



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Materiales híbridos orgánicos-inorgánicos con centros quirales en su estructura. Propiedades y actividad catalítica

Tesis Doctoral

Presentada por:

Sebastián Llopis Pérez

Dirigida por:

Dr. Urbano Díaz Morales

Valencia, Julio 2020

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría hacer una reflexión sobre el significado que ha tenido la Tesis Doctoral para mí. Se podría definir como un desafío personal que se ha ido creando espontáneamente en mi interior, donde se ha podido plasmar poco a poco todos los conocimientos que he ido adquiriendo a lo largo de mi carrera académica desde que comencé a escribir mis primeras palabras en la escuela hasta finalizar con la posibilidad de dar a conocer a todo el mundo mis avances científicos en publicaciones internacionales, las cuales llevan tu nombre, el de tus directores y colaboradores.

Agradecer al profesor Avelino Corma por su carisma y nivel científico que permite la concesión de muchas becas para realizar la Tesis Doctoral a multitud de jóvenes como yo, en un magnífico entorno científico como es el instituto de tecnología química (ITQ).

En relación con mis directores, solamente tengo palabras de agradecimiento para el Dr. Urbano Díaz, por darme la posibilidad de realizar la Tesis Doctoral bajo su dirección. Así como su paciencia, disposición a cualquier hora del día y tacto a la hora de asesorarte como es debido. También por soportar la misma carga sentimental de nuestro Valencia CF que como todo el mundo sabe, es un club que da pocas alegrías, pero cuando las da hay que aprovecharlas al máximo y disfrutar ya que nunca sabes cuando podrás volver a celebrarlo. Por otro lado, me encantaría darle las gracias a la Dra. Alexandra Velly por su ayuda en cualquier duda relacionada en la química y su metodología como también su sinceridad para decirme lo que esta bien o lo que esta mal, así como también el camino a tomar cuando se esta un poco perdido.

Otro aspecto clave en la realización de la Tesis son las amistades que se forjan tanto en el interior de los laboratorios como dentro de las paredes del ITQ. Dentro del laboratorio de síntesis S3 hoy en día es una marca imborrable la que han hecho en mi corazón la familia del laboratorio de salidos. Partiendo de la “mama” (mi Raquel que cuando se acercan las vacaciones me tira todas las disoluciones que estoy utilizando “¡ me toca dir-li totes les barbaritats que se me passen per el cap” y nos reímos sin parar). A mi Martí que siempre esta para cuando la necesitas, aunque aun estoy esperando el día que la secuestren y no este tan atacada. No puedo olvidarme de mi brother (Chema), el magnificante macho alfa (Alejandro) y Aide que, aunque no estén ya en el laboratorio, siempre recordamos los buenos momentos y las anécdotas graciosas que han ido ocurriendo en el laboratorio. Agradecer y desearles suerte en la tesis doctoral a las nuevas incorporaciones en el grupo de Urbano como son Manu, Carlos y Beatriz. Así como también a la próxima mamacita que será Candela.

Fuera del laboratorio de síntesis 3 tenemos a lo mejor de lo mejor que haya podido conocer. Gracias a José Ramón, Rosa, Andrea (la *Flaminga*) e Iván Postdoc por mis primeros compases en el ITQ a la hora de comer o realizar cualquier celebración. Luego tenemos a nuestro núcleo duro compuesto por Pili, los *perracos* (Andrés y el cachorro

peleón Marcos), Andrea *el italianini*, Edi (Gingko biloba), mis queridas de nanomedicina (Carla y Eva, siempre dispuestas a prestarte cualquier cosa, desde material de laboratorio hasta buenos consejos) y no podían faltar los Gonzaleros (Eva, Elena, Iván y Marcos), solo tengo palabras de agradecimiento por los buenos momentos que hemos pasado y que pasaremos porque son excelentes personas, las cuales siempre te alegran el día y están listos para trabajar duro (siempre en mi equipo).

No me puedo olvidar tampoco de la gente del ITQ en la cual hemos coincidido tanto por pasillos, laboratorios, reactivos y fiestas, gente como: Mauri, Oscar, Pau, Javi Ceuta, Ferràn, Sergio, Miguelito, José Valero, Lichen, Vicent, Amparo, Nuria, Tomás (devorador de la torta de manzana), Ángel (gracias por la ruta sintética y toda tu sabiduría sintética así como todos tus consejos), Roció, Chelo, Lidia, Alejandra, Ximet, Abde, Jaime (un gran atlético y un currante), Javi DaCosta (otro sufridor como yo del Valencia C.F. y siempre dispuesto a ayudar en cualquier tema, llámese Mac), Miguel Palomino, toda la gente de caracterización y de taller como nuestro “*sapito*” (Álvaro), Adrián, Rafa, Oscar y Paquito.

Dar las gracias también al profesor Dean Toste por aceptarme en su grupo de investigación de la universidad de Berkeley y permitirme tener una experiencia internacional de tres meses y medio en California, donde aprendí mucho de su grupo de investigación y de él. Especial mención a la Dra. Lilly Hale por su paciencia y ayuda en todo momento. Luego no me puedo olvidar del excelente grupo de California Dreamers que formamos con un popurrí de nacionalidades: italianos (Kostas y Paolo), alemanes (Xiaoyu), españoles (Unai, Xabi “*los vascos*” y Dani) y americanos (Hunter y Garret).

A todos mis amigos de la infancia que gracias a Dios seguimos juntos hoy en día después de 29 años y a mis amigos del grupo Fustero de la universidad de Valencia en especial a Javi y Álvaro por el apoyo y la ayuda dada en cualquier momento.

