VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Iluminando la Mecanoquímica: Reacciones Multicomponentes para la Síntesis de Fluoróforos Funcionales.

Illuminating Mechanochemistry: Multicomponent Reactions for the Synthesis of Functional Fluorophores

Sofía Dennise Aguilar Rodea, Adriana Monserrat Peña Aguilar, Julio Fernando García González, Diana Estephany Ramírez Ornelas,[1] Ismael Javier Arroyo Córdoba[2]

Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, C.P. 36050, Guanajuato, Guanajuato, México

[1]ramirez.de@ugto.mx, [2]ij.arroyo@ugto.mx

Resumen

En este trabajo se evaluó la mecanoquímica por extrusión libre de disolventes para la síntesis multicomponente de fluoróforos híbridos derivados de BODIPY. Mediante un dispositivo de extrusión accesible, se ensayaron las reacciones de Passerini, Biginelli, Strecker y la formación de 4*H*-piranos, resultando esta última la única vía viable. Bajo condiciones optimizadas (500 rpm, t.a. y 3 equivalentes de reactivos), se obtuvieron los híbridos BODIPY-4*H*-pirano **3a**, **3c** y **3d** con rendimientos modestos (14% – 33%). Este estudio demuestra la factibilidad técnica de construir estas arquitecturas complejas sin medios líquidos, posicionando a este sistema como una herramienta accesible y de implementación sencilla para promover transformaciones verdes y reducir el uso de disolventes tóxicos o de difícil eliminación.

Palabras clave: mecanoquímica, reacciones multicomponente, borodipirrometenos.

Introducción

Por décadas, el desarrollo de los diferentes campos de la química experimental dependieron -y aún dependen- de metodologías sintéticas de alto impacto ambiental. Generalmente, una reacción en química orgánica requiere la disolución de los reactivos en grandes volúmenes de solventes orgánicos (muchos de ellos volátiles, tóxicos o derivados del petróleo), además de la aplicación sostenida de energía térmica durante periodos que pueden ir desde varias horas hasta días. En este contexto, la comunidad científica global ha impulsado el paradigma de la Química Verde,[i] una disciplina orientada al diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen drásticamente el uso y la generación de sustancias peligrosas.

Entre las metodologías más innovadoras y prometedoras dentro de la Química Verde destaca la mecanoquímica. Definida formalmente por la IUPAC como "*aquellas reacciones químicas promovidas por la absorción directa de energía mecánica*"[ii] (tal como la fuerza de molienda, el cizallamiento, la fricción o la extrusión), esta aproximación rompe radicalmente con la necesidad de disolver reactivos en medios líquidos. A diferencia de la química en solución, donde el disolvente actúa como vehículo que consume energía para mantener a las moléculas en colisión constante, la mecanoquímica fuerza la cercanía física de los reactivos en fase sólida incrementando de manera drástica la frecuencia de colisión efectiva entre moléculas, permitiendo que reacciones que antes tardaban días en completarse ocurran en cuestión de minutos y a temperatura ambiente.[iii]

Los primeros antecedentes de la mecanoquímica se basaron en la molienda manual con mortero (Figura 1a).[iv] Sin embargo, la inherente dependencia del factor humano en esta técnica restringe el control sobre los parámetros operacionales y compromete la reproducibilidad. Con el fin de estandarizar estas condiciones, la disciplina incorporó tecnologías de escalado industrial, incluyendo molinos oscilatorios (Figura 1b), planetarios (Figura 1c) y extrusores continuos (Figura 1d). Los molinos de agitación promueven las colisiones mediante la vibración de un recipiente cargado con los reactivos y perlas ó bolas de molienda. En contraste, los molinos planetarios aplican una fuerza centrífuga mediante el giro simultáneo de la plataforma y del propio contenedor. Ambas configuraciones permiten regular la frecuencia con precisión, asegurando la

homogeneidad del tratamiento mecanoquímico a lo largo del tiempo. Por otro lado, la extrusión continua se distingue por no requerir perlas de molienda ni recipientes estáticos; los reactivos se procesan de forma continua mediante el empuje de tornillos rotatorios, minimizando el riesgo de obstrucción por masa reaccionante. Adicionalmente, esta última metodología permite la modulación precisa de la temperatura del sistema. Aunque el costo elevado de los molinos y de los extrusores comerciales han limitado la presencia de esta técnica en química orgánica, el desarrollo reciente por Pereira *et al.*[v] de un extrusor monohuso accesible y de implementación sencilla (Figura 1e) representa un avance clave para la expansión de esta área.

