

VALENCIA
2012

ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES BASADOS EN LÍQUIDOS IÓNICOS PARA LA SÍNTESIS DE HETEROCÍCLOS EN REACCIONES COMPATIBLES CON LA QUÍMICA VERDE

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
INSTITUTO DE TECNOLOGÍA QUÍMICA (UPV-CSIC)



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

TRABAJO FIN DE MÁSTER EN QUÍMICA SOSTENIBLE

Presentado por: **JUAN DIEGO VIDAL CASTRO**

Dirigido por: **Dra. M^a JOSE CLIMENT OLMEDO**

VALENCIA 2012



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA (UPV)

INSTITUTO DE TECNOLOGÍA QUÍMICA (UPV-CSIC)



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

**ORGANOCATALIZADORES
BIFUNCIONALES BASADOS EN
LÍQUIDOS IÓNICOS PARA SÍNTESIS
DE HETEROCÍCLOS EN REACCIONES
COMPATIBLES CON LA QUÍMICA VERDE**

TRABAJO FIN DE MÁSTER EN QUÍMICA SOSTENIBLE

Presentado por:

JUAN DIEGO VIDAL CASTRO

Dirigido por:

Dra. M^a JOSE CLIMENT OLMEDO

VALENCIA, 2012

1. OBJETIVOS	3
2. PRÓLOGO	4
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1 DESARROLLO SOSTENIBLE	6
3.2 QUÍMICA SOSTENIBLE: “QUÍMICA VERDE”	7
3.3 LOS DOCE PRINCIPIOS DE QUÍMICA SOSTENIBLE	8
3.4 IMPORTANCIA DEL USO DE LOS CATALIZADORES.....	9
3.4.1 ORGANOCATALISIS	10
3.5 FACTOR “E”	12
3.6 LÍQUIDOS IÓNICOS.....	13
3.7 CUMARINAS	14
3.7.1 DEFINICIÓN.....	14
3.7.2 IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA	14
3.7.3 BIOSÍNTESIS.....	16
3.7.4 CLASIFICACIÓN	17
3.7.5 MÉTODOS GENERALES DE OBTENCIÓN	18
3.7.7 IMINOCUMARINAS	18
3.8 CROMENOS	19
3.8.1 DEFINICIÓN.....	19
3.8.2 IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA	20
3.8.3 BIOSÍNTESIS.....	21
3.8.4 CLASIFICACIÓN	21
3.8.5 MÉTODOS GENERALES DE OBTENCIÓN	22
4. RESULTADOS DE SÍNTESIS DE CUMARINAS.....	23
4.1 MECANISMO CATALÍTICO PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE CUMARINAS ...	25
4.2 RESULTADOS OBTENIDOS.....	26
4.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	28
4.4 MECANISMO CATALÍTICO PROPUESTO DE SÍNTESIS DE IMINOCUMARINAS ...	29
4.5 RESULTADOS OBTENIDOS.....	31
4.6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	32
4.7 REUSO DEL CATALIZADOR	34
5. RESULTADOS DE SÍNTESIS DE CROMENOS	35
5.1 MECANISMO CATALÍTICO PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE CROMENOS	37
5.2 RESULTADOS OBTENIDOS.....	38
5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	40
6. CONCLUSIONES	41

7. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	42
7.1 MATERIALES Y REACTIVOS EMPLEADOS	42
7.1.1 GASES	42
7.1.2 DISOLVENTES	42
7.1.3 REACTIVOS	42
7.2 PROCEDIMIENTOS GENERALES.....	43
7.2.1 PREPARACIÓN DE CATALIZADORES.....	43
7.2.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE KNOEVENAGEL.....	45
8. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN.....	46
8.1 TÉCNICAS DE IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE PRODUCTOS.....	46
8.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN DE CATALIZADORES CON RMN.....	48
9. BIBLIOGRAFÍA	52
10. ANEXOS	55
10.1 ANEXO: ABREVIATURAS	55
10.2 ANEXO: CÁLCULOS	56
10.3 ANEXO: ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS	57

1. OBJETIVOS

En el presente trabajo, el objetivo general es plantear síntesis alternativas de productos interesantes para la industria de Química Fina. Para ello se intentará desarrollar nuevas metodologías sintéticas, que eliminen o reduzcan los residuos formados en los procesos de la química convencional, mediante procesos medioambientalmente favorables usando como herramienta principal la catálisis, siendo este uno de los objetivos de la química sostenible. Tratando siempre de intensificar los principios de la “química verde”.

Se intentará sustituir de forma progresiva aquellos procesos que utilizan disolventes por otros menos contaminantes, entre las cuales, una de las soluciones podría ser las reacciones realizadas en ausencia de disolvente o la utilización de disolventes no convencionales (líquidos iónicos, fluidos supercríticos, etc.) o el uso de disolventes benignos para el medio ambiente.

Otro de los objetivos, es desarrollar y preparar nuevos sistemas catalíticos basados en los líquidos iónicos y su aplicación en la síntesis de determinadas cumarinas y cromenos, por su interés como productos con actividad farmacológica, ya que poseen un amplio espectro de actividades biológicas. Debido a que continúa creciendo su interés en el desarrollo de síntesis de estas estructuras privilegiadas. Demostrando ser una estrategia versátil como precursor para cumarinas, cromenos, flavonoides y chalconas, entre otros compuestos con actividad biológica.

El estudio de la actividad catalítica de nuevos organocatalizadores con características típicas de líquidos iónicos, que a su vez poseen bifuncionalidad ácido-base, y que son capaces de emular la actividad de determinados sistemas enzimáticos. La distancia y orientación de ambos centros catalíticamente activos se optimizará para su aplicación en reacciones de formación de enlaces Carbono-Carbono (Knoevenagel, Adición de Michael, reacción aldólica y adición de Henry).

Una vez sintetizado el esqueleto básico de cumarinas y cromenos, se estudiarán nuevas rutas sintéticas (si es posible, “one-pot”) con el fin de funcionalizar el compuesto, con el determinado fin de obtener nuevos derivados sintéticos de interés farmacológico y con actividad biológica.

2. PRÓLOGO

A finales de la década de los años 60, la degradación ambiental empezó a tener una gran importancia y fue convirtiéndose en un problema mundial. La producción de residuos químicos provenientes de la industria fue uno de los problemas ambientales más preocupantes en el área de la química.

El desarrollo económico, tecnológico y social no promovían la preservación de la Tierra como lugar donde poder vivir en un futuro, de modo que la protección del medio ambiente ha pasado a ser un objetivo más del desarrollo global. De no ser así, los excesos de contaminantes y la sobreexplotación de recursos se convertirán en la mayor barrera para la propia supervivencia humana y ambiental.^[1]

Desde la creación de la Agencia de Protección Medioambiental (EPA) y la celebración del "Primer Día de la Tierra" en el año 1970, se han aprobado más de 100 leyes relacionadas con el medio ambiente, entre las cuales se incluyen las predecesoras que se enumeran a continuación:^[2]

- **(1970) Acta del Aire Limpio:** Regulaciones sobre las emisiones a la atmósfera.
- **(1972) Acta de Política Nacional Medioambiental:** revisión de los informes sobre el impacto medioambiental de los principales proyectos federales.
- **(1972) Acta del Agua Limpia:** subvenciones para la construcción de plantas de tratamiento de aguas residuales y regula el vertido de contaminantes sobre el agua.
- **(1972) Acta Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas:** Dirige la distribución, venta y uso de estos plaguicidas. Todos deben ser registrados.
- **(1972) Acta sobre el Vertido en los Océanos:** Regula la evacuación intencionada de materiales sobre las aguas oceánicas.
- **(1974) Acta del Agua Potable:** Establece los patrones primarios de las aguas potables.
- **(1976) Acta sobre el Control de Sustancias Tóxicas:** Obliga al análisis, regulación y protección de todos los productos.
- **(1976) Acta de la Conservación de los Recursos y de la Recuperación:** Regula los residuos sólidos y peligrosos desde su producción hasta su vertido.
- **(1976) Acta de Investigación y Desarrollo sobre el Medioambiente:** Autoriza todos los programas de investigación de la EPA.
- **(1980) Acta sobre la Respuesta, Compensación y Responsabilidad General del Medioambiente:** reglamentos federales para la limpieza de lugares con residuos peligrosos, vertidos accidentales y otras descargas de contaminantes sobre el medioambiente.
- **(1985) Acta sobre el Plan de Emergencia y Actuación de la Comunidad:** Obliga a las industrias a informar acerca de la emisión de contaminantes y anima a que las comunidades locales planifiquen un programa de emergencia en caso de emisiones químicas.
- **(1990) Acta de Prevención de la Contaminación:** Buscar la manera de prevenir la contaminación animando a que las empresas reduzcan la generación de contaminantes.

3. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que un consumo desahogado de materias primas, energía, y el empleo de ciertos procesos han repercutido directamente en la contaminación medioambiental. Para tratar de remediar este problema surgió una nueva filosofía, la "química verde", que se basa en el diseño de procesos y productos químicos que permitan reducir y eliminar la generación y el uso de sustancias químicas peligrosas, tanto para las personas como para el medio ambiente.

En los últimos 15 años, la legislación medioambiental ha sido cada día más exigente con el fin de proteger la salud pública y mejorar la calidad de vida. Es por ello que las industrias, con el objetivo de cumplir estos requisitos, se han de desarrollar procesos rentables en los que la formación de subproductos, vertidos contaminantes y el uso de sustancias tóxicas deben de ser limitados.^[3]

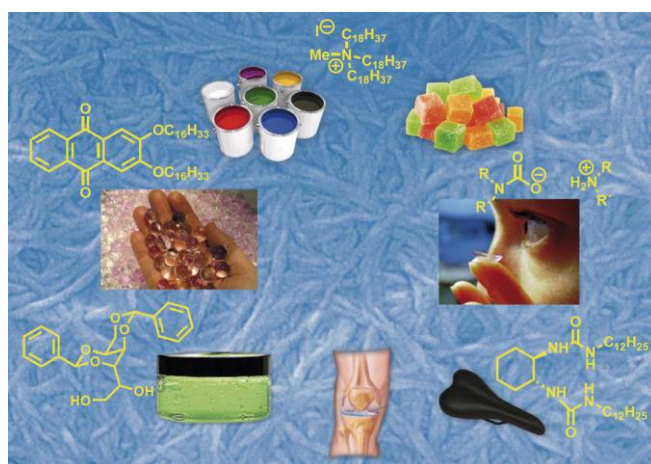


Figura 1 - Productos cotidianos de química fina.^[4]

Los productos derivados de "Química Fina" presentan una complejidad añadida en su síntesis, debido a que se obtienen en procesos multietapas, se producen en bajos tonelajes y suelen procesarse con una alta cantidad de disolvente. Pero por el contrario, se caracterizan por su alto valor añadido, que hace rentable el proceso, aunque no hay que prescindir de que se pueden conseguir de mejor forma, siendo conscientes de que hay que cambiar. No obstante, el desarrollo de nuevos catalizadores activos y selectivos en condiciones de reacción suaves puede permitir la producción de estos productos con mayor facilidad y efectividad.

La química fina se enfrenta al profundo reto de la sostenibilidad que exige la sociedad a todos los niveles. Es verdad, que por un cierto tiempo, podría mantener su posición actual de derroche de recursos, sobre todo gracias al positivo impacto social de sus productos, y especialmente de los principios activos farmacéuticos. Sin embargo, debe aprovechar su actual etapa expansiva y empezar a apostar fuertemente por una química sostenible y específica que le permita afrontar el futuro con solidez.

3.1 DESARROLLO SOSTENIBLE

El año en que comienza a darse forma a lo que hoy en día conocemos como desarrollo sostenible, se presenta en la Comisión Mundial sobre Medio Ambiente y Desarrollo (WCED) en el año 1987 con el documento “*Our Common Future*” (Informe Bruntland^[5]), en el que se plantea un nuevo modelo de desarrollo que suponga el progreso humano sostenido, no solamente en unos pocos lugares durante unos pocos años, sino para todo el planeta en un futuro lejano. Además en este documento se postula la que hoy consideramos primera definición de desarrollo sostenible:

«El desarrollo sostenible es aquel que satisface las necesidades actuales sin poner en peligro la capacidad de las generaciones futuras de satisfacer sus propias necesidades».

La justificación del desarrollo sostenible proviene del hecho de tener unos recursos naturales limitados susceptibles de agotarse, tanto como del hecho de que una creciente actividad económica sin más criterio que el económico produce graves problemas medioambientales que pueden llegar a ser irreversibles.

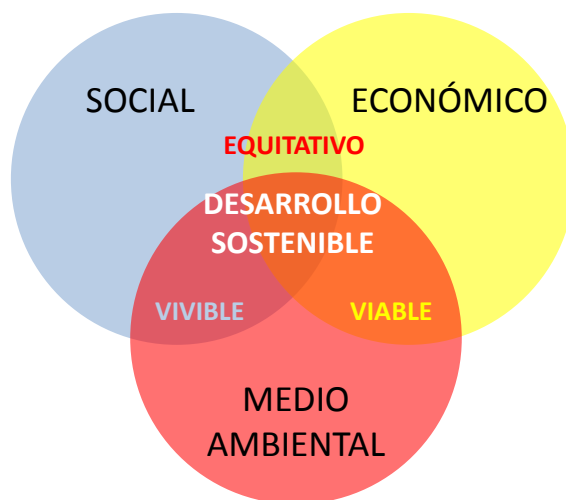


Figura 2 - Convergencia entre el medioambiente, lo social y lo económico en desarrollo sostenible.^[6]

Los límites de los recursos naturales sugieren tres reglas básicas en relación con los ritmos de desarrollo sostenibles:^[7]

1. Ningún recurso renovable deberá utilizarse a un ritmo superior al de su generación.
2. Ningún contaminante deberá producirse a un ritmo superior al que pueda ser reciclado, neutralizado o absorbido por el medio ambiente.
3. Ningún recurso no renovable deberá aprovecharse a mayor velocidad de la necesaria para sustituirlo por un recurso renovable utilizado de manera sostenible.

3.2 QUÍMICA SOSTENIBLE: “QUÍMICA VERDE”

La preocupación por las cuestiones ambientales ha hecho que en los últimos años surja todo un enfoque dentro de la química, la química sostenible. Que tiene como objetivo prevenir la contaminación desde su origen. Se le suele denominar también “Química Verde”.^[8]

La Química Sostenible se ocupa, en definitiva, del diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias peligrosas.^[9]

Presenta una serie de ventajas entre las que cabe destacar que es:

- ✓ **LÓGICA desde el punto de vista científico.**
- ✓ **MÁS SEGURA que los procesos convencionales.**
- ✓ **MENOR COSTE.**
- ✓ **COMPATIBLE con un desarrollo sostenible.**

Hay que recalcar, que no es una especialidad dentro de la química, sino un conjunto de principios para abordar el desarrollo sostenible previniendo la contaminación desde el origen. Es una materia multidisciplinar que implica las distintas especialidades de la química, bioquímica, ingeniería química, toxicología y legislación, y que aborda todo el proceso de elaboración de un producto químico.^{[10]-[11]}



Figura 3 - Pilares de la química sostenible.^[12]

Surgen nuevas metodologías sintéticas más eficientes, más benignas, y surgen a su vez, nuevos conceptos como lo es la economía atómica. Estos nuevos métodos deben de eliminar residuos, mejorar la seguridad y aumentar el rendimiento de productos químicos.

$$\text{ECONOMÍA ATÓMICA} = \frac{\text{PESO MOLECULAR DEL PRODUCTO FINAL}}{\text{SUMA DE LOS PESOS MOLECULARES DE TODAS LAS SUSTANCIAS}} \times 100$$

Ecuación 1 - Formula para cuantificar la economía atómica.^[13]

La economía atómica es un concepto según el cual los métodos sintéticos deben definirse para maximizar la incorporación en el producto final de todos los materiales empleados en el proceso.

3.3 LOS DOCE PRINCIPIOS DE QUÍMICA SOSTENIBLE

Los Doce Principios de la Química Verde fueron desarrollados por Paul Anastas y John Warner; y nos ayudan a valorar como de sostenible puede ser un proceso químico, con las siguientes reglas:

Tabla 1 – Los doce principios de la química sostenible.^[14]

- 1. Prevenir la creación de residuos:** Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se *.
- 2. Maximizar la economía atómica:** Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso.
- 3. Diseñar síntesis químicas menos peligrosas:** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
- 4. Diseñar productos y compuestos seguros:** Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
- 5. Usar disolvente y condiciones de reacciones seguras:** Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuo posible.
- 6. Incrementar la eficiencia energética (reacciones a temperatura y presión ambientes):** Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.
- 7. Usar materias primas renovables:** La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
- 8. Evitar derivados químicos:** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
- 9. Usar catalizadores:** Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible) en vez de reactivos estequiométricos.
- 10. Diseñar productos biodegradables:** Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.
- 11. Analizar en tiempo real los procesos químicos para evitar la contaminación:** Metodologías analíticas desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
- 12. Minimizar los riesgos de accidentes:** Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

Es obvio que puede ser imposible cumplir todos los principios de la química verde de manera simultánea. Asimismo, está claro que nada es completamente inocuo; todas las sustancias y actividades ejercen un impacto debido a su propia naturaleza. Lo que en realidad pretende la química verde es desarrollar una química lo más benigna posible, que tenga en cuenta el mayor número posible de los principios enunciados.

3.4 IMPORTANCIA DEL USO DE LOS CATALIZADORES

Como se ha podido ver en los principios anteriores, la catálisis constituye uno de los cimientos sobre los que se construye la *Química Sostenible*. Siendo una herramienta muy útil para disminuir los requerimientos energéticos y de materias primas de las reacciones químicas, mejorando la economía atómica, previene la formación de residuos, mejora la eficiencia energética, reduce el tiempo del proceso, y reduce la derivatización; de ahí que hoy en día, los procesos de la industria química se basen en la utilización de catalizadores, con el fin de reemplazar rutas estequiométricas por otras catalíticas.^[15]

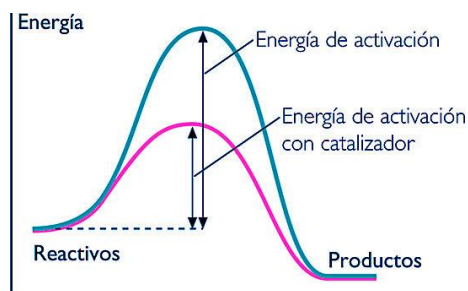


Figura 4 - Gráfico con las energías de activación de un proceso catalítico y no catalítico.

Por definición, un catalizador es una sustancia (compuesto o elemento) capaz de acelerar una reacción química, permaneciendo éste mismo inalterado (no se consume durante la reacción). Los catalizadores no alteran el balance energético final de la reacción química, sino que sólo permiten que se alcance el equilibrio con mayor velocidad, añadiéndose en cantidades muy inferiores a las estequiométricas (mínima cantidad requerida). Teniendo en cuenta que un catalizador no permite realizar una reacción termodinámicamente imposible.^[16]

-Existen diferentes tipos para clasificar los procesos catalíticos:

- o **Catálisis ácida y básica:** fue de los primeros fenómenos catalíticos observados, tiene gran importancia en la química orgánica y numerosas aplicaciones industriales como esterificación, saponificación, hidrólisis, halogenación, condensaciones, etc.
- o **Catálisis enzimática:** involucra sistemas biológicos muy específicos. En biología, los catalizadores más importantes son las enzimas, biomoléculas responsables de regular la velocidad de un gran número de reacciones en los seres vivos, incluyendo todo el metabolismo.
- o **Electrocatalisis:** catálisis por transferencia de electrones o átomos de cadena.
- o **Fotocatalisis:** inducida por la luz o por un fotocatalizador (fotosensibilizadores).
- o **Catálisis redox:** reducción u oxidación catalítica.

Los catalizadores pueden ser clasificados dependiendo de si existe un catalizador en la misma fase que el sustrato o no:

- o **Catálisis homogénea:** todos los reactivos involucrados en el proceso, incluyendo el catalizador, están en la misma fase.
- o **Catálisis heterogénea:** es aquella en la que el catalizador y los reactivos se encuentran en fases diferentes y por lo tanto, fácilmente se puede separar por filtración al final de la reacción.

Existen diversas reacciones químicas que involucran la presencia de catalizadores de diversa naturaleza, para la formación de enlaces C-C, condensación aldólica, reacciones de acoplamiento de Heck, Suzuki, reacción de Wittig, Diels-Alder, etc.

Es necesario mencionar que el catalizador tiene un tiempo de vida limitado, como en el caso de metales de transición, que se desactivan con el tiempo; aunque muchos de ellos pueden reusarse o reutilizarse en otros procesos.