Especial mención a toda mi familia por sus constantes ánimos y consejos. Nunca hubiese llegado a nada sin la constancia que me han transmitido mis padres los cuales están 24 h al día trabajando para que yo haya podido tener un futuro. Todo lo que pueda llegar a ser en esta vida se lo debo a ellos, ya que me han dado la mejor de las herencias que ha sido su educación y la posibilidad de estudiar lo que me gustaba. No puedo olvidar en esta ecuación ni a mi hermano el cual es un fuerte punto de apoyo, ni a mi pareja Aida que es la bondad en persona y la mejor persona que podría haber encontrado en este viaje.

A mis Padres y mi hermano.

A Aida.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1. Introducción a la química asimétrica	3
1.2. Quiralidad.....	4
1.3. Elementos de quiralidad.....	4
1.3.1. Proquiralidad facial: Caras enantiotópicas y diasterotópicas.....	6
1.3.2. Proquiralidad de grupos o átomos: Grupos enantiotópicos y diasterotópicos	7
1.4. Síntesis asimétrica.....	8
1.5. Catalizadores heterogéneos asimétricos.....	12
1.5.1. Inmovilización de catalizadores homogéneos.....	13
1.5.1.1 Catalizadores inmovilizados covalentemente.....	14
1.5.1.2 Catalizadores inmovilizados no covalentemente.....	19
1.5.2. Catalizadores metal-orgánicos (MOFs) quirales.....	24
1.5.3. Modificadores quirales.....	26
1.5.4. Catalizadores macromoleculares quirales	29
1.5.5. Estructuras covalentes orgánicas (COF) quirales	31
1.6. Referencias bibliográficas	36
2. Objetivos generales.....	47

3. Materiales híbridos mesoporosos con quiralidad asociada activos en la adición de Michael.....55

3.1. Introducción.....	57
3.1.1. Materiales híbridos	57
3.1.1.1. Procesos sol-gel.....	58
3.1.1.2. Organosiloxanos.....	60
3.1.2. Organosilicas periódicas mesoporosas (PMOs) quirales	63
3.1.3. Materiales híbridos organosilíceos no ordenados quirales	64
3.1.4. Adición de Michael enantioselectiva.....	68
3.2. Objetivos.....	74
3.3. Resultados y discusión.....	75
3.3.1. Preparación del precursor silsesquioxano tipo puente (PyrSil).....	75
3.3.2. Síntesis del material híbrido quiral (HybPyr).....	76
3.3.3. Caracterización del material híbrido (HybPyr).	76
3.3.3.1. Análisis Termogravimétrico.....	77
3.3.3.2. Resonancia Magnética Nuclear de Sólidos	78
3.3.3.3. Espectroscopia Infrarroja	80

3.3.3.4. Propiedades Texturales	81
3.3.4. Catálisis enantioselectiva.....	84
3.4. Conclusiones.....	98
3.5. Parte experimental	99
3.5.1. Información general.....	99
3.5.2. Síntesis del precursor bisililado con puente quiral (PyrSil)	100
3.5.3. Síntesis del catalizador híbrido mesoporoso no ordenado quiral (HybPyr)	102
3.5.4. Test catalítico: Procedimiento general de la reacción de adición de Michael asimétrica.....	103
3.6. Referencias bibliográficas	111

4. Influencia de la topología sobre la reactividad de materiales organosilíceos mesoporosos con quiralidad asociada117

4.1 Introducción.....	119
4.1.1. Incorporación de funcionalidades en matrices silíceas	119
4.1.1.1 Anclaje o grafting en estructuras silíceas.....	119
4.1.1.2 Procesos de co-condensación entre silanos modificados.....	121
4.1.1.3 Procesos sol-gel para la obtención de materiales híbridos no ordenados	123

4.1.2.	Organosílicas periódicas mesoporosas (PMO)	124
4.1.3.	Organosílicas periódicas mesoporosas (PMOs) quirales.	125
4.1.3.1	Procesos de hidrólisis y condensación para la introducción de quiralidad en PMOs.....	127
4.1.3.2	Modificación quiral sobre una estructura aquiral	128
4.1.3.3	Encapsulación de complejos metálicos quirales.	130
4.1.3.4	Transferencia de quiralidad de un dopante quiral.....	131
4.2	Objetivos.....	133
4.3	Resultados y discusión.....	135
4.3.1.	Síntesis de precursores orgánicos-inorgánicos bisililados que contienen fragmentos de pirrolidina (PyrSil).....	135
4.3.2.	Síntesis del monosilano que contiene grupos pirrolidina (MonoPyr).....	135
4.3.3.	Síntesis de materiales híbridos quirales	136
4.3.4.	Caracterización de materiales híbridos	138
4.3.4.1	Difracción de Rayos-X	138
4.3.4.2	Microscopía electrónica	141
4.3.4.3	Análisis elemental y químico.....	142
4.3.4.4	Análisis Termogravimétrico	143

4.3.4.5	Resonancia Magnética Nuclear.....	147
4.3.4.6	Espectroscopía Infrarroja	150
4.3.4.7	Propiedades texturales	153
4.3.5.	Evaluación catalítica	157
4.4	Conclusiones.....	166
4.5	Parte experimental	168
4.5.1.	Síntesis del precursor bis-sililado (PyrSil).....	168
4.5.2.	Preparación de materiales híbridos ordenados M41S-Pyr.	168
4.5.3.	Preparación de materiales híbridos ordenados SBA-15-Pyr.....	168
4.5.4.	Preparación de materiales híbridos no ordenados NOH-Pyr.	169
4.5.5.	Síntesis del precursor monosililado (MonoPyr).....	169
4.5.6.	Preparación de materiales silíceos M41S.....	172
4.5.7.	Preparación de materiales silíceos SBA-15	172
4.5.8.	Preparación de materiales silíceos no ordenados NOH.	173
4.5.9.	Anclaje del precursor monosililado (MonoPyr) en diferentes materiales silíceos.....	173
4.5.10.	Condiciones generales de la reacción de Michael enantioselectiva.....	174
4.6	Referencias bibliográficas	175