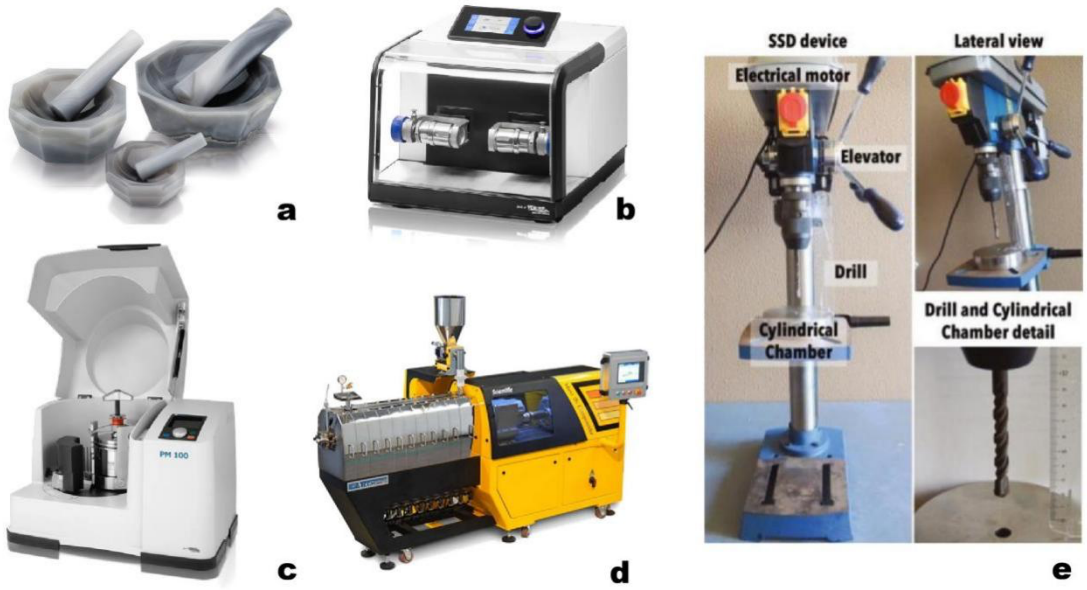
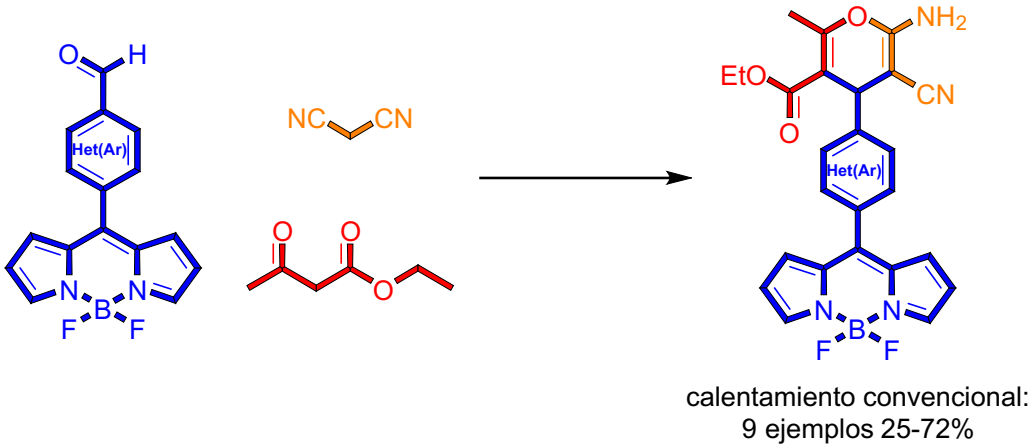


Figura 1. *a) morteros y pistilos, b) molino oscilatorio, c) molino planetario, d) extrusora continua de doblehusillo, e) dispositivo usado por Pereira y colaboradores.*

Otro enfoque que sirve para maximizar el potencial sustentable de la Química Verde es la estrategia de las Reacciones Multicomponente (MCR). Una reacción multicomponente se define como "*un proceso químico sintético en el cual tres o más materiales de partida reaccionan en un solo recipiente (one-pot) para formar un único producto que contiene la gran mayoría de los átomos de los reactivos iniciales (alta economía atómica)*".[vi] La combinación de la mecanoquímica con las reacciones multicomponente representa la cumbre de la eficiencia sintética: se minimizan las etapas de purificación intermedias, se elimina el consumo masivo de solventes de extracción y se evita la generación excesiva de residuos secundarios.



