



Diseño experimental con enfoque verde en la reacción de Kröhnke para la síntesis de terpiridinas

Experimental design with a green approach in the Kröhnke reaction for the synthesis of terpyridines

Daniel Alexander Fajardo Perafan¹, Danny Arteaga² y Luis Alberto Lenis Velasquez³

Resumen

Las 2,2':6',2''-terpiridinas se consideran precursores versátiles para la obtención de complejos metálicos con gran uso en importantes aplicaciones, tanto en ciencia básica como aplicada, razón por lo cual deben explorarse metodologías de síntesis con rutas alternativas que, al ser comparadas con las tradicionales, se destaquen por presentar mejores resultados y con un mayor impacto en nuestro entorno. La apropiación de estas alternativas, junto con el cumplimiento de un diseño experimental bien planeado, permitirá trascender en la formación de nuestros estudiantes en conceptos de síntesis orgánica con un enfoque enmarcado dentro de la química verde. En esta investigación, se describe el uso de la reacción de Kröhnke, como estrategia modelo para evaluar la conveniencia de un diseño experimental 3x2 enfocado en la obtención de una serie de 4'-aryl-2,2':6',2''-terpiridinas, mediante calentamiento por irradiación microondas. Para lo cual se desarrolla una secuencia didáctica como método de enseñanza-aprendizaje en el laboratorio para que estudiantes de química y ciencias afines, puedan desarrollar un diseño experimental en diferentes contextos, por medio de una metodología guiada paso a paso, con la cual se logren los objetivos de aprendizaje esperados. De este modo, se estudiaron los parámetros, potencia de microondas y tiempo de irradiación, como variables determinantes en el proceso y en los rendimientos de reacción. La caracterización de los compuestos obtenidos se realizó a través de técnicas espectroscópicas y espectrofotométricas.

Palabras clave

Reacción de Kröhnke, síntesis orgánica, 2,2':6',2''-terpiridinas, química verde, irradiación microondas.

Abstract

The 2,2':6',2''-terpyridines are considered versatile precursors for obtaining metal complexes widely used in important applications, both in basic and applied science. For this reason, synthetic methodologies with alternative routes should be explored that, when compared with traditional ones, stand out for presenting better results and with a greater impact on our environment. The appropriation of these alternatives, together with the fulfillment of a well-planned experimental design, will allow us to transcend the training of our students in concepts of organic synthesis with an approach framed within green chemistry. In this research, the use of the Kröhnke reaction is described as a model strategy to evaluate the suitability of a 3x2 experimental design focused on obtaining a series of 4'-aryl-2,2':6',2''-terpyridines, by microwave irradiation heating. For which a didactic sequence is proposed as a teaching-learning method in the laboratory, so that chemistry and related sciences students can carry out an experimental design in various contexts, through a step-by-step guided methodology, in which the expected learning objectives are achieved. The parameters, microwave power and irradiation time, were studied as determining variables in the process and the reaction yields. The characterization of the compounds was carried out through the measurement of their physical properties, spectroscopic and spectrophotometric techniques. **Keywords**

Kröhnke reaction, organic synthesis, 2,2':6',2''-terpyridines, green chemistry, microwave irradiation.

¹Grupo de Investigación Química de Productos Naturales QPN, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-9259-1351>

²Grupo de Investigación Química de Productos Naturales QPN, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-1209-3542>

³Grupo de Investigación Química de Productos Naturales QPN, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-7637-1487>

Introducción

Las 2,2':6',2''-terpiridinas se descubrieron en el año de 1932, (Castro Agudelo et al., 2012; G. T. Morgan y Burstall, 1932) y desde ese momento hasta la actualidad han sido de gran interés debido a parámetros estructurales, flexibilidad y orientación, la distribución convergente que tienen sus tres átomos de nitrógeno, ubicados en posición *orto* con respecto a cada anillo piridínico les confiere una gran capacidad de actuar como ligandos tridentados, capaces de quelar cationes metálicos (Husson y Knorr, 2012; G. Morgan y Burstall, 1932) formando complejos de coordinación con considerable estabilidad térmica y química (Jantunen et al., 2006). Esto último, junto con sus propiedades ópticas y electrónicas (Castro Agudelo et al., 2015; Schubert et al., 2011; Schubert et al., 2018; Sun et al., 2010) permiten que dichos compuestos sean potencialmente usados en ciencia básica y aplicada (Cao et al., 2013) química supramolecular, medicina, catálisis, fotovoltaica orgánica y la optoelectrónica (Ozawa et al., 2015; Zych et al., 2017). La reacción de Kröhnke es la ruta de síntesis más ampliamente usada para obtener derivados de 2,2':6',2''-terpiridinas (Sasaki, 2016; Tu et al., 2007; Zych et al., 2017) como las 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas. Aun así, este proceso emplea un calentamiento convencional que implica tiempos de reacción muy largos (20 horas) que ambientalmente son desfavorables (Arteaga Fuertes, 2014; Wang y Hanan, 2005). La incorporación de metodologías como la radiación microondas es una alternativa que está en consonancia con su auge en la síntesis orgánica, permite reducir considerablemente los tiempos de reacción, además del uso y volumen de disolventes. En varios casos se observa también un aumento significativo en los rendimientos de reacción frente a procesos convencionales (Bonnet et al., 2001; Palacios et al., 1996; Raghukumar et al., 2003; Shintani et al., 2003; Tu et al., 2005). La incorporación de este tipo de procesos es un referente muy importante para que los estudiantes en ciencias químicas, puedan relacionar los principios de la química verde junto con la sustentabilidad (Anastas et al., 1998) y tomen conciencia del rol fundamental que tienen en la generación de nuevos métodos, con tecnologías cada vez más verdes y que respondan a los actuales retos de nuestra sociedad, tales como los que plantea el desarrollo sustentable respecto a conversión y gestión de los recursos (Ingold et al., 2015). Todo esto, entendiendo que la química verde se encuentra vinculada con la sustentabilidad desde ya hace algunos años (debido principalmente a los grandes sucesos tanto sociales como ambientales que se presentaron a finales de 1960), por lo que es claro que no se debe volver a caer en los errores del pasado, con lo que se hace necesario impartir una enseñanza desde la academia que permita a los estudiantes promover la química y afines como ciencias cada vez más responsables con la sociedad y a su vez con el medio ambiente (Franco y Ordóñez, 2020).

Un aspecto en consonancia y que va de la mano con la química verde es el diseño experimental, en cuanto que, al encontrar las condiciones óptimas de un proceso, generalmente se reducen, por ejemplo, las cantidades de reactivos y disolventes, el tiempo de reacción e incluso se puede determinar la posibilidad de cambiar un disolvente muy tóxico y/o contaminante por uno más amigable con el investigador y por supuesto con el medio ambiente. De esta forma, un diseño experimental es un proceso estadístico en el que se busca la optimización de reacciones a través de variaciones que se realizan al mismo tiempo de múltiples factores para lograr centrar la zona de reacción en un espacio más reducido y por ende llegar a mejorar el factor de respuesta del proceso que se esté

llevando a cabo (Murray et al., 2015). Con esto, se hacen evidentes los beneficios que le puede otorgar la realización de un diseño experimental a un proceso de síntesis, ya que es una técnica aplicada mucho más a nivel industrial que académico, es muy común encontrar falencias y falta de experiencia en este último ámbito (Murray et al., 2015), su aplicación se ve reflejada exclusivamente en investigaciones de alto nivel. Y es que más frecuentemente la academia aplica el enfoque OFAT (One-Factor-At-Time, es decir, un factor a la vez), en el cual se evalúan diferentes factores, pero uno por uno, es decir, no se tienen en cuenta las interacciones entre factores ni sus afectaciones a diferentes niveles, por lo que normalmente este método estudia los factores de manera menos exhaustiva (Taylor et al., 2021) puesto que al estudiarse solo un factor a la vez, se hace necesario realizar una gran cantidad de experimentos lo que normalmente no es posible debido a los costos de reactivos y disolventes. Con lo cual, se hacen menos experimentos y como consecuencia se generan resultados que son comúnmente menos valiosos que los obtenidos con un diseño experimental. Por todo lo anterior, se hace necesario cambiar la visión de relegar el uso del diseño experimental exclusivamente a la industria, puesto que en la enseñanza de esta metodología se le puede otorgar al estudiante una base estadística para afrontar sus retos experimentales, que finalmente pueda trascender en su formación integra como académico y científico. Por tanto, el propósito de este documento es brindar herramientas para que los estudiantes, puedan evidenciar la aplicación de un diseño experimental a un proceso real y ampliamente estudiado como es la metodología de Kröhnke y evaluar los beneficios obtenidos al usar el diseño de experimentos.

Así pues, en este trabajo se reporta la síntesis de tres derivados terpiridínicos (**8-10**) mediante la metodología de ensamblaje de anillos, reacción de Kröhnke, a partir de la condensación de 2-acetilpiridina con aldehídos aromáticos y utilizando radiación microondas como fuente de calentamiento. Las condiciones de reacción fueron parametrizadas con la realización de un Diseño Experimental 3x2 estableciéndose las condiciones óptimas de potencia y tiempo de irradiación, para su posterior síntesis, purificación y caracterización.

Resultados y discusión

La propuesta que se comparte en este documento está encaminada en brindar a nuestros estudiantes de química y carreras afines, un modelo a seguir en el desarrollo de un diseño experimental y su aplicación metódica en diferentes reacciones en las que sea necesario usarlo. Como secuencia didáctica la iremos discutiendo en la medida que avanzamos en la presentación de los resultados alcanzados con nuestra reacción modelo (Kröhnke) para la síntesis de las terpiridinas objetivo (**8-10**). Se debe dejar en claro que como propuesta no explica de manera profunda los diferentes conceptos del diseño experimental, es tarea de los estudiantes consultar en la literatura definiciones mucho más puntuales, como lo mostrado en el libro ‘Análisis y diseño de experimentos’ (Pulido y Salazar, 2008).

Aun así, esta estrategia pedagógica está diseñada como un mecanismo idóneo para que estudiantes y/o profesores puedan tener una guía, un paso a paso en la elaboración de su diseño experimental, para lo cual se establece una secuencia lógica a seguir (Figura 1).