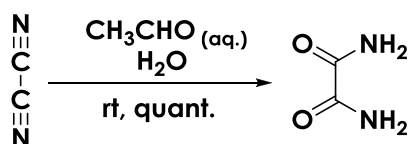
3.4.1 ORGANOCATÁLISIS

La organocatálisis puede definirse como “la aceleración de reacciones químicas con una cantidad subestequiométrica de un compuesto puramente orgánico, el cual no contiene ningún átomo metálico”, es decir, catálisis sin metales. Esto supone, simplemente, la no utilización del metal y la sustitución del papel de éste por otros grupos interactivos no metálicos que mimetizan el papel de las enzimas no metaladas en las biotransformaciones.^[16]



Figura 5 - Esquema donde se pone de manifiesto que la organocatálisis es el puente entre la catálisis con metales y la biocatálisis.^[18]

Este término se acuña o concibe por Wolfgang Langenbck en 1932, aunque fue a mediados del siglo pasado cuando se describe la primera reacción organocatalítica por Justus von Liebig. Fue la transformación de cianógeno en oxamida en presencia de una solución acuosa de acetaldehído.



Esquema 1 - Síntesis organocatalítica de oxamida a partir de cianógeno.^[19]

En 1970s, se publican reacciones catalizadas por L-prolina (molécula orgánica) para dar productos intermedios en la síntesis de productos naturales. Esto marcó el punto de inflexión de la organocatálisis y desde entonces se han descrito gran número de organocatalizadores y de reacciones organocatalíticas con gran eficacia.

El desarrollo de la organocatálisis en la última década está siendo exponencial y los conceptos desarrollados en la química organometálica y en la biocatálisis se han puesto al servicio de un gran número de transformaciones y procesos en cascada, algunos nuevos y otros ya desarrollados con las otras metodologías.^[20]

Actualmente la organocatálisis se ha convertido en una zona muy dinámica y constituye un tema de investigación de gran importancia, ya que los procesos desarrollados permiten llevar a cabo reacciones en ausencia de metales que podían ser contaminantes para el medio ambiente.

Entre los organocatalizadores más habituales, destacan las aminas, tioureas y derivados de prolina. A continuación, se muestran algunos de ellos:

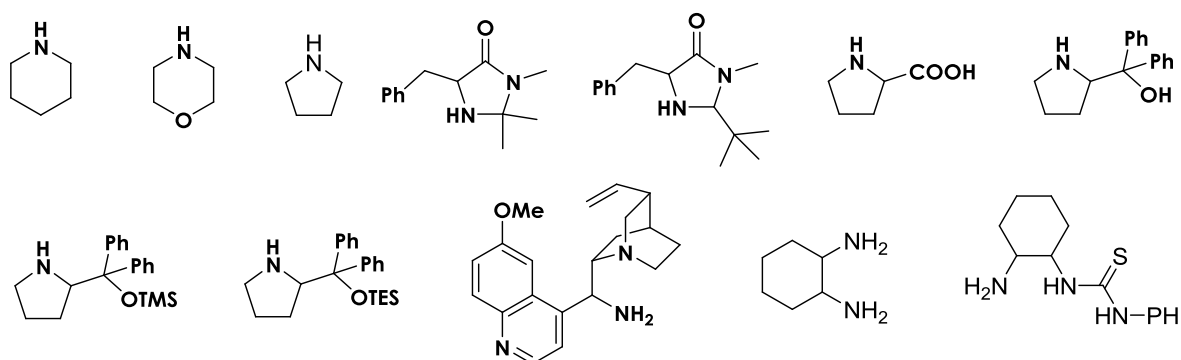


Figura 6 - Estructura representativa de distintos organocatalizadores.

Se pueden encontrar clasificados los organocatalizadores por su modo de acción, si se unen al sustrato de forma covalente y no covalente, como se observa en la figura 7.

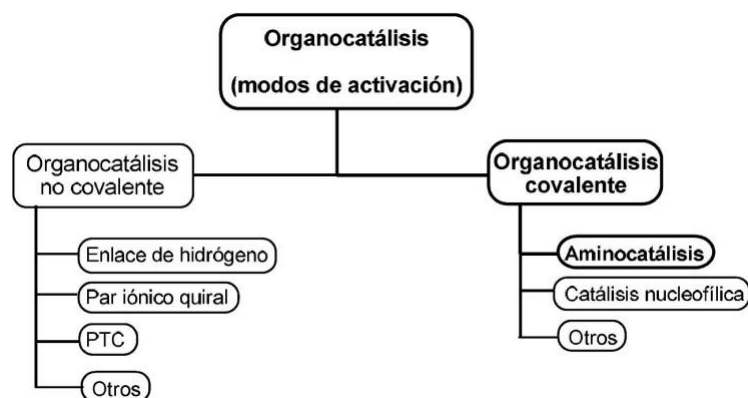


Figura 7 - Clasificación de la organocatálisis atendiendo al modo de activación de los sustratos.^[21]

3.5 FACTOR “E”

Uno de los conceptos surgidos a raíz de los principios de la Química Verde ha sido el factor E, que relaciona la cantidad de material de desecho generado en un proceso, por cantidad de producto obtenido:

$$\text{FACTOR E} = \frac{\text{PESO RESIDUOS (Kg.)}}{\text{PESO PRODUCTOS (Kg.)}}$$

Ecuación 2 - Cálculo del Factor E.^[22]

En la Tabla se muestra la magnitud del problema en los distintos ámbitos de la Química Industrial; muy al contrario de lo que cabría pensar, las industrias farmacéuticas y de Química Fina son las que relativamente más productos secundarios o residuos generan. Los valores de factor E tan grandes para este tipo de procesos, son debidos a la necesidad de varios pasos de síntesis, al uso de catalizadores homogéneos en proporción estequiométrica y a la necesidad de emplear etapas de neutralización y aislamiento del producto final.

Tabla 2 - Factor E para distintas industrias químicas.^[22]

	Productos (tn/año)	Factor E
<i>Industria Petroquímica</i>	10 ⁸	0.1
<i>Síntesis de productos químicos</i>	10 ⁴ -10 ⁶	1 – 5
<i>Química Fina</i>	10 ² -10 ⁴	5 – 50
<i>Industria Farmacéutica</i>	10 ¹ -10 ³	25-100

Cuanto mayor es el factor E, mayor cantidad de productos de desecho y consecuentemente mayor impacto medioambiental. Evidentemente el ideal de “comportamiento verde” supondría un factor E cero, lo que implicaría que todos los materiales que intervienen en un proceso, quedaran integrados en el producto final.

Sin embargo, no solo es importante considerar la cantidad de subproductos generados, sino también la naturaleza y grado de toxicidad de los reactivos utilizados, así como de los desechos finales, ya que las legislaciones vigentes en países desarrollados son muy exigentes en lo relativo al vertido de efluentes, residuos sólidos, transporte, almacenamiento y uso de reactivos peligrosos y nocivos para el hombre y el medio ambiente. De hecho, para hacer una evaluación real de los procesos industriales, se utiliza un factor de impacto Q, que gradúa la agresividad hacia el medio ambiente de un reactivo, multiplicado por el Factor E. Como resultado se obtiene un Factor Medioambiental EQ.^[23]

El factor de impacto Q se determina a partir de las frases R de cada uno de los compuestos empleados y del impacto medioambiental que supone su producción, éste a su vez, se cuantifica a partir de los precios de mercado de los productos, puesto que un aspecto importante del desarrollo sostenible es que los precios de los productos deben reflejar todos los costes, no solo económicos sino también medioambientales y sociales.

3.6 LÍQUIDOS IÓNICOS

Los líquidos iónicos (ILs), en términos generales, son sales con un punto de fusión por debajo de 100°C (se suelen denominar *sales fundidas*) y en particular los determinados RTILs (room temperature ionic liquid) son sales cuyo estado de agregación es líquido a la temperatura ambiente.^[24]

Se trata de líquidos constituidos por iones, en particular, los que se han investigado como disolventes para procesos químicos se encuentran típicamente constituidos por un catión orgánico y un anión inorgánico. Esta propiedad los convierte en compuestos potencialmente útiles como disolventes; además no presentan volatilidad prácticamente, baja combustibilidad, estabilidad térmica, buenas propiedades de solvatación para muchas sustancias. Debido a todo esto, han ido ganando mucho interés en variedad de campos como la química orgánica, electroquímica, catálisis, ingeniería, química-física, etc.

ILs de este tipo presentan propiedades que los hacen idóneos como sustitutos de los disolventes orgánicos convencionales, constituyendo una alternativa limpia en procesos de catálisis. La característica más importante es que presentan una presión de vapor muy baja. Y además pueden presentar una gran variedad de combinaciones catión-anión con un rango diverso de propiedades físico-químicas, siendo estables, y generalmente no explosivos ni muy inflamables.^[25]

Su polaridad y las propiedades de hidrofilia e hidrofobia pueden ser modulables a través de la adecuada elección de la combinación catión-anión, lo que les permite ser disolventes muy efectivos con capacidad de disolver gran cantidad de distintas especies. Esta propiedad se puede usar para inmovilizar un catalizador en el seno del ILs, permitiendo así reciclar el catalizador. Sin embargo, el uso de ILs en la industria es poco frecuente.^[26]

A continuación, se muestran algunos de ellos en las figuras:

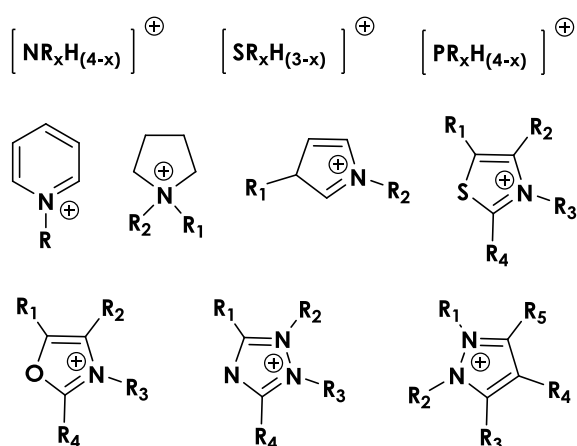


Figura 8 - Distintos tipos de cationes típicos empleados como líquidos iónicos.

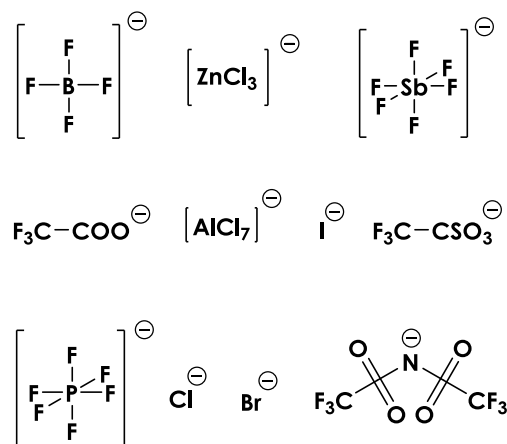


Figura 9 - Distintos tipos de aniones típicos empleados como líquido iónico.

3.7 CUMARINAS

3.7.1 DEFINICIÓN

Con el nombre de cumarinas se conoce a un grupo muy amplio de principios activos fenólicos que se encuentran en plantas y tienen en común una estructura química de 2H-1-benzopirán-2-ona.^[27]

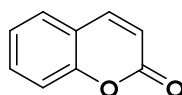


Figura 10 - Estructura general del esqueleto básico de cumarina.

Las cumarinas son un grupo muy amplio de metabolitos secundarios fenólicos de las plantas, se han aislado más de mil compuestos gracias a su amplio rango de actividad biológica.

Las cumarinas fueron aisladas y purificadas por primera vez por Voleg, en 1822, a partir del haba tonka (*Dypteryx odorata*), y deben su denominación a la palabra "coumarou", nombre vernáculo de esta haba.^[28]

Se prohibió su uso por la FDA (Food and Drug Administration) en 1950, siendo clasificada erróneamente como sustancia carcinogénica y hepatotóxica a partir de resultados experimentales obtenidos en animales. Sin embargo, muchos derivados de cumarina han mostrado propiedades anticoagulantes, tumoristáticas e inmunoestimulantes.

Se encuentran en algunas familias de plantas medicinales, principalmente en las familias Umbeliferae y Rataceae (más abundante en los frutos), apareciendo como mezclas, en forma libre o como glucósidos. También pueden encontrarse en plantas tales como lavanda, trébol dulce, fresas y canela.

3.7.2 IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA

Las cumarinas tienen propiedades vitamínicas, anticoagulantes y antitrombóticas (disminuyen la permeabilidad capilar y aumentan la resistencia de las paredes de capilares, protegen la fragilidad capilar y actúan como tónico venoso); además actividad anticancerígena, antioxidante, insecticida, etc.^{[29]-[30]}

Algunos compuestos tienen propiedades sedantes y coronariodilatadora, como la angelicina; pudiendo llegar a tener propiedades hipnóticas y acción analgésica.

Las furanocumarinas son fotosensibilizadoras de la piel; por ello su utilidad en el tratamiento de algunas alteraciones de la piel como por ejemplo para el tratamiento de psoriasis debido a sus propiedades fotosensibilizantes. A veces se emplean en productos solares ya que favorecen la producción de melanina.

Las piranocumarinas tienen acción antiespasmódica y vasodilatadora de las arterias coronarias, propiedades estrogénicas, acción antiinflamatoria, antibacteriana, hipotérmica y anticoagulante. Utilizadas como anticoagulante para el tratamiento de trastornos de coagulación excesiva y para ciertas afecciones cardiacas. Ejemplo de este tipo de principios activos es la visnadina, piranocumarina con efectos vasodilatadores presente en el *Amni visnaga*.^[31]

El interés en la actividad biológica de cumarinas continúa hoy en día, con warfarina, dicumarol e intal, siendo estos derivados comercializados como medicamentos. Warfarina ha sido el pilar de la terapia anticoagulante en todo el mundo durante más de 20 años, por lo tanto, una serie de derivados similares se han sintetizado y probado como agentes anticoagulantes (además, es un poderoso y eficaz rodenticida que mata por su actividad hemorrágica). Dicumarol actúa de la misma forma, estando presente en el trébol dulce; es un anticoagulante de la sangre que produce la enfermedad hemorrágica conocida como enfermedad del trébol dulce (la que produce la muerte del ganado). Y el Intal es el fármaco más valioso en el tratamiento del asma bronquial.

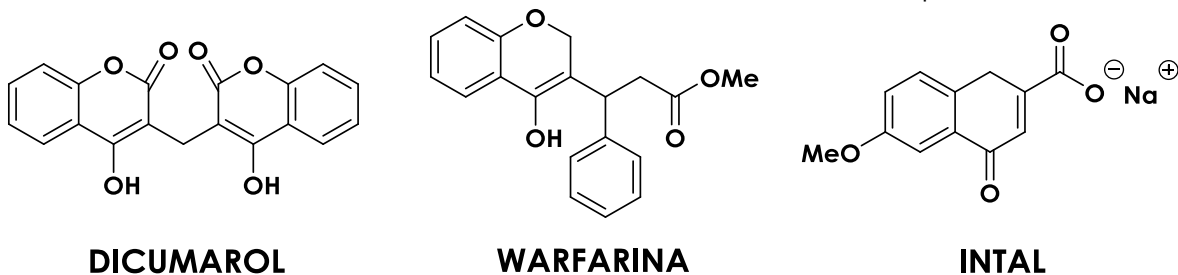


Figura 11 - Estructuras moleculares de distintas cumarinas importantes en farmacología.

La visnadina, cumarina presente en el fruto de la visnaga (*Amni visnaga*), se emplea en insuficiencias venolinfáticas, siendo un vasodilatador. El esculósido, que se encuentra en el castaño de indias (*Aesculus hippocastanum*), es un tónico venoso y protector de la pared celular.

En la planta de genciana encontramos la amarogenciana. Por ser amargos son estimulantes del apetito y digestión, excitan las papilas linguales. Por vía refleja actúa en el estómago, aumentando la motilidad.

En las hojas de fresno (*Fraxinus excelsior*) se encuentra presente la fraxina que posee acción diurética, antireumática, antiartrítica. Se usa en afecciones de riñón y vejiga, y en problemas de retención urinaria.

Además de la importancia en farmacognosia, hay que destacar también las aplicaciones de las cumarinas en las que actúan como saborizantes, aromatizante, aditivos alimentarios y en perfumería.^[32]

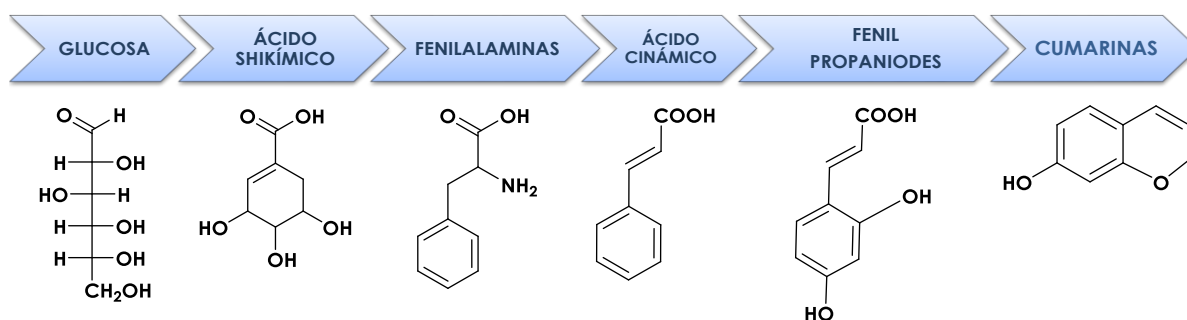
Aunque algunas cumarinas son tóxicas para los mamíferos, como las anatoxinas, y se ha descrito fototoxicidad y fotomutagenicidad para las furanocumarinas, sin embargo, las cumarinas simples son menos tóxicas y presentan un amplio rango de acción farmacológica. La cumarina, conocida por sus propiedades antiinflamatorias, se ha utilizado en la realización de estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado, es inmunoestimulante y posee actividad citotóxica. Se metaboliza rápidamente a nivel hepático.^[33]

Mencionar por ultimo, su mecanismo de acción microbiano es mediante interacción con el ADN eucariota, lo que explica también su actividad antiviral.

3.7.3 BIOSÍNTESIS

Las cumarinas son 2H-1benzopiran-2-onas que se pueden considerar como las lactonas de los ácidos 2-hidroxi-Z-cinámicos porque se originan biosintéticamente por lactonización del ácido cumarínico.

Estas moléculas son biosintetizadas por las plantas por la vía del ácido shikímico, a partir de fenilalanina principalmente. Este proceso ocurre en las hojas (en mayor proporción) así como en los frutos y en menor medida en las raíces. Se encuentran distribuidas en todo el reino vegetal, su amplia distribución parece correlacionarse con la capacidad que poseen de inhibir el crecimiento de diversos patógenos para las plantas.



Esquema 2 - Representación de la transformación biológica de glucosa en cumarinas por la vía del ácido shikímico.^[34]

La vía del ácido shikímico (chiquimato) genera tres aminoácidos aromáticos: fenilalanina, triptófano y tirosina, que son intermediarios en la biosíntesis de numerosos productos naturales aromáticos en plantas superiores, entre ellos, están los alcaloides, taninos, lignanas, ligninas y cumarinas.

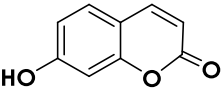
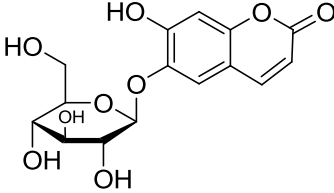
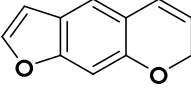
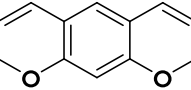
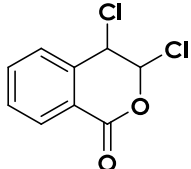
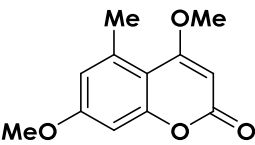
La mayoría de las cumarinas se derivada biogenéticamente de la vía del ácido shikímico, mas un número significativo de ellas parece derivar de una vía mixta (ácido shikímico y acetato). En concreto, las 4-fenilcumarinas y 4-propilcumarinas derivan totalmente de la vía del acetato.

3.7.4 CLASIFICACIÓN

La estructura química de 2H-1-benzopirán-2-ona, es el esqueleto básico de las cumarinas, y sobre esta estructura se disponen sustituyentes de distinta naturaleza química lo que da lugar a distintos tipos de cumarinas.