Esquema 1. *Uso de reacciones multicomponente para la síntesis de híbridos BODIPYs-4H-pirano reportados por Peña et al.*[vii]

Una de las aplicaciones más fascinantes de este último enfoque metodológico es la síntesis de arquitecturas moleculares luminiscentes complejas, en particular las derivadas del núcleo del BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno o borodipirrometeno), como puso de manifiesto Peña *et al.*[vii] recientemente al sintetizar híbridos de BODIPY-4*H*-piranos mediante reacciones multicomponente (Esquema 1).

Los BODIPYs son fluoróforos sintéticos sumamente reconocidos debido a un conjunto excepcional de propiedades optoelectrónicas: a) presentan elevados coeficientes de absorción molar y eficiencias cuánticas de fluorescencia cercanas a la unidad, b) muestran una notable estabilidad fotoquímica ante la irradiación continua y, c) su núcleo orgánico permite ser modificado de forma precisa para ajustar sus longitudes de onda de absorción y emisión a lo largo de todo el espectro visible e infrarrojo cercano. Debido a estas propiedades, los derivados de BODIPY son herramientas indispensables en biología molecular[viii] como sensores fluorescentes intracelulares, marcadores biológicos, agentes en terapia fotodinámica contra el cáncer y componentes activos en celdas solares orgánicas.[ix]

Puesto que la mecanoquímica ha demostrado optimizar las cinéticas de reacción y maximizar los rendimientos respecto a las rutas convencionales en solución, existe un área de oportunidad clara al acoplarla a la síntesis de borodipirrometenos (BODIPYs). Específicamente, el desarrollo de reacciones multicomponente mediante extrusión continua de bajo costo y fácil operación podría representar una alternativa eficiente y accesible para la obtención de este tipo de fluoróforos.

Metodología

Para llevar a cabo las reacciones de extrusión mecanoquímica con un control riguroso de la energía mecánica entregada al sistema, se adaptó un dispositivo experimental mejorado de nuestra experiencia previa.[x] Se empleó un mezclador de laboratorio de marca JOANLAB (con capacidad de hasta 10 L y rango de velocidad ajustable de 100 a 1200 revoluciones por minuto -rpm-). A este mezclador se le adaptó una broca con medida de 27/64 de pulgada acoplada a un reactor cilíndrico de acero inoxidable de 3 centímetros de diámetro exterior y 4 centímetros de altura, el cual contaba con una perforación interna de 7/16 de pulgada de diámetro y 3 centímetros de profundidad para albergar los reactivos.

VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

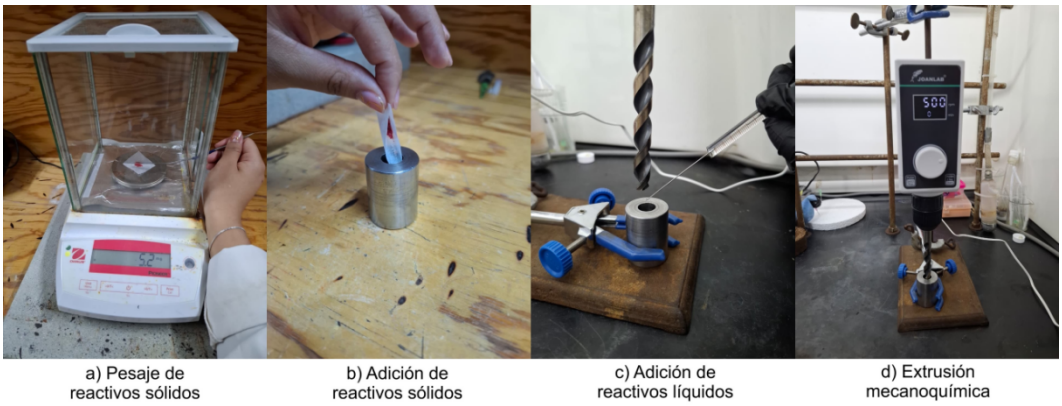
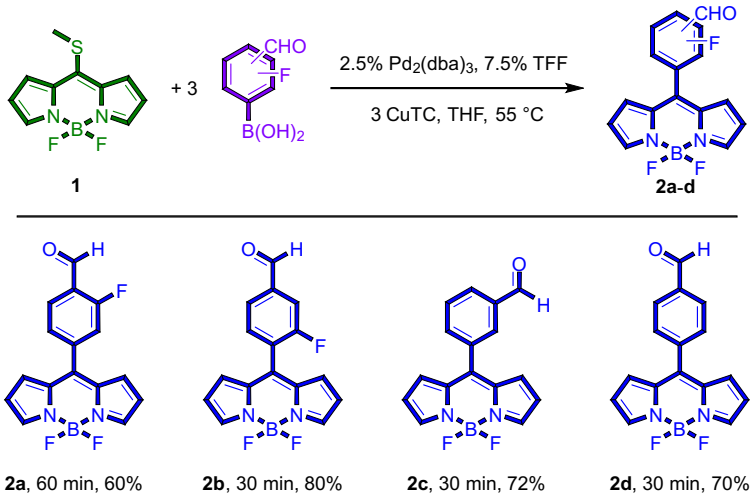


Figura 2. *Procedimiento para síntetizar BODIPYs por reacciones multicomponente a través de la extrusión mecanoquímica.*

De esta manera, en el reactor se colocaban de forma sucesiva los reactivos sólidos y líquidos, la broca unida al mezclador se sumergía sin forzar en el reactor hasta llegar al fondo del mismo y se iniciaba la extrusión según los parámetros establecidos (Figura 2). La evolución de la reacción se monitoreó a través de cromatografía de capa fina (CCF), una vez detenida la reacción; se retiraba la broca y con una cantidad mínima de solvente se recuperaba el crudo de reacción para su purificación posterior.

