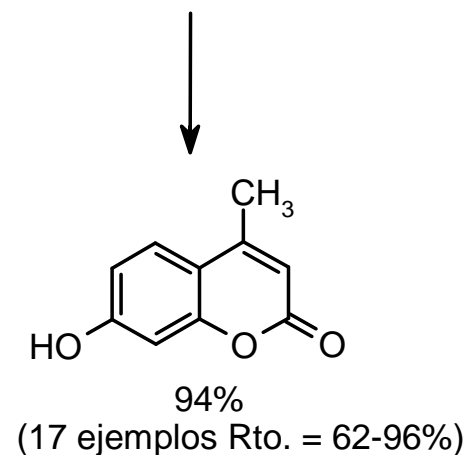
REACCIÓN DE PECHMANN: Síntesis de CUMARINAS

Intentos de mejora:

- Uso de MW
- Empleo de líquidos iónicos
- Catálisis Ácida Heterogénea

→ Ácido Sulfámico ($\text{H}_2\text{N-SO}_3\text{H}$, SA):

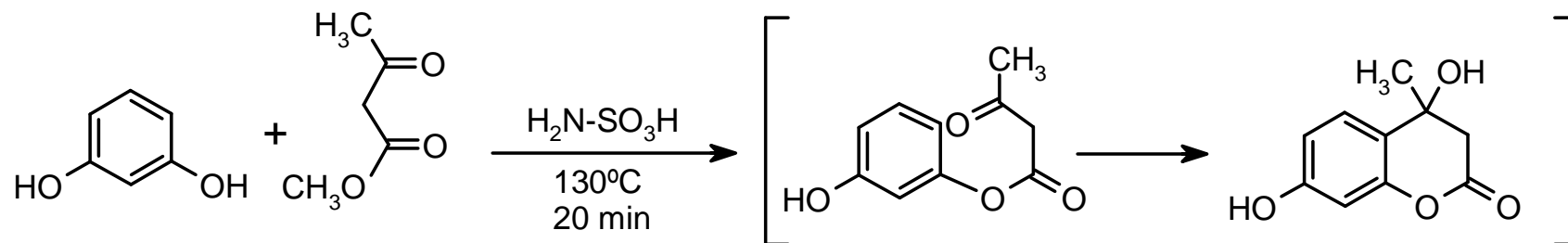
Sólido cristalino zwitteriónico $^+\text{H}_3\text{N-SO}_3^-$, Acidez media,
No Volátil, No Corrosivo. Útil en un gran n° de reacciones



REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES DE ACILACION. CATALISIS ACIDA

Ácido Sulfámico - Un Catalizador Ácido Sólido Adecuado para la reacción de Pechmann

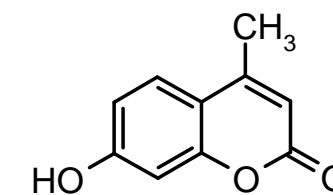


RESORCINOL (10mmol) + ACETILACETATO DE ETILO (10mmol)

Agitar, 130°C \downarrow $^+\text{H}_3\text{N-SO}_3^-$ (5mmol)

CUMARINA

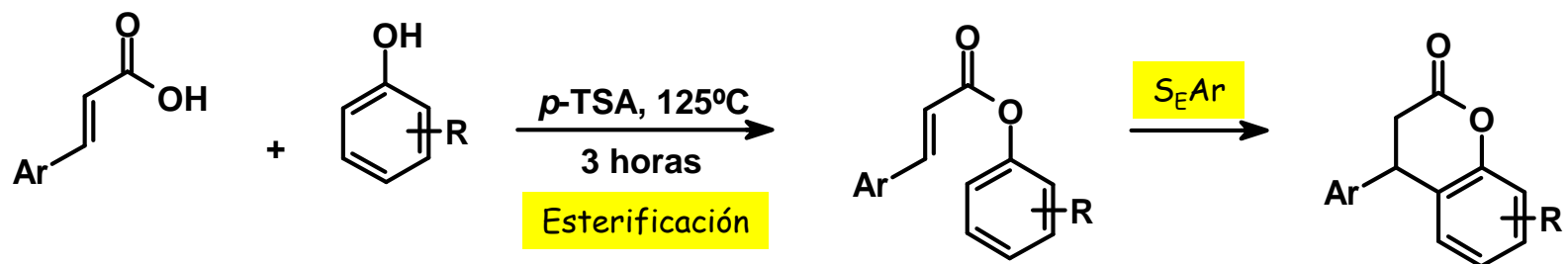
($+\text{H}_2\text{O}$, filtrar y cromatografiar)