5. Catálisis básica en procesos de química fina.....	181
5.1 Introducción.....	183
5.1.1. Reacción de Knoevenagel.....	183
5.1.2. Reacción de Claisen-Schmidt	186
5.1.3. Síntesis de Pirazoles.....	189
5.1.4. Reacción de Henry	192
5.2 Objetivos.....	195
5.3 Resultados y discusión.....	196
5.3.1. Reacción de Knoevenagel.....	196
5.3.2. Reacción de Claisen Schmidt.....	203
5.3.3. Síntesis de pirazoles	209
5.3.4. Reacción de Henry	212
5.4 Conclusiones.....	216
5.5 Parte experimental	218
5.5.1. Información general	218
5.5.2. Condiciones experimentales de la reacción de Knoevenagel	218
5.5.2.1 Reacción con cianoacetato de etilo (pKa= 9)	218

5.5.2.2	Reacción con dietil malonato (pKa= 13)	218
5.5.3.	Condiciones experimentales de la reacción de Claisen Schmidt	219
5.5.4.	Condiciones experimentales de la síntesis de pirazoles 1,3,5- trisustituídos.....	220
5.5.5.	Condiciones experimentales de la reacción de Henry	220
5.6	Referencias bibliográficas	222

6. Estructuras metal-orgánicas (MOFs) con quiralidad asociada.....229

6.1	Introducción.....	231
6.1.1.	Materiales Metal-Orgánicos (MOFs).....	231
6.1.2.	Preparación de MOF quirales	233
6.2	Objetivos.....	249
6.3	Discusión y resultados.....	250
6.3.1.	Estado del arte del organocatalizador de MacMillan.....	250
6.3.2.	Síntesis del organocatalizador de MacMillan modificado	252
6.3.3.	Síntesis del espaciador orgánico funcionalizado	253
6.3.4.	Síntesis y funcionalización de los MOFs UiO-66 y MIL-53.	253

6.3.4.1	Síntesis de materiales metal-orgánicos UiO-66-N ₃ y UiO-66-MacMillan	254
6.3.4.2	Síntesis de materiales metal-organicos Al-MIL-53-N ₃ y Al-MIL-53-MacMillan.....	257
6.3.5.	Catálisis enantioselectiva	261
6.4	Conclusiones.....	266
6.5	Parte experimental	267
6.5.1.	Información general	267
6.5.2.	Síntesis del organocatalizador quiral de MacMillan modificado de primera generación.....	267
6.5.3.	Síntesis del espaciador orgánico funcionalizado	269
6.5.4.	Síntesis del material UiO-66-N ₃	270
6.5.5.	Síntesis del material UiO-66-MacM.....	271
6.5.6.	Síntesis del material Al-MIL-53-N ₃	271
6.5.7.	Síntesis del material Al-MIL-53-MacMillan	272
6.5.8.	Test catalítico: Procedimiento general en la α -aminación enantioselectiva de aldehídos y azadicarboxilatos.....	272
6.6	Referencias bibliográficas	274
7.	Conclusiones Generales.....	283

Anexo I: Técnicas de caracterización.....289

Anexo II: Índice de figuras, tablas y esquemas.....305

Anexo Capítulo 3.....329

A. 3.1. Cromatogramas de HPLC, racémicos y quirales para los diferentes productos de Michael obtenidos. 331

A. 3.2. Espectros de RMN de los intermedios en la síntesis del PyrSil..... 346

Anexo Capítulo 4.....353

A. 4.1. Análisis Termogravimétricos de los materiales. 355

A. 4.2. Espectros de resonancia magnética nuclear de sólidos 360

A. 4.3. Espectroscopía infrarroja. 363

A. 4.4. Pruebas de estabilidad de los catalizadores..... 370

A. 4.5. Resonancia magnética nuclear (RMN) de líquidos..... 373

A. 4.5.1. Caracterización del monosilano, MonoPyr. 373

A. 4.5.2. Espectro producto de la reacción de Michael, (2R,3S)-2-etil-4-nitro-3-fenilbutanal.378

A. 4.6. Espectros de HPLC. 379

Anexo Capítulo 5.....383

A.5.1. Prueba de estabilidad del catalizador NOH-Pyr-5% en la condensación de Knoevenagel..... 385

A.5.2. Resonancia magnética nuclear de líquidos 386

A. 5.2.1. Productos de la reacción de Knoevenagel..... 386

A. 5.2.2. Caracterización del Pirazol..... 388

Anexo Capítulo 6.....393

A.6.1. Resonancia magnética nuclear de líquidos..... 395

A. 6.1.1. Caracterización del catalizador de MacMillan modificado..... 395

A. 6.1.2. Caracterización del espaciador orgánico funcionalizado..... 399

A.6.2. Medidas de la enantioselectividad con el cromatógrafo provisto de columna quiral 401