Se pueden clasificar en seis grupos:

Tabla 3 - Clasificación de las cumarinas en función de su estructura.^[35]

NOMBRE	ESTRUCTURA
➤ SIMPLES	
➤ CUMARINAS GLUCOSILADAS	
➤ FURANOCUMARINAS	
➤ PIRANOCUMARINA	
➤ CUMARINAS ISOPRENILADAS	
➤ PIRANOCUMARINAS	

3.7.5 MÉTODOS GENERALES DE OBTENCIÓN

Pese a ser productos naturales ampliamente distribuidos en las plantas, con frecuencia es necesario sintetizar industrialmente cumarinas por el interés comercial que poseen. Tradicionalmente se han sintetizado siguiendo varios métodos, entre los que se incluyen la reacción de Pechman, de Perkin, Reformastky y Wittig.

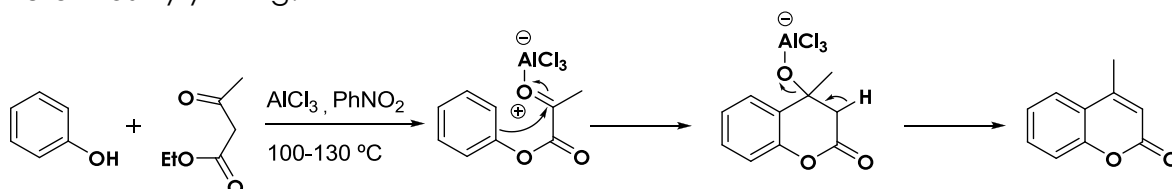


Figura 12 - Reacción de condensación de Pechmann para la síntesis de cumarinas.^[38]

Sin embargo, la aplicación de estos procesos implica, en la mayoría de los casos, complejas operaciones sintéticas, varios pasos de reacción y procedimientos especialmente largos y costosos.

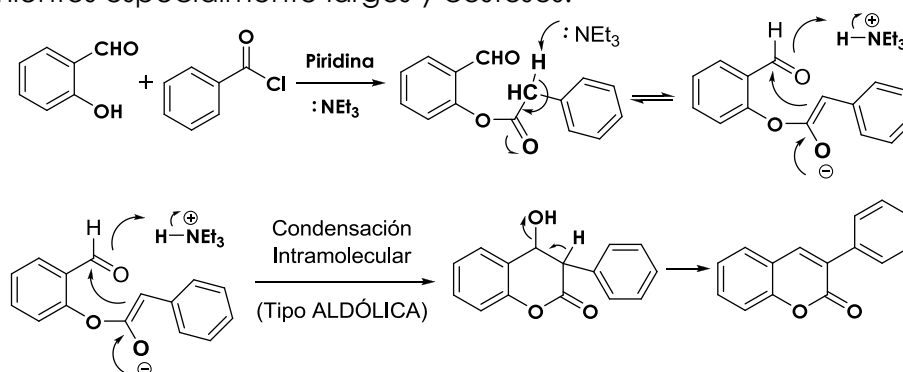


Figura 13 - Reacción de condensación de Perkin para la síntesis de cumarinas.^[37]

3.7.6 IMINOCUMARINAS

Las iminocumarinas son análogas a las cumarinas, pero bastante menos conocidas, pese a ser importantes inhibidores, de bajo peso molecular, de la proteína tirosina quinasa (PTK). Así, esta familia de cumarinas son especialmente valiosas para el tratamiento de enfermedades que involucran el exceso de proliferación celular, y por otra parte, algunos derivados imino se están estudiando como posibles colorantes para técnicas de láser y colorantes fluorescentes, debido a la intensa fluorescencia de estos compuestos. Los métodos clásicos para la síntesis de iminocumarinas y derivados de cumarinas, tipo Knoevenagel, conllevan grandes deficiencias, como la limitación en el número de sustituyentes que pueden incorporar en su.^{[38]-[39]}

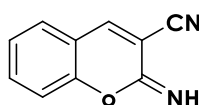


Figura 14 - Estructura general del esqueleto básico de iminocumarina.^[40]

3.8 CROMENOS

3.8.1 DEFINICIÓN

Los cromenos (o también conocidos como benzopiranos) son compuestos orgánicos heterocíclicos que resultan de la fusión de un anillo de benceno a un anillo de pirano heterocíclico. Son productos naturales que se han encontrado en algunas especies de Rutaceae, Liliaceae, Ciperaceae y principalmente en ciertas familias de las Asteraceae, entre las cuales parece ser exclusivos de las Asterreae, Eupatorieae, Heliantheae, Inulaeae y Senecioneae.^[41]

Estos compuestos pueden ser importantes precursores como materiales funcionales o compuestos activos biológicamente. Y por ello de su uso como bloques de construcción en la síntesis de nuevos cromenos fusionados y la evaluación de los antimicrobianos y su actividades antitumorales.

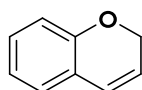


Figura 15 - Estructura general del esqueleto básico de cromeno.

Generalmente, estos compuestos se encuentran presentes en tallos y hojas (hasta 5% en peso seco); y menos comúnmente se encuentran en raíces.

La formación de cromenos, parte de la sustitución del salicilaldehído.

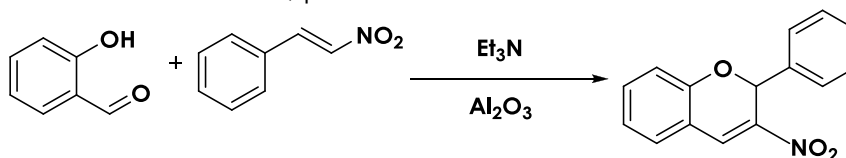


Figura 16 - Primera reacción conocida de formación de cromenos.^{[42]-[43]}

Una importante vitamina tiene estructura basada en el esqueleto de cromeno, es la vitamina E, y en la figura 16 se muestra su estructura molecular. Otros compuestos que poseen el mismo esqueleto son los cannabinoides, cuya estructura molecular se presenta en la figura 17:^[44]

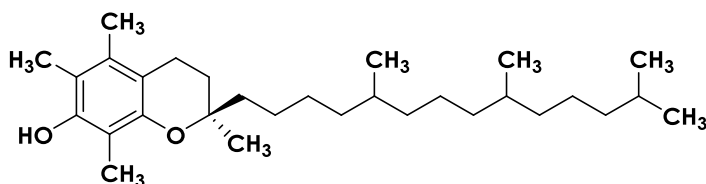


Figura 17 - Estructura molecular de la Vitamina E.

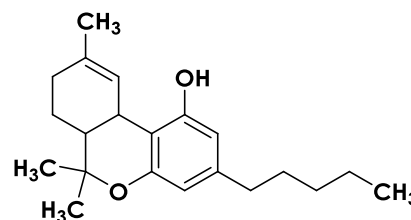


Figura 18 - Estructura molecular de Δ^9 -Tetrahidrocannabinol.

Además, tienen propiedades ópticas debido a la transferencia de carga que puede aceptar o donar un electrón.

3.8.2 IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA

Muchos cromenos y sus derivados son compuestos biológicamente interesantes y han demostrado tener propiedades antibacterianas, antivirales y antifúngicas. Además de propiedades antioxidantes, antileishmaniasis, antitumorales, fármacos antihipertensivos, como anestésico local, antialérgicas y antihistamínicas, con actividad y efectos sobre el sistema nervioso central. Así como es efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el trastorno de la esquizofrenia. También exhiben efectos antidepresivos

Mostrando ser biológicamente activos como el toxol y la dehidrotremetona que son bacteriostáticos, proporcionando una mayor resistencia frente a las infecciones, sean estas víricas, bacterianas, por parásitos o por hongos. La tremetona, la dehidrotremetona y la hidroxitremetona son tóxicos a los peces; el toxol y el angelato de toxilo exhiben una débil actividad antitumor contra la leucemia linfocítica P-388; el encocalin, el 7-hidroxiencalin y la 6- metaoxieuparina son fototóxicos a varios hongos y bacterias; el encocalin también ha mostrado acción insecticida.^[45]

Actividad terapéutica en hipertensión, infartos, asma, incontinencia urinaria y como agentes estrogénicos. Actúa en nuestro organismo como un antiinflamatorio natural, lo cual la hace aconsejable como coadyuvante en los tratamientos de aquellas enfermedades que provoquen inflamaciones.

Se conoce que los cromenos inhiben el crecimiento de las células cancerosas; habiéndose probado con gran acierto en el cáncer de hígado.

Se describen los efectos diferenciales de los fitoestrógenos de la dieta daidzeina y equol en las células MCF-7 de cáncer de mamá humano. Los isocromenoquinoles son moduladores del receptor de esteroides y antagonistas del receptor de estrógenos.^[46]

El interés en cromenos se ha producido después de 1997 que se obtuvo el primer compuesto inhibidor de la biosíntesis de la hormona de la juventud (HJ) de origen fúngico, la brevioxima. Descubrimiento de esta actividad exhibida por los precocenos (7-metoxi y 6,7-dimetoxi-2,2-dimethylchromenes), Conocidos por su actividad termocrómica y fotocromica.

Bowers descubrió en 1976 los precocenos, cromenos naturales aislados a partir del género *Ageratum*. A partir de estas estructuras se han sintetizado diversos análogos que han mostrado también actividad insecticida (IGR, reguladores del crecimiento de los insectos). Hasta ahora no se ha encontrado ningún antijuvenoides que tenga aplicación práctica, bien porque son inestables o sólo son activos in vitro o actúan en un margen estrecho de concentraciones.^[47]

3.8.3 BIOSÍNTESIS

Son biogenéticamente formados por combinación de una unidad de acetato y un sistema fenólico.

Estudios recientes, han demostrado que es originado por la vía del acetato, mientras que el anillo heterocíclico formado por una unidad de C₅ lo es a partir de un metabolismo fenólico. La formación del anillo heterocíclico puede ocurrir de dos maneras diferentes dando el 2,2-dimetilcromeno o el 2-isopropilbenzofurano, teniendo la mayoría de ellos un grupo metilcetona usualmente en posición "para" a la función oxígeno del anillo heterocíclico.^[48]

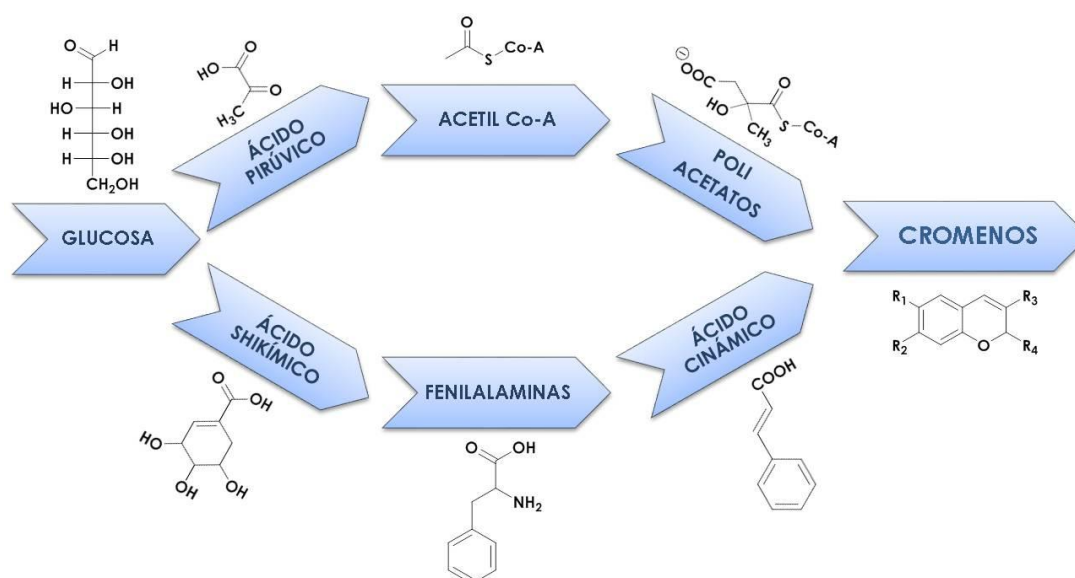


Figura 19 - Representación de la transformación biológica de glucosa en cromenos basada en la vía acetato y shikimato.

3.8.4 CLASIFICACIÓN

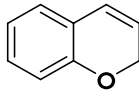
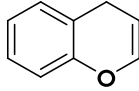
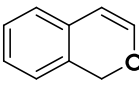
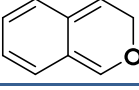
Hay dos isómeros de cromenos que varían por la orientación de la fusión de los dos anillos en comparación con el oxígeno, lo que resulta en 1-benzopirano (cromeno) y 2-benzopirano (isochromene)-el número denota donde el átomo de oxígeno se encuentra en la norma naftaleno-como la nomenclatura.

La forma radical de benzopirano es paramagnético. El electrón no apareado se deslocaliza en toda molécula de benzopirano, haciéndolo menos reactivo que se podría esperar lo contrario, un ejemplo similar es el radical ciclopentadienilo. Comúnmente, benzopirano se encuentra en el estado reducido, donde es parcialmente saturado con un hidrógeno, la introducción de un grupo CH₂ tetraédrica en el anillo de pirano.

Así pues, hay muchos diferentes isómeros estructurales, debido a múltiples posiciones posibles del átomo de oxígeno y el carbono tetraédrico:

Se pueden clasificar en cuatro grupos:

Tabla 4 - Clasificación del grupo de los cromenos en función de su estructura.^[49]

NOMBRE	ESTRUCTURA
➤ 2H-CROMENO	
➤ 4H-CROMENO	
➤ 1H-ISOCROMENO	
➤ 3H-ISOCROMENO	

3.8.5 MÉTODOS GENERALES DE OBTENCIÓN

Varios cromenos son volátiles y pueden ser extraídos por destilación por arrastre de vapor, sin embargo un procedimiento más efectivo y más suave es la extracción de plantas frescas o secas con solventes orgánicos como benceno, éter de petróleo, éter etílico, diclorometano o cloroformo.^[50]



Para su obtención en el laboratorio o la industria, hay variadas reacciones para la formación de cromenos. Lo más sencillos son adiciones de Michael, reacciones aldólicas y Knoevenagel.

Suelen usar bases o ácidos y disolventes muy polares:

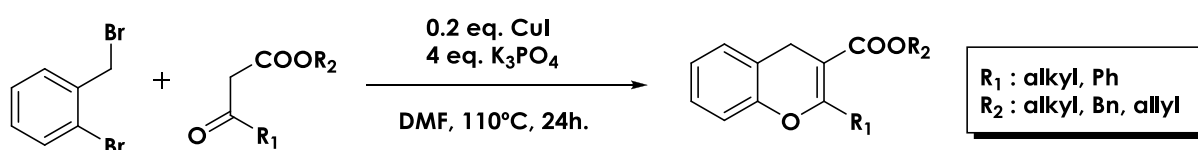


Figura 20 - Reacción de formación de cromenos usando como catalizador una sal de cobre, fosfato potásico como base y dimetilformamida como disolvente.^[51]

4. RESULTADOS DE SÍNTESIS DE CUMARINAS

Este tipo de compuestos con estructura heterocíclica, en general, muestran propiedades farmacológicas, y por esta razón la síntesis de heterociclos juega un importante rol en la química orgánica en el particular proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.

Un método sencillo y eficaz para la síntesis de cumarinas, implica la condensación catalizada por bases entre salicilaldehídos y compuestos metileno activos derivados de grupos electrón atrayente. El mecanismo supone un primer paso que es la condensación de Knoevenagel entre el metileno activo y el salicilaldehído. El aducto de Knoevenagel rápidamente cicla a cumarina mediante una sustitución nucleofílica del grupo fenóxido al grupo carboxilato, eliminándose una molécula de agua.

A continuación, se muestra en el esquema, las vías de síntesis de las determinadas cumarinas. Mecanismo tal y como se muestra en el esquema, cuando se utiliza malononitrilo como reactivo, se obtienen 3-cianoiminocumarinas. Y con derivados de esteres carboxílicos se obtienen cumarinas.

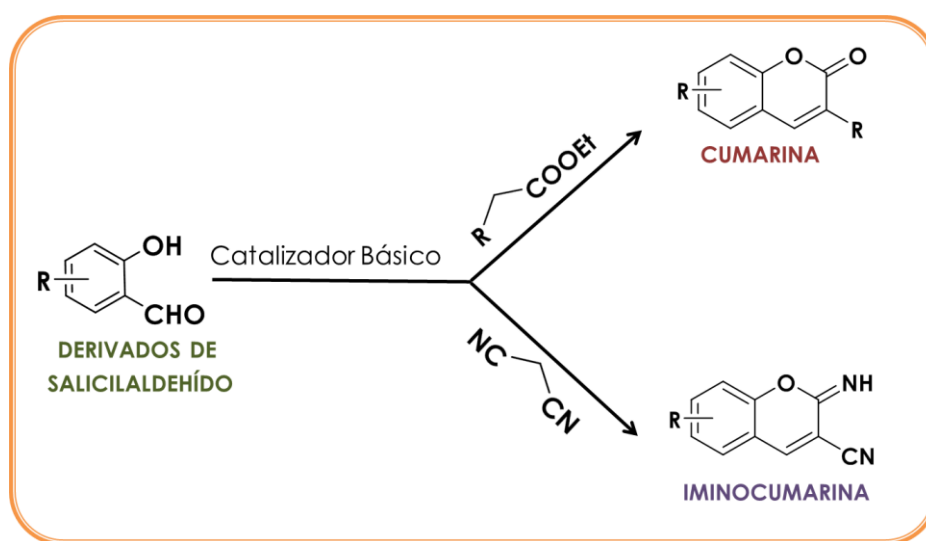


Figura 21 - Representación esquemática de la síntesis de derivados de cumarinas e iminocumarinas en presencia de un catalizador básico.

En este trabajo, intentamos seleccionar catalizadores que fueran selectivos a la formación de cumarina, y para ello seleccionamos catalizadores altamente activos para la reacción de Knoevenagel y aplicarlos a este caso en concreto en la síntesis de este tipo de compuestos. Se eligió catalizadores orgánicos, basados en aminas (gem-diaminas poseen pK_a altos, por eso son conocidas como esponjas de protones), debido al conocimiento de sus características y su basicidad. También se eligió un catalizador bifuncional ácido-base que debe operar de la misma forma, acelerando la velocidad de reacción con respecto a los catalizadores puramente básicos.^[52]

Se emplearon varios catalizadores basados en aminas y líquidos iónicos, con propiedades similares para llevar a cabo las reacciones y compararlos entre sí para obtener cuál de ellos es el más activo. En la siguiente tabla se muestran los catalizadores empleados:

Tabla 5 – Nombres y estructuras (3D-2D) de los catalizadores empleados en la síntesis de cumarinas.

Nombre del catalizador	Estructura Molecular 3D	Estructura Molecular 2D
[MetilDipiperidina] ⁺ [BF ₄] ⁻ [Diamina-A]⁺ [BF₄]⁻		
MetilDipiperidina [Diamina-A]		
N-Metilpiperidina		
[N-Metilpiperidina]⁺ [BF₄]⁻		

En particular, los catalizadores tipo diamina con propiedades de líquido iónico, poseen dos peculiaridades:

1. Tienen dos centros activos (un centro básico y otro ácido) y por tanto, son bifuncionales.
2. Al tener características de líquidos iónicos, le confiere unas propiedades adicionales, como por ejemplo, aumentan su punto de fusión, son buenos disolventes, disminuye su volatilidad, se pueden recuperar, etc.).

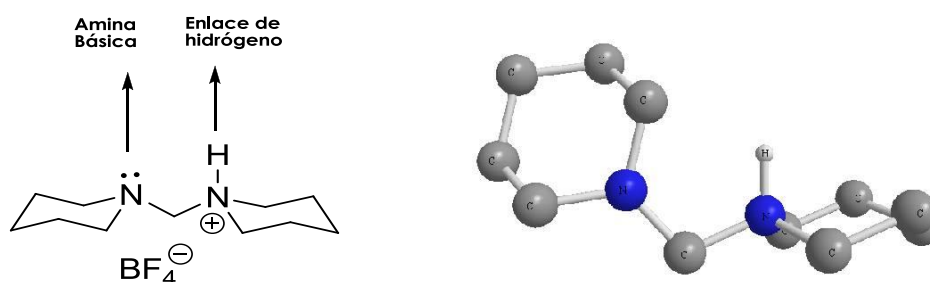


Figura 22 – Estructura 2D-3D del organocatalizador bifuncional tipo diamina empleado en este trabajo, se muestran los dos centros activos y sus características.