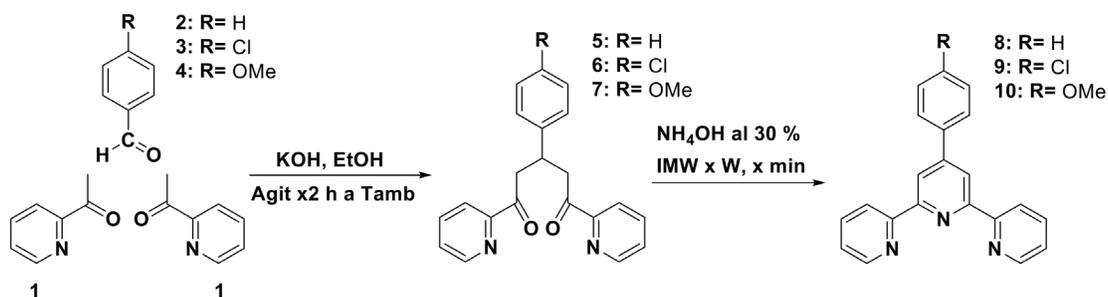


FIGURA 1. Secuencia usada para la elaboración de un diseño experimental.

Hay que determinar el problema de estudio, ¿Cómo hacerlo?

Los estudiantes realizarán una investigación preliminar en la cual deben encontrar referentes previos que definan las condiciones a mejorar como: tiempos de reacción, relación estequiométrica de reactivos, disolventes, etc.

En nuestro trabajo el problema a abordar fue el excesivo tiempo de calentamiento y los bajos rendimientos de metodologías convencionales para la síntesis de terpiridinas mediante la reacción de Kröhnke. Es por esto que la ruta de síntesis usada en el análisis exploratorio y en el diseño experimental propuesto para la obtención de los derivados (**8-10**) corresponde precisamente a dicha reacción (Sasaki, 2016; Tu et al., 2007; Zych et al., 2017), pero empleando en este caso la IMW como fuente de calentamiento mediante un equipo de Microondas modificado Whirlpool (Esquema 1).



ESQUEMA 1. Ruta de síntesis para **8-10**.

Esto sugiere una disminución de tiempos de reacción y ahorro energético, comparado con el proceso de síntesis convencional que requiere de un calentamiento a reflujo de 20 h (Arteaga Fuertes, 2014; Wang y Hanan, 2005). Este proceso de optimización fue validado posteriormente en un equipo especializado de microondas diseñado para síntesis orgánica (Milestone flexiWAVE). En este caso, la reacción se lleva a cabo en dos etapas: **i**) En la primera etapa se realiza la adición de 2 equivalentes molares de la 2-acetilpiridina (**1**) junto con 1

equivalente molar del aldehído aromático adecuado (**2-4**) en etanol alcalino (con KOH). Este medio permite la formación del ion enolato de **1**, que posteriormente se adiciona sobre el carbono carbonilo de (**2-4**). Posteriormente, un segundo ion enolato de **1**, se adiciona sobre uno de los carbonos de la especie anteriormente formada, generando finalmente la respectiva chalcona como intermediario (**5-7**) lo cual se evidencia por el cambio de coloración de la mezcla de reacción, desde incoloro hasta anaranjado y por la desaparición en cromatografía en capa fina de los precursores de reacción. **ii**) En una segunda etapa se adiciona a la mezcla anterior hidróxido de amonio en exceso (NH_4OH , 30%) conllevando a la transformación de **5-7** hasta **8-10**, respectivamente. Esto se lleva a cabo por medio de la adición de la especie NH_3 sobre el carbono carbonilo del intermediario, posteriores pérdidas de moléculas de H_2O y sustracciones de un protón, todo esto sucediendo gracias al calentamiento por microondas. El mecanismo propuesto se muestra en detalle en el material suplementario (Figura S19).

Análisis exploratorio para la síntesis de 8-10 por IMW

¿Qué se considera para definir la variable de respuesta y los factores a estudiar?

En este punto los estudiantes determinan inicialmente la variable de respuesta. Se espera que aquí ellos determinen cual es la más significativa y que conduzca a los mejores resultados. Sumado a esto, aquí también se escogen todos los factores que puedan influir sobre la respuesta escogida. Lo ideal es que el estudiante logre centrar sus estudios solo con los factores relevantes, puesto que serán los que le brinden información realmente útil.

Es por esta razón que en nuestro análisis exploratorio se realizaron una serie de ensayos en los que se buscó la mejor zona de trabajo para aplicar el diseño experimental, siendo el rendimiento la variable de respuesta porque se pretende incrementar sus valores haciendo uso de la IMW. Se llevaron a cabo dos aproximaciones sintéticas, las variables a evaluar fueron potencia (PMW) y tiempo de irradiación (TI), son las que mayor influencia pueden tener sobre el rendimiento debido a que la variación más importante entre la metodología convencional y la mostrada en este documento, es la fuente de calentamiento, que para este caso es realizada por medio de irradiación con microondas. Con esto, en los ensayos 1-5 se mantuvo constante solamente el tiempo de irradiación, caso contrario a lo experimentado en los ensayos 6-14 donde lo que se mantuvo constante fue la potencia de irradiación (Tabla 1).

Ensayo	Condiciones		Rendimiento Reacción [%]	Ensayo	Condiciones		Rendimiento Reacción [%]
	PMW [W]	TI [min]			PMW [W]	TI [min]	
1	70	1.5	47.90	8	70	5.0	53.22
2	350	1.5	39.84	9	70	8.0	59.19
3	280	1.5	39.68	10	70	15.0	62.75
4	140	1.5	48.23	11	70	10.0	60.00
5	210	1.5	37.74	12	70	12.0	69.03
6	70	2.0	50.16	13	70	12.0	69.03
7	70	4.0	52.42	14	70	12.0	68.87

TABLA 1. Resultados Análisis Exploratorio realizado para la síntesis de derivados terpiridínicos (**8-10**).

Teniendo en cuenta estos resultados, se puede apreciar que para los ensayos 1-5, los rendimientos son en general menores a los obtenidos por calentamiento convencional (Tabla 5). Aun así, se debe destacar que los mayores rendimientos en estos cinco ensayos se obtienen cuando la PMW es baja (Ensayos 1, 4). Adicionalmente, se debe indicar que el uso de PMW altas (≥ 140 W), genera sobrecalentamiento de la mezcla de reacción, por lo que no es adecuado manejar estas potencias, además de que los rendimientos en estos casos son más bajos probablemente por procesos degradativos. De este modo, en los Ensayos 6-14 se decide trabajar con potencias menores, PMW de 70 W. Es evidente que para los ensayos 6-14 los rendimientos tienden a incrementarse cuando los TI son mayores que los usados en los ensayos 1-5. Pero también es necesario indicar que cuando el TI es muy alto (> 12 min), el rendimiento muestra un decrecimiento. Pero en el caso de un TI de 12 min (Ensayo 12), el rendimiento es el más alto de todos los ensayos e incluso es un poco mayor a lo obtenido empleando calentamiento convencional. Los Ensayos 13 y 14 corroboran lo obtenido en el Ensayo 12.

Optimización de la síntesis de 8-10 por IMW

¿Cómo seleccionar los niveles de cada factor?

Es en esta etapa donde los estudiantes evalúan en conjunto con el docente y definen el número de niveles que se van a probar por cada factor, así como, el número de repeticiones a realizar para cada nivel. Este paso es muy valioso para que ellos puedan ser más eficientes en sus procesos y comprendan como evitar gastos innecesarios, tiempo, reactivos, disolventes y entre otros aspectos.

Para nuestra investigación, la definición de los niveles de la PMW y el TI se efectuó teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los ensayos 1-14 del análisis exploratorio. Por tanto, para la optimización de la síntesis de 8-10 se llevó a cabo un diseño experimental 3x2, conformado por los 2 factores previamente mencionados, evaluados a 3 (TI) y 2 (PMW) niveles, adicionalmente sobre cada nivel se realizó 2 réplicas con el fin de corroborar los valores obtenidos de rendimiento en cada caso y disminuir así el error experimental.

Es momento de planear la parte experimental

Con los pasos previos, se ha definido el diseño experimental, por tanto, ya los estudiantes pueden definir cómo llevar a cabo su trabajo experimental. Este aspecto tiene gran relevancia, da las pautas para organizar su proceso en el laboratorio, su estudio y así evitar la pérdida de datos y/o resultados importantes.

En nuestro caso, teniendo en cuenta el número de factores, niveles y replicas planteadas, se generaron para cada uno de los compuestos terpiridínicos (**8-10**) un total de 18 experimentos y/o corridas (Tabla S1, Material Suplementario-MS), es mucho mejor si se implementan de forma aleatoria y por supuesto es recomendable hacerlos todos por separado, es decir, no es correcto realizar experimentos, por ejemplo de **8** mientras también se hacen los de **9**.

Tras la experimentación se deben analizar los resultados con métodos estadísticos

Al final del paso anterior, normalmente se tendrán muchos datos, es tarea de los estudiantes manejar la información obtenida por medio de métodos estadísticos como ANOVA que permite analizar la varianza, entre otros parámetros. Es un paso importante, otorgarles un mecanismo de análisis de datos, es necesario que se apropien del conocimiento de estas metodologías y del uso de software estadístico.

Por ende, en este trabajo se introducen los resultados en el software STATGRAPHICS, puesto que tiene facilidad de manejo y genera tanto tablas ANOVA (Tablas 2-4) como diferentes gráficas que permiten analizar lo obtenido de la manera más simple posible.

Ahora se deben interpretar los datos obtenidos

Los estudiantes analizarán detalladamente los resultados alcanzados, identificando las condiciones que generan los mejores valores en cuanto a variable de respuesta, recogerán todas las ganancias respecto a la información que se logra abstraer del estudio. Este proceso de análisis se aborda bajo supervisión del docente. Además de esto, ellos abordarán de forma sistemática la caracterización espectroscópica y espectrométrica de los compuestos (si fuere el caso), esto con el fin de corroborar la obtención de estos bajo las condiciones óptimas de reacción. Se espera como un resultado de aprendizaje el manejo de los resultados y la correcta interpretación tras el proceso de caracterización.

De igual forma, a través de las tablas 2-4 se observa que el factor PMW como TI y su interacción (PMW*TI) son relevantes para la determinación del rendimiento, esto teniendo en cuenta que el Valor P en estos casos es <0.05 con un nivel de confianza del 95.0 %.

TABLA 2. Análisis de varianza (ANOVA) para el rendimiento de reacción de **8**.

Nota. R-cuadrada = 96.4055 por ciento, R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 95.2994 por ciento, Error estándar del est. = 3.06116, Error absoluto medio = 2.45222, Estadístico Durbin-Watson = 2.39248 (P=0.8206), Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.223109.

Fuente	Suma Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: PMW	2718.79	1	2718.79	290.14	0.0000
B: TI	189.528	1	189.528	20.23	0.0006
AB	340.8	1	340.8	36.37	0.0000
BB	18.0483	1	18.0483	1.93	0.1885
Error total	121.819	13	9.37068		
Total (corr.)	3388.99	17			

TABLA 3. Análisis de varianza (ANOVA) para el rendimiento de reacción de **9**.