Anexo III: Abreviaturas y acrónimos405

Resumen-Resum-Abstract.....415

Contribución científica.....420



CAPÍTULO 1

Introducción



1.1. Introducción a la química asimétrica

La investigación en química orgánica está diversificada en distintas áreas, entre las cuales, una de las más conocidas y con una mayor fuente de financiación es la síntesis de fármacos. En el estudio de nuevas metodologías sintéticas, la obtención de compuestos farmacológicamente activos no se considera *a priori*. Sin embargo, es evidente que el desarrollo de nuevos métodos sintéticos para la obtención de estructuras orgánicas presentes en compuestos biológicamente activos puede influir, *a posteriori*, en la síntesis de nuevos fármacos o mejorar en aspectos tanto logísticos como económicos, la obtención de fármacos ya existentes. En este contexto, la obtención de compuestos enantioméricamente puros a través de los métodos que nos brinda la síntesis asimétrica es esencial en la obtención de fármacos.^[1] Ello se debe en gran medida a que, desde 1989, el organismo de la FDA (*Food and Drug Administration*, agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de medicamentos, alimentos y productos biológicos, entre otros) modificó la regulación para la comercialización de fármacos,^[2] indicando la necesidad de emplear métodos de alta sensibilidad estereoquímica para asegurar la seguridad y eficacia del compuesto farmacológico.^[3] Este cambio del reglamento establecido por la FDA se desencadenó a raíz de la evidencia de que cuando se encuentran las moléculas en el entorno quiral del cuerpo humano pueden existir diferencias en la actividad biológica observada en ambos enantiómeros.^[4] Esto se manifestó de manera evidente con el fármaco talidomida, comercializado en 1957 en forma racémica como sedante y calmante de náuseas en mujeres embarazadas. En el año 1960, empezó a mostrar algunos efectos adversos y fue finalmente retirado del mercado en 1961, al demostrarse que el enantiómero levógiro causaba malformaciones fetales importantes^[5] (Figura 1.1.a).

Otro ejemplo que refrenda la importancia de esta regulación es el caso del benoxaprofeno,^[6] antiinflamatorio no esteroideo (AINE) indicado para el tratamiento de artritis reumatoide, cuya mezcla racémica se retiró del mercado debido a que el distómero, *R*-(-)-benoxaprofeno, inhibía algunas vías de metabolización del fármaco y sufría una inversión de configuración *in vivo*,^[7] favoreciendo una acumulación del enantiómero más activo, *S*-(+)-benoxaprofeno (Figura 1.1.b), dando lugar a una situación de sobredosis que provocaba problemas en el hígado y los riñones en ancianos.^[8] Destacar que en una molécula enantiomérica se denomina *eutómero* a aquella en la que se encuentran los efectos deseados, siendo el *distómero* aquel enantiómero menos activo o que presenta efectos tóxicos.

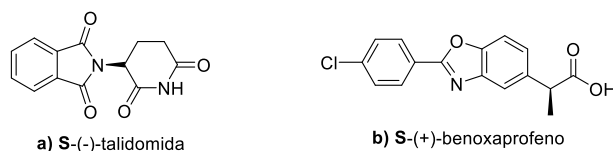


Figura 1.1. Fármacos comercializados en forma racémica en las que un enantiómero es teratógeno para el ser humano. a) S-(-)-talidomida^[5], b) S-(+)-benoxaprofeno.^[6]

1.2. Quiralidad

Una molécula (u objeto) que no es superponible con su imagen especular es quiral o estereogénica, es decir, esa molécula tiene la capacidad de existir como dos especies que se comportan entre sí como objeto e imagen. Esta propiedad está asociada con la ausencia de ciertos elementos de simetría (plano, centro o eje de simetría). Así pues, debe entenderse que una molécula quiral no necesariamente es ópticamente activa pero tiene la potencialidad de serlo tras resolución de sus enantiómeros. Por ello, cuando manejamos un enantiómero puro se suele decir que disponemos de un compuesto quiral enantioméricamente puro o de un compuesto homoquiral. En contraposición, una molécula aquiral es superponible con su imagen especular, es decir, objeto e imagen son el mismo compuesto.

1.3. Elementos de quiralidad

El elemento quiral mas común en química orgánica es el **centro quiral o estereogénico** (Figura 1.2.),^[9] comúnmente asociado al átomo de carbono, siendo igualmente posible en muchos otros elementos tetraédricos incluidos metales, cuya configuración o disposición espacial de sustituyentes a su alrededor es la responsable de esa quiralidad. Es necesario indicar que la configuración R,S se expresa de acuerdo con la convención CIP de Cahn, Ingold y Prelog.^[10]

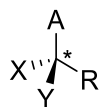


Figura 1.2. Centro quiral o estereogénico.

La quiralidad molecular puede también ser debida a la presencia de un **eje quiral** (Figura 1.3.).^[11] Dicho eje se trata de un enlace sencillo o doble en una molécula, alrededor de la cual, una rotación de 180°C convierte un enantiómero en otro. La barrera de interconversión entre enantiómeros depende del coste energético de esa rotación. Dicho coste es del orden de 15-20 Kcal/mol para que los enantiómeros se interconviertan lentamente a temperatura ambiente y, así, puedan ser especies aislables a las que denominamos atropoisómeros.^[12] Cuando la barrera es menor, las especies enantioméricas que

denominamos tropoisómeros serán fácilmente interconvertibles.^[13] La configuración, en caso de existir un eje quiral, se expresa de acuerdo a una convención similar a la anteriormente aplicada (CIP) para centros estereogénicos, pero se añade una regla adicional, según la cual los grupos cercanos al observador tienen prioridad sobre los lejanos. Generalmente, se observa la molécula escrita en el plano del papel, desde la izquierda a la derecha, o desde abajo a arriba.^[14]

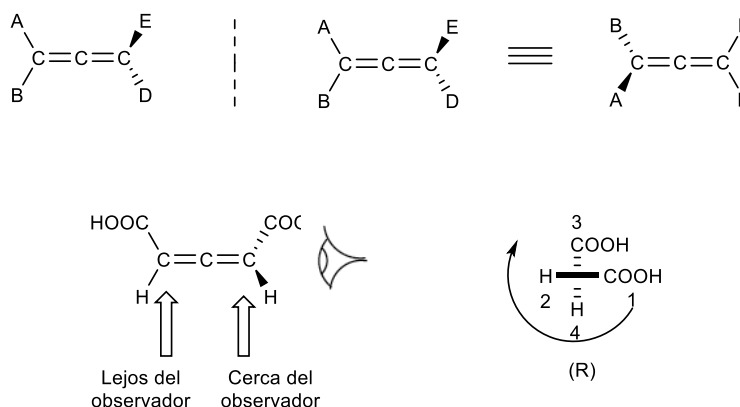


Figura 1.3. Ejemplos de ejes de quiralidad.