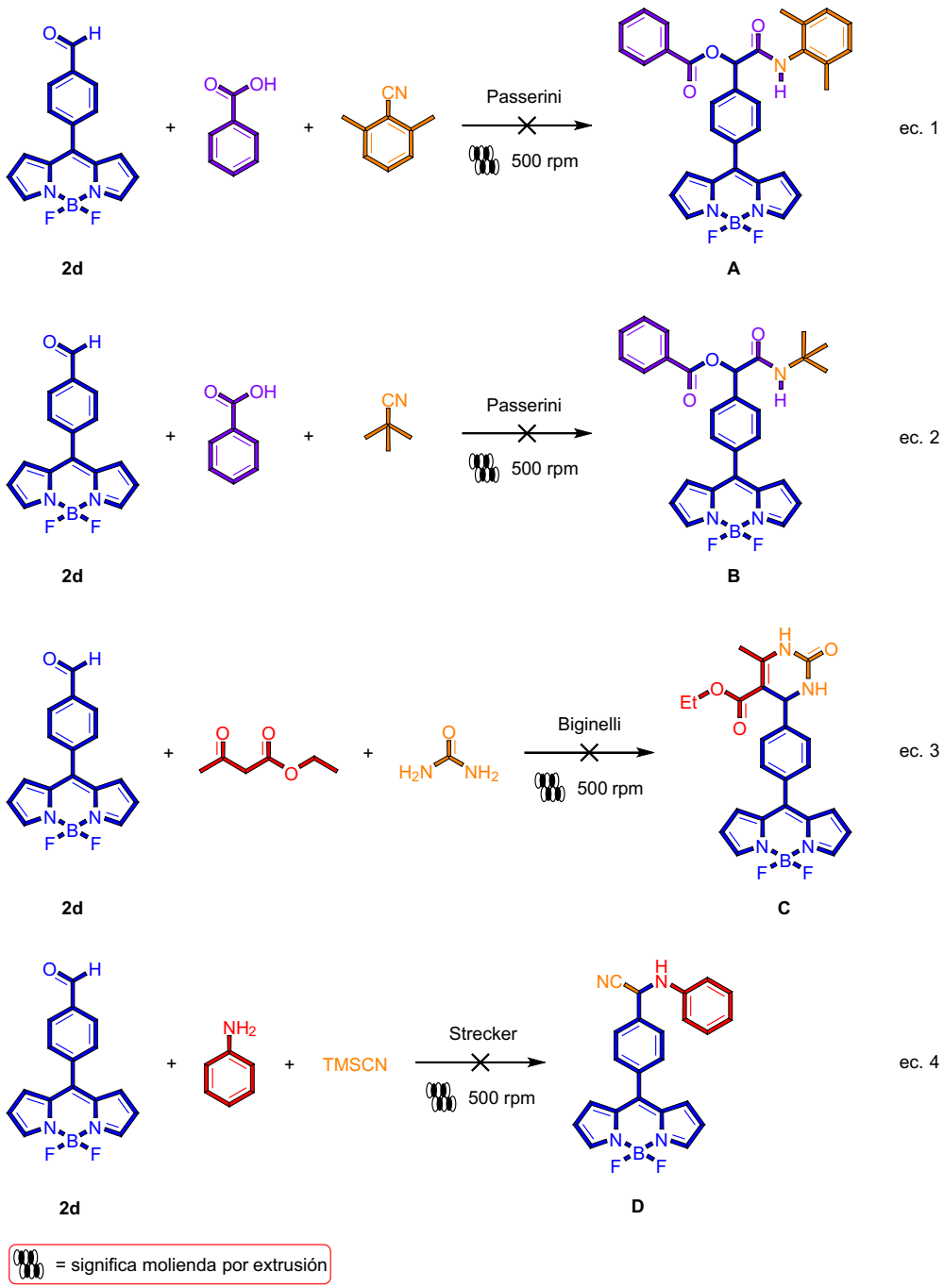
Resultados y Discusión

En primer lugar, fue necesario construir los bloques de partida adecuadamente funcionalizados. Para ello se utilizó el tiometilBODIPY **1** y se sometió a una reacción de acoplamiento cruzado de LiebeskindSrögl catalizada por paladio. La reacción de Liebeskind-Srögl es una herramienta sumamente valiosa que permite la formación de enlaces carbono-carbono entre tioésteres y ácidos arilborónicos bajo condiciones neutras. Las condiciones catalíticas empleadas consistieron en el uso de un 2.5 mol% del complejo de paladio $Pd_2(dba)_3$, un 7.5 mol% del ligando trifurilfosfina (TFF) y 3 equivalentes de tiofenilcarboxilato de cobre(I) (CuTC) como fuente de cobre, en tetrahidrofurano (THF) a 55 °C. A través de este acoplamiento se preparó una serie de formilBODIPYs (**2a**, **2b**, **2c** y **2d**) funcionalizados con grupos formilo (-CHO), los cuales sirvieron como electrófilos clave para la reacción multicomponente (Esquema 2).



Esquema 2. *Síntesis de los formilBODIPYs* ***2a-d****, materiales de partida de las reacciones multicomponente.*

Una vez sintetizados y purificados los formilBODIPYs **2a-d**, se procedió a estudiar su reactividad en diversas reacciones multicomponente bajo condiciones mecanoquímicas de extrusión. Se evaluaron cuatro de las metodologías multicomponente más emblemáticas de la química orgánica heterocíclica: Passerini, Biginelli, Strecker y multicomponente de 4*H*-piranos. Las evaluaciones mecanoquímicas preliminares revelaron marcadas diferencias en la reactividad de las distintas familias. Los intentos de llevar a cabo las reacciones de Passerini (Esquema 3, ec. 1 y ec. 2), Biginelli (Esquema 3, ec. 3) y Strecker (Esquema 3, ec. 4) arrojaron mezclas complejas o con nula conversión de los reactivos de partida.