94%
(17 ejemplos Rto. = 62-96%)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIONES DE ARILACION sin metales y sin disolvente



FENOL ó ANISOL (5.5mmol) + ACIDO CINÁMICO (5mmol)

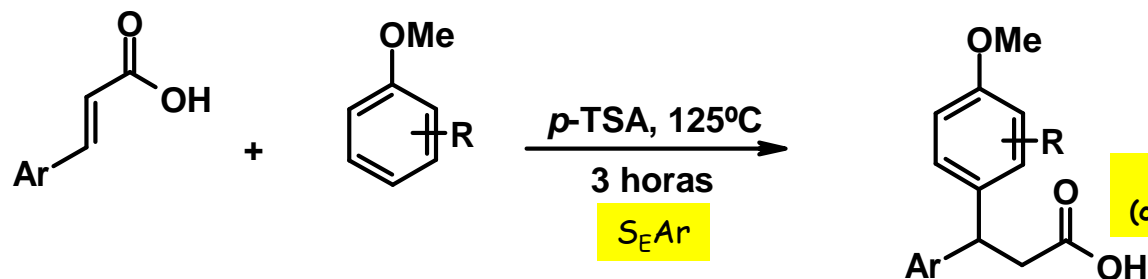
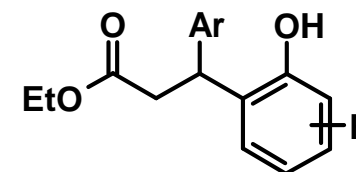
3 horas, 130°C ↓ p-TSA (5mmol)

DIHIDROUCUMARINA, ÉSTER ó ÁCIDO

(+H₂O, extraer con AcOEt, secar, evaporar y cromatografiar)

DIHIDROUCUMARINAS
(10 ejemplos Rto. = 87-99%)

Con fenoles sustituidos
en *orto*-hidrólisis en la
elaboración con H₂O/AcOEt

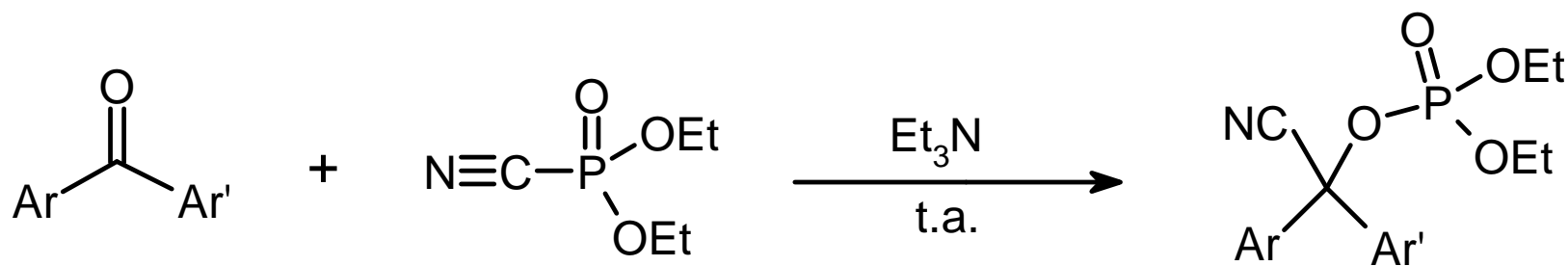


EXCLUSIVAMENTE EN POSICIÓN *PARA*-
(cuando hay un sustituyente se produce en *orto*-)

(10 ejemplos Rto. = 65-95%)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

Síntesis de *O*-Fosfatos de Cianhidrinas Racémicas



23 ejemplos, Rtos.= 72 - 98%

COMPUESTO CARBONÍLICO (0.5 mmol) +
CIANOFOSFONATO DE DIETILO (1.1-2.0 eq.)