Nota. R-cuadrada = **97.0501** por ciento, R-cuadrada (ajustada por g.l.) = **96.1425** por ciento, Error estándar del est. = **2.72068**, Error absoluto medio = **2.17926**, Estadístico Durbin-Watson = 2.39589 (P=0.8223), Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.223926.

Fuente	Suma Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: PMW	2736.27	1	2736.27	369.66	0.0000
B: TI	134.402	1	134.402	18.16	0.0009
AB	265.456	1	265.456	35.86	0.0000
BB	29.7388	1	29.7388	4.02	0.0663
Error total	96.2274	13	7.40211		
Total (corr.)	3262.1	17			

TABLA 4. Análisis de varianza (ANOVA) para el rendimiento de reacción de **10**.

Nota. R-cuadrada = **96.4999** por ciento, R-cuadrada (ajustada por g.l.) = **95.423** por ciento, Error estándar del est. = **2.85603**, Error absoluto medio = **2.28778**, Estadístico Durbin-Watson = 2.38406 (P=0.8161), Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.220893.

Fuente	Suma Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: PMW	2595.6	1	2595.6	318.21	0.0000
B: TI	89.8174	1	89.8174	11.01	0.0055
AB	216.155	1	216.155	26.50	0.0002
BB	22.043	1	22.043	2.70	0.1242
Error total	106.04	13	8.15694		
Total (corr.)	3029.66	17			

Se puede observar que los valores de P para cada una de las variables son más bajas en el siguiente orden: **8, 9 y 10**; observándose los rendimientos más altos en el mismo orden. Adicionalmente, se debe indicar que la interacción TI*TI en ninguno de los diseños experimentales tiene gran relevancia, puesto que su Valor P es >0.05 con un nivel de confianza del 95.0 %.

Las ecuaciones de regresión ajustadas obtenidas, se muestran a continuación:

- Para 8:

$$\text{Rendimiento} = 53.005 - 12.2900 * \text{PMW} - 3.97417 * \text{TI} - 5.32917 * \text{PMW} * \text{TI} - 2.12417 * \text{TI}^2$$

- Para 9:

$$\text{Rendimiento} = 41.6583 - 12.3294 * \text{PMW} - 3.34667 * \text{TI} - 4.7033 * \text{PMW} * \text{TI} - 2.72667 * \text{TI}^2$$

- Para 10:

$$\text{Rendimiento} = 33.4667 - 12.0083 * \text{PMW} - 2.73583 * \text{TI} - 4.24417 * \text{PMW} * \text{TI} - 2.3475 * \text{TI}^2$$

Con estas relaciones matemáticas, se puede predecir el rendimiento de reacción, dependiendo de los factores PMW, TI y su interacción PMW*TI. De los diagramas de Pareto (Figura S1, MS) de **8-10** se puede apreciar nuevamente que los factores PMW y TI, junto con su interacción PMW*TI, son relevantes, puesto que superan la línea que representa el valor crítico, mientras que la interacción TI*TI no es relevante, puesto que no la supera. También en este diagrama se observa que en los tres casos las variables PMW, TI y PMW*TI impactan negativamente el rendimiento de reacción a valores muy altos, en especial para el factor PMW. Esto se observa en la Tablas S1 del MS donde se aprecia que, a valores altos de PMW y TI, el rendimiento decae, quizás por procesos degradativos o inhibidores de la reacción por sobrecalentamiento. Los gráficos de Efectos Principales (Figura S2, MS) para **8-10** muestra curvas con pendientes negativas, lo cual se explica por lo previamente indicado, es decir, a valores altos de los factores PMW y TI, menor será el rendimiento de la reacción. Así mismo, de nuevo se ve que en los tres casos es el factor PMW el que su pendiente es más prominente, puesto que es el factor que mayor efecto negativo tiene en el rendimiento de la reacción cuando sus valores son más altos.

Las gráficas de Interacción (Figura S3, MS) muestran, de manera similar, que para los compuestos **8-10** a valores bajos de PMW y TI, los rendimientos son altos; pero para estas mismas variables a valores altos el rendimiento disminuye. Cuando se evalúa la relación a una PMW alta y TI bajo, el rendimiento es bajo, pero no tan notorio como en el caso anterior. De esta forma, se puede decir que es realmente significativa la interacción entre PMW y TI.

Para este caso, se utilizan los gráficos de superficies de respuesta (Figura S4, MS) para determinar los valores de PMW y TI que generan el mayor rendimiento de reacción para **8-10**. De este modo, las superficies muestran ciertas similitudes, a razón de que indican la zona donde se presenta mayor rendimiento. Es decir, cuando el PMW y el TI tiene valores de 70 W (valor bajo) y 12 min (valor medio), respectivamente. Con lo cual estos valores son los óptimos para obtener el mayor rendimiento de reacción. Una vez empleadas las condiciones óptimas para la síntesis de los compuestos y posterior purificación por recristalización en EtOH, los rendimientos obtenidos para cada derivado de terpiridina, muestran un valor mayor a lo obtenido por la metodología convencional. Se ha reportado por triplicado los rendimientos de reacción, sus promedios y las desviaciones estándar (DE), respectivas (Tabla 5).

TPY	Irradiación Microondas (IMW)				Calentamiento Convencional (CC)				Equipo flexiWAVE			
	Rendimiento de Reacción [%]			Prom±DE	Rendimiento de Reacción [%]			Prom±DE	Rendimiento de Reacción [%]			Prom±DE
8	69.03	69.02	68.87	68.97±0.09	68.70	68.70	69.03	68.81±0.20	70.00	69.68	70.16	68.81±0.20
9	57.21	57.35	57.21	57.26±0.08	48.33	48.33	48.18	48.28±0.09	57.79	57.79	57.93	48.28±0.09
10	48.82	48.97	48.93	48.91±0.08	44.26	44.12	44.26	44.21±0.08	49.26	49.56	49.12	44.21±0.08

TABLA 5. Rendimientos de reacción obtenidos por IMW, CC y equipo flexiWAVE para **8-10**.

Se debe destacar, que los valores obtenidos en cada réplica para **8-10** sintetizados por medio de IMW, presentan una DE baja, lo que indica que la metodología usada permite obtener rendimientos con alta reproducibilidad. Esto es favorable, puesto que siempre se puede saber cuánto se va a obtener del producto esperado bajo condiciones establecidas, como en este caso 12 min de TI y 70 W de PMW. Adicionalmente, con el fin de corroborar los resultados obtenidos bajo las condiciones óptimas estandarizadas en el Microondas Whirlpool modificado, se lleva a cabo la síntesis de **8-10** (por triplicado en cada caso) en un equipo Milestone flexiWAVE diseñado para realizar síntesis orgánica asistida por Microondas logrando obtener mejoras en cuanto a rendimiento (Tabla 5). De este modo, se puede observar que los rendimientos en todos los casos son ligeramente mayores que los obtenidos con el Microondas Whirlpool modificado; por tanto, se considera que el estudio y análisis de estos resultados son válidos en la presente investigación, pues son consistentes con lo obtenido en un equipo diseñado para síntesis asistida por microondas como lo es el equipo de Milestone.

Caracterización por FTIR para (8-10)

Los espectros IR para **8-10** (Figura S5-7, MS) muestran señales esperadas tales como elongaciones debidas a enlace C-H aromáticos (para **8-10**) y C-H alifático (para **10**). Se logran identificar elongaciones tanto de enlaces C=C de los anillos bencénicos como C=N de los anillos piridínicos. De manera específica, para **9** se aprecia la flexión C-Cl mientras que para **10** se encuentran señales debidas a la elongación del enlace C-O-C. Se debe indicar, que una interpretación espectral más detallada para **8-10** se encuentra disponible en el Material Suplementario (MS).

Estudio por UV-Vis para (8-10)

Los espectros UV-Vis para **8** y **9** (Figura S8, MS), tienen una gran similitud en cuanto a sus bandas de absorción máxima con longitudes de onda de 277.5 nm y 276.5 nm,

respectivamente. Adicionalmente, cuentan con una segunda banda de menor absorbancia, que también coincide en cuanto a la longitud de onda a la que se produce (311.5 nm para **8** y 311.0 nm para **9**). Aun así, el espectro UV-Vis para **10** (Figura S8, MS) si presenta diferencias en cuanto a su banda de mayor absorbancia, puesto que muestra un desplazamiento batocrómico comparado con **8** y **9**, ya que se observa a una longitud de onda de 290.0 nm debido a la presencia del átomo de O del grupo -OCH₃ que permite una mayor estabilidad electrónica. En adición, para **10** se alcanza a observar una segunda banda de absorción a aproximadamente 316.0 nm, aunque no tan definida como en los derivados **8** y **9**. En general, la banda de mayor absorbancia para los tres ligandos es debida a la transición $\pi-\pi^*$ gracias a la presencia de los anillos aromáticos. Las bandas de menor absorbancia son atribuidas a una transición de transferencia de carga ligando-ligando, entre orbitales π de las terpiridinas (Mukherjee et al., 2018).

Caracterización por RMN ¹H y ¹³C para (8-10)

Los espectros de RMN para los tres compuestos terpiridínicos sintetizados (Figuras S9-14, MS), muestran señales que coinciden con lo esperado respecto a los acoplamientos teóricos entre Hs (para RMN ¹H) y Cs (para RMN ¹³C). De este modo, a continuación, se muestra la asignación de las señales de RMN ¹H y ¹³C para **8** (Tablas 6-7), la numeración de anillos aromáticos y asignación de señales para **9** y **10**, se puede encontrar en el material suplementario y las tablas S2-5.

Identificación	[ppm]	Multiplicidad	Cantidad ¹ H
3', 5'	8.750	s	2
3, 3''	8.734	d	2
6, 6''	8.684	d	2
4, 4'', II, VI	7.923-7.854	m	4
III, IV, V	7.533-7.449	m	3
5, 5''	7.350	dd	2

TABLA 6. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ¹H de **8**.

Identificación	[ppm]	Identificación	[ppm]
2', 6'	156.15	II, VI	128.98
2, 2''	155.80	III, IV, V	128.88
4'	150.31	5, 5''	127.30
6, 6''	149.03	3, 3''	121.35
I	138.41	3', 5'	118.93
4, 4''	136.89		

TABLA 7. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ¹³C de **8**.

Así mismo, al comparar las señales de los espectros obtenidos en este trabajo y lo mostrado por Karimi y colaboradores (Karimi et al., 2020) o por Kharadi (Kharadi et al., 2015) se logra apreciar grandes similitudes espectrales. Esto indica la correcta síntesis de los compuestos **8-10** bajo la metodología planteada en este trabajo.