Otro elemento de quiralidad que podemos encontrar es el **plano quiral**.^[15] Se dice que este elemento existe en aquellas moléculas en las que hay un plano que contiene el mayor número posible de átomos de la molécula y un ligando o más de uno (R) que no esté contenido en dicho plano, pudiendo existir dos especies enantioméricas entre sí. Un ejemplo serían los compuestos “ansa bridge” (Figura 1.4.), llamados más familiarmente como “cesto con asa”, en donde el asa no puede desplazarse de una cara a la otra, siendo el plano quiral en este caso el plano bencénico. Si el benceno estuviera sustituido simétricamente o no estuviera sustituido, el plano dejaría de existir.^[16] Por lo que respecta a la configuración de un plano quiral se utilizarán los descriptores pR y pS, donde el plano se observa desde el átomo más próximo a él (si hay varios será el de mayor prioridad). Si los tres átomos adyacentes (a, b, c) describen un giro en el sentido de las agujas del reloj, la configuración será pR, siendo pS si el giro es opuesto al sentido de las agujas del reloj.^[17]

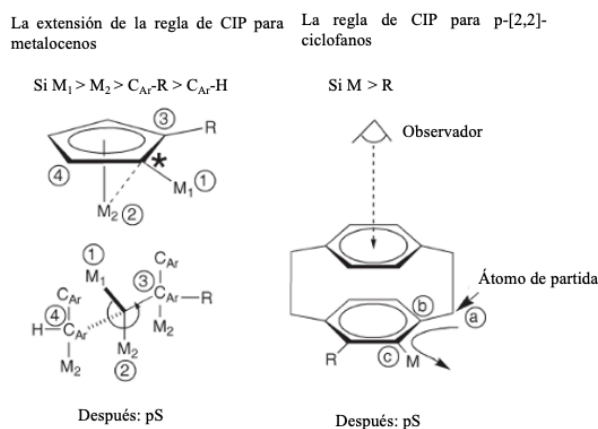


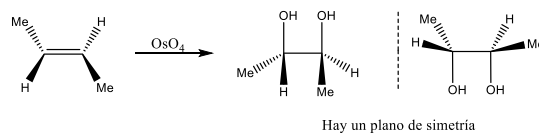
Figura 1.4. Ejemplos de plano quiral^[18]

Una vez definidos los elementos de quiralidad más esenciales, es de especial importancia para poder abordar los procesos de catálisis asimétrica adecuadamente hacer referencia a la creación de nuevos elementos de quiralidad (centros, ejes, planos) en una molécula, por medio de reacciones de adición, sustitución o eliminación. Por ello hay que introducir una serie de conceptos relativos a la topicidad como es la **proquiralidad**^[19] que puede ser facial (caras enantiotópicas y diasterotópicas) y de átomos y grupos (grupos enantiotópicos y diasterotópicos).^[20]

1.3.1. Proquiralidad facial: Caras enantiotópicas y diasterotópicas

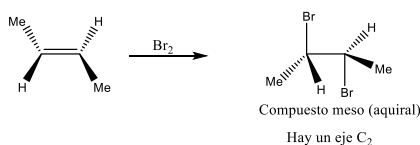
Se puede reconocer la proquiralidad facial mediante el uso de criterios de adición o simetría. Un dato para tener en cuenta en la proquiralidad facial es que su existencia no solo depende del sustrato, sino que también depende del reactivo. Un doble enlace proquiral es aquel en el que una adición produce uno o dos nuevos centros quirales y el resultado es quiral. Hay que prestar cierta atención con este aspecto, ya que si obtenemos un producto aquiral, como por ejemplo un compuesto *meso*, obviamente no se podrá hablar de proquiralidad. Es evidente que un doble enlace proquiral puede pertenecer a una molécula aquiral (en cuyo caso las caras son enantiotópicas) o quiral (en cuyo caso las caras son diasterotópicas). Así pues, se llaman caras homotópicas a aquellas cuyo producto de adición sea aquiral (complejo *meso*) debido a la existencia de un eje de simetría C_2 . Mientras que si hay dos caras heterotópicas serán enantiotópicas y diasterotópicas. En concreto, serán enantiotópicas cuando el producto de adición sea quiral y se obtenga un plano de simetría, mientras que serán caras diasterotópicas cuando el producto de la adición también sea quiral, pero en este caso no se observe ningún plano de simetría (Figura 1.5.).

a) Caras enantiotópicas



Hay un plano de simetría

b) Caras homotópicas



Hay un eje C₂

c) Caras diasterotópicas

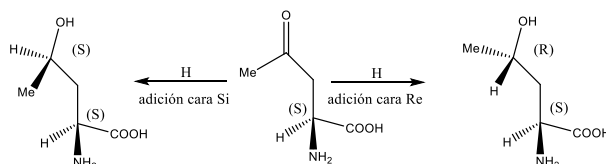


Figura 1.5. Ejemplos de proquiralidad facial

Normalmente, estas enantiocaras se identifican con los prefijos (Re) o (Si), de acuerdo con la nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog (criterio CIP).^[10] La metodología de asignación se basa en asignar órdenes de prioridad a los sustituyentes en cada cara. Si el orden de prioridad es 1-2-3 en el sentido de las agujas del reloj, se asignará el prefijo Re, mientras si es en sentido anti-horario, se asignará el prefijo Si.