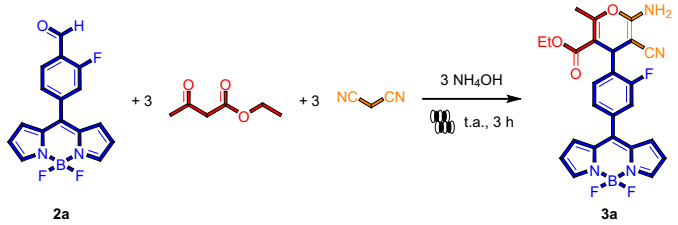


Esquema 3. *Intentos iniciales de síntesis multicomponente de derivados de BODIPY por extrusión mecanoquímica.*

En contraste directo, la síntesis de 4*H*-piranos mostró mejores perfiles de reacción y con cierto grado de conversión. Por este motivo, se determinó el focalizar todos los esfuerzos en la optimización sistemática de la síntesis de 4*H*-piranos, descartando las demás vías sintéticas.

Con este propósito, se empleó el aldehído **2a** como material de partida en combinación con acetoacetato de etilo, malononitrilo e hidróxido de amonio como base. Inicialmente, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente utilizando una relación estequiométrica de 1 equivalente para todos los reactivos y una velocidad de extrusión moderada de 500 rpm. Tras 3 h de reacción, se observó avance por CCF; sin embargo, persistía material de partida (Tabla 1, entrada 1). En consecuencia, se incrementó la proporción del acetoacetato de etilo, el malononitrilo y el hidróxido de amonio a 3 equivalentes respecto a **2a**. Bajo estas condiciones (3 h, t.a., 500 rpm), el aldehído **2a** se consumió en su totalidad, aislándose el producto deseado con un rendimiento del 20% (Tabla 1, entrada 2).Las variaciones en la velocidad de extrusión no favorecieron el proceso: a 750 rpm no ocurrió reacción (Tabla 1, entrada 3), mientras que a 250 rpm se observó la formación de subproductos (Tabla 1, entrada 4). De manera análoga, ni la adición de un agente desecante ($MgSO_4$ anhidro) (Tabla 1, entrada 5) ni el calentamiento del reactor a 80 °C (Tabla 1, entrada 6) mejoraron los resultados.

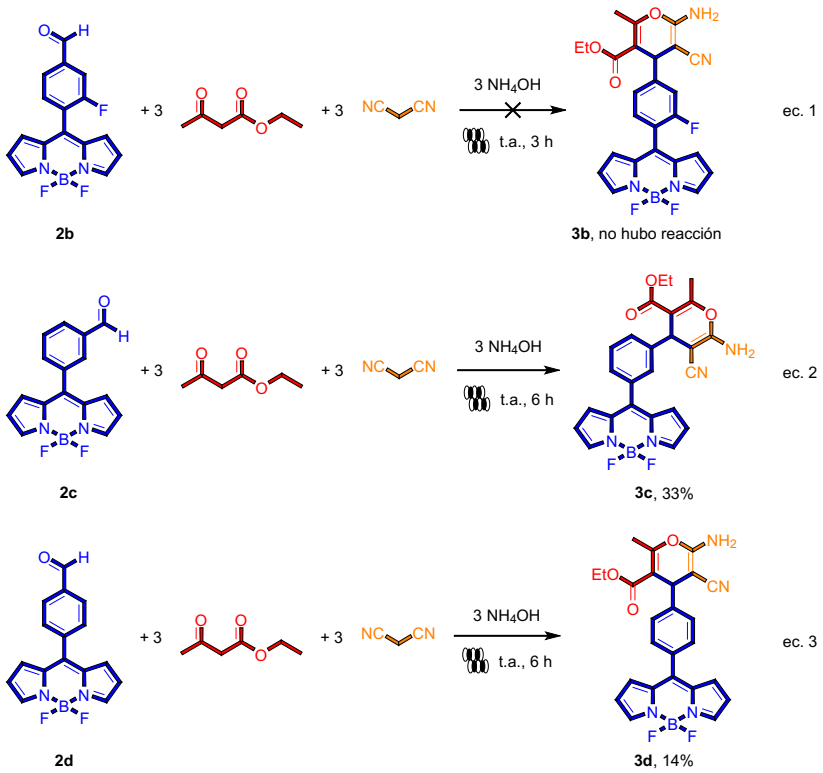
Tabla 1. Intentos de Optimización de la Síntesis Multicomponente Mecanoquímica de **3a**



Entrada	RPM	Observaciones
1[a]	500	Conversión incompleta; persistencia de material de partida.
2	500	Excelente conversión. *Producto **3a** aislado con un 20% de rendimiento.*
3	750	Nula reactividad; inhibición total de la conversión.
4	250	Mezcla compleja; se favoreció la formación de subproductos.
5[b]	500	Mezcla compleja; se favoreció la formación de subproductos.
6[c]	500	Nula reactividad; inhibición total de la conversión.

a = Relación molar 1:1:1:1. *b* = se agregaron 10 mg de sulfato de magnesio anhidro. *c* = el reactor se calentó a 80 °C.