4.1 MECANISMO CATALÍTICO PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE CUMARINAS

En la siguiente figura se representa el mecanismo de acción propuesto para el catalizador y las interacciones sustrato-catalizador.

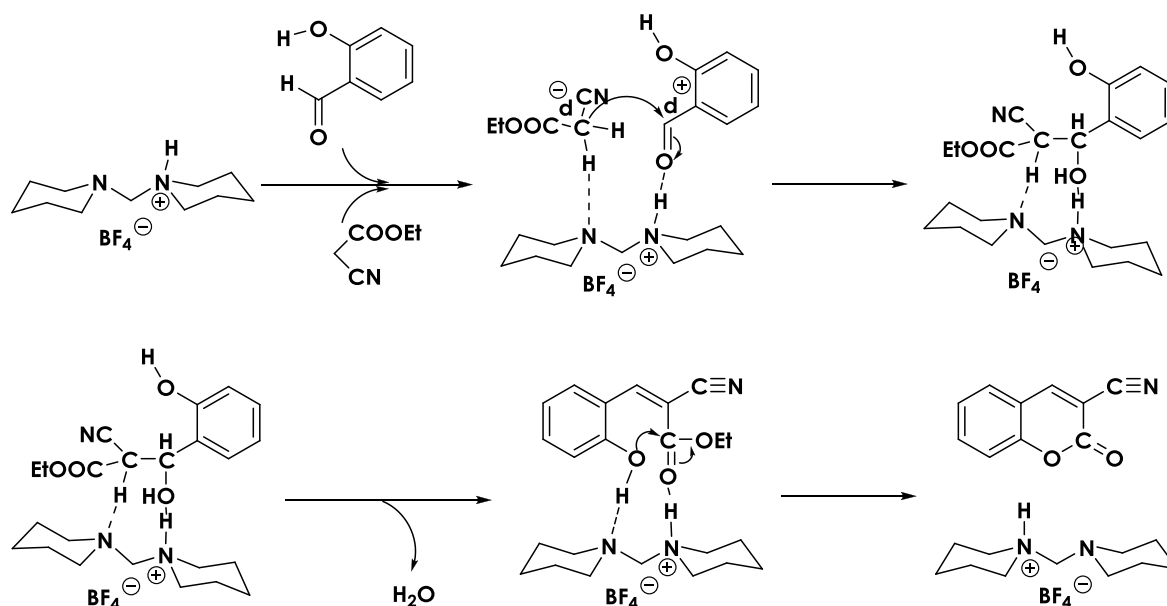


Figura 23 - Posible mecanismo de síntesis de cumarinas con el catalizador $[\text{Diamina-A}]^+\text{BF}_4^-$.

La secuencia "one-pot" para la producción de cumarinas empezaría con la reacción entre un derivado de salicilaldehído y un compuesto metilénico activado a través de una condensación de Knoevenagel mediante un catalizador con características básicas en ausencia de disolvente. Después de formado el aducto de la condensación de Knoevenagel, el ataque del grupo fenólico a la función carboxilato conduce a la formación del derivado de cumarina. La ciclación es una etapa muy rápida, y el intermedio no se detecta durante la monitorización de la reacción.

El mecanismo más aceptado conlleva la condensación de Knoevenagel, siendo este catalizador (Figura 23) el más activo de los empleados para llevar a cabo la reacción.

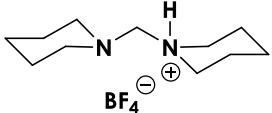
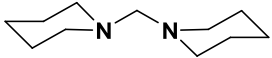

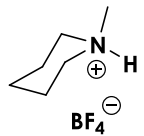
Tabla 6 - Reactivos y productos generalizado procedentes de la síntesis de cumarinas.

Reactivo 1	Reactivo 2	PRODUCTOS

4.2 RESULTADOS OBTENIDOS

En la siguiente tabla, aparecen los datos de comparación inicial de catalizadores, para estudiar cual de ellos es más activo para la síntesis de cumarinas.

Tabla 7 - Resultados obtenidos para distintos catalizadores, para determinar la actividad.

Entrada	Catalizador (1mol%)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1		80	99
2		80	87
3		80	1
4		80	1

a) Condiciones de la reacción: 8mmol de salicilaldehído, 8 mmol de dietilmalonato, 1% mol de catalizador, en ausencia de disolvente y atmosfera de N₂, tiempo 2 horas de reacción; b) rendimiento calculado mediante cromatografía de gases respecto a la cantidad inicial de compuesto metilénico, empleando dodecano como patrón; c) SELECTIVIDADES: 100% (en todos los casos).

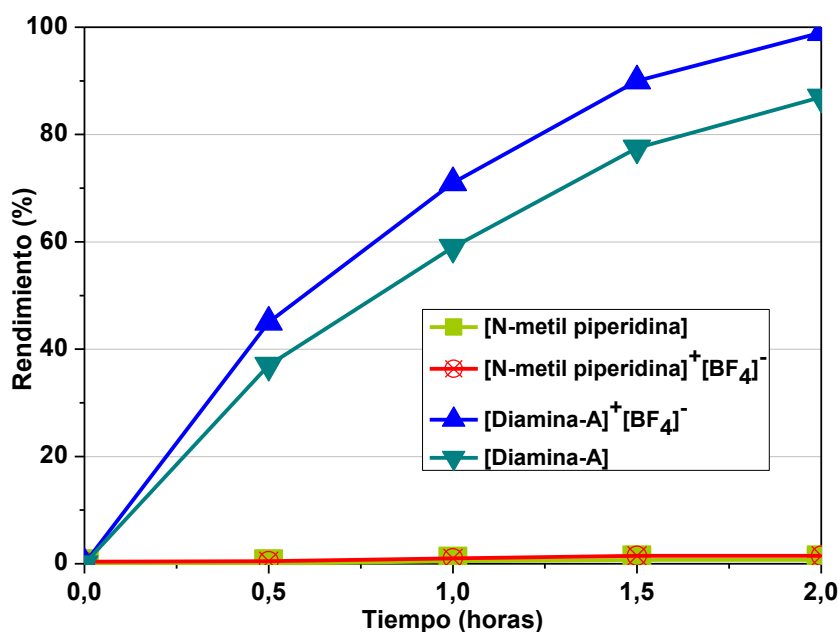
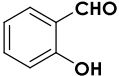

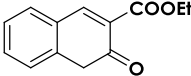
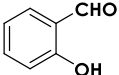

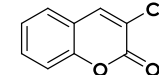
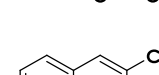
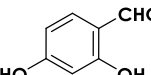

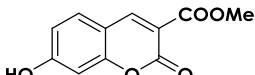
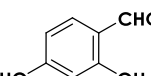
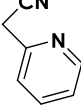
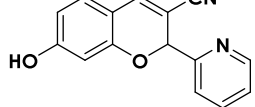
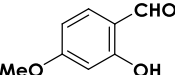

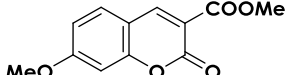
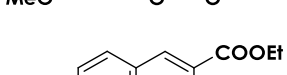
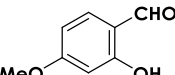
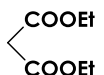
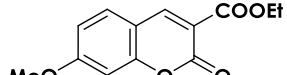
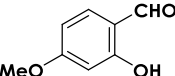
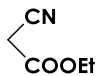
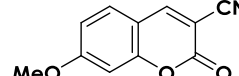
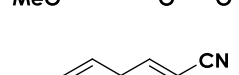
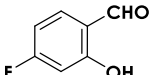
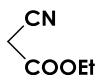
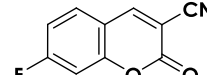



Gráfico 1 – Resultados de la reacción entre salicilaldehído y dietilmalonato, empleando distintos catalizadores.

Se observa que el catalizador más activo es catalizador [MetilDipiperidina]⁺[BF₄]⁻ o **([Diamina-A]⁺[BF₄]⁻)**; y por el contrario están los catalizadores N-metil piperidina y su análogo protonado, que no son capaces de dar la reacción.

De acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente, se realizó la siguiente serie de experimentos para la síntesis de distintas cumarinas, utilizando [Diamina-A]⁺[BF₄]⁻ como catalizador y los resultados se presentan en la tabla 8.

Tabla 8 - Resultados para la obtención de distintas cumarinas con el catalizador [Diamina-A]⁺BF₄⁻.

Entrada	Reactivo 1	Reactivo 2	Productos	Tiempo (h.)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) ^{b,c}
1				2	80	99
2				0.5	60	84
				0.5	80	97
3				1	100	99
4				1	100	98
5				2	60	73
				0.5	80	100
6				1	100	98
7				2	40	75
				1	60	78
8				1	60	72
				1	80	81

a) Condiciones de la reacción: 8mmol derivado de salicilaldehído, 8 mmol compuesto metilénico, 1% mol de catalizador [Diamina-A]⁺[BF₄]⁻, en ausencia de disolvente y atmosfera de N₂; b) rendimiento calculado mediante cromatografía de gases respecto a la cantidad inicial de compuesto metilénico, empleando dodecano como patrón; c) SELECTIVIDADES: 100% (en todos los casos).

4.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS





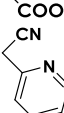
En primer lugar, mencionar que es muy interesante que los resultados recogidos en la tabla 8, confirman que, en general, los derivados de cumarinas se obtienen con rapidez, con altos rendimientos y excelentes selectividades utilizando como catalizador $[\text{Diamina-A}]^+[\text{BF}_4]^-$.

Con lo que respecta al mecanismo propuesto, se indica claramente que este catalizador está actuando, es activo y selectivo para la formación de cumarinas, con una alta actividad atribuida principalmente por su bifuncionalidad, es decir, posee diferenciados sitios básicos y ácidos en la misma molécula que intervienen en el curso de la reacción.

Resaltando la alta actividad del catalizador mostrado, decir también que algunos catalizadores sólidos (ácidos y bases) probados en el mismo proceso, presentaban baja o nula actividad para el proceso descrito; algunos de ellos son: HZSM-5, CsX-zeolitas, Al_2O_3 y MgO .^[53]

Cabe esperar que a nivel molecular, las etapas del mecanismo transcurran por la desprotonación del metileno activo y después autocondense con el grupo carbonilo. Por consiguiente, la etapa controlante de la velocidad será la desprotonación del metileno activo, mientras que la etapa de deshidratación del aducto de Knoevenagel y posterior ciclación serán etapas mucho más rápidas.

Tabla 9 - Comparación de distintos metilenos activos en función de su pK_a .^[54]

Entrada	Compuesto	pK_a
1		11.1
2		13.1
3		16.4
4		16.1
5		22.9

Es muy importante la fuerza ácida del metileno activo, que es el paso determinante, cuanto menor es su pK_a , más rápida será la reacción y menos temperatura requerirá para formar el producto.

Cuando en el anillo aromático derivado de salicilaldehído aparece un grupo desactivante, es necesario aumentar la temperatura para poder llegar a rendimientos próximos a los que no tienen grupos desactivantes (un halógeno, F). En general, con los grupo activantes (como por ejemplo, -OH o -OMe), favorecen la reacción.

Por último, mencionar que el agua formada en la reacción de Knoevenagel no interfiere en la reacción, ni en la desactivación del catalizador.

4.4 MECANISMO CATALÍTICO PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE IMINOCUMARINAS

En la siguiente figura se representa el mecanismo de acción propuesto para el catalizador y las interacciones sustrato-catalizador.

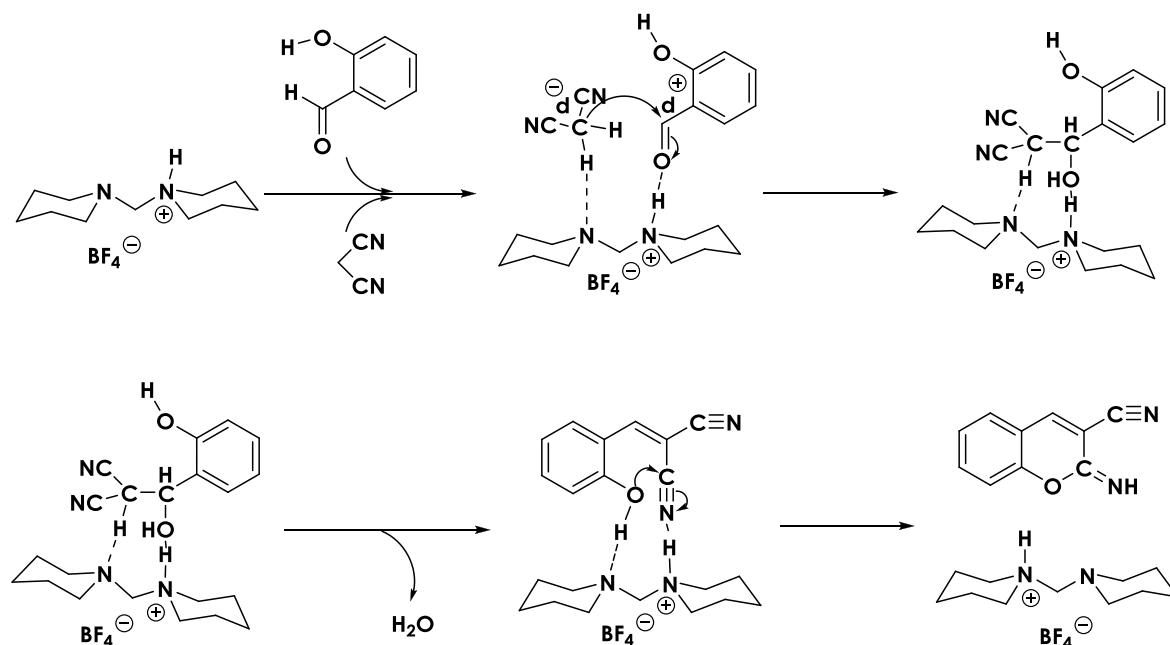


Figura 24 - Posible mecanismo de síntesis de iminocumarinas con el catalizador [Diamina-A] $+\text{BF}_4^-$.

La secuencia "one-pot" para la producción de cumarinas empezaría con la reacción entre un derivado de salicilaldehído y malononitrilo (compuesto metilénico activado) a través de una condensación de Knoevenagel mediante un catalizador con características básicas en ausencia de disolvente. Después de formado el aducto de la condensación de Knoevenagel, el ataque del grupo fenólico a la función nitrilo conduce a la formación del derivado de cumarina. La ciclación es una etapa muy rápida, y el intermedio no se detecta durante la monitorización de la reacción.

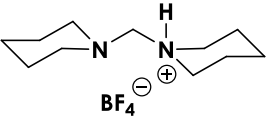
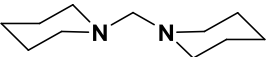
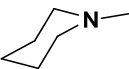
El mecanismo más aceptado conlleva la condensación de Knoevenagel (catalizada por bases, ácidos y ácido-base), y la después ciclación, promovida por la abstracción de un protón del grupo hidroxilo por parte del sitio básico del catalizador.

Tabla 10 - Reactivos y productos generalizado procedentes de la síntesis de iminocumarinas.

Reactivo 1	Reactivo 2	PRODUCTO

En la siguiente tabla se muestran los resultados de la reacción entre salicilaldehído y malononitrilo para la obtención de iminocumarinas utilizando distintos catalizadores.

Tabla 11 - Determinación de la actividad para distintos catalizadores en la reacción de síntesis de iminocumarinas a temperatura ambiente con 1%mol catalizador.

Entrada	Catalizador	Tiempo (min.)	Rendimiento (%)
1		30	99
2		30	94
3		30	87

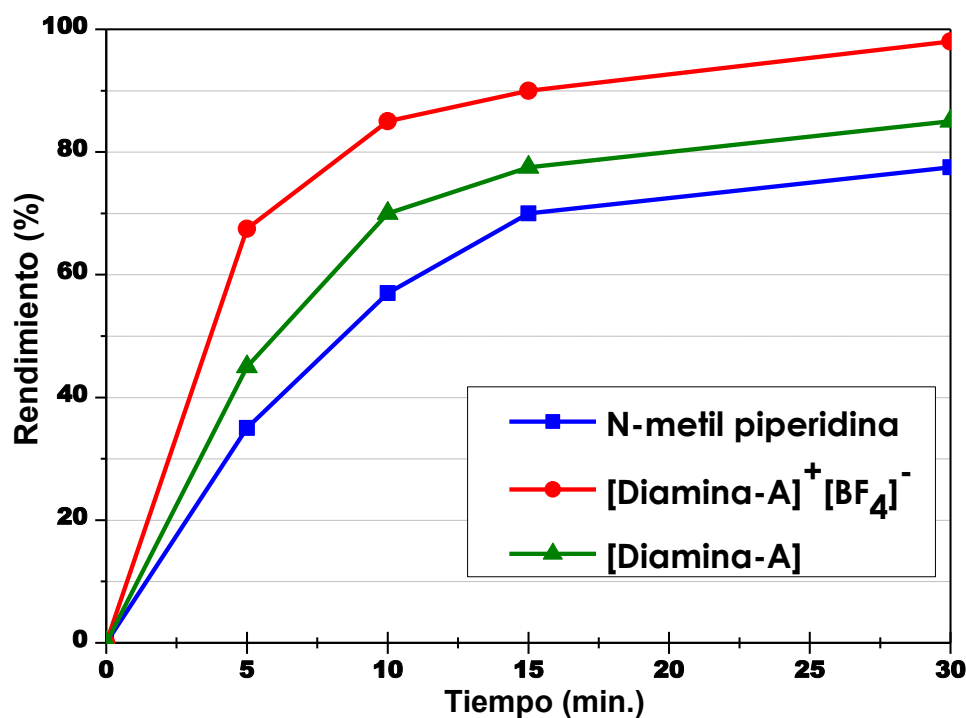


Gráfico 2 - Comparación de la actividad entre distintos catalizadores.

Se ha comprobado claramente que el catalizador más activo es el catalizador [Diamina-A]⁺BF₄⁻. Demostrando que los catalizadores n-metil piperidina y metil diperidinio (Diamina-A) poseen una actividad menor, como se puede observar en los datos de la tabla anterior y su correspondiente gráfico 2.

4.5 RESULTADOS OBTENIDOS

Con los resultados obtenidos anteriormente, se realizó la siguiente serie de experimentos para la síntesis de distintas iminocumarinas, y los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 12.

Tabla 12 – Resultados para la obtención de distintas iminocumarinas en presencia de varios catalizadores.

Entrada	Derivados de Salicilaldehído	Catalizador	Productos	Tiempo (min.)	Rendimiento (%) ^{b,c}
1				1	100
2				1	97
3				1	92
4				5	99
5				5	96
6				5	90
7				30	90
8				30	82
9				30	99
10				30	95
11				30	90
12				30	90

a) Condiciones de la reacción: 8mmol de derivado de salicilaldehído, 8 mmol Malononitrilo, Catalizador 1% mol, 2 ml de EtOH como disolvente, temperatura ambiente (25°C) tamiz molecular 4Å y atmosfera de N₂; b) Rendimiento calculado mediante cromatografía de gases respecto a la cantidad inicial de compuesto metilénico; c) SELECTIVIDADES: 100% (en todos los casos).

4.6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este caso, la reacción se lleva a cabo con etanol como disolvente debido a que las iminocumarinas raramente son solubles en el medio de reacción en ausencia de disolvente.

Con este mecanismo se indica que este catalizador está actuando, es activo y selectivo para la formación de iminocumarinas, con una alta actividad atribuida principalmente por ser bifuncional, es decir, posee diferenciados sitios básicos y ácidos en la misma molécula.

Se observa que el catalizador más activo es la $[\text{Diamina-A}]^+[\text{BF}_4]^-$ al igual que ocurría en el caso de las cumarinas, pudiendo afirmar que el paso determinante es la desprotonación del malononitrilo, comprobando que este organocatalizador con propiedades de líquido iónico, presenta una elevada actividad para este tipo de reacciones debido a su bifuncionalidad.

Es importante hacer hincapié en este punto, a cerca de la formación de compuestos derivados de la hidrólisis de los correspondientes iminocromenos (oxocromenos), que no se han detectado en la reacción en las condiciones de operación en presencia del organocatalizador bifuncional empleado. Indicar, que los oxocromenos se forman por dos reacciones, primero la condensación de Knoevenagel que formaría el correspondiente iminocromeno (catalizado por una base), seguida de una reacción hidrolítica (catalizada por ácido) para dar el derivado de oxocromeno correspondiente. Este tipo de reacciones no tienen lugar con este tipo de catalizadores.