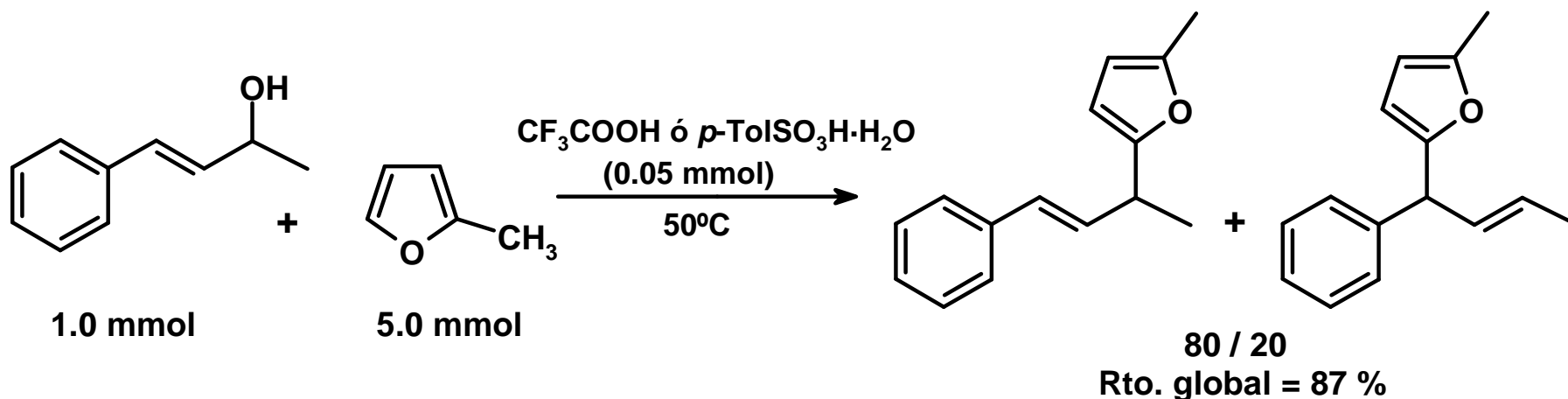
Agitar, t.a.
Ar=H < 5min.

Et₃N (10 mol%, 7μL)

CIANOFOSFATOS

REACCIONES SIN DISOLVENTE

Reacción de arenos π -excedentes con alcoholes alílicos y bencílicos sustituidos catalizada por un ácido de Brønsted



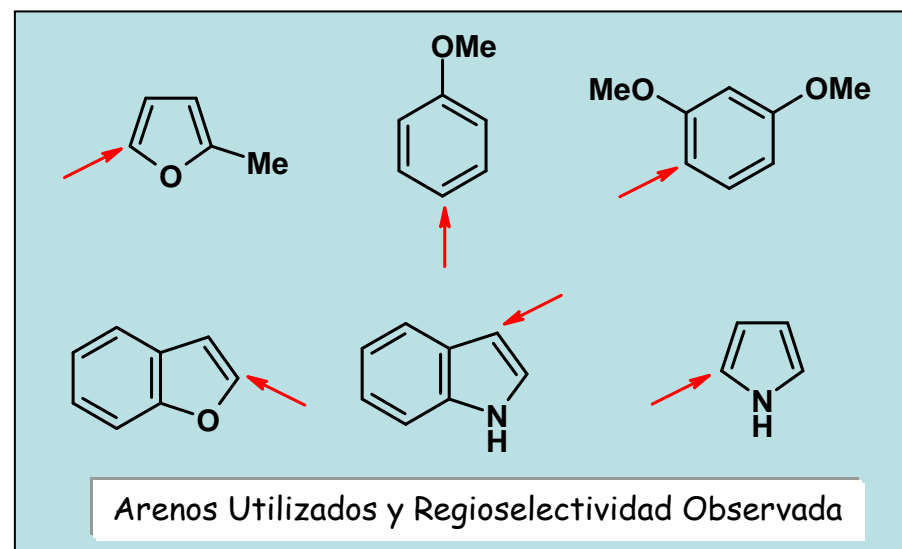
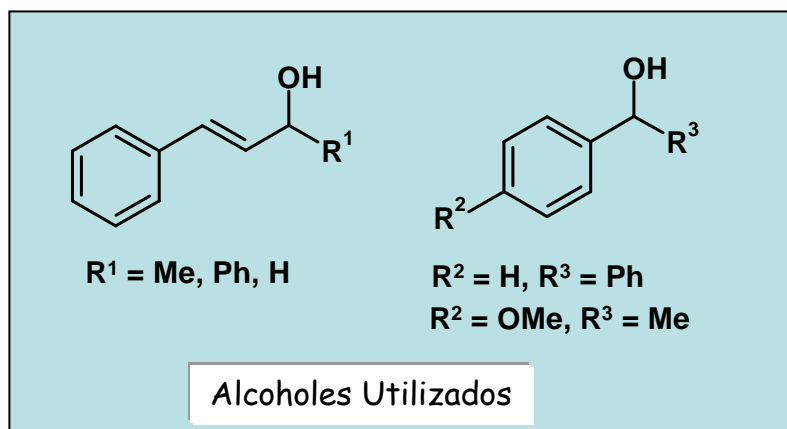
Alternativa limpia frente a procedimientos que utilizan catalizadores metálicos