Caracterización por Masas para (8-10)

Los espectros de masas (Figuras S15-17, MS) muestran señales para **8-10** que son las debidas al patrón de fragmentación (Figura S18, MS), y que coinciden con las estructuras de los derivados de terpiridina esperados. Adicionalmente, la relación m/z del ion molecular coincide en los tres casos.

Conclusión

Es importante indicar los alcances logrados

Siempre es relevante exponer los logros conseguidos con el fin de permitir avances en la ciencia y dejar claridad sobre lo alcanzado. Se espera que, en esta etapa final de la elaboración del diseño experimental, los estudiantes aprendan la relevancia de presentar sus resultados, y su apropiación para hacerlo de forma ordenada, concisa y metódica.

Afianzados en nuestra experiencia podemos decir que se ha logrado llevar a cabo la optimización de la síntesis de tres 4'-aril-2,2':6,2''-terpiridinas realizando un diseño experimental 3x2 y haciendo uso de la reacción de Kröhnke mediada por calentamiento por IMW, obteniendo una PMW de 70 W y un TI de 12 min como condiciones óptimas de reacción (corroboradas con un equipo diseñado para síntesis microondas), con las cuales se obtuvieron buenos rendimientos, que son mayores que los obtenidos por CC. Por ende, se logra reducir considerablemente los tiempos de reacción e incrementar los rendimientos, como resultado de la aplicación de un diseño experimental a procesos reales, cuyo enfoque estadístico estimula a los estudiantes a resolver retos experimentales, alcanzando resultados motivantes y alentadores en sus procesos de formación investigativa. Así mismo, estos compuestos, pudieron ser caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas: FTIR, UV-Vis, RMN ^1H y ^{13}C como también espectrometría de masas, encontrando que la ruta planteada en este trabajo permite la correcta obtención de los compuestos terpiridínicos. Sumado a esto, la propuesta de enseñanza planteada permite a los estudiantes de Química o afines, tener un paso a paso para que ellos mismos puedan plantear su diseño experimental, además de que con esta experiencia de laboratorio se esperan alcanzar diferentes aprendizajes que favorezcan el crecimiento integral del estudiantado en competencias de ciencia y tecnología por medio de metodologías que los ayuden a ser ordenados con su trabajo experimental y los motiven a indagar, cuestionar, analizar sobre situaciones y/o problemas experimentales y la resolución de los mismos.

Experimental

General

Todos los reactivos y disolventes usados fueron de grado analítico de las marcas PanReac AppliChem, Sigma-Aldrich, Macron, Merck o Fischer Scientific. La CCF se realizó en placas de Silica gel 60 F₂₅₄ adquiridas de Merck. Las placas de CCF se revelaron usando una Lámpara UV MiniMAX™ by SPECTROLINE $\lambda = 254$ nm. La síntesis por irradiación microondas, se llevó a cabo en un microondas Whirlpool WMP07ZD (700 W, 2450 MHz) modificado y en un equipo microondas sofisticado, Milestone flexiWAVE. El análisis de los resultados del Diseño Experimental se desarrolló usando el software STATGRAPHICS Centurion XVI v.16.1.03. Los puntos de fusión fueron determinados haciendo uso de un Fusiómetro OptiMelt MPA100

SRS. Los espectros de IR fueron tomados en un Espectrómetro FTIR Thermo Nicolet iS10 por medio de pastillas de KBr en un rango de 4000.0 a 400.0 cm^{-1} . Los espectros UV-Vis, se obtuvieron en el Espectrofotómetro Thermo Genesys 6 en el rango de 200.0 a 800.0 nm usando acetonitrilo (ACN) acidificado como disolvente y una concentración de 10 mg/L de **8**, **9** o **10**. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , se obtienen en un Espectrómetro Bruker Ascend™ 400 disolviendo los compuestos en cloroformo deuterado (CDCl_3). Los espectros de MS se obtuvieron con un Espectrómetro Shimadzu GC/MS QP-2010, sonda sólidos e ionización por impacto electrónico.

Síntesis de los derivados de terpiridina 8-10 mediante IMW (condiciones óptimas)

En el proceso de síntesis de **8-10**, las condiciones usadas de PMW y el TI corresponden a las que se encontraron como óptimas de acuerdo con el diseño experimental realizado, es decir, 70 W y 12 min respectivamente. Adicionalmente, se debe destacar que las cantidades de 2-acetilpiridina (**1**), y aldehídos aromáticos (**2-4**) como también las de EtOH, KOH y NH_4OH , se dejaron constantes tanto en el análisis exploratorio como en el Diseño Experimental: En un balón de 100 mL que contiene 20 mL de EtOH, se adicionan 0.3961 g (6 mmol) de KOH y se agita hasta completa disolución. Posteriormente, se añaden lentamente 450 μL (4 mmol) de 2-acetilpiridina y el apropiado aldehído aromático (2 mmol), dejando esta mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente por 2 h. Pasado este tiempo, a la mezcla se le adiciona lentamente un exceso de NH_4OH al 30 % (5 mL), y se agita por 5 min a temperatura ambiente. El balón se conecta a un sistema de reflujo dentro del equipo microondas, y se irradia por 12 min a una Potencia de 70 W (condiciones óptimas). La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se añaden 50 mL de agua desionizada fría. El precipitado formado se filtra al vacío y se lava con etanol y agua desionizada. Este sólido se deja secar toda la noche a 70 °C y se purifica por recristalización en EtOH. La CCF, se lleva a cabo usando como fase móvil alcohol isobutílico: acetona: cloroformo (relación 4:3:3) + 2 gotas de ácido acético diluido 1:10.

Síntesis de los derivados de terpiridina 8-10 mediante CC

La síntesis convencional de **8-10** se diferencia de la síntesis por IMW en dos aspectos: **1)** El calentamiento es llevado a cabo sobre una plancha calefactora con agitación y **2)** El tiempo de calentamiento es llevado a cabo a reflujo durante 20 h (Sasaki, 2016; Tu et al., 2007). La obtención de los derivados terpiridínicos por calentamiento convencional, es importante puesto que permiten ser referencia y comparar el rendimiento de reacción con el obtenido por IMW.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo del Grupo de Investigación Química de Productos Naturales (QPN), del Departamento de Química, en el marco del proyecto con ID-5407, financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones (VRI) de la Universidad del Cauca (501100005682).

Referencias

Anastas, P.T. y Warner, J.C. (1998). Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York. By permission of Oxford University Press

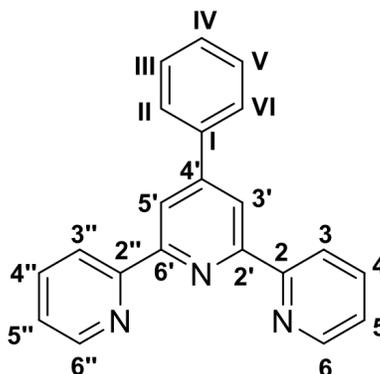
- Arteaga, D. A. (2014). Diseño, síntesis y estudios electrónicos de nuevos sistemas fotoactivos basados en el modelo dador- π -aceptor y su aplicación en electrónica orgánica y en celdas solares sensibilizadas por pigmentos [Tesis Doctoral]. Santiago de Cali: Universidad del Valle.
- Bonnet, V., Mongin, F., Trécourt, F., Quéguiner, G., y Knochel, P. (2001). Preparation of polyfunctional pyridines by a palladium(0)-catalyzed cross-coupling of functionalized aryl Grignard reagents. *Tetrahedron Letter*, 42, 5717–5719.
- Cao, L. H., Xu, Q. Q., Zang, S. Q., Hou, H. W., y Mak, T. C. W. (2013). First three-dimensional self-penetrating coordination polymer containing rare (10,3)-d subnets: Synthesis, structure, and properties. *Crystal Growth and Design*, 13(5), 1812–1814. <https://doi.org/10.1021/cg400191x>
- Castro Agudelo, B., Ochoa, C., y Sierra, C. A. (2012). Synthesis of 4-phenyl-substituted-terpyridines and their potential use for the determination of mercury síntese de substituídas 4-fenil-terpyridines e sua posterior utilização na determinação de mercúrio. In *Rev. Colomb. Quím* (Vol. 41, Issue 2).
- Castro Agudelo, B., Ochoa-Puentes, C., Rodríguez-Córdoba, W., Reiber, A., y Sierra, C. A. (2015). *Synthesis, characterization, X-ray crystal structure and DFT calculations of 4-[2,2':6',2'']-terpyridin-4-yl)phenol* (Vol. 44, Issue 3).
- Husson, J., y Knorr, M. (2012). Syntheses and applications of furanyl-functionalised 2,2':6',2''-terpyridines. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 8, 379–389. <https://doi.org/10.3762/bjoc.8.41>
- Ingold, M., Dapuetto, R., Lopez, G. v., y Porcal, W. (2016). Una reacción multicomponente verde en el laboratorio de química orgánica. *Educación Química*, 27(1), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.09.008>
- Jantunen, K. C., Scott, B. L., Hay, P. J., Gordon, J. C., y Kiplinger, J. L. (2006). Dearomatization and functionalization of terpyridine by lutetium(III) alkyl complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 128(19), 6322–6323. <https://doi.org/10.1021/ja061161r>
- Karimi, F., Yarie, M., y Zolfigol, M. A. (2020). A convenient method for synthesis of terpyridines: Via a cooperative vinylogous anomeric based oxidation. *RSC Advances*, 10(43), 25828–25835. <https://doi.org/10.1039/d0ra04461j>
- Kharadi, G. J. (2015). Antioxidant, Antituberculosis, Biocidal Activity and Fluorescence Studies of Mixed Ligand Copper(II) Complexes [Minor Research Project]. Gujarat: Gujarat University Dahod.
- Moreno, R. A. F., y Carlosama, L. Y. O. (2020). The green chemistry approach in the didactic research of experimental sciences. His approach in Latin American journals: 2002-2018. *Educación Química*, 31(1), 84–104. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2020.1.70414>
- Morgan, G., y Burstall, F. H. (1932). 347. Researches on Residual Affinity and Co-ordination. Part X X X VII. Complex Xetallic Salts containing 2 : 6-Di-2'-pyridyl-pyridine (2 : 2' : 2''-Tripyridyl). In *J. Indian Chem. SOC*.