1.3.2. Proquiralidad de grupos o átomos: Grupos enantiotópicos y diastereotópicos

La proquiralidad de átomos o grupos se reconocen mediante criterios de sustitución o de simetría. En general, se denominan grupos enantiotópicos cuando se tienen dos grupos iguales sobre un carbono que posee además dos grupos R diferentes (Figura 1.6.a), mientras que se llaman grupos diastereotópicos a cualquier par de sustituyentes iguales sobre un C_{sp}³ u otro átomo que contenga dos grupos orgánicos distintos entre sí, uno de los cuales, al menos, posee un centro (eje o plano) estereogénico (Figura 1.6.b). Al igual que en cualquier centro quiral, la configuración se determinará utilizando el criterio de CIP, lo único que en este caso se identificarán a los grupos proquirales como proR si al sustituir el grupo o átomo por otro la prioridad de asignación es en sentido de las agujas del reloj, siendo proS si es en sentido contrario al de las agujas del reloj.^[21]

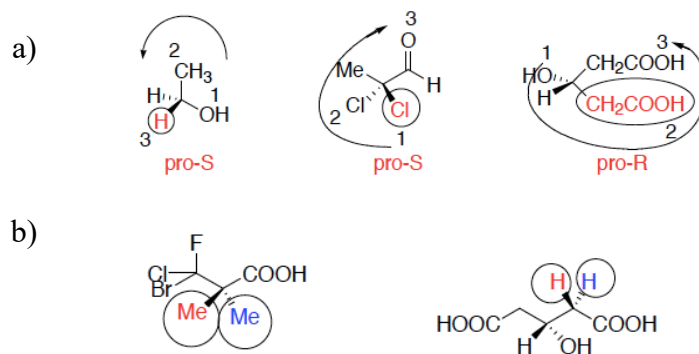


Figura 1.6. Ejemplos de proquiralidad de grupos o átomos. a) Grupos enantiotópicos y b) grupos diastereotópicos.

1.4. Síntesis asimétrica

Como se comentó anteriormente, debido a los problemas ocasionados en el suministro de fármacos en forma racémica es necesario disponer de compuestos enantioméricamente puros. Para ello se pueden emplear distintos métodos y fuentes, siendo la primera de ellas el recurso de las fuentes quirales naturales también conocido por el término “*chiral pool*”. Además de dicha fuente de recursos, se pueden recurrir a tres grandes métodos de activación óptica como son^[22]:

- 1) Resoluciones de mezclas racémicas.
- 2) Desracemizaciones.
- 3) Síntesis asimétrica o también conocida como síntesis estereoquímica.

En las resoluciones, ya sea a través de métodos físicos o de reacciones químicas, se consigue separar una mezcla racémica en sus componentes enantioméricos. Mientras en las desracemizaciones se convierte una mezcla racémica exclusivamente en uno de sus enantiómeros. Por otra parte, podemos obtener compuestos enantioméricamente puros mediante síntesis químicas estereoselectivas, es decir síntesis asimétrica, donde se incluye tanto la síntesis como la catálisis, siendo necesaria la intervención de una sustancia quiral o fuerza física quiral que actúe durante el proceso químico de quiralidad, por lo que podríamos definir a la síntesis asimétrica como un método *ab initio*, ya que a través de ella, se genera quiralidad, mientras que en las resoluciones únicamente se separan los enantiómeros ya existentes.

A diferencia de la resolución cinética que se basa en la separación de dos enantiómeros en función de la reactividad de estos ante un reactivo quiral, permitiendo así separar los dos enantiómeros de un determinado sustrato, la síntesis asimétrica permite

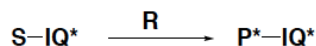
convertir una sustancia proquiral, ya sea quiral o aquiral, en una nueva sustancia quiral por la reacción con un determinado reactivo. Por ello, a diferencia de las resoluciones cinéticas, el rendimiento químico no está limitado al 50%, pudiéndose alcanzar el 100% de rendimiento. Puesto que en una síntesis asimétrica se discrimina entre estados de transición diastereoméricos, es evidente que para la conversión de una sustancia quiral proquiral se podrá utilizar tanto un reactivo quiral como aquiral.

Dentro de la síntesis asimétrica o estereoquímica existen distintos métodos que permiten la inducción de quiralidad en el sustrato de partida proquiral, para así obtener un producto enantioméricamente enriquecido. En este sentido, pueden diferenciarse cuatro categorías (Esquema 1.1.):

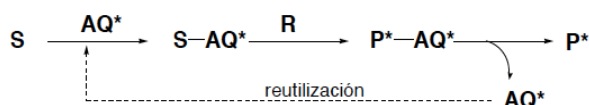
- a) El propio sustrato que va a ser transformado proporciona el *inductor quiral* IQ* que controlará la estereoquímica de la reacción. En este primer método de síntesis asimétrica se introduce el *inductor quiral* (IQ*) en la misma molécula que va a ser transformada, generándose el producto quiral que permanecerá unido permanentemente al grupo responsable de la inducción asimétrica, lo que consideraremos como una síntesis diastereoselectiva.
- b) Un *auxiliar quiral*, AQ*, se une covalentemente al sustrato de partida durante la reacción en la que se forma el estereocentro y, posteriormente, se elimina y, en condiciones ideales, se reutiliza.
- c) La tercera posibilidad se refiere a los métodos de control estereoquímico por utilización de un *reactivo quiral* (R*), el cual es el responsable de una inducción de quiralidad intermolecular.
- d) Un *catalizador quiral*, Cat*, en cantidades subestequiométricas puede ser capaz de inducir la quiralidad en el centro de reacción. Esta metodología se denomina *catálisis asimétrica o enantioselectiva* y será la que trataremos principalmente en el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

Todos estos métodos, a excepción del último, necesitan una mínima cantidad estequiométrica de inductor quiral, auxiliar quiral o reactivo quiral. Los métodos más recientes, como son el empleo de un catalizador quiral en cantidades subestequiométricas, permite la obtención selectiva de compuestos enantioméricamente puros. Ello es así ya que, en estas reacciones, el catalizador se regenera a medida que finaliza la transformación química de una molécula para volver a iniciar el ciclo.