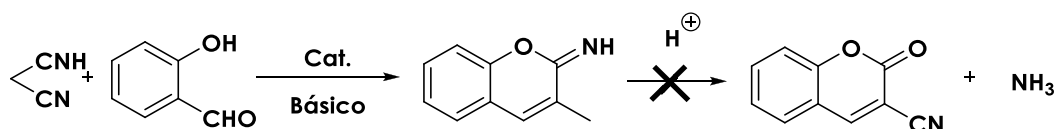


Figura 25 - Reacción de formación de oxocromenos.

De aquí se obtiene una buena conclusión, porque es una evidencia clara, que la ausencia de derivados de oxocromenos en el medio de reacción se puede interpretar como la prueba de que los centros ácidos y básicos del catalizador $[\text{Diamina-A}]^+[\text{BF}_4]^-$ no está actuando separadamente, sino que es de forma sinérgica. Con lo que esto mejora la actividad siendo atribuido a los sitios ácidos-bases y a su distancia entre ellos dentro de la molécula, incrementando la velocidad y la selectividad al producto deseado.

Este tipo de procesos catalíticos en los que al menos dos entidades catalíticas diferentes, actúan juntas para aumentar la velocidad de una reacción más allá de la suma de las velocidades que se pudieran obtener con las entidades individuales por separado, se conoce como catálisis cooperativa. La cooperatividad en los procesos catalíticos se manifiesta en forma de interacciones químicas múltiples, que contribuyen a la mejora significativa de la velocidad de reacción o de la selectividad de los procesos.^[55]

Cabría esperar que de igual modo, el catalizador pudiera actuar con el doble enlace de la cumarina formada, activándolo y haciéndolo reaccionar con otra molécula de metileno activo. Aunque se ha comprobado y no se produce la reacción. Tiene que ser debido a efectos estéricos y no a desactivación del catalizador, debido a que se añadió más catalizador fresco y porque se ha reusado el mismo catalizador y no pierde la actividad con el tiempo, como se verá en el apartado siguiente.

En la siguiente figura se muestra el tipo de reacción que no tiene lugar con este tipo de catalizadores.

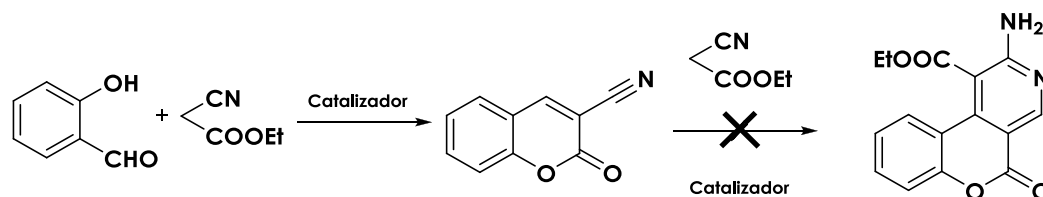
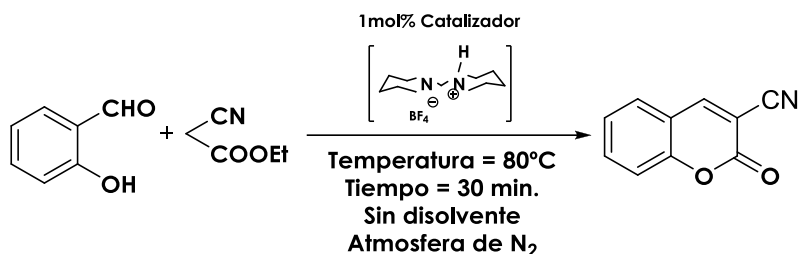


Figura 26 - Reacción de funcionalización de cumarinas.

4.7 REUSO DEL CATALIZADOR

El catalizador empleado en este trabajo tiene características de líquido iónico, esto permite su extracción del medio de reacción usando un apropiado disolvente. La reusabilidad se ha estudiado en la siguiente reacción.



Esquema 3 - Reacción de síntesis de cumarina, la cual se ha utilizado para el estudio del reuso del catalizador [Diamina-A]⁺[BF₄].

El procedimiento empleado ha sido el siguiente, se han extraído los productos con éter, donde el catalizador no es soluble. Posteriormente, con diclorometano se ha extraído el catalizador, el cual, después de eliminar el disolvente con rotaevapor y secando a vacío a 50°C, se reusó varias veces consecutivas y los resultados se muestran en el siguiente gráfico:

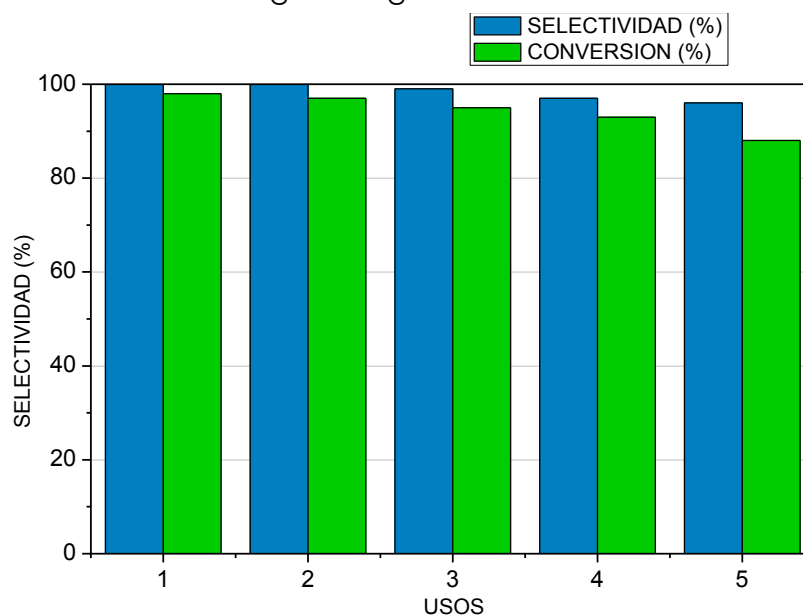


Figura 27 - Reusos del catalizador.

Se observa que el catalizador conserva su selectividad casi completamente después de 5 ciclos, aunque disminuye considerablemente la conversión, hasta en un 14% respecto de la conversión en el primer reuso, pero seguramente es debido a desactivación de los centros activos con trazas de agua. La selectividad disminuye en solo 5%, con lo que no es muy importante. Con lo que se puede concluir que se puede proporcionar un buen sustituto para las reacciones descritas con anterioridad.

5. RESULTADOS DE SÍNTESIS DE CROMENOS

Un método general de síntesis de cromenos implica la condensación catalizada por bases entre 2-hidroxibenzaldehídos y compuestos olefínicos deficientes electrónicamente. El mecanismo supone un primer paso que es la condensación de Knoevenagel entre la olefina y el 2-hidroxibenzaldehído. El aducto de Knoevenagel rápidamente cicla a cromeno mediante una sustitución nucleofílica del grupo fenóxido al grupo carboxilato, eliminándose una molécula de agua. Siguiéndose un mecanismo similar, tal y como se muestra en el esquema.

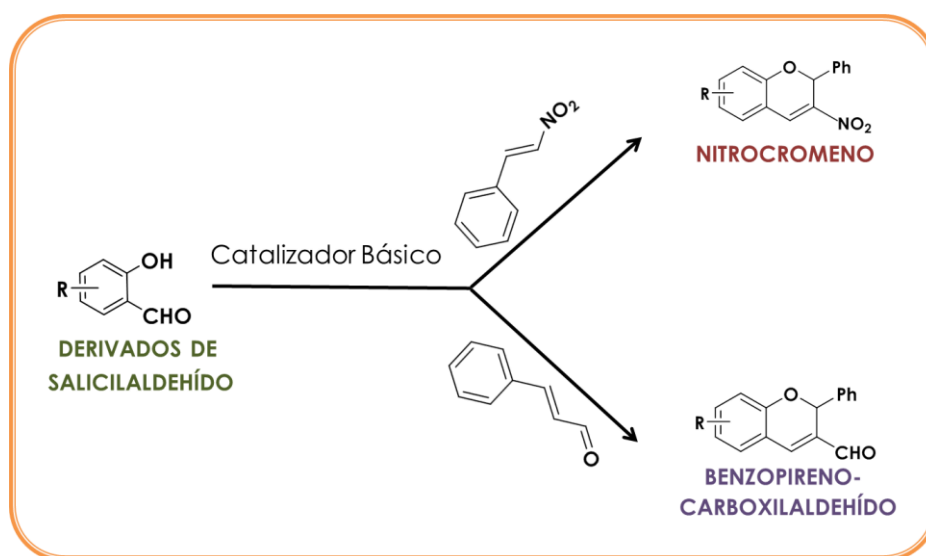


Figura 28 - Esquema – Representación esquemática de la síntesis de derivados de cromenos en presencia de un catalizador básico.

En esta parte del trabajo, una vez seleccionado un tipo de catalizadores, intentamos seleccionar catalizadores que fueran activos a la formación de cromenos. En este caso, se modificó la naturaleza del catalizador aumentando la distancia entre sus átomos de nitrógeno con cadenas alquílicas de mayor tamaño. Por tanto, el catalizador bifuncional ácido-base escogido debe operar de la misma forma, acelerando la velocidad de reacción con respecto a los catalizadores puramente básicos.

Se sintetizaron varias diaminas similares a la Diamina-A, con propiedades similares para llevar a cabo las reacciones y compararlas entre sí para obtener cual de ellas es la más activa. Los catalizadores empleados se muestran a continuación en la siguiente tabla 13.

Como se observa que presentan actividad y selectividad alta para la reacción de Knoevenagel, se estudiarán como posible catalizador para la obtención de compuestos de importancia sintética como es el caso del grupo de derivados de cromenos.

Se emplearon varios catalizadores basados en aminas y líquidos iónicos, con propiedades similares para llevar a cabo las reacciones y compararlos entre sí para obtener cuál de ellos es el más activo. En la siguiente tabla se muestran los catalizadores empleados:

Tabla 13 - Nombres y estructuras (3D-2D) de los catalizadores empleados en la síntesis de cromenos.

Nombre del Catalizador	Estructura Química 3D	Estructura Química 2D
[Diamina-A] ⁺ [BF ₄] ⁻		
[Diamina-B] ⁺ [BF ₄] ⁻		
[Diamina-C] ⁺ [BF ₄] ⁻		
[Diamina-D] ⁺ [BF ₄] ⁻		

En particular, los catalizadores tipo diamina con propiedades de líquido iónico, tienen dos peculiaridades:

1. Poseen dos centros activos (un centro básico y otro ácido) y por tanto, son bifuncionales.
2. Al tener características de líquidos iónicos, le confiere unas propiedades adicionales, como por ejemplo, aumentan su punto de fusión, son buenos disolventes, disminuye su volatilidad, se pueden recuperar, etc.).

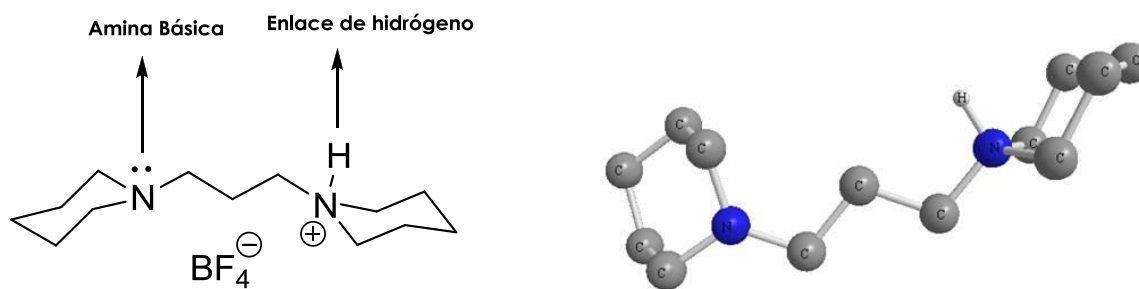


Figura 29 - Estructura 2D-3D del organocatalizador bifuncional tipo diamina empleado en este trabajo, se muestran los dos centros activos y sus características.

5.1 MECANISMO CATALÍTICO PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE CROMENOS

En la siguiente figura se representa el mecanismo de acción propuesto para el catalizador y las interacciones sustrato-catalizador.

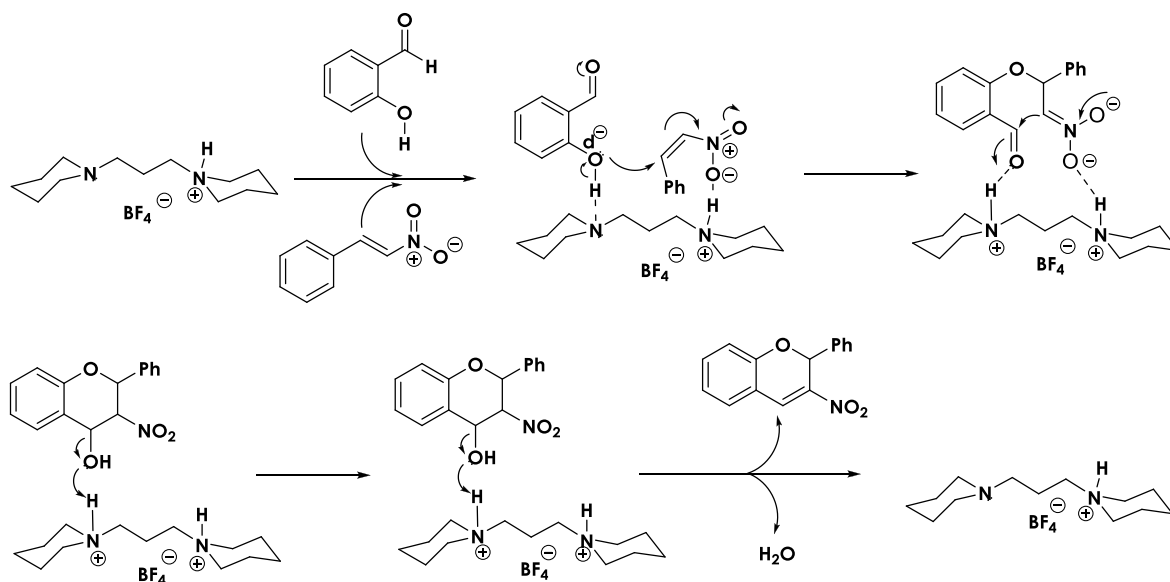


Figura 30 - Posible mecanismo de síntesis de cromenos con el catalizador $[\text{Diamina-C}]^+[\text{BF}_4]^-$.

La secuencia "one-pot" para la producción de cromenos empezaría con la reacción entre un derivado de salicialdehído con un compuesto olefínico a través de una condensación de Michael mediante un catalizador bifuncional. Después de formado el aducto de la adición, el ataque del doble enlace a la función carbonilo del aldehído conduce a la formación del derivado de cromeno. La ciclación es una etapa muy rápida, y el intermedio no se detecta durante la monitorización de la reacción.

Con este mecanismo se indica que este catalizador está actuando, es activo y selectivo para la formación de cromenos, con actividad atribuida principalmente por ser bifuncional, es decir, posee diferenciados sitios básicos y ácidos en la misma molécula. La propuesta del mecanismo conlleva una activación de los reactivos no covalente, con lo que transcurre mediante enlaces de hidrógeno como se puede observar en la figura anterior.

El mecanismo más aceptado conlleva primero la adición de Michael, siendo este catalizador el más activo de los empleados para llevar a cabo la reacción.

Tabla 14 - Reactivos y productos procedentes de la síntesis de cromenos.

Reactivo 1	Reactivo 2	PRODUCTOS

5.2 RESULTADOS OBTENIDOS

Para determinar cual de los catalizadores sintetizados anteriormente era más activo para este tipo de reacción, se estudió cada uno de ellos en iguales condiciones. Las cuales fueron las siguientes: 2mmol de salicilaldehído, 2 mmol de nitro-estireno, 1% mol catalizador, 0.5 ml EtOH como disolvente y atmosfera de N₂.

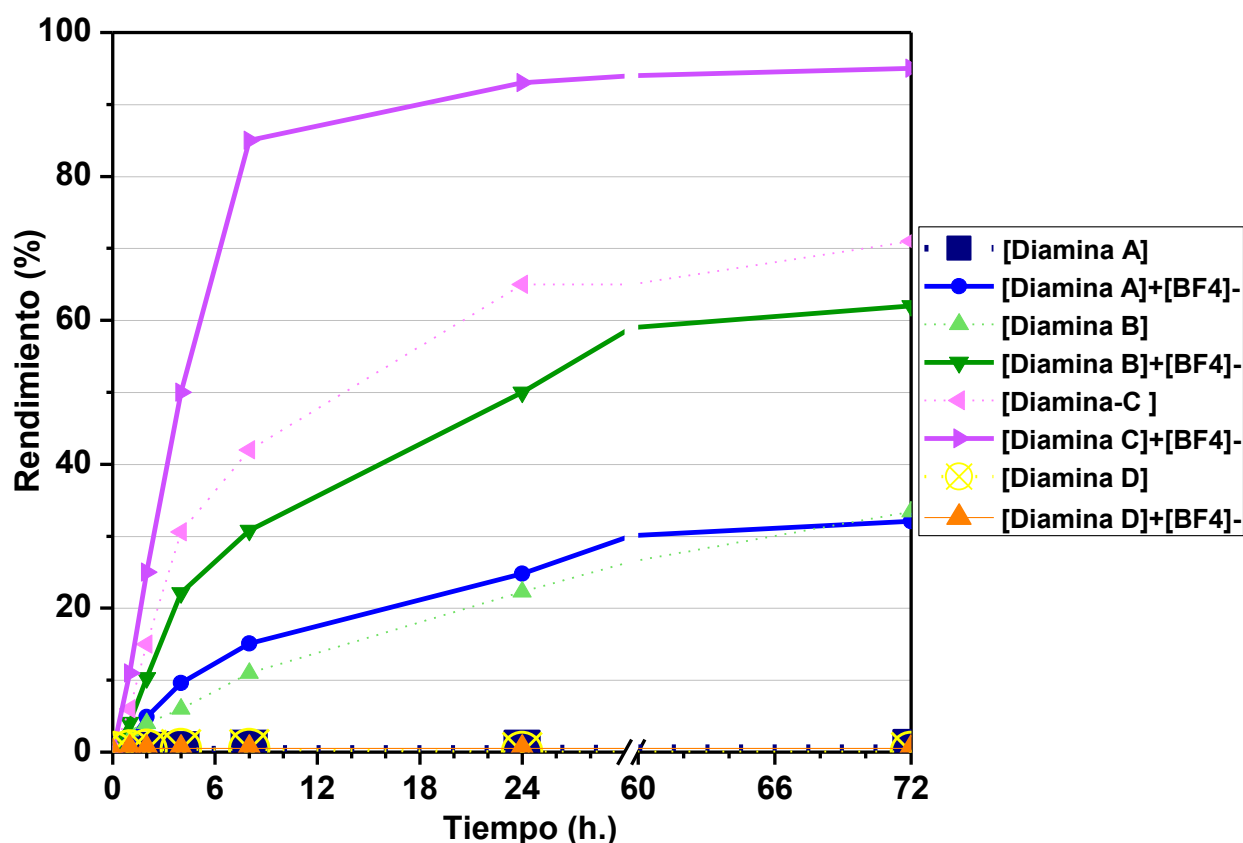
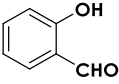
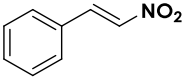
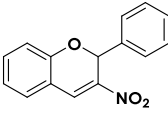
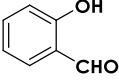
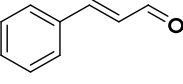
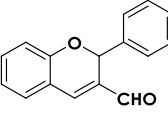
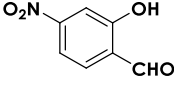
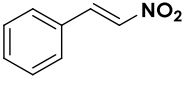
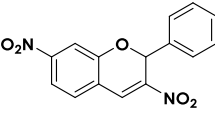
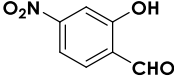
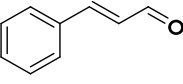
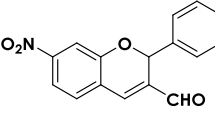
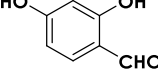
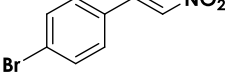
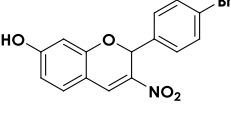
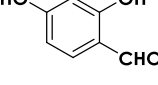
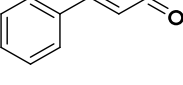
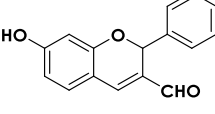
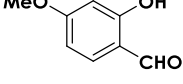
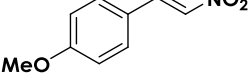
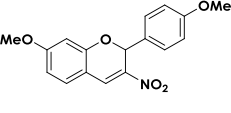
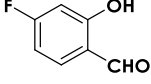
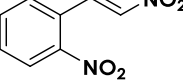
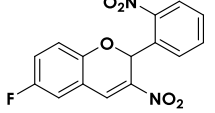
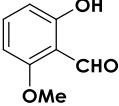
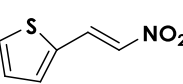
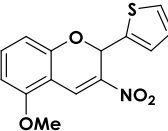


Gráfico 3 - Comparación de distintos catalizadores, para la reacción de síntesis de cromenos a partir de salicilaldehído y nitro-estireno.