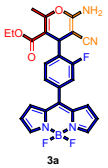
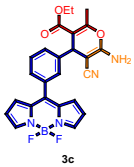
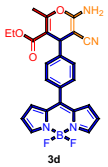
Bajo las condiciones optimizadas (Tabla 1, entrada 2), se evaluó el alcance de la metodología empleando los formilBODIPYs **2b**–**d** para la obtención de los correspondientes BODIPY-4*H*-piranos **3b**–**d**. Los aductos **3c** y **3d** se obtuvieron con rendimientos modestos del 33% y 14%, respectivamente. Por el contrario, el sustrato **2b** no mostró reactividad bajo estas condiciones, impidiendo la formación de **3b** (Esquema 4).



Esquema 4. *Síntesis de los híbridos de BODIPY-4H-pirano* ***3a-d*** *por mecanoquímica por extrusión.*

Al comparar el desempeño de la metodología mecanoquímica desarrollada en este trabajo con los métodos reportados previamente por Peña y colaboradores[vii] (Tabla 2), se observan diferencias significativas en los perfiles de reactividad y rendimiento. El calentamiento convencional continúa ofreciendo las mejores conversiones globales, produciendo los aductos **3a**–**d** con rendimientos entre 55% y 72%. Por su parte, la activación por sonicación demostró la mayor eficiencia cinética, permitiendo la obtención de **3a**, **3b** y **3d** en tiempos de reacción reducidos (0.5 h – 1 h) y rendimientos moderados a aceptables (35% – 64%).

Tabla 2. Comparación de Resultados en la Obtención de BODIPYs-4*H*-piranos por Diferentes Metodologías

	 3a	 3b	 3c	 3d
Calentamiento convencional	4 h, 72%	7 h, 55%	5 h, 59%	21 h, 69%
Sonicación	0.5 h, 41%	1 h, 64%	No se realizó	1 h, 35%
Este trabajo	3 h, 20%	3 h, 0 %	6 h, 33%	6 h, 14%

En contraste, la metodología por extrusión empleada en este trabajo proporcionó rendimientos más modestos (14% – 33%) en tiempos de 3 a 6 horas. Notablemente, mientras que el derivado **3b** se obtuvo con un 55% y 64% mediante calentamiento convencional y sonicación, respectivamente; bajo las condiciones mecanoquímicas no se logró conversión alguna (Tabla 2).

No obstante los resultados obtenidos, la estrategia por extrusión representa una alternativa libre de disolvente para la construcción de estos sistemas híbridos, si bien se requiere un estudio de optimización adicional para mejorar la eficiencia del proceso.

Conclusiones

En este trabajo se exploró el potencial de la mecanoquímica por extrusión como una alternativa sustentable y libre de disolventes para la síntesis multicomponente de fluoróforos híbridos derivados de BODIPY. A partir de la evaluación de diversas reacciones multicomponente emblemáticas (Passerini, Biginelli, Strecker y la síntesis de 4*H*-piranos), se determinó que la formación de BODIPYs-4*H*-piranos es la única vía metodológicamente viable bajo las condiciones de extrusión ensayadas.La optimización del proceso permitió establecer que una velocidad de extrusión moderada (500 rpm) a temperatura ambiente, junto con un exceso estequiométrico de 3 equivalentes de acetoacetato de etilo, malononitrilo e hidróxido de amonio respecto a los formilBODIPYs **2a-d**, conduce a la conversión completa hacia los productos deseados **3a-d**.