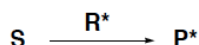
- a) **Métodos de 1ª Generación:** Control estereoquímico inducido por el sustrato S-IQ*



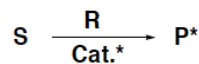
- b) **Métodos de 2ª Generación:** Control estereoquímico inducido por un grupo auxiliar quiral AQ*



- c) **Métodos de 3ª Generación:** Control estereoquímico inducido por un reactivo quiral R*



- d) **Métodos de 4ª Generación:** Control estereoquímico inducido por un catalizador quiral Cat*

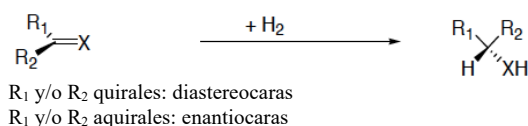


Esquema 1.1. Metodologías de síntesis asimétrica para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

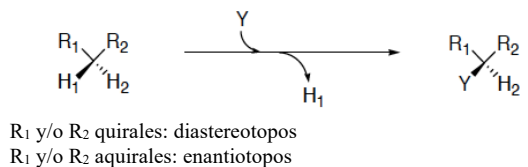
Esta última metodología ha supuesto un avance significativo en la síntesis asimétrica, ya que una sola molécula de catalizador quiral puede generar muchas más moléculas ópticamente activas, lo que supone un “ahorro de quiralidad” evidente. La importancia de la catálisis asimétrica fue reconocida en 2001 con la concesión del premio Nobel de Química a W. S. Knowles, R. Noyori y K. B. Sharpless^[23] por el diseño de sistemas catalíticos asimétricos basados en la utilización de metales de transición (*catálisis organometálica*).^[24] Por otra parte, las enzimas también han sido empleadas para catalizar determinadas reacciones de manera altamente específica y eficiente (*catálisis enzimática*). Finalmente, durante la última década ha emergido con fuerza un tercer campo dentro de la catálisis asimétrica basado en la utilización de pequeñas moléculas orgánicas quirales como catalizadores, lo que se conoce como **organocatálisis asimétrica**.^[25] Esta novedosa metodología ofrece algunas ventajas destacables respecto a la catálisis enantioselectiva tradicional mediada por enzimas o metales como por ejemplo sería el caso de la compatibilidad de los organocatalizadores con grupos funcionales no protegidos, la posibilidad de obtener muchos de estos catalizadores en sus dos formas enantioméricas

de manera sencilla, o su menor toxicidad y mayor estabilidad en comparación con catalizadores metálicos, lo que permite aumentar el grado de reproducibilidad de las reacciones al poderse llevar a cabo en disolventes no anhidros y en atmósfera no inerte. Actualmente, existe una gran variedad de organocatalizadores capaces de inducir quiralidad en diversos sustratos, activando, bien el nucleófilo, o bien el electrófilo de una reacción (o ambos) mediante la formación de enlaces covalentes (por ejemplo, sales de iminio) o interacciones débiles (por ejemplo, enlaces por puentes de hidrógeno). Además, se debe de tener en cuenta que en cualquier síntesis estereoselectiva, se pueden implicar hasta tres grandes tipos de reacciones (Esquema 1.2.):

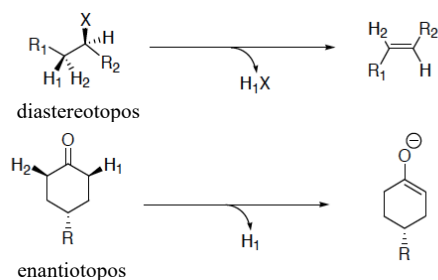
- a) **Reacción de adición:** Diferenciación de caras (enantio o diastereo) a las caras de un doble enlace C=C, C=X (X= O, NR,S, etc).



- b) **Reacción de sustitución:** Diferenciación de topos (enantio o diastereotópicos)



- c) **Reacciones de eliminación:** Diferenciación de topos (enantio o diastereotópicos) en los que se suele perder algún elemento de quiralidad.



Esquema 1.2. Tipos de reacciones empleadas en catálisis asimétrica.

1.5. Catalizadores heterogéneos asimétricos

El campo de la catálisis asimétrica en fase homogénea ha sido predominante durante mucho tiempo, debido a la gran variedad de catalizadores homogéneos sintetizados tanto con metales (catalizadores organometálicos) como con moléculas orgánicas capaces de inducir quiralidad (organocatalizadores), por las excelentes selectividades y actividades obtenidas en los productos obtenidos. Sin embargo, debido a la constante demanda de productos enantioméricamente puros por las industrias farmacéuticas, se ha iniciado un intenso estudio en el área de la química en fase sólida, más concretamente en la búsqueda de catalizadores heterogéneos estereoselectivos.^[26] Esto se debe a que, desde un punto de vista de mayor eficacia en los procesos, la catálisis heterogénea enantioselectiva es preferible a la homogénea debido a su fácil manejo, separación, reciclado del catalizador y minimizado de las trazas metálicas en el producto. También desde un punto de vista sintético, hay reacciones interesantes catalizadas por catalizadores quirales heterogéneos, como pueden ser reacciones electroquímicas enantioselectivas,^[27] reacciones en un ambiente quiral cristalino,^[28] reacciones de adición nucleofílica,^[29] etc. Además, desde un punto de vista conceptual o teórico, se puede decir que la catálisis enantioselectiva con sólidos quirales es un área todavía en expansión, ya que, comparado a la catálisis en disolución empleando catalizadores homogéneos, en la catálisis heterogénea hay un factor estructural involucrado susceptible de ser estudiado con mayor profundidad. Para su análisis, la catálisis heterogénea enantioselectiva se agrupa en cinco grandes categorías:

- a) Inmovilización de catalizadores homogéneos. Destacan los polímeros y las estructuras mesoporosas inorgánicas puramente silíceas utilizadas como soportes.
- b) Catalizadores metal-orgánicos quirales compuestos por nodos metálicos y espaciadores orgánicos con funcionalidades quirales.
- c) Modificadores quirales tales como pequeñas moléculas orgánicas quirales que permiten inducir quiralidad en sistemas heterogéneos aquirales mediante una modificación.
- d) Macromoléculas quirales, es decir, estructuras macropoliméricas que poseen estructuras bien definidas como es el caso de los dendrímeros y otras estructuras peptídicas como los dipéptidos cíclicos.