Se observa que el catalizador más activo es catalizador [PropilDipiperidina]⁺[BF₄]⁻ ([Diamina-C]⁺[BF₄]⁻).

De acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente, se realizó la siguiente serie de experimentos para la síntesis de distintos cromenos, utilizando [Diamina-C]⁺[BF₄]⁻ como catalizador y los resultados se presentan en la tabla 15.

Tabla 15 - Resultados para la obtención de distintos cromenos en presencia de varios catalizadores.

Entrada	Derivados de salicilaldehído	Derivados de alquenos	Productos	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1				8	60	94
2				24	60	81
3				24	80	85
4				24	80	77
5				24	100	88
6				24	100	70
7				24	80	82
8				24	80	78
9				24	100	50

a) Condiciones de la reacción: 8mmol derivado de salicilaldehído, 8 mmol compuesto derivado de alqueno, Catalizador 1% mol, EtOH como disolvente, tamiz molecular 4Å y atmosfera de N₂; b) rendimiento calculado mediante cromatografía de gases respecto a la cantidad inicial de compuesto derivado de alqueno; c) SELECTIVIDADES: 100% (en todos los casos).

5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este caso, la reacción se lleva a cabo con disolvente debido a que los cromenos formados tienen un punto de fusión más elevado de las condiciones de reacción, y sería imposible que la reacción transcurriese en ausencia de disolvente. Sin disolvente, se da la reacción hasta un cierto grado de conversión, donde aparece un sólido pastoso que dificulta la reacción e incluso desactiva el catalizador.

Se observa que el catalizador más activo es la $[\text{Diamina-C}]^+[\text{BF}_4]^-$ que puede ser debido a su mayor amplitud entre los centros activos, teniendo un efecto estabilizador, papel fundamental para que interactúen las dos moléculas, estabilizando el intermedio de reacción de forma adecuada para que se produzca la reacción.

La síntesis de cromenos es más lenta que la de cumarinas, y esto puede ser debido a que transcurren por caminos distintos de reacción. En este caso, puede que la etapa limitante sea la adición de Michael, con lo que el catalizador le es más complicado que en el caso de la reacción de Knoevenagel, que la reacción es bastante rápida.

Es interesante nombrar, que en este caso, obtuve el compuesto derivado de nitrocromeno en reacción "one-pot", partiendo de 2 bar. de presión de $\text{NO}_{(\text{gas})}$ y estireno $_{(\text{liq})}$ con agitación vigorosa a temperatura ambiente. La reacción fue la siguiente:

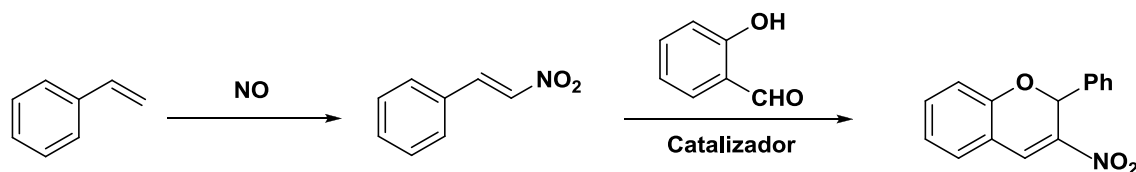


Figura 31 - Reacción "one-pot" para la obtención de nitrocromeno.^[55]

6. CONCLUSIONES

Se han sintetizado derivados de cumarinas y cromenos a partir de condensaciones de derivados de salicilaldehído con compuestos metileno activados y compuestos saturados.

También se han preparado distintos catalizadores con carácter de líquido iónico, y se han probado sus características catalíticas. El empleo de este tipo de catalizadores, al poder reusarse, muestran una alternativa viable y sostenible desde el punto sintético y medioambiental para tal uso.

Los resultados han sido excelentes, para el caso de cumarinas, y relativamente aceptables para el caso de cromenos, pero ha servido para estudiar el tipo de interacción y el comportamiento del catalizador en diferentes reacciones.

En el trabajo se han hecho uso de algunos de los principios de la química sostenible, el principal ha sido el uso de catalizadores y además sin metales, aparece como potencial de la organocatálisis y que puede ser extendido a los objetivos más difíciles en síntesis orgánica, proporcionando una estrategia acorde al concepto de economía atómica y siendo más benigna con el medio ambiente.

Se pone de manifiesto, que la organocatálisis podría convertirse en el punto de partida sintético ideal para sintetizar productos naturales.

La síntesis de líquidos iónicos que a su vez fueran organocatalizadores bifuncionales ácido-base, capaces de llevar a cabo procesos cooperativos. Así, mediante la protonación de diaminas de diferente estructura, se han conseguido obtener materiales con dos centros catalíticos con propiedades ácido-base, con diferentes distancias y con configuraciones distintas entre ambos, manteniendo estas sales, las propiedades que caracterizan a los líquidos iónicos (separación del medio de reacción por simple extracción, reciclaje y fácil reuso).

7. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

7.1 MATERIALES Y REACTIVOS EMPLEADOS

7.1.1 GASES

Los gases fueron suministrados por Abelló Linde S.A. Gases Técnicos y tienen las siguientes características:

- Aire (79% N₂, 21% O₂), 99,9995%.
- Argón, 99,999%.
- Nitrógeno, 99,999%.

7.1.2 DISOLVENTES

- Acetona de grado HPLC, Scharlau.
- Diclorometano, 99,5%, Scharlau.
- Cloroformo, 98-100%, J.T. Baker.
- Etanol de grado HPLC, Merck.
- Éter dietílico, 99%, Scharlau.
- Éter dietílico anhidro, 99,7%, Aldrich.
- Acetonitrilo, 99%, Aldrich.
- Dimetilsulfóxido-d₆, 99,9 átomos % D, Aldrich.
- Cloroformo-d, 99,8 átomos % D, Aldrich.

7.1.3 REACTIVOS

- Piperidina, 99+%, Aldrich.
- Dipiperidino etano, 99+%, Aldrich.
- 1,2-dibromoetano, 99+%, Aldrich.
- 1,3-dibromopropano, 99+%, Aldrich.
- 1,4-dibromobutano, 99+%, Aldrich.
- Ácido tetrafluorobórico complejo éter dietílico 48%, Aldrich.
- Salicilaldehído, 99,5%, Alfa-Aesar.
- 4-hidroxi-salicilaldehído, 99%, Aldrich.
- 4-metoxi-salicilaldehído, 98%, Aldrich.
- 4-fluoro-salicilaldehído, 99%, Aldrich.
- 4-nitro-salicilaldehído, 99%, Aldrich.
- Malonato de etilo, 99%, Aldrich.
- Cianoacetato de etilo, 98%, Aldrich.
- Malononitrilo, 99+%, Aldrich.
- Dodecano, 99+%, Aldrich.
- Beta-Nitroestireno, 99%, Aldrich.
- Cinamalaldehído, 99%, Aldrich.
- 2-nitro-nitroestireno, 97%, Aldrich.

7.2 PROCEDIMIENTOS GENERALES

7.2.1 PREPARACIÓN DE CATALIZADORES

Anteriormente he utilizado algunos catalizadores que no son comerciales y por este motivo se prepararon en el laboratorio, basando su preparación en los procedimientos descritos en la bibliografía existente para otros compuestos similares. A continuación, se describe el proceso de preparación de los mismos:

1- Síntesis de 1-Piperidina-1-metil-piperidinio [Diamina-A]:

En un matraz de base redonda de 50 mL se introdujeron 20 mL de acetonitrilo anhidro, tamiz molecular 4Å, 2.722 g (32 mmol) de piperidina y 0,66 g (22 mmol) de paraformaldehído. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 h a 70°C de temperatura. Se dejó enfriar y se añadió Na₂SO₄ como desecante, después se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida hasta sequedad mediante un rotavapor y el residuo se destiló al vacío.

2- Síntesis de Tetrafluoroborato de 1-Piperidina-1-metil-piperidinio

[Diamina-A]⁺[BF₄]⁻:

En un matraz de base redonda de 100 mL se introdujeron 10 g de dipiperidinometano (54,85 mmol) y 30 mL de éter dietílico. A continuación el matraz se dispuso en un baño de hielo y sobre la disolución se adicionó gota a gota una cantidad equimolar de ácido tetrafluorobórico/éter dietílico. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Paulatinamente se formó un sólido amarillo pálido que fue filtrado sobre filtro de membrana de nailon y lavado exhaustivamente con éter dietílico. Finalmente el sólido se secó a vacío durante 12 horas. Rendimiento: 8,1 g (55%).

3- Síntesis de 1-Piperidina-1-etil-piperidinio [Diamina-B]:

En un matraz de base redonda de 50 mL se introdujeron 40 mL de cloroformo anhidro, 2.722 g (32 mmol) de piperidina y 13.25 g (96 mmol) de carbonato potásico (K₂CO₃). La suspensión se agitó en ausencia de luz durante unos quince minutos a temperatura ambiente. Pasado ese tiempo, se añaden 2.992 g (16 mmol) de 1,2-dibromoetano y se continúa agitando durante 120 horas en ausencia de luz. Después se filtro para separar el sólido (K₂CO₃) y se lavó con cloroformo. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar un sólido blanco.

Para la síntesis de tetrafluoroborato de 1-Piperidina-1-etil-piperidinio [Diamina-B]⁺[BF₄]⁻ se realizó la protonación del mismo modo que para el caso de la Diamina-A.

4- Síntesis de 1-Piperidina-1-propil-piperidinio [Diamina-C]:

En un matraz de base redonda de 50 mL se introdujeron 40 mL de cloroformo anhidro, 2.722 g (32 mmol) de piperidina y 13.25 g (96 mmol) de carbonato potásico (K_2CO_3). La suspensión se agitó en ausencia de luz durante unos quince minutos a temperatura ambiente. Pasado ese tiempo, se añaden 3.216 g (16 mmol) de 1,3-dibromopropano y se continúa agitando durante 120 horas en ausencia de luz. Después se filtro para separar el sólido (K_2CO_3) y se lavó con cloroformo. Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar un extracto amarillento.

Para la síntesis de tetrafluoroborato de 1-Piperidina-1-propil-piperidinio **[Diamina-C]⁺[BF₄]⁻** se realizó la protonación del mismo modo que para el caso de la Diamina-A.

5- Síntesis de 1-Piperidina-1-butil-piperidinio [Diamina-D]:

En un matraz de base redonda de 50 mL se introdujeron 40 mL de cloroformo anhidro, 2.722 g (32 mmol) de piperidina y 13.25 g (96 mmol) de carbonato potásico (K_2CO_3). La suspensión se agitó en ausencia de luz durante unos quince minutos a temperatura ambiente. Pasado ese tiempo, se añaden 3.440 g (16 mmol) de 1,4-dibromobutano y se continúa agitando durante 120 horas en ausencia de luz. Después se filtro para separar el sólido (K_2CO_3) y se lavó con cloroformo. Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar un sólido blanco.

Para la síntesis de tetrafluoroborato de 1-Piperidina-1-butil-piperidinio **[Diamina-D]⁺[BF₄]⁻** se realizó la protonación del mismo modo que para el caso de la Diamina-A.

7.2.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE KNOEVENAGEL

De forma general, la reacción de Knoevenagel se realizó en un matraz de base redonda de 25 mL y dos bocas en el que se pesó, bajo atmósfera inerte, el catalizador (1mmol%). En el matraz se introdujo con jeringa de plástico, el compuesto del metileno activo (8 mmol) y una vez alcanzada la temperatura de reacción, se introdujo también con jeringa de plástico, el compuesto carbonílico. La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera inerte durante tiempo variable según el metileno empleado y se controló con la extracción periódica de muestras (pequeñas alícuotas que previo análisis se extrajeron con éter dietílico y a las que se añadió dodecano (C₁₂) como patrón externo).

Acabada la reacción, la separación del crudo de reacción del catalizador fue vía extracción con éter dietílico. La fase líquido iónico se disolvió en diclorometano y se secó con sulfato magnésico, se filtró en embudo cónico, se evaporó el disolvente y finalmente se secó a vacío (1-10 mmHg.) durante dos horas a 50°C. Para experimentos en los que el catalizador se utilizó en varios ciclos seguidos, se aumentaron las cantidades de reactivos y catalizador empleadas manteniendo siempre las proporciones, con el fin de que las pérdidas de catalizador durante los procesos de purificación no afectaran al desarrollo de la propia reacción.

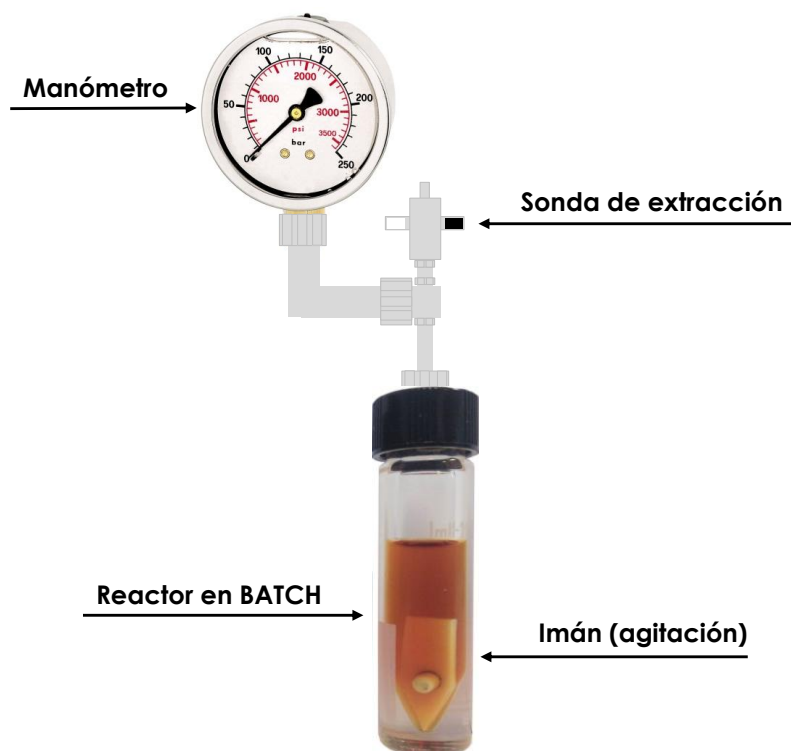


Figura 32 - Reactor tipo "Batch" empleado en este trabajo.

8. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

8.1 TÉCNICAS DE IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Los análisis de cuantificación se realizaron en un cromatógrafo de gases Agilent 7890A equipado con un inyector split-splitless y con una columna capilar HP-5 (30m × 0,25mm × 0,32µm) y un detector FID (detector de ionización de llama).

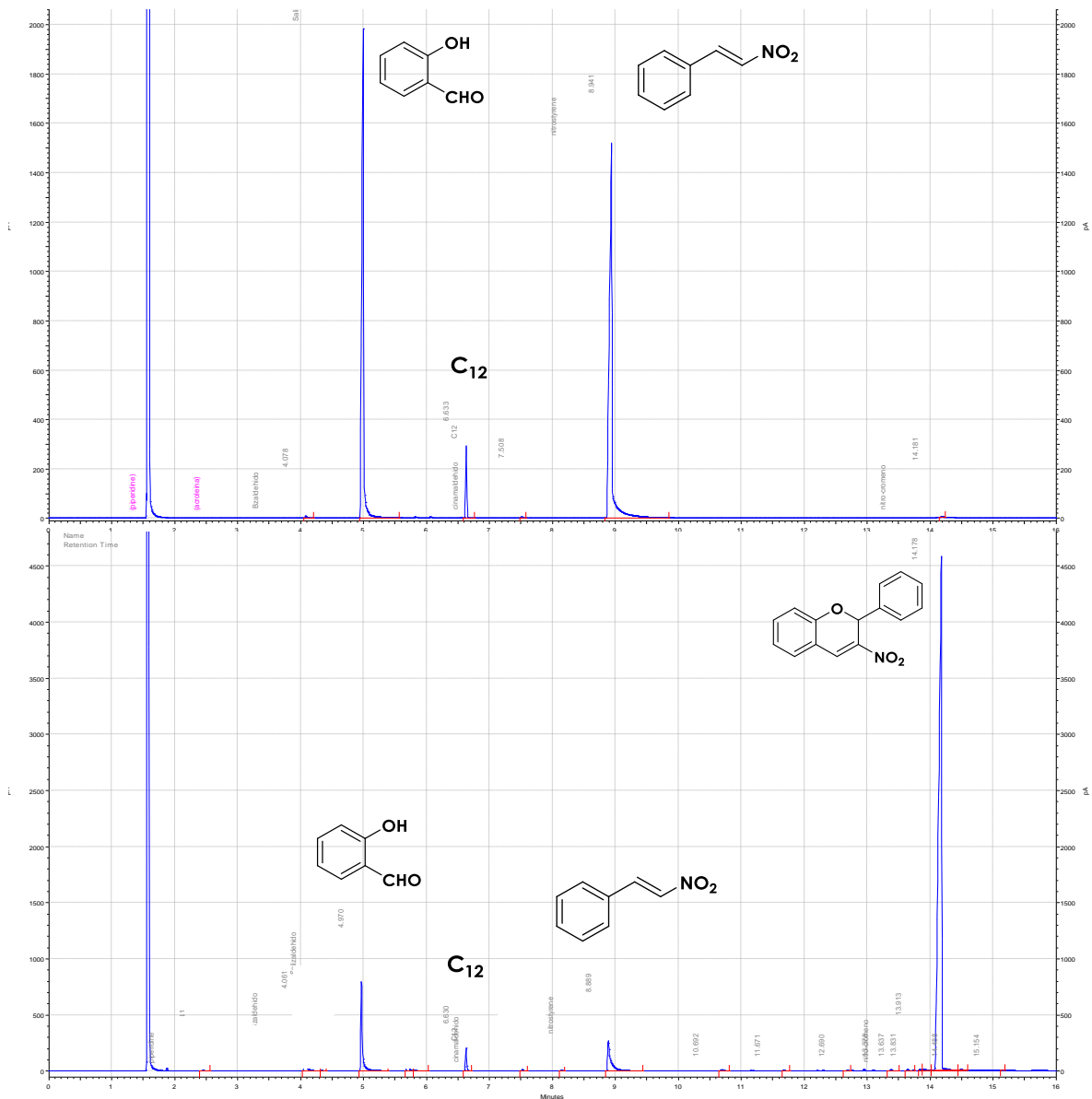


Figura 33 - Cromatogramas extraídos del equipo Agilent 7890.

Los análisis para identificar cada uno de los productos de las reacciones realizadas se llevaron a cabo mediante un espectrómetro de masas conectado a una columna capilar HP-5 (30m × 0,25mm × 0,25µm) de cromatografía de gases (GC-MS). El aparato empleado fue un espectrómetro de Agilent Technologies 6890N acoplado a un detector selectivo de masas de Agilent Technologies 5973N.