Buena tolerancia con heterociclos sensibles a los medios ácidos

Elevada regioselectividad

25 ejemplos con Rto. Global = 55-95%

REACCIONES SIN DISOLVENTE



Alternativa limpia frente a procedimientos que utilizan catalizadores metálicos

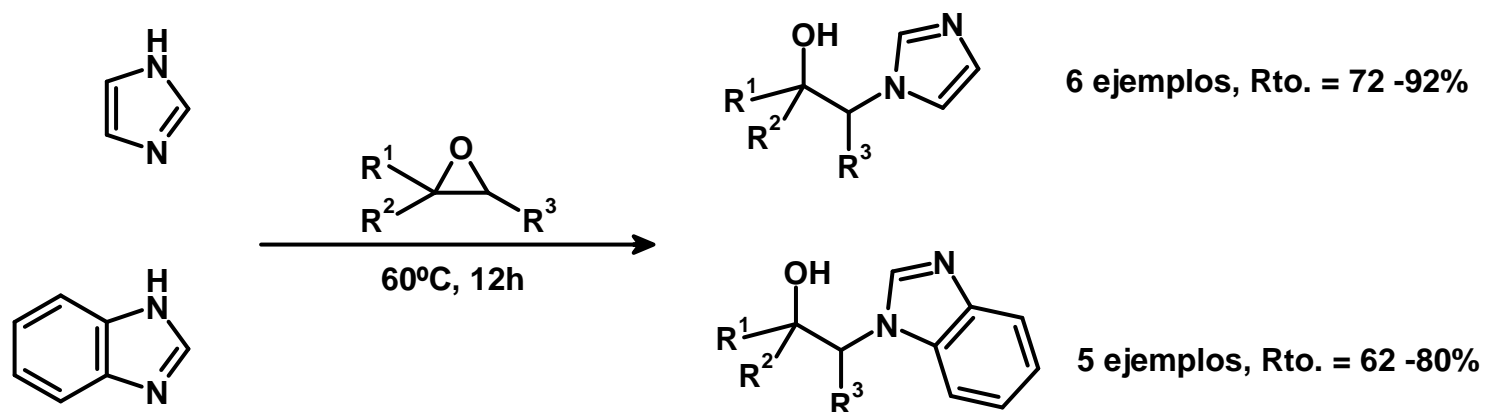
Buena tolerancia con heterociclos sensibles a los medios ácidos

Elevada regioselectividad

25 ejemplos con Rto. Global = 55-95%

REACCIONES SIN DISOLVENTE

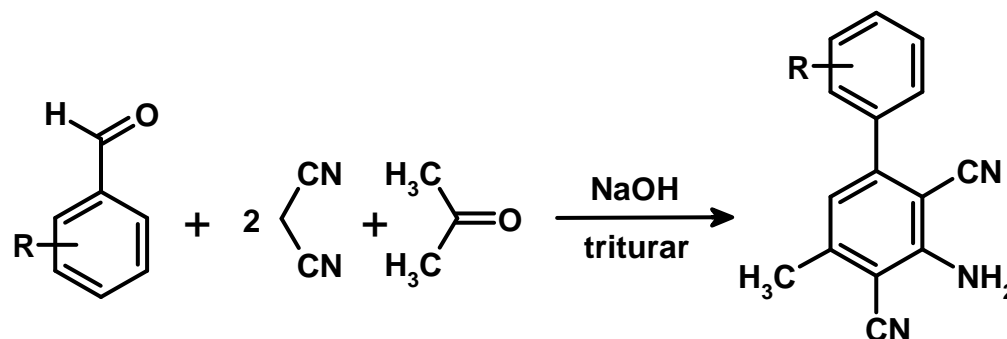
Apertura regioselectiva de epóxidos con imidazoles y benzimidazoles



Se utilizan materiales fácilmente asequibles
No precisa de catalizadores metálicos
Las condiciones de reacción son suaves
Elevada regioselectividad
Manipulación sencilla que permite trabajar a escala de gramos

REACCIONES SIN DISOLVENTE

Síntesis de 3-amino-2,4-dicarbonitrilo-5-metilbifenilos



8 ejemplos, Rto. = 72 -81%

ALDEHÍDO (2mmol) + MALONONITRILO (5mmol) +
ACETONA (5mmol) + NaOH (1.5 eq.)