- Morgan, G. T., y Burstall, F. H. (1932). 3. Dehydrogenation of pyridine by anhydrous ferric chloride. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 20–30. <https://doi.org/10.1039/JR9320000020>
- Mukherjee, S., Pal, P., Bar, M., y Baitalik, S. (2018). Chromogenic and fluorogenic detection of selected anions by bis-terpyridine Fe(II) complex through displacement approach. *Journal of Chemical Sciences*, 130(7). <https://doi.org/10.1007/s12039-018-1484-6>
- Murray, P. M., Bellany, F., Benhamou, L., Bučar, D. K., Tabor, A. B., y Sheppard, T. D. (2016). The application of design of experiments (DoE) reaction optimisation and solvent selection in the development of new synthetic chemistry. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 14(8), 2373–2384. Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c5ob01892g>
- Ozawa, H., Yamamoto, Y., Kawaguchi, H., Shimizu, R., y Arakawa, H. (2015). Ruthenium sensitizers with a hexylthiophene-modified terpyridine ligand for dye-sensitized solar cells: Synthesis, photo- and electrochemical properties, and adsorption behavior to the TiO₂ surface. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 7(5), 3152–3161. <https://doi.org/10.1021/am507442s>
- Palacios, F., Ochoa De Retana, A. M., y Oyarzabal, J. (1996). A “one pot” synthesis of polysubstituted pyridines from metallated alkylphosphonates, nitriles and α , β -unsaturated ketones. *Tetrahedron Letters*, 37(26), 4577–4580. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00850-7](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00850-7)
- Pulido, H., Salazar, R (2008). *Análisis y diseño de experimentos*. Ciudad de México, México, McGraw-Hill Interamericana.
- Raghukumar, V., Thirumalai, D., Ramakrishnan, V. T., Karunakara, V., y Ramamurthy, P. (2003). Synthesis of nicotinonitrile derivatives as a new class of NLO materials. *Tetrahedron*, 59(21), 3761–3768. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00507-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00507-6)
- Sasaki, I. (2016a). Recent Uses of Kröhnke Methodology: A Short Survey. *Synthesis (Germany)* (Vol. 48, Issue 13, pp. 1974–1992). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561974>
- Schubert, U., Hofmeier, H., Newkome, G (2006). Modern Terpyridine Chemistry. *Wiley-VCH*, 26-41.
- Schubert, U., Winter, A., Newkome, G (2011). Terpyridine-based Materials: For Catalytic, Optoelectronic and Life Science Applications. *Wiley-VCH*, 260-280
- Sun, Y., El Ojaimi, M., Hammitt, R., Thummel, R. P., y Turro, C. (2010). Effect of ligands with extended π -system on the photophysical properties of Ru(II) complexes. *Journal of Physical Chemistry B*, 114(45), 14664–14670. <https://doi.org/10.1021/jp102613n>
- Taylor, C. J., Baker, A., Chapman, M. R., Reynolds, W. R., Jolley, K. E., Clemens, G., Smith, G. E., Blacker, y A. J., Chamberlain, T. W., Christie, S. D. R., Taylor, B. A., y Bourne, R. A. (1981). *Flow chemistry for process optimisation using design of experiments*. <https://doi.org/10.1007/s41981-020>

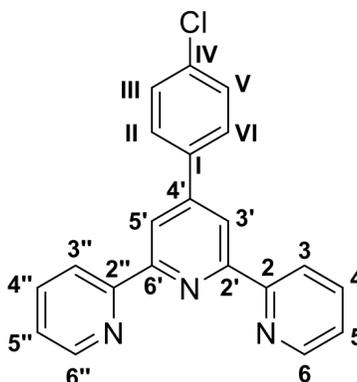
- Tu, S., Jia, R., Jiang, B., Zhang, J., Zhang, Y., Yao, C., y Ji, S. (2007). Kröhnke reaction in aqueous media: one-pot clean synthesis of 4'-aryl-2,2':6',2''-terpyridines. *Tetrahedron*, 63(2), 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.10.069>
- Tu, S., Li, T., Shi, F., Wang, Q., Zhang, J., Xu, J., Zhu, X., Zhang, X., Zhu, S., y Shi, D. (2005). A convenient one-pot synthesis of 4'-aryl-2,2':6', 2''-terpyridines and 2,4,6-triarylpyridines under microwave irradiation. *Synthesis*, 18, 3045–3050. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916039>
- Wang, J., y Hanan, G. S. (2005). A facile route to sterically hindered and non-hindered 4'-aryl-2, 2':6',2''-terpyridines. *Synlett*, 8, 1251–1254. <https://doi.org/10.1055/s-2005-868481>
- Zych, D., Slodek, A., Matussek, M., Filapek, M., Szafraniec-Gorol, G., Maślanka, S., Krompiec, S., Kotowicz, S., Schab-Balcerzak, E., Smolarek, K., Maćkowski, S., Olejnik, M., y Danikiewicz, W. (2017). 4'-Phenyl-2,2':6',2''-terpyridine derivatives-synthesis, potential application and the influence of acetylene linker on their properties. *Dyes and Pigments*, 146, 331–343. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.07.0>

Material suplementario

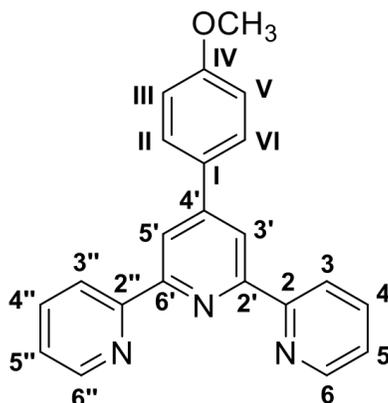
Caracterización para 8-10



8: Rendimiento (Condiciones óptimas): 68.97±0.09 % (Rendimiento Convencional: 68.81±0.19%). P.F: 200.3-202.0 °C. FTIR (KBr, 4000.00-400.00 cm⁻¹): 3051.88, 2000.00-1700.00, 1600.75-1439.15, 146.17, 1392.42, 761.48 cm⁻¹. UV-Vis (ACN acidificado, 200.0-800.0 nm): 277.5, 311.5 nm. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8.802 (s, 2H, H3',5'), 8.771 (d, 2H, H3,3''), 8.72 (d, 2H, H6,6''), 7.959-7.910 (m, 4H, H4,4'', HII,VI), 7.556-7.456 (m, 3H, HIII,IV,V), 7.395 (dd, 2H, H5,5''). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 155.88 (C2',6'), 155.55 (C2,2''), 150.47 (C4'), 148.78 (C6,6''), 138.31 (CI), 137.32 (C4,4''), 129.11 (CII,VI), 127.39 (CIII,IV,V), 123.94, (C5,5''), 121.6 (C3,3''), 119.2 (C3',5'). MS (Sonda Sólidos, EI) de : 309.10.



9: Rendimiento (Condiciones óptimas): 57.26±0.08 % (Rendimiento Convencional: 48.28±0.09 %). P.F: 168.0-171.9 °C. FTIR (KBr, 4000.00-400.00 cm⁻¹): 3061.44, 3016.84, 2000.00-1700.00, 1606.03-1443.86, 1496.04, 1384.90, 1091.29, 786.47 cm⁻¹. UV-Vis (ACN acidificado, 200.0-800.0 nm): 278.0, 311.0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.753-8.744 (m, 4H, H3,3',5',3''), 8.697 (d, 2H, H6,6''), 7.939-7.859 (m, 4H, H4,4'', HII,VI), 7.495 (d, 2H, HIII,V), 7.390 (dd, 2H, H5,5''). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 156.24 (C2',6'), 155.74 (C2,2''), 149.24 (C4'), 148.81 (C6,6''), 137.4 (C4,4''), 136.82 (CI), 135.3 (CIV), 129.23 (CII,VI), 128.65 (CIII,V), 123.96 (C5,5''), 121.65 (C3,3''), 118.83 (C3',5'). MS (Sonda Sólidos, EI) de : 343.25.



10: Rendimiento (Condiciones óptimas): 48.91±0.08 % (Rendimiento Convencional: 44.21±0.08 %). P.F: 167.1-168.9 °C. FTIR (KBr, 4000.00-400.00 cm⁻¹): 3050.59, 3013.18, 2963.42, 2935.19, 2841.78, 2000.00-1700.00, 1600.67-1438.82, 1467.72, 1391.55, 1265.04, 1040.60, 1187.15, 833.18, 790.65 cm⁻¹. UV-Vis (ACN acidificado, 200.0-800.0 nm): 290.0, 315.0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.795-8.76, (m, 4H, H_{3,3',5,3''}), 8.71 (d, 2H, H_{6,6''}), 7.940-7.913 (m, 4H, H_{4,4'',II,VI}), 7.396 (d, 2H, H_{III,V}), 7.055 (dd, 2H, H_{5,5''}), 3.90 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 160.57 (C_{IV}), 156.15 (C_{2',6'}), 155.59 (C_{2,2''}), 149.81 (C_{4'}), 148.88 (C_{6,6''}), 137.08 (C_{4,4''}), 130.63 (C_I), 128.55 (C_{II,VI}), 123.81 (C_{5,5''}), 121.48 (C_{3,3''}), 118.41 (C_{3',5'}), 114.35 (C_{III,V}), 55.38 (OCH₃). MS (Sonda Sólidos, EI) de : 339.20.

Resultados de los Diseños Experimentales

Bloque	Potencia Microondas [W], (%)	Tiempo Irradiación [min]	Rendimiento de Reacción [%]		
			8	9	10
1	70 (10)	10	60.00	48.33	39.90
1	140 (20)	10	49.72	36.26	27.80
1	70 (10)	12	69.03	57.21	48.82
1	140 (20)	12	37.03	26.11	18.01
1	70 (10)	15	62.75	50.97	42.90
1	140 (20)	15	31.14	20.19	13.83
2	70 (10)	10	59.89	48.27	39.87
2	140 (20)	10	49.77	36.35	27.89
2	70 (10)	12	69.02	57.35	48.97
2	140 (20)	12	37.00	25.98	17.97
2	70 (10)	15	62.71	50.90	42.86
2	140 (20)	15	31.15	20.23	13.80
3	70 (10)	10	60.04	48.21	39.94
3	140 (20)	10	49.71	36.25	27.73
3	70 (10)	12	68.87	57.21	48.93
3	140 (20)	12	37.08	26.09	18.10
3	70 (10)	15	62.60	51.08	43.00
3	140 (20)	15	31.09	20.14	13.91

TABLA S1. Resultados del Diseño Experimental para **8-10**.

Diagramas de Pareto

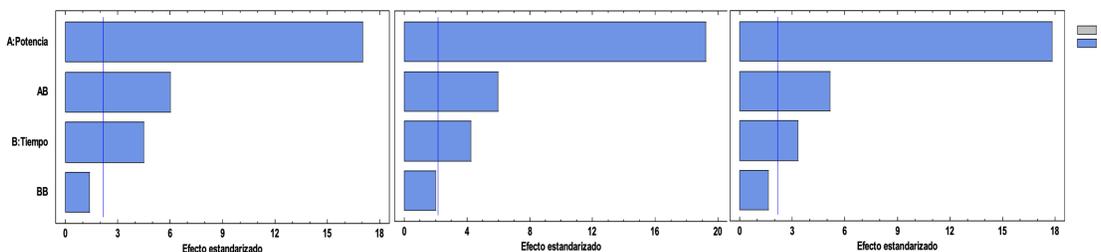


FIGURA S1. Diagrama de Pareto del Diseño Experimental para **A.** 8, **B.** 9 y **C.** 10.