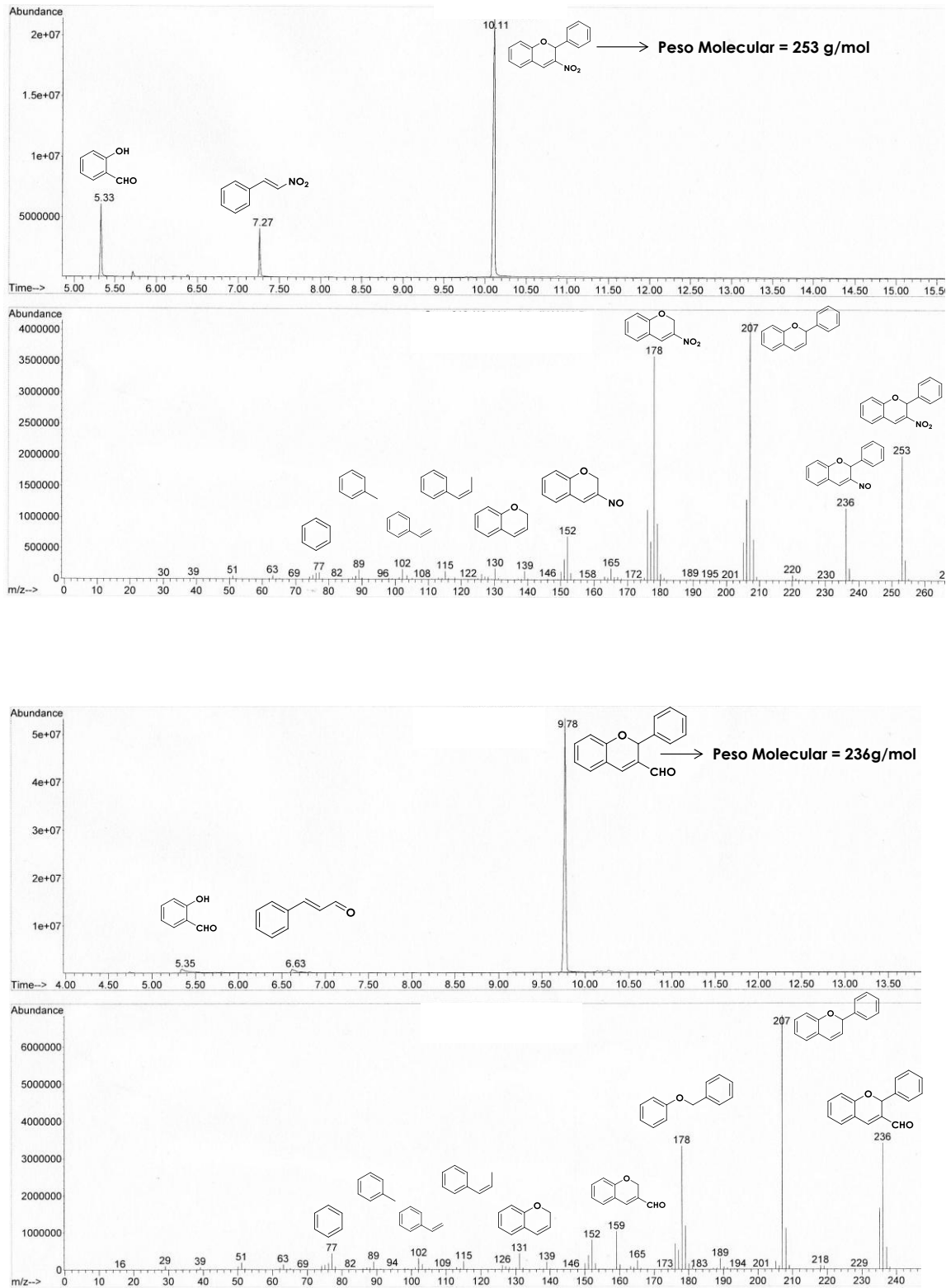


Figura 34 - Cromatograma y espectro de masas característicos de cromenos, extraídos de CG-MS.

8.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN DE CATALIZADORES CON RMN

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) se basa en la medida de la absorción de radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias aproximadamente de 4 a 600 MHz. En contraste con la absorción ultravioleta, visible e infrarroja, en el proceso de absorción están implicados los núcleos de los átomos. En este caso es necesario colocar el analito en un intenso campo magnético, de modo que los estados energéticos del núcleo adquieran diferente energía y den lugar a la absorción.

Las bases teóricas de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear sugieren que ciertos núcleos atómicos pueden tener spin y momento magnético y que por lo tanto al ser expuestos a un campo magnético de cierta intensidad se producirá un desdoblamiento de sus niveles energéticos.

Durante la irradiación la muestra recibe energía y durante la recepción la muestra se convierte en el emisor de radiofrecuencia de baja intensidad. La señal emitida por la muestra es recibida por la bobina y enviada al detector a través de un preamplificador.

En el detector la señal de radiofrecuencia se transforma en una señal de audio que se transfiere a la estación de datos donde se procede a su análisis, obteniéndose finalmente el espectro de resonancia magnética nuclear.

Las muestras analizadas por esta técnica se corresponden principalmente con los catalizadores utilizados. Al trabajar con sustancias solubles en disolventes deuterados y tener una composición casi enteramente orgánica, las señales obtenidas mediante resonancia magnética nuclear dan una información especialmente detallada de la estructura de las moléculas objeto de estudio.

Los espectros de RMN de muestras en disolución se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (con una frecuencia de 300MHz) Los núcleos estudiados fueron en el caso de los catalizadores bifuncionales fueron: ^1H , ^{13}C . Las disoluciones de las muestras se hicieron en cloroformo y dimetilsulfóxido deuterados.

A continuación, expongo algunos de los espectros de RMN obtenidos de las distintas moléculas obtenidos.

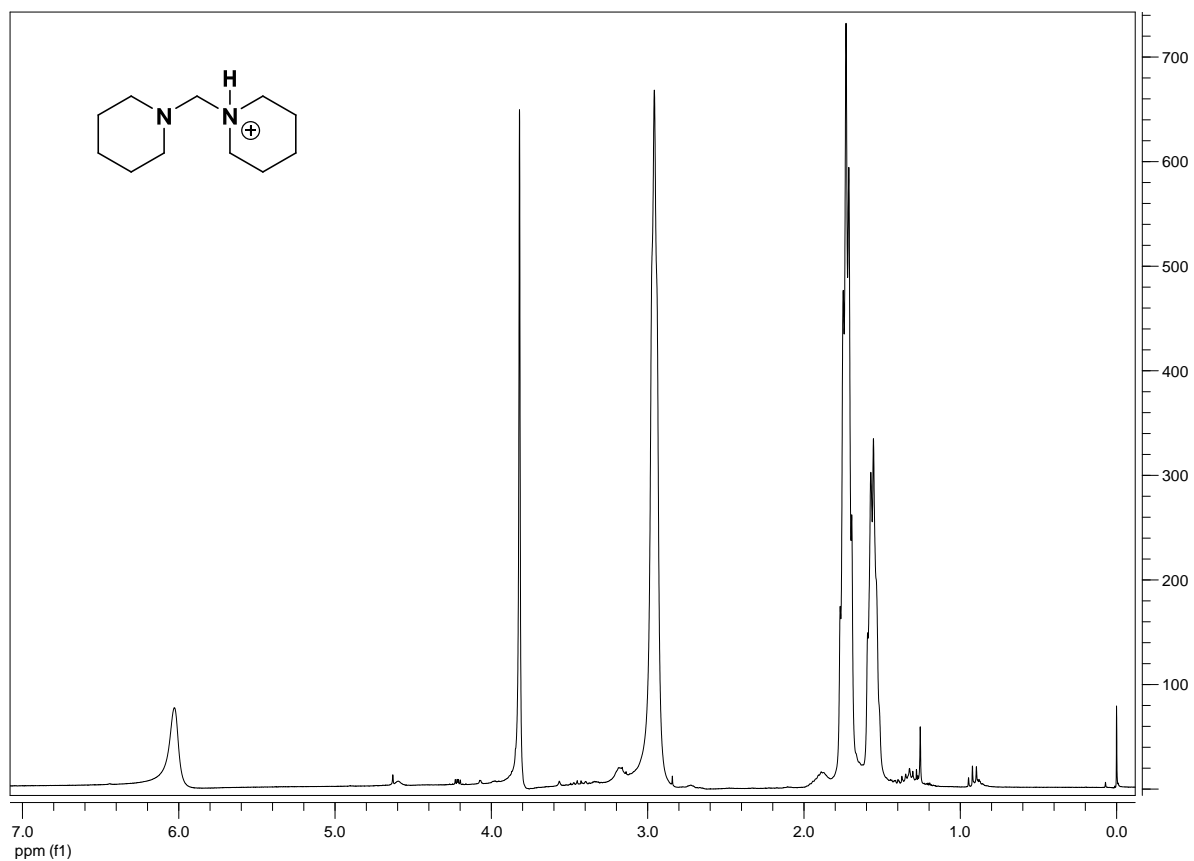


Figura 35 - Espectro RMN ^1H del catalizador [Diamina-A] $^+$ [BF $_4$] $^-$.

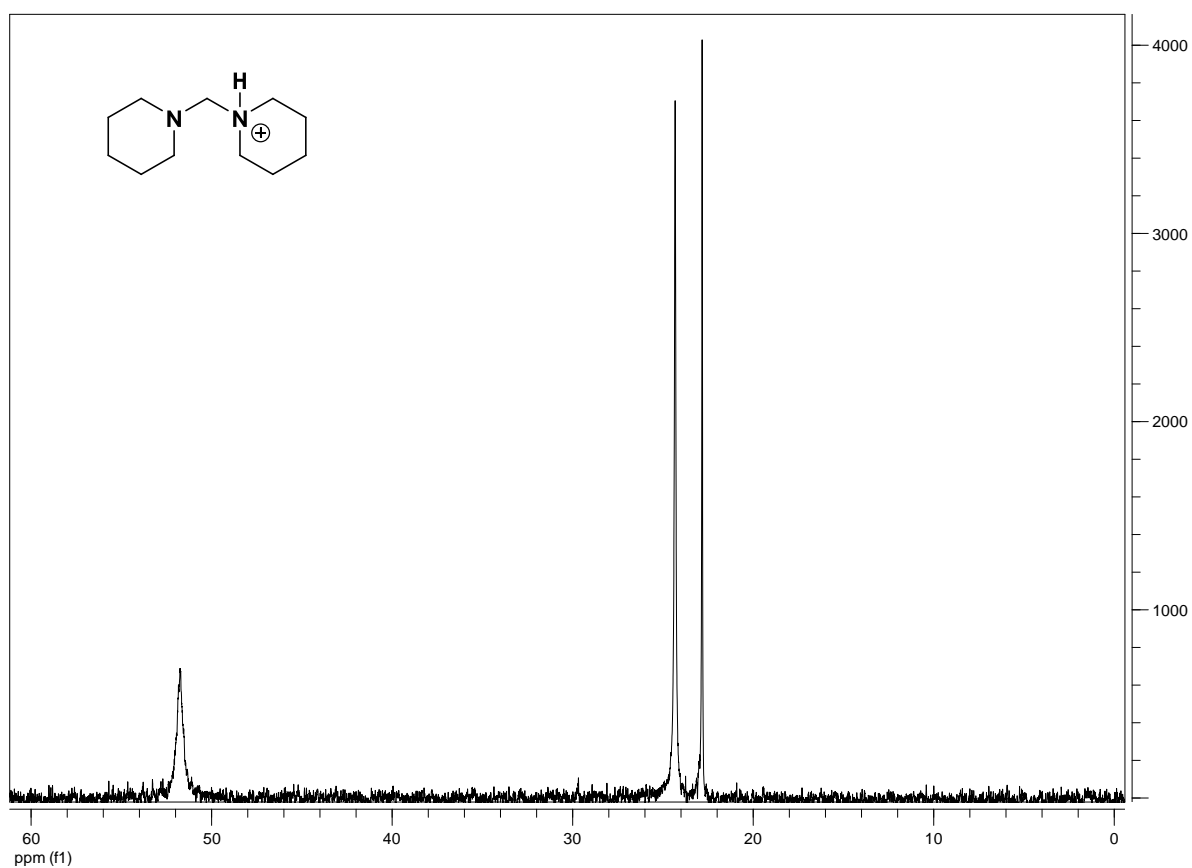


Figura 36 - Espectro RMN ^{13}C del catalizador [Diamina-A] $^+$ [BF $_4$] $^-$.

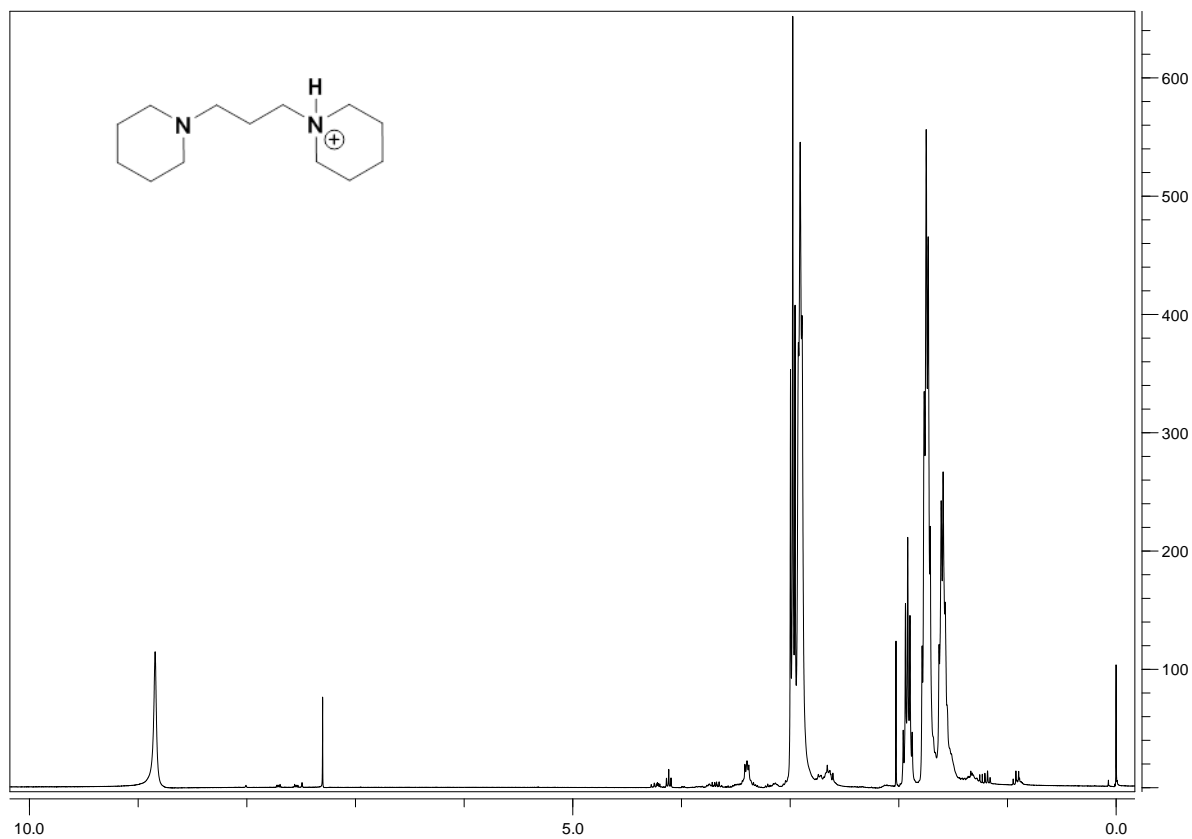


Figura 37 - Espectro RMN ^1H del catalizador $[\text{Diamina-C}]^+[\text{BF}_4]^-$.

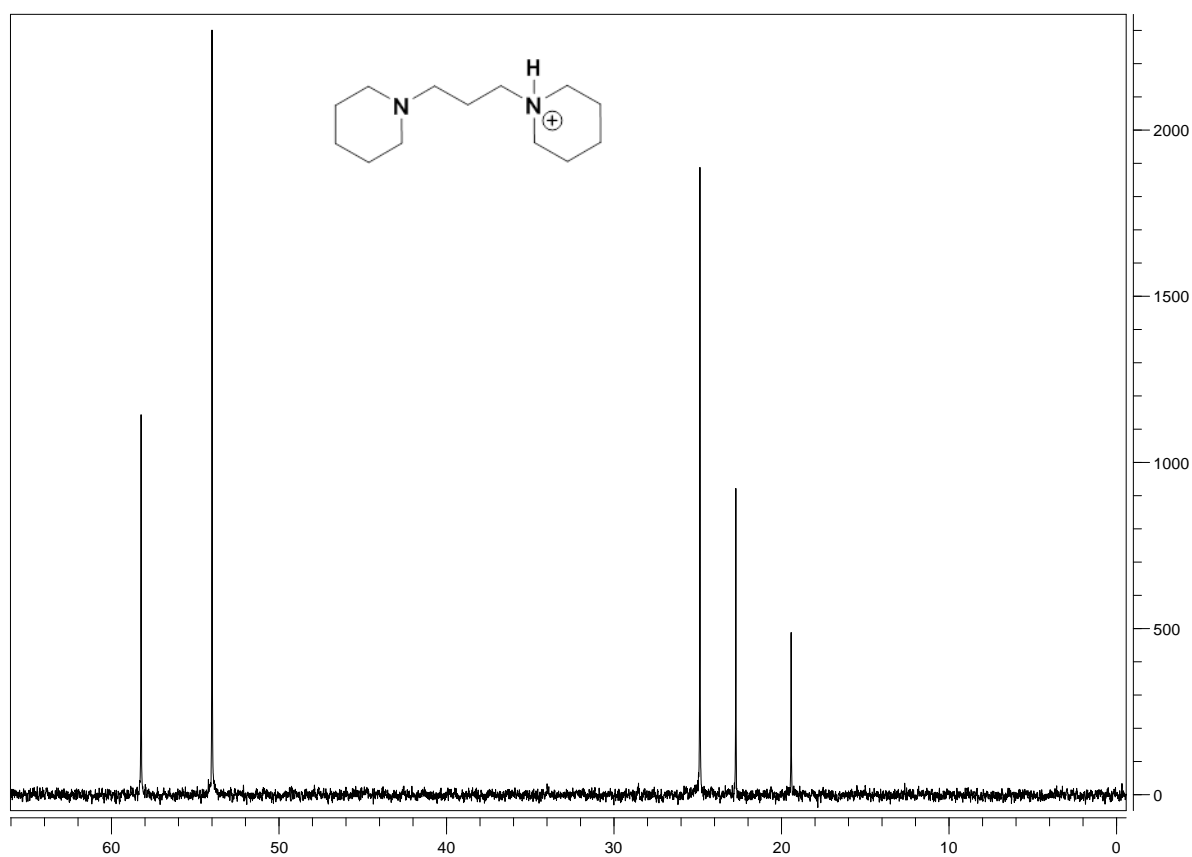


Figura 38 - Espectro RMN ^{13}C del catalizador $[\text{Diamina-C}]^+[\text{BF}_4]^-$.

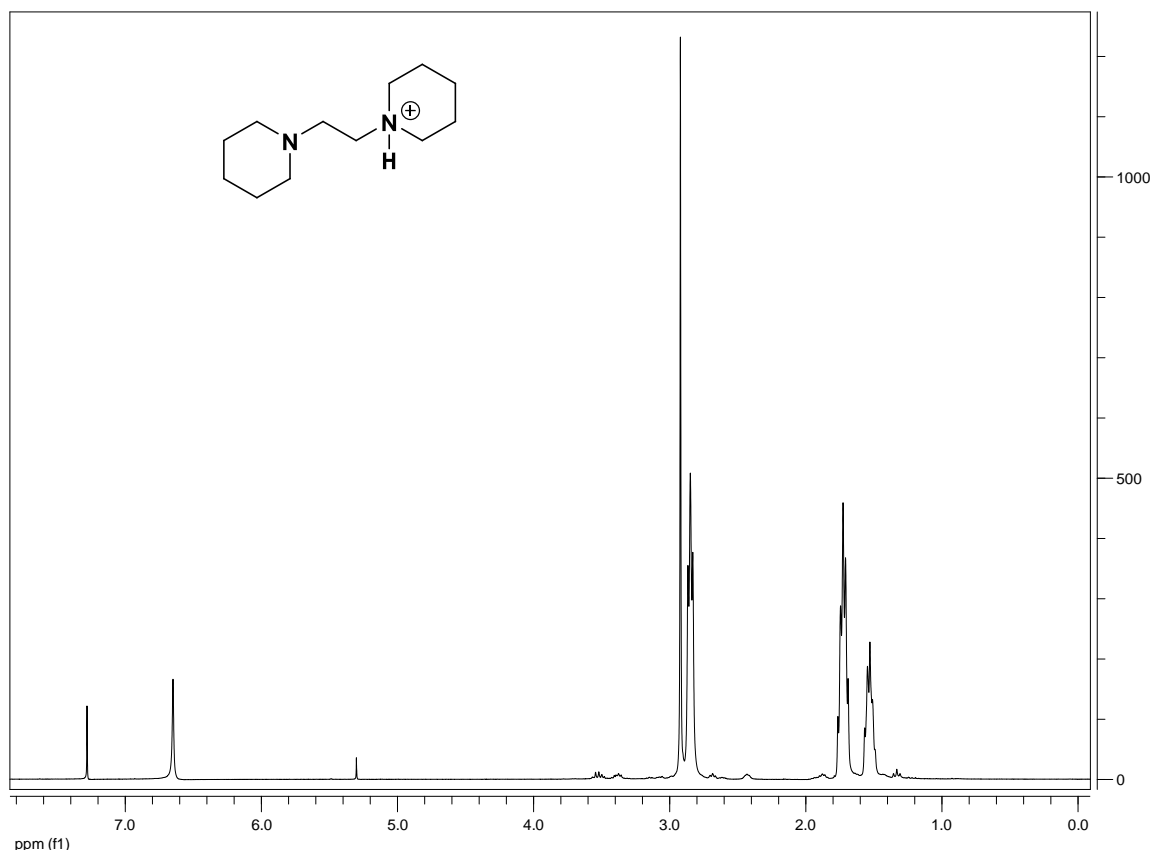


Figura 40 - Espectro RMN ^1H del catalizador [Diamina-B] $^+$ [BF $_4$] $^-$.