Triturar 2-5 minutos
t.a.

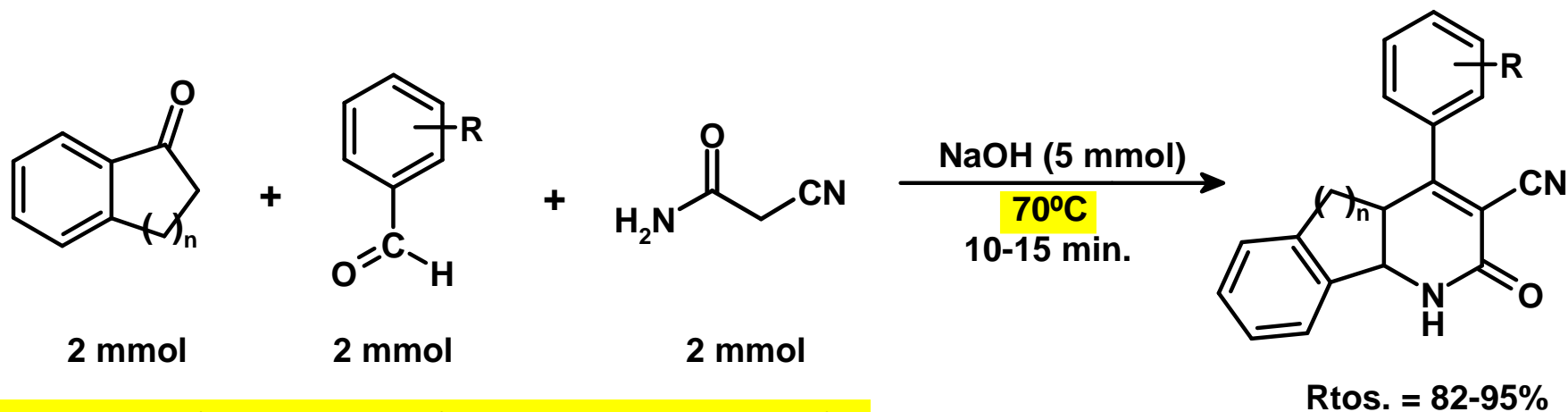
BIFENILO

(+ H₂O, filtrar, secar y recristalizar)

REACCIONES SIN DISOLVENTE

REACCIÓN DE HETEROCICLACIÓN

Síntesis de 4-aryl-3-ciano-2,5-dihidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]piridín-2-ona y de 4-aryl-3-ciano-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[*h*]quinolín-2-ona