Con todo y que la metodología por extrusión proporcionó rendimientos modestos (14% – 33%) para los aductos **3a**, **3c** y **3d**. Aunque estos valores se encuentran por debajo de los obtenidos mediante calentamiento convencional (55% – 72%) o activación por sonicación (35% – 64%), este estudio demuestra la factibilidad técnica de construir arquitecturas moleculares complejas de tipo BODIPY-4*H*-pirano mediante un dispositivo de extrusión accesible. Si bien ciertas modificaciones en las condiciones de reacción podrían optimizar estos rendimientos, su implementación queda contemplada como trabajo a futuro.

A pesar de estas limitaciones iniciales, este sistema representa una herramienta accesible y de fácil implementación en laboratorios de síntesis orgánica para llevar a cabo transformaciones libres de disolvente. Esta metodología resulta particularmente ventajosa en escenarios donde el medio líquido es escaso o de difícil acceso, presenta una toxicidad elevada (e.g., benceno o disolventes halogenados), posee un alto punto de ebullición que complica su evaporación (e.g., DMF ó DMSO) o requiere tratamientos posteriores complejos para su eliminación del medio de reacción. Próximamente, nuestro grupo abordará el estudio de otros tipos de reaccionalidades mediante este dispositivo, con el fin de evaluar la reproducibilidad, alcance y potencial universalidad de esta aproximación mecanoquímica.

Agradecimientos

Sofía Dennise Aguilar Rodea, Adriana Monserrat Peña Aguilar y Julio Fernando García González agradecen a la Dirección de Apoyo a la Investigación y al Posgrado por el apoyo financiero otorgado para la realización de este proyecto. Agradecemos también a Cuántico de México por la donación de **1** y por permitirnos el uso de sus materiales e instalaciones.

Bibliografía

[i] Anastas, P. T. y Warner, J. C. (1998). *Green chemistry: Theory and practice.* Oxford University Press.

[ii] IUPAC. (1997). *Compendium of chemical terminology: IUPAC recommendations* (2.ª ed.; A. D. McNaught & A. Wilkinson, comps.). Blackwell Scientific Publications.

[iii] Tan, D. y García, F. (2019). Main group mechanochemistry: From continuous processes to green synthetic applications. *Chemical Society Reviews*, *48*(8), 2274–2292.

[iv] Takacs, L. (2007). The historical background of mechanochemistry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, *90*(1), 81–84.

[v] Gomes, C., Vinagreiro, C. S., Damas, L., Aquino, G., Quaresma, J., Chaves, C., Pimenta, J., Campos, J., Pereira, M. y Pineiro, M. (2020). Solvent-free mechanochemical synthesis of porphyrins and metalloporphyrins. *ACS Omega*, *5*(18), 10868–10877.

[vi] Ugi, I., Dömling, A. y Hörl, W. (1994). Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour*, *18*(3), 115–122.

[vii] Zamora-Vázquez, A. S., Ramírez-Ornelas, D. E., Alvarado-Martínez, E., Hernández, F., Vázquez, M. A. y Peña-Cabrera, E. (2026). BODIPYS in multicomponent reactions: Synthesis of BODIPY-4H-pyran hybrids. *The Journal of Organic Chemistry*, *91*(6), 2377–2393

[viii] Spector, D. V., Abramchuk, D. S., Bykusov, V. V., Zharova, A. O., Egorova, E. S., Voskresenskaya, A. S., Olovyanishnikov, A. R., Kuzmichev, I. A., Bubley, A. A., Antipin, R. L., Beloglazkina, E. K. y Krasnovskaya, O. O. (2024). BODIPY: Synthesis, modification, and applications in sensing and biomedicine. *Russian Chemical Reviews*, *93*(10), Article RCR5136.

[ix] Leśniak, P., Wójcicka, P., Szukalski, A., Wysokiński, R., Sahraoui, B., Zając, D., Kula, P., Myśliwiec, J. y Szukalska, A. (2025). Versatile BODIPY dyes for advanced optoelectronics: Random lasing, harmonics generation, and OLED application. *Journal of Materials Chemistry C*, *13*(47), 24079–24090.

[x] Granados Hernández, Á. D., Rojas Durán, R. y Arroyo Córdoba, I. J. (2025). Síntesis mecanoquímica de sondas fluorescentes por extrusión: Prueba de principio. *Jóvenes en la Ciencia*, *37*, 1–8