Gráficos de Efectos Principal

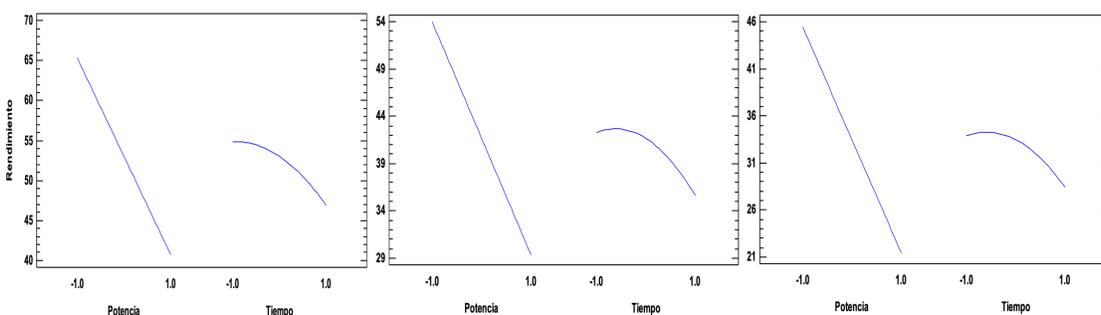


FIGURA S2. Gráfica de Efectos Principales del Diseño Experimental para **A.** 8, **B.** 9 y **C.** 10.

Gráficos de Interacción

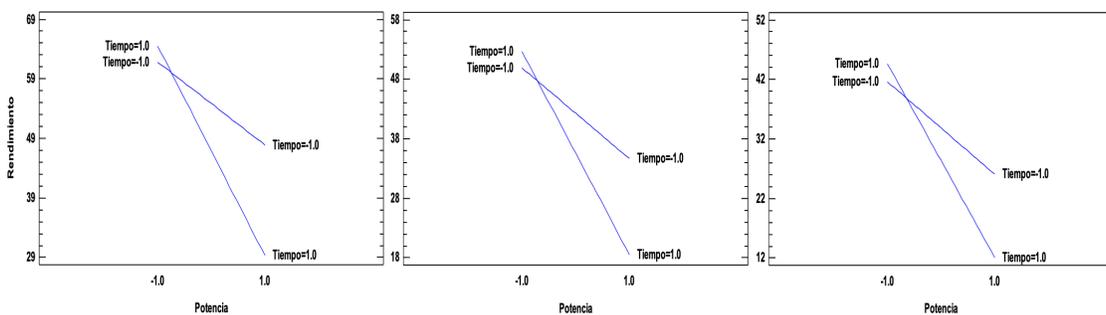


FIGURA S3. Gráfica de Interacción del Diseño Experimental para **A.** 8, **B.** 9 y **C.** 10.

Superficies de Respuesta

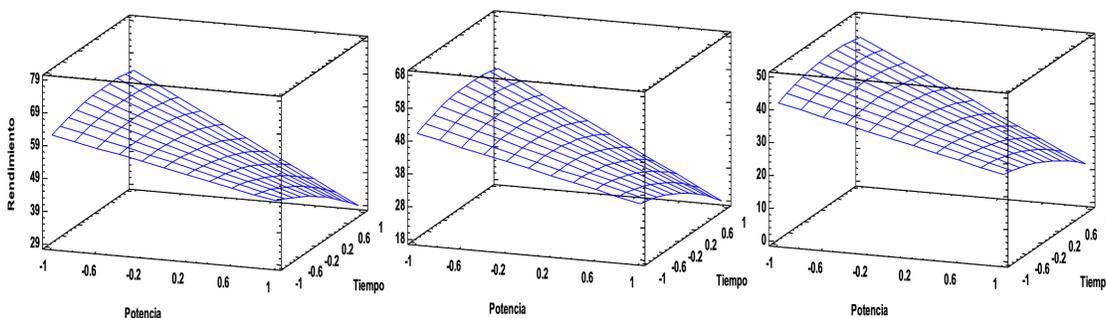
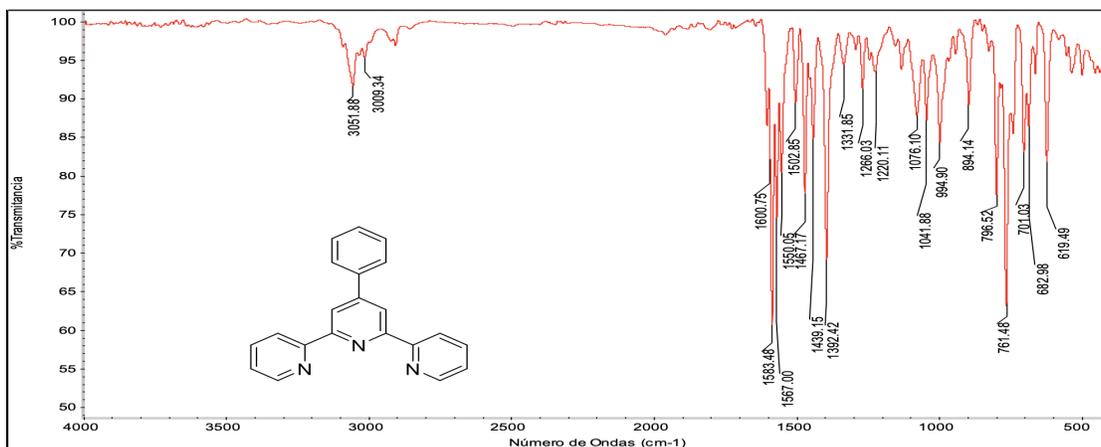


FIGURA S4. Superficie de Respuesta del Diseño Experimental para **A.** 8, **B.** 9 y **C.** 10.

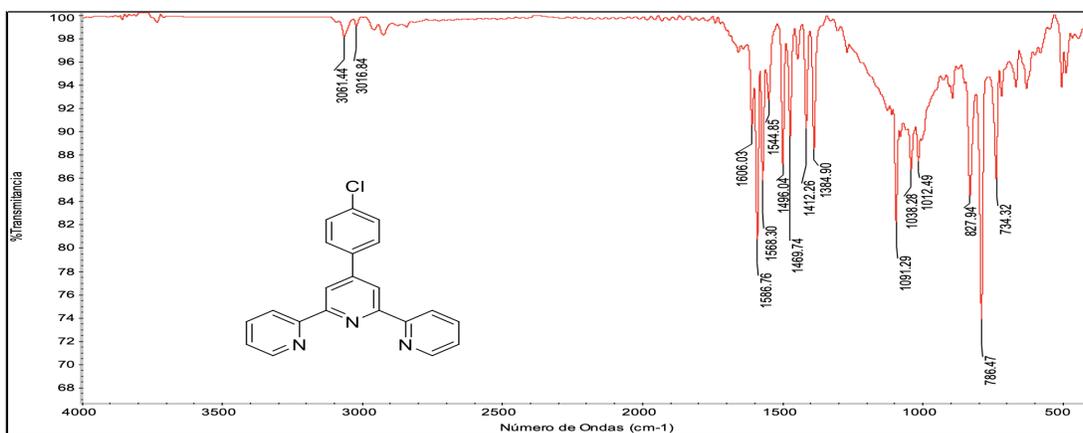
Espectros FTIR

FIGURA S5. Espectro IR para **8** obtenido por IMW.



En el espectro IR para **8** se logran apreciar diferentes señales de gran importancia para su caracterización, tales como la banda a 3051.88 cm^{-1} que se interpreta como la Elongación generada por el enlace C-H del anillo bencénico y también de las piridinas, el cual adicionalmente desde 2000.00 hasta 1700.00 cm^{-1} genera una señal menos intensa atribuida a los Sobretonos de dicho anillo. En la zona de 1600.75 a 1550.05 cm^{-1} , se encuentran las bandas debidas a las Elongaciones C=C tanto del anillo bencénico como del anillo piridínico mientras que a 1467.17 cm^{-1} hay una señal de intensidad media que es asignada a la Elongación C=N de los anillos de piridina. Estos mismos anillos, generan una señal de alta intensidad a 1392.42 cm^{-1} debida a la Elongación del enlace C-H de sus esqueletos. Finalmente, a 761.48 cm^{-1} se encuentra una señal también intensa que se corresponde con la Flexión C-H del anillo bencénico.

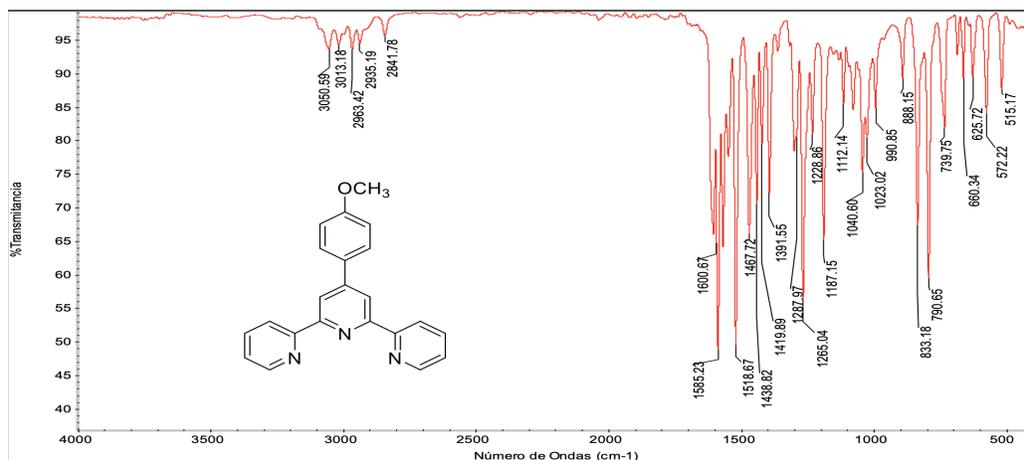
FIGURA S6. Espectro IR para **9** obtenido por IMW.