n=1, p.f.= 38-40°C
n=2, p.f.= 2-7°C

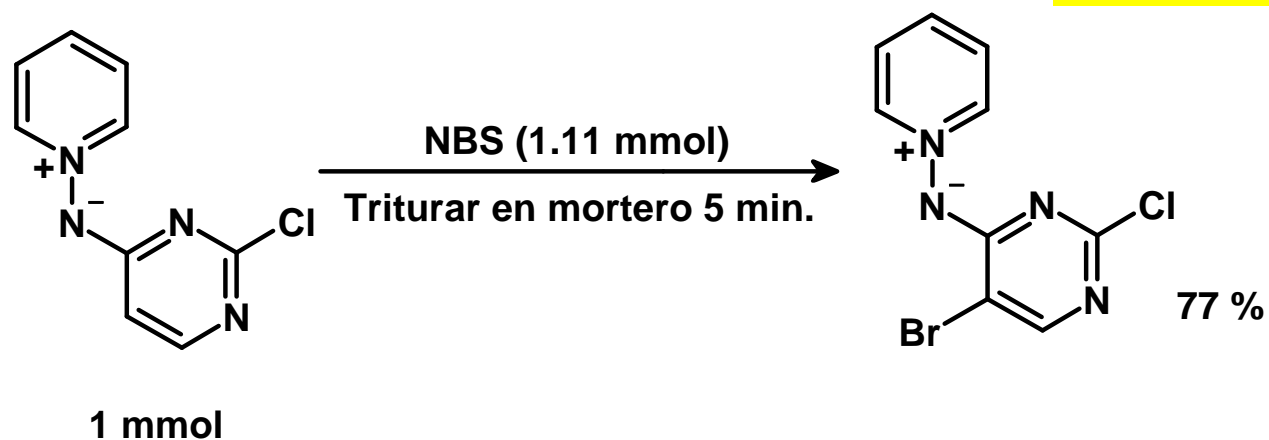
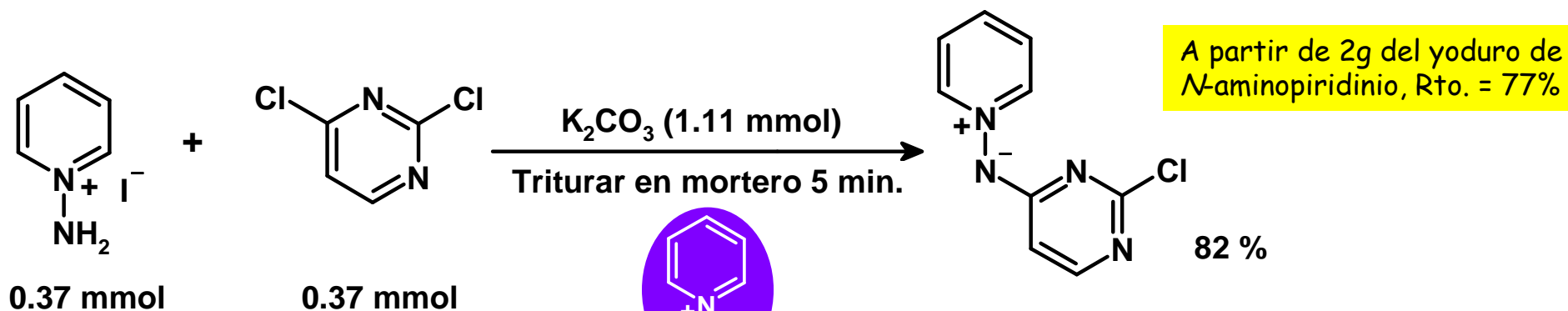
p.f. < 70°C

p.f.= 119-121°C

REACCIONES SIN DISOLVENTE

FORMACIÓN DE ENLACES C-N y C-Br

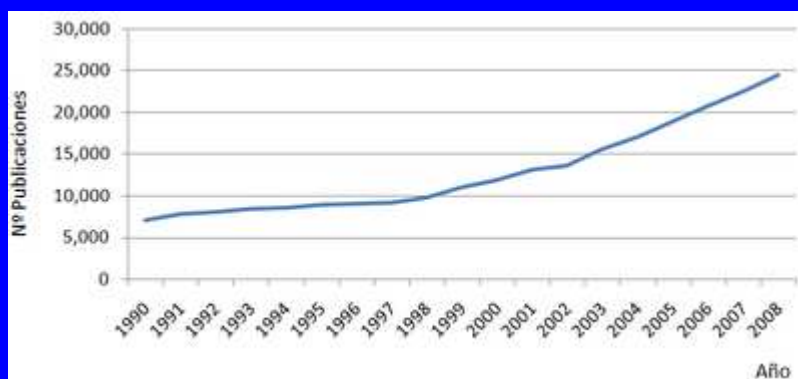
N-Heteroarilaminidas de piridinio: síntesis y reactividad sin disolvente en condiciones mecanoquímicas



REACCIONES SIN DISOLVENTE

VENTAJAS Y CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES SIN DISOLVENTE

- Se elimina el uso de disolventes contaminantes
- Puede aplicarse a un gran número de procesos
- Se disminuyen los costes debido a la simplificación del trabajo experimental
- Las reacciones son rápidas y con alto rendimiento
- Permite la realización de reacciones en paralelo
- Su eficacia se aumenta asociada a otras técnicas (UV, MW, ultrasonidos)
- La orientación espacial o empaquetamiento específicos de los reactivos en estado cristalino puede permitir:
 - ▶ Preparar productos distintos a los obtenidos en disolución
 - ▶ Lograr una elevada estereoselectividad en los productos sintetizados



http://es.wikipedia.org/wiki/Reacciones_sin_disolventes

REACCIONES SIN DISOLVENTE



**GRACIAS POR
VUESTRA ATENCIÓN**

**Universidades de Alcalá, Complutense y S. Pablo-CEU
Doctorado en Química Médica**

**ESTRATEGIAS EN
SÍNTESIS DE FARMACOS**

REACCIONES SIN DISOLVENTE (Junio 2011)

M^a Luisa Izquierdo Ceinos