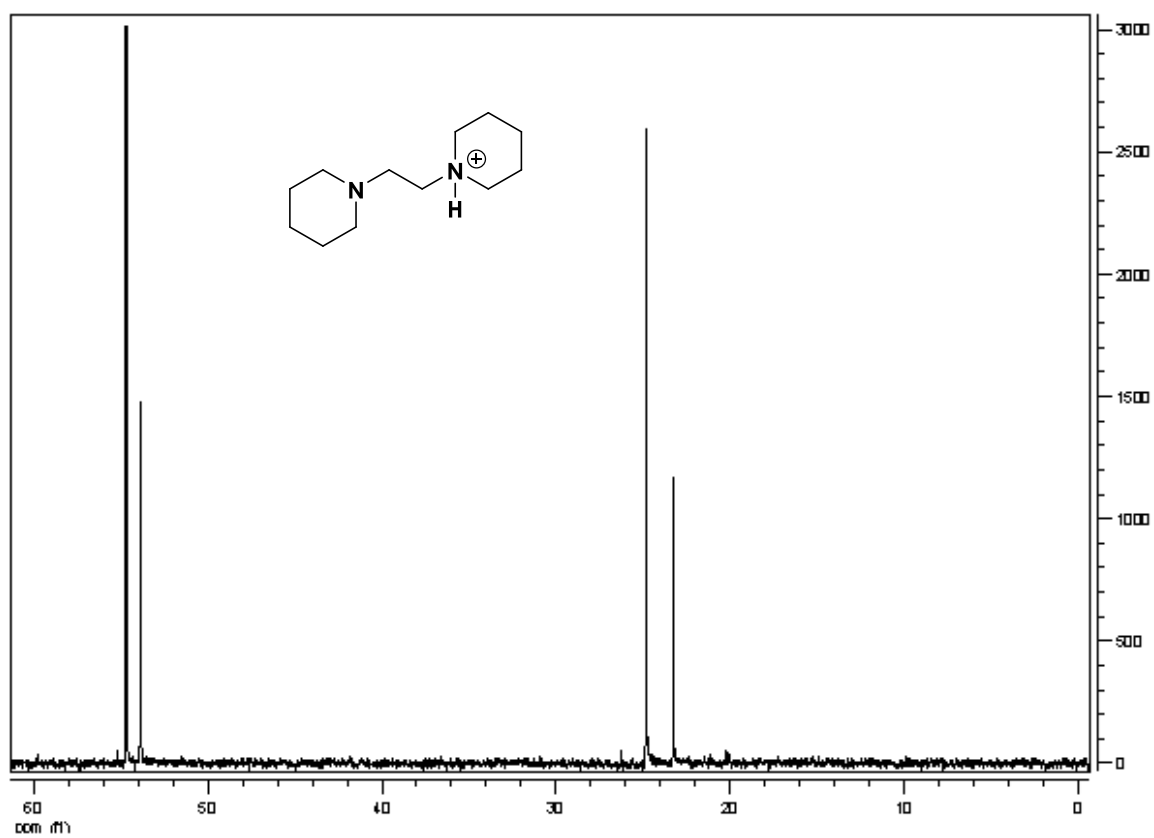


Figura 39 - Espectro RMN ^{13}C del catalizador [Diamina-B] $^+$ [BF $_4$] $^-$.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. P.T. Anastas, T.C. Williamson, D. Hjeresen, J.J. Breen, *Environ. Sci. Technol.*, **1999**, 33, (5), 116-119.
- [2]. EPA (<http://www.epa.gov/greenchemistry>).
- [3]. M. M. Jones, et al., "Chemistry and Society", 5th Edn., Saunders College Publishing, Philadelphia, **1987**, ISBN: 0030081394.
- [4]. Imagen extraída de: Portada revista *An. Quím.*, **2010**, 106, (4), 252-253.
- [5]. G. H. Brundtland, *The World Commission on Environment and Development*, **1983**. (The report was published as *Our Common Future* by the Oxford University Press, **1987**).
- [6]. Imagen extraída de: <http://www.ecointeligencia.com/wp-content/uploads/2012/04/desarrollo-sostenible.png>
- [7]. A. Bartlett, "Reflections on Sustainability, Population Growth and the Environment" in Marco Keiner (ed.) *The Future of Sustainability*, Springer, The Netherlands, **2006**, ISBN-10 1-4020-4734-7.
- [8]. Centi, S. Perathoner, *Catalysis Today*, **2003**, 77, 287-297.
- [9]. C. Li, P.T. Anastas, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 1413-1414.
- [10]. J. F. Jenck, *Green Chem.*, **2004**, 6, 544-556.
- [11]. F. G. Calvo-Flores, J. A. Dobado, *An. Quím.*, **2008**, 104, (3), 205-210.
- [12]. Imagen extraída de: Suschem (www.suschem.org).
- [13]. Trost B. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, (3), 259-281.
- [14]. P.T. Anastas, J. C. Warner. "Green Chemistry: Theory and Practice", Oxford University Press, **1998**, ISBN: 0198506988.
- [15]. R.A. Sheldon, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, **1997**, 68, 381-388.
- [16]. J. H. Clark, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 1, 103-111.
- [17]. P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 5138 - 5175.
- [18]. B. List, *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 12, 5413-5415.
- [19]. Justus von Liebig, "Ueber die Bildung des Oxamids aus Cyan", *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **1860**, 113, (2), 246-247.
- [20]. S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 2178-2189.
- [21]. Tesis doctoral de A.R. Puente García, "Aldehídos en reacciones de Michael enantioselectivas catalizadas por derivados del prolino", 2011, Universidad del País Vasco.
- [22]. R.A. Sheldon, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1273-1283 ; R.A. Sheldon, *Chem. Tech.*, **1994**, 24, 38.
- [23]. I. Arends, R. Sheldon, U. Hanefeld, "Green Chemistry and Catalysis", 2007 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN: 978-3-527-30715-9.
- [24]. R. Marcilla, D. Mecerreyes, *An. Quím.*, **Oct.-Dic. 2005**, 2ª Epoca, 22-28.
- [25]. K. R. Seddon, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, **1997**, 68, 351-356.
- [26]. C. L. Hussey, in "Advances in Molten Salt Chemistry", 1983, 5, 185-230. Elsevier, Amsterdam (G. Mamantov and C. B. Mamantov, Eds.)
- [27]. Clarke G.S., *Coumarin, Perf & Flav.*, **Nov/Dec 1995**, 20, 23-34.
- [28]. V. Stefanou et al., *Molecules*, **2011**, 16, 384-402.

- [29]. R. O'Kennedy, R. Thomes, "Coumarins: Biolog, Applications and mode of action", John Wiley & Sons, Chichester, **1997**, ISBN: 978-0-471-96997-6.
- [30]. N.M. Sabry, H.M. Mohamedc, A.E.H. Khattab, European Journal of Medicinal Chemistry, 2011,46, 765-772.
- [31]. C. Conti et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, 19, 7357–7364.
- [32]. F. Floc'h, Perf. & Flav., 2002 (Mar/Apr), 27, 32-36.
- [33]. A. Behrenswerth et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, 17, 2842–2851.
- [34]. P.M. Dewick, "Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach", 2a ed., Ed. John Wiley & Sons Ltd. England, **2002**.
- [35]. N. S. Dighe, Applied Science Research, **2010**, 2, (2), 65-71.
- [36]. R.S. Varma, M. Kadkhodayan, G.W. Kabalka, Synthesis, **1986**, 6, 486-488.
- [37]. P. L. Majumder, S. Majumder, 11th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-11), **2007** (November), 1-30.
- [38]. E.A. Melekhin, I.N. Bardasov, O.V. Ershov, Ya.S. Kayukov, "Chemistry and Biological Activity of Synthetic and Natural Compounds. Nitrogen-Containing Heterocycles: Isolation, biological studies, and synthesis", Ed. V.G. Kartsev, Moscow: ICSPF, **2006**, vol. 1, p. 20-28.
- [39]. F. Proença, M. Costa, Green Chem., 2008, 10, 995–998.
- [40]. N. Volz, M.C. Bröhmer, J. Toräng, M. Nieger, S. Bräser, Indian Journal of Chemistry, **2009**, 48B, 1699-1703.
- [41]. G. P. Ellis, "Chromenes, Chromanones, and Chromones", in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, vol 31, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1977**, Vol. 31, 11–139, ISBN: 9780471382126.
- [42]. S.V. Rajender, K. Mirayam, W.K. George, Synthesis, **1982**, 486.
- [43]. N. Ono, N. Banshou, S. Ito, J. Heterocyclic Chem., 1997, 34, 1243.
- [44]. C. Netzahualcoyotzi-Piedra, G. Muñoz-Arenas, et. Al., Rev. Biomed., **2009**, 20, 128-153.
- [45]. J.M. BATISTA et al., Biol. Pharm. Bull., **2008**, 31, 3, 538-540.
- [46]. M.K. Potdar, S.S. Mohile, M.M. Salunkhe, Tetrahedron Letters, 2001, 42, 9285–9287.
- [47]. W.S. Bowers, T. Otha, J.S. Cleere, P.A. Marsella, Science, 1976, 193, 542.
- [48]. N. Sathyamoorthy, T. Y. Wang, European Joournal of Cancer, **1997**, 33, 2384-2389.
- [49]. R.S. Varma, Y.Z. Gai, G.W. Kabalka, Americcan Chemical Society, **1986**, 191, 104.
- [50]. G. P. Ellis, Chemistry of Heterocyclic Compounds, **1977**, vol 31, John Wiley & Sons, Inc., ISBN: 9780471382126.
- [51]. C. C. Malakar, D. Schmidt, J. Conrad, U. Beifuss, Org. Lett., **2011**, 13, 1972-1975.
- [52]. M. Boronat, M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, R. Montón, M.J. Sabater, Chem. Eur. J., **2010**, 16, 1221–1231.
- [53]. A. Ramani, B.M. Chanda, S. Velu, S. Sivasanker, Green Chemistry, 1999 (June), 163-165.
- [54]. <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>

- [55]. K. Motokura, S. Tanaka, M. Tada, Y. Iwasawa, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 10871 – 10879
- [56]. A. Corma, M. Boronat, M.J. Climent, S Iborra, R. Montón, M.J. Sabater, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 17255–17261.
- [57]. I. Jovel, S. Prateeptongkum, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 2493 – 2497.
- [58]. Hepworth, J. D., "Pyrans and Fused Pyrans. *Synthesis and Applications*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds., Pergamon (Oxford), **1984**, Vol. 3, 737–883.
- [59]. Fravel, B.W. Pyrans and their Benzo Derivatives: Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. V. F., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, Vol. 7, pp 701–726;
- [60]. Brohmer, M. C.; Volz, N.; Bräse, S. *Synlett* **2009**, 1383.
- [61]. Arora, P.K. & Bhaduri, A.P. - Sodium borohydride reduction of 3-nitro-2-substituted-phenyl-2H-[1]-benzopyrans. (**1981**) - *Indian J. Chem.*, 20B, 951-54.

10.1 ANEXO: ABREVIATURAS

EPA: Environmental Protect Agency

WCED: world commission on environment and development

Factor-E: Environmental factor.

ILs: Ionic Liquid

RTILs: (room temperature ionic liquid)

FDA: U.S. Food and Drug Administration

HJ: hormona juvenil

PTK: Protein Tyrosine Kinase

IGR: Insect growth regulator

Diamina-A: Dipiperidino metano.

[Diamina-A]BF₄: Tetrafluoroborato de 1-Piperidina-1-metilpiperidinio.

[Diamina-B]BF₄: Tetrafluoroborato de 1-Piperidina-1-etilpiperidinio.

[Diamina-C]BF₄: Tetrafluoroborato de 1-Piperidina-1-propilpiperidinio.

[Diamina-D]BF₄: Tetrafluoroborato de 1-Piperidina-1-butilpiperidinio.

[N-metilpiperidinio]BF₄: Tetrafluoroborato de N-Metilpiperidinio.

DMSO: dimetilsulfóxido

DMF: dimetilformamida

GC-MS: Gas Chromatography-Mass Spectrometer (Cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas).

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

10.2 ANEXO: CÁLCULOS

Los cálculos de la conversión, la selectividad y el rendimiento a un tiempo de reacción específico se llevaron a cabo según las definiciones clásicas:

1.
$$\text{CONVERSION (MOL\%)} = \frac{n_0 \text{ (MOLES INICIALES)} - n_f \text{ (MOLES FINALES)}}{n_0 \text{ (MOLES INICIALES)}} \times 100$$

Ecuación 3 - Ecuación para el cálculo de la conversión.

2.
$$\text{SELECTIVIDAD (MOL\%)} = \frac{n_i \text{ (MOLES PRODUCTO)}}{n_T \text{ (MOLES TOTALES)}} \times 100$$

Ecuación 4 - Ecuación empleada en el cálculo de la selectividad.

3.
$$\text{RENDIMIENTO (\%)} = [\text{CONVERSION} \times \text{SELECTIVIDAD}] \times 100$$

Ecuación 5 - Ecuación empleada en el cálculo del rendimiento.

4.
$$\text{FACTOR RESPUESTA} = \frac{\text{Masa (x)} \times \text{Masa (Patrón)}}{\text{Area (x)} \times \text{Area (Patrón)}}$$

Ecuación 6 - Ecuación empleada para el cálculo del factor de respuesta en cromatografía de gases.

10.3 ANEXO: INDICE DE FIGURAS, TABLAS, GRAFICOS Y ECUACIONES

- ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Productos cotidianos de química fina.	5
Figura 2 - Convergencia entre el medioambiente, lo social y lo económico en desarrollo sostenible.	6
Figura 3 - Pilares de la química sostenible.	7
Figura 4 - Gráfico con las energías de activación de un proceso catalítico y no catalítico.	9
Figura 5 - Esquema donde se pone de manifiesto que la organocatálisis es el puente entre la catálisis con metales y la biocatálisis.	10
Figura 6 - Estructura representativa de distintos organocatalizadores.	11
Figura 7 - Clasificación de la organocatálisis atendiendo al modo de activación de los sustratos.	11
Figura 8 - Distintos tipos de cationes típicos empleados como líquidos iónicos.	13
Figura 9 - Distintos tipos de aniones típicos empleados como líquido iónicos.	13
Figura 10 - Estructura general del esqueleto básico de cumarina.	14
Figura 11 - Formulas moleculares de distintas cumarinas importantes en farmacología.	15
Figura 12 - Reacción de condensación de Pechmann para la síntesis de cumarinas.	18
Figura 13 - Reacción de condensación de Perkin para la síntesis de cumarinas	18
Figura 14 - Estructura general del esqueleto básico de iminocumarina.	18
Figura 15 - Estructura general del esqueleto básico de cromoeno.	19
Figura 16 - Primera reacción conocida de formación de cromenos.	19
Figura 17 - Estructura molecular de la Vitamina E.	19
Figura 18 - Estructura molecular de.....	19
Figura 19 - Ruta bio-sintética para la formación de cromenos, basada en la vía acetato y shikimato.	21
Figura 20 - Reacción de formación de cromenos usando como catalizador una sal de cobre, fosfato potásico como base y dimetilformamida como disolvente. ^[39]	22
Figura 21 - Representación esquemática de la síntesis de derivados de cumarinas e iminocumarinas en presencia de un catalizador básico.	23
Figura 22 – Estructura 2D-3D del organocatalizador bifuncional tipo diamina empleado en este trabajo, se muestran los dos centros activos y sus características.	24
Figura 23 - Posible mecanismo de síntesis de cumarinas con el catalizador $[\text{Diamina-A}]^{\dagger}\text{BF}_4^{-}$	25
Figura 24 - Posible mecanismo de síntesis de iminocumarinas con el catalizador $[\text{Diamina-A}]+\text{BF}_4^{-}$	29

Figura 25 - Reacción de formación de oxocromenos.	32
Figura 26 - Reacción de funcionalización de cumarinas.	33
Figura 27 - Reusos del catalizador.	34
Figura 28 - Representación esquemática de la síntesis de derivados de cromenos en presencia de un catalizador básico.	35
Figura 29 - Estructura 2D-3D del organocatalizador bifuncional tipo diamina empleado en este trabajo, se muestran los dos centros activos y sus características.	36
Figura 30 - Posible mecanismo de síntesis de cromenos con el catalizador [Diamina-C] ⁺ [BF ₄] ⁻	37
Figura 31 - Reacción "one-pot" para la obtención de nitrocromeno.	40
Figura 32 - Reactor tipo "Batch" empleado en este trabajo.	45
Figura 33 - Cromatogramas extraídos del equipo Agilent 7890.	46
Figura 34 - Cromatograma y espectro de masas característicos de cromenos, extraídos de CG-MS.	47
Figura 35 - Espectro RMN ¹ H del catalizador [Diamina-A] ⁺ [BF ₄] ⁻	49
Figura 36 - Espectro RMN ¹³ C del catalizador [Diamina-A] ⁺ [BF ₄] ⁻	49
Figura 37 - Espectro RMN ¹ H del catalizador [Diamina-C] ⁺ [BF ₄] ⁻	50
Figura 38 - Espectro RMN ¹³ C del catalizador [Diamina-C] ⁺ [BF ₄] ⁻	50
Figura 39 - Espectro RMN ¹³ C del catalizador [Diamina-B] ⁺ [BF ₄] ⁻	51
Figura 40 - Espectro RMN ¹ H del catalizador [Diamina-B] ⁺ [BF ₄] ⁻	51

- ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 – Los doce principios de la química sostenible.	8
Tabla 2 - Factor <i>E</i> para distintas industrias químicas.	12
Tabla 3 - Clasificación de las cumarinas en función de su estructura.	17
Tabla 4 - Clasificación del grupo de los cromenos en función de su estructura.	22
Tabla 5 – Nombres y estructuras (3D-2D) de los catalizadores empleados en la síntesis de cumarinas.	24
Tabla 6 - Reactivos y productos generalizado procedentes de la síntesis de cumarinas.	25
Tabla 7 - Resultados obtenidos para distintos catalizadores, para determinar la actividad.	26
Tabla 8 - Resultados para la obtención de distintas cumarinas con el catalizador [Diamina-A]+BF ₄ ⁻	27
Tabla 9 - Comparacion de distinos metilenos activos en función de su pK _a	28
Tabla 10 - Reactivos y productos generalizado procedentes de la síntesis de iminocumarinas.	29

Tabla 11 - Determinación de la actividad para distintos catalizadores en la reacción de síntesis de iminocumarinas a temperatura ambiente y 1%mol catalizador.	30
Tabla 12 – Resultados para la obtención de distintas iminocumarinas en presencia de varios catalizadores.	31
Tabla 13 - Nombres y estructuras (3D-2D) de los catalizadores empleados en la síntesis de cromenos.....	36
Tabla 14 - Reactivos y productos procedentes de la síntesis de cromenos.	37
Tabla 15 - Resultados para la obtención de distintas cromenos en presencia de varios catalizadores.	39

- ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Comparación gráfica de la actividad entre distintos catalizadores para la reacción entre salicilaldehído y dietilmalonato, empleando distintos catalizadores.....	26
Gráfico 2 - Comparación de la actividad entre distintos catalizadores.....	30
Gráfico 3 - Comparación de distintos catalizadores, para la reacción de síntesis de cromenos a partir de salicilaldehído y nitroestireno.	38

- ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1 - Formula para cuantificar la economía atómica.....	7
Ecuación 2 - Calculo del Factor E.	12
Ecuación 3 - Ecuación para el cálculo de la conversión.	56
Ecuación 4 - Ecuación empleada en el calculo de la selectividad.	56
Ecuación 5 - Ecuación empleada en el calculo del rendimiento.	56
Ecuación 6 - Ecuación empleada para el calculo del factor de respuesta en cromatografía de gases.....	56