Para el espectro IR de **9**, a 3061.44 y 301.84 cm^{-1} se encuentran las señales debidas a la Elongación C-H de los anillos aromáticos (bencénico y piridínico). Las Elongaciones C=C de los anillos, se encuentran entre 1606.03 y 1568.30 cm^{-1} y la Elongación C=N de las piridinas se encuentra a 1496.04 cm^{-1} . En la zona de 1384.90 cm^{-1} , hay una señal asignable a la Elongación C-H del esqueleto piridínico. Para este caso, como en la posición 4 del anillo

bencénico hay un enlace C-Cl, en el espectro FTIR se logra apreciar a 1091.29 cm^{-1} una señal de alta intensidad debida a la Flexión C-Cl mientras que a 786.47 cm^{-1} hay otra señal también de alta intensidad que se puede asignar a la Elongación C-Cl.

FIGURA S7. Espectro IR para **10** obtenido por IMW.



Para el espectro IR de **10**, se han encontrado una mayor cantidad de señales, las cuales se deben a vibraciones del enlace C-H alifático y las vibraciones de los enlaces C-O-C. Con lo anterior, se asigna que a 3050.59 y 3013.18 cm^{-1} la Elongación C-H del anillo bencénico y piridínico, a 2983.42 , 2935.19 y 2841.78 se da la Elongación C-H alifática, es decir, del grupo metilo. Entre 1600.67 y 1585.23 cm^{-1} se encuentra la Elongación C=C de los anillos mientras que a 1467.72 se da la Elongación C=N en los anillos piridínicos. A 1391.55 cm^{-1} se da la Elongación C-H del esqueleto piridínico. A 1265.04 y 1040.60 cm^{-1} , se dan las Elongaciones C-O-C simétrica y asimétrica, respectivamente. Las Flexiones C-H de los anillos aromáticos, se encuentran a 1187.15 cm^{-1} (en el plano) y 833.18 cm^{-1} (fuera del plano) y la Flexión debida al enlace C-H alifático, se genera a 790.65 cm^{-1} .

Espectros UV-Vis

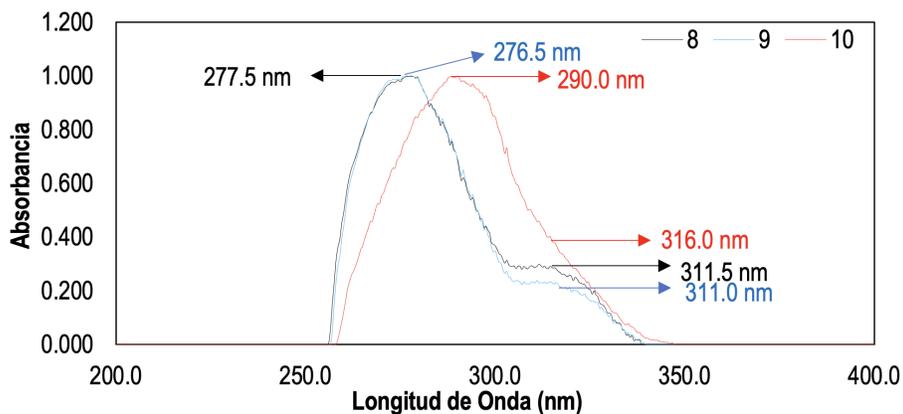


FIGURA S8. Espectro UV-Vis (ACN acidificado, 200.0-800.0 nm, 10 mg/L en cada caso) para **8-10**.

Espectros RMN ¹H

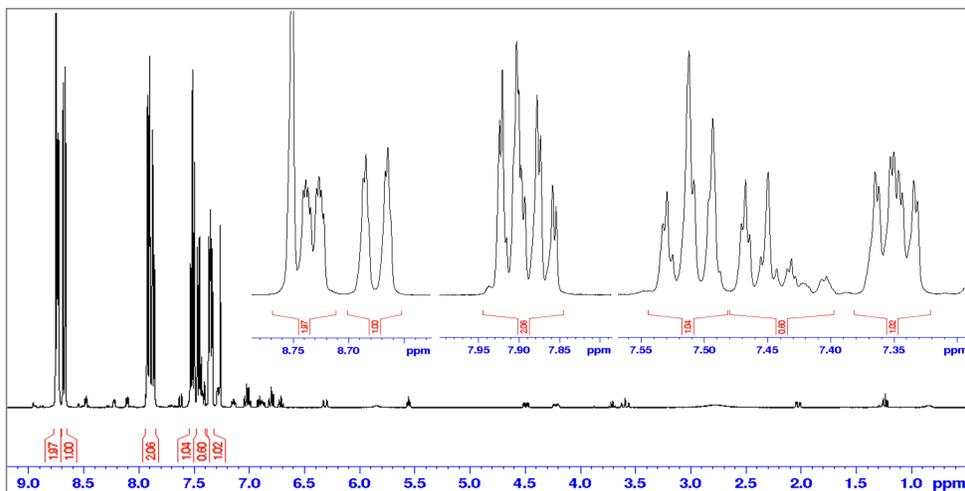


FIGURA S9. Espectro RMN ¹H para 8.

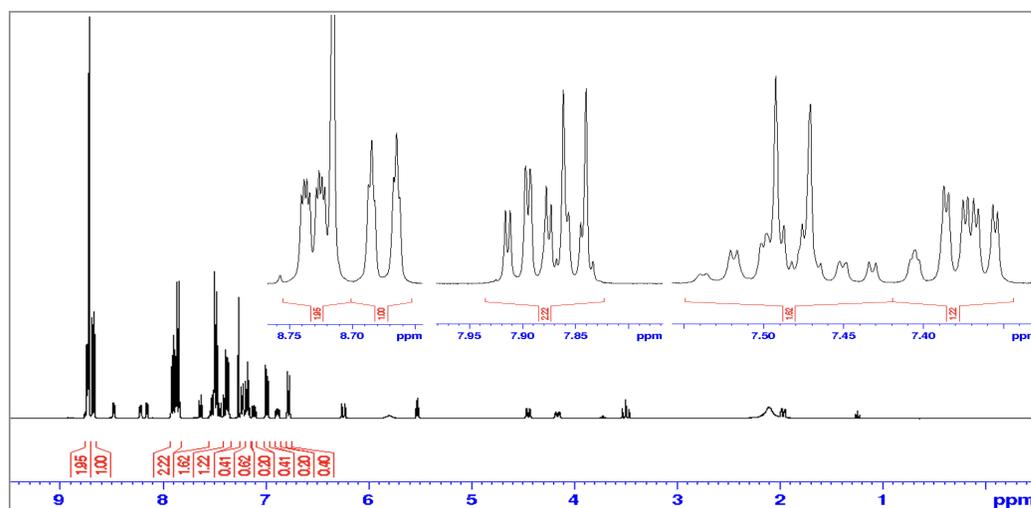


FIGURA S10. Espectro RMN ¹H para 9.

TABLA S2. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ¹H de 9.

Identificación	[ppm]	Multiplicidad	Cantidad ¹ H
3, 3'', 3', 5'	8.740-8.715	m	4
6, 6''	8.682	d	2
4, 4'', II, VI	7.916-7.833	m	4
III, V	7.487	d	2
5, 5''	7.372	dd	2

TABLA S4. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ^{13}C de **9**.

Identificación	[ppm]	Identificación	[ppm]
2', 6'	155.87	IV	135.22
2, 2''	155.86	II, VI	129.18
4'	149.07	III, V	128.60
6, 6''	148.96	5, 5''	123.97
4, 4''	137.10	3, 3''	121.45
I	136.83	3', 5'	118.71

FIGURA S14. Espectro RMN ^{13}C para **10**.

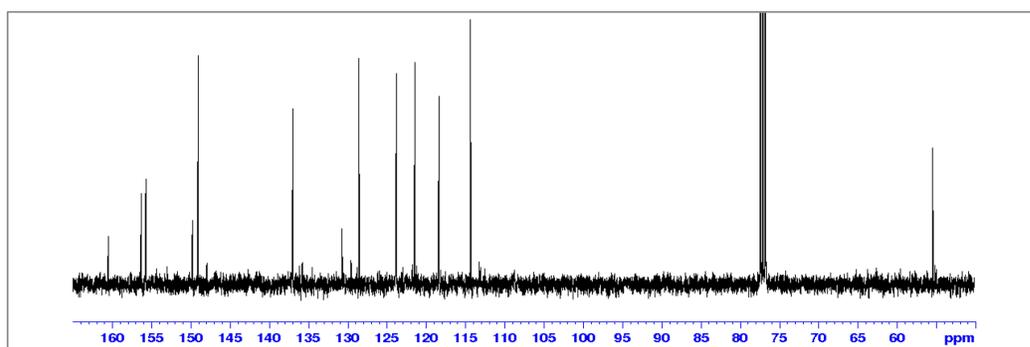


TABLA S5. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ^{13}C de **10**.

Identificación	[ppm]	Identificación	[ppm]
IV	160.48	II, VI	128.50
2', 6'	156.25	5, 5''	123.75
2, 2''	155.69	3, 3''	121.37
4'	149.75	3', 5'	118.29
6, 6''	148.97	III, V	114.27
4, 4''	136.91	OCH3	55.34
I	130.65		

Espectros de MS

FIGURA S15. Espectro de MS para **8**.

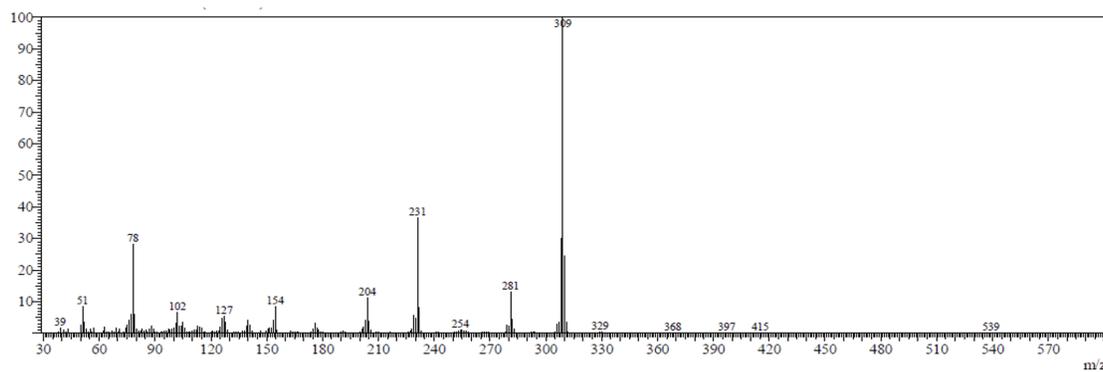


FIGURA S16. Espectro de MS para **9**.

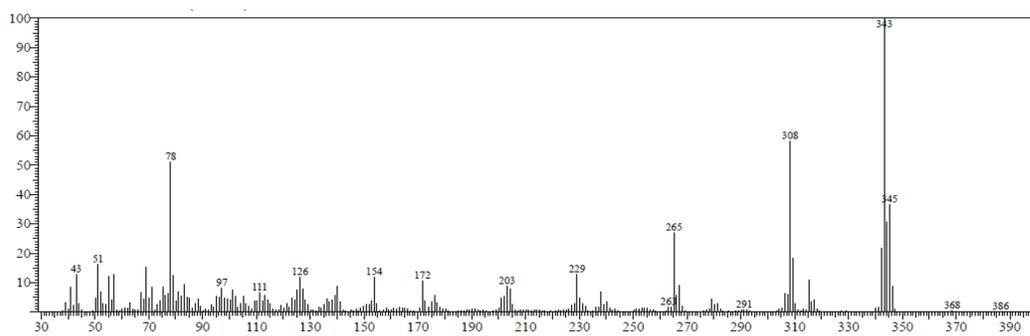
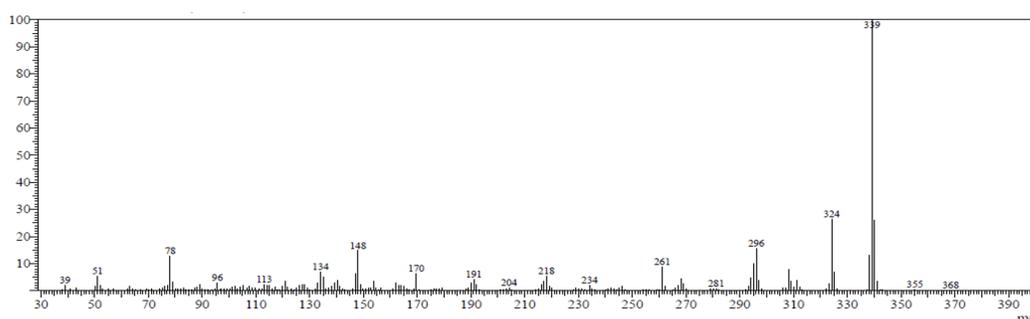


FIGURA S17. Espectro de MS para **10**.



Interpretación de la fragmentación

El espectro de MS para **8** muestra el pico del ion molecular $[M]^+$ con una $m/z= 309$, que a su vez es el pico base, es decir, el de mayor intensidad. Así mismo, se aprecia un pico con $m/z= 281$ que se atribuye al fragmento generado por la pérdida de $HCNH^+$ con $m/z= 28$ a partir del $[M]^+$. La pérdida de uno de los anillos piridínicos ($m/z= 78$) partiendo del $[M]^+$, genera el fragmento con $m/z= 231$, el cual a su vez sufre la pérdida del anillo bencénico $m/z= 77$, dando el fragmento $m/z= 154$. El fragmento $m/z= 231$, pierde la molécula neutra HCN ($m/z= 27$) desde uno de los anillos piridínicos, lo que conlleva a la formación del fragmento $m/z= 204$, quien a su vez se fragmenta perdiendo el anillo bencénico unido al anillo piridínico ($m/z= 153$), quedando un fragmento de $m/z= 51$. El fragmento $m/z= 204$, también tiene una fragmentación adicional, en la que se pierde el anillo bencénico ($m/z= 77$), por lo que se genera un fragmento con $m/z= 127$. Este último fragmento pierde el catión C_2H^+ ($m/z= 25$) lo que provoca la aparición del fragmento $m/z= 102$.

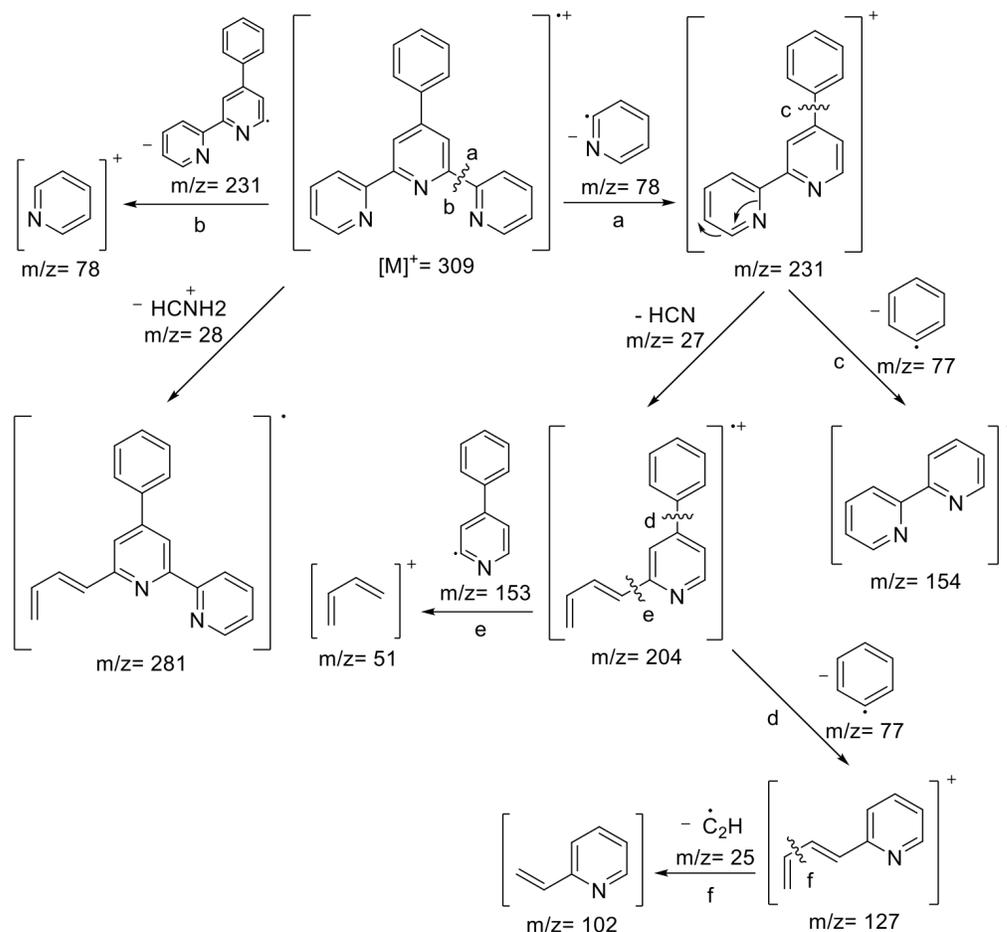


FIGURA S18.

Fragmentación para **8** de acuerdo con su Espectro de MS.

Los patrones de fragmentación para **9** y **10** no se presentan en este documento, ya que resultan ser muy similares al de **8** debido a la semejanza estructural. Siendo las únicas diferencias en su fragmentación las debidas a la pérdida del $-\text{Cl}$ ($m/z = 35$) en **9** y del grupo $-\text{CH}_3$ ($m/z = 15$) y posteriormente de $-\text{CO}$ ($m/z = 28$) en **10**.

Propuesta de mecanismo de reacción

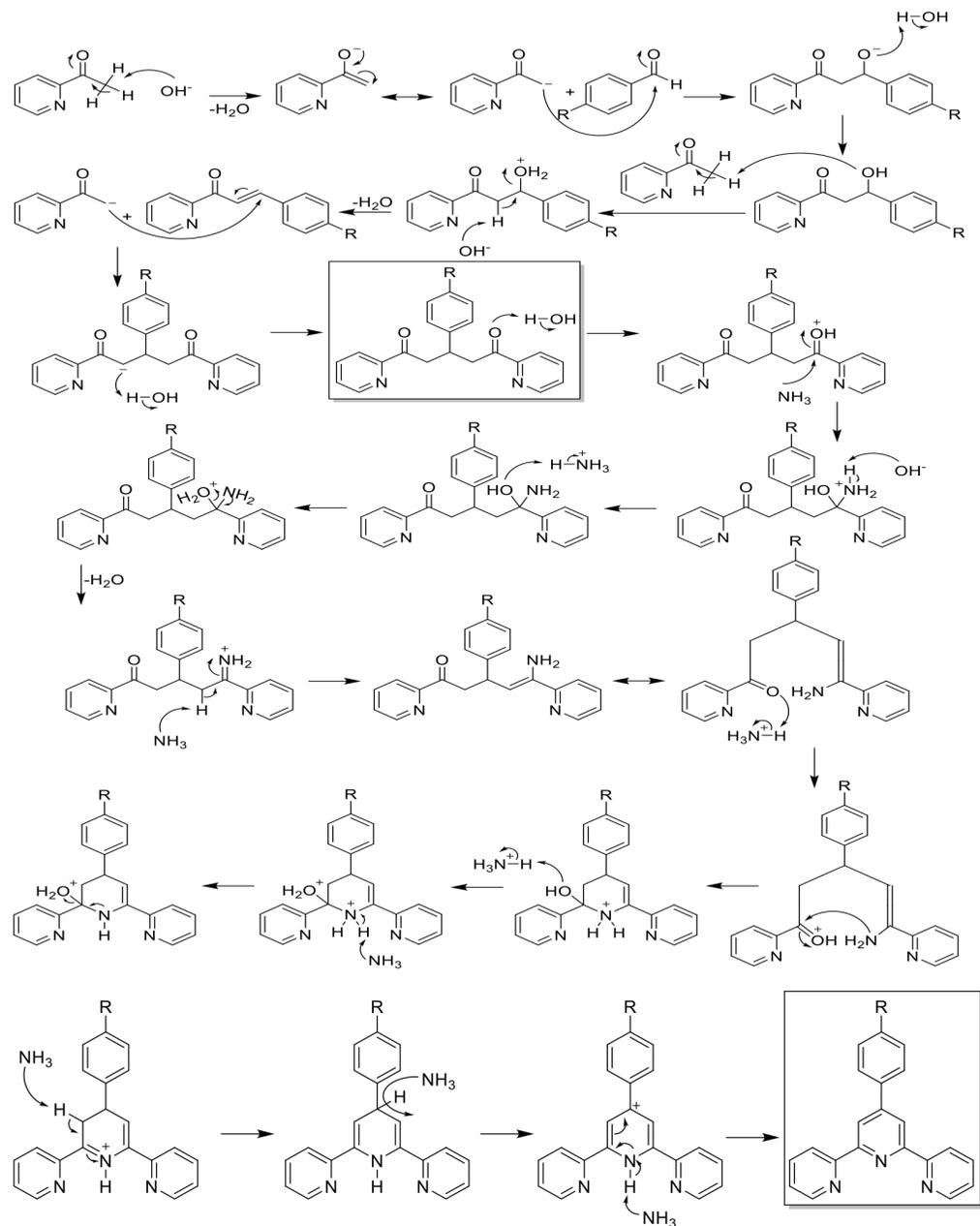


FIGURA S19. Propuesta de mecanismo para la síntesis de 8 (R= H), 9 (R= Cl) y 10 (R= O-CH₃).