- e) Estructuras covalentes quirales, como serían materiales heterogéneos puramente orgánicos que presentan estructuras bien definidas con la posibilidad de incorporar funcionalidades quirales de múltiples formas.

1.5.1. Inmovilización de catalizadores homogéneos

Como ya se introdujo anteriormente, los catalizadores homogéneos quirales han sido ampliamente utilizados por la industria y la academia para obtener compuestos enantioméricamente puros. Es por ello que la primera cuestión a abordar cuando se pretende sintetizar un catalizador heterogéneo enantioselectivo, sea la inmovilización de catalizadores homogéneos en soportes sólidos para de esa forma aprovechar las ventajas propias del catalizador homogéneo quiral como aquellas que induce la incorporación de este catalizador quiral en un soporte sólido. De esta forma, convertimos los catalizadores quirales homogéneos, activos en distintas reacciones asimétricas, en catalizadores fácilmente separables y recuperables tras la reacción, con la presencia mínima de trazas metálicas en el producto final. Es por ello por lo que, a diferencia de los otros grandes grupos de catalizadores heterogéneos quirales, la inmovilización de catalizadores homogéneos sobre soportes sólidos representa un campo bien establecido que está próximo a ser aplicado incluso en la industria. Por lo que respecta a la inmovilización, ésta se produce por la incorporación del ligando quiral al soporte mediante enlaces covalentes o no covalentes. El organocatalizador puede ser incluso incorporado directamente sobre el propio soporte, permitiendo así la eficiencia sintética y la generación de una nueva biblioteca de ligandos.^[30] En la inmovilización de los catalizadores homogéneos para convertirlos en catalizadores heterogéneos quirales activos en la catálisis asimétrica dos factores son determinantes:

- (i) La elección correcta del catalizador homogéneo quiral que queremos inmovilizar, el cual deberá ser post-modificado respecto a su composición original, generando puntos de anclaje en el mismo para ser incorporado en un soporte, sin perder las propiedades quirales inherentes que lo caracterizan y que lo hacen idóneo para llevar a cabo la reacción catalítica enantioselectiva.
- (ii) La elección de un soporte adecuado para la inmovilización es el factor más determinante en la síntesis de un catalizador heterogéneo quiral. La naturaleza del soporte es de gran importancia, ya que pueden producirse numerosos problemas durante la inmovilización del catalizador y que minimizan su actividad. Dichos inconvenientes serán:

⇒ Interacciones no deseadas entre el soporte y el organocatalizador.

- ⇒ La geometría óptima del catalizador se vea perturbada, afectando la enantioinducción quiral en el sólido obtenido.
- ⇒ Inestabilidad en el enlace soporte-organocatalizador, dando lugar así a la migración del ligando durante la reacción, siendo este fenómeno conocido como *leaching* (lixiviado).
- ⇒ Aislamiento de centros activos necesarios para llevar a cabo la reacción catalítica.^[31]

Las causas de estos problemas en la inmovilización de los organocatalizadores quirales pueden ser debidos al empleo de soportes con tamaños de poro pequeño en los que se encuentra confinado el ligando sin la posibilidad de difusión de los reactivos en la reacción catalítica, traducándose esto en una disminución de la actividad catalítica. Otro factor es la cantidad de organocatalizador introducido que afecta enormemente a la actividad catalítica en catalizadores heterogéneos. En concreto, un exceso de organocatalizador quiral soportado se traduce en una disminución considerable de la actividad catalítica.^[32]

Una vez descritos los principales problemas que se encuentran en la preparación de catalizadores heterogéneos al soportar organocatalizadores homogéneos quirales, se enumerarán y explicarán con diferentes ejemplos distintos tipos de inmovilizaciones empleando una amplia variedad de soportes sólidos. Existen dos grandes grupos de catalizadores heterogéneos obtenidos a través de la inmovilización de organocatalizadores quirales en función de si el enlace empleado para su incorporación es de naturaleza covalente o no covalente.

1.5.1.1 Catalizadores inmovilizados covalentemente

El método más utilizado para la inmovilización de catalizadores homogéneos se produce por la formación de un enlace covalente irreversible entre el ligando quiral homogéneo y el soporte seleccionado para su heterogenización. Hay numerosos ejemplos de incorporación covalente en la bibliografía, siendo los más comunes aquellos en los que se emplean resinas poliméricas como soporte, donde se ha podido comprobar extensamente que la elección en la naturaleza de una resina u otra puede influir enormemente en la actividad catalítica del catalizador sólido, en términos de rendimiento, selectividad y enantioselectividad.^[33] Muchos ligandos han sido incorporados a distintos tipos de resinas desde su primera incorporación realizada por Merrifield y col. utilizando una resina de poliestireno parcialmente clorometilada. En este caso, se llevó a cabo la inmovilización de aminoácidos a través de la formación de un enlace covalente tipo éster entre la resina de poliestireno funcionalizada y los aminoácidos, sin la pérdida de la quiralidad.^[34] Se han utilizado muchos soportes poliméricos derivados del poliestireno como JandaJEL (1,4-bis (4-vinilfenoxi)butano),^[35] TentaGel (poliestireno-poli(etilenglicol-

OC₂H₄-NHCO-C₂H₅),^[36] PS-PEG (poliestireno-poli(etilenglicol))^[37] y funcionalizaciones del polietilenglicol como el MeOPEG-azida^[38] para la incorporación del organocatalizador homogéneo mediante un proceso de click chemistry (Figura 1.7.).^[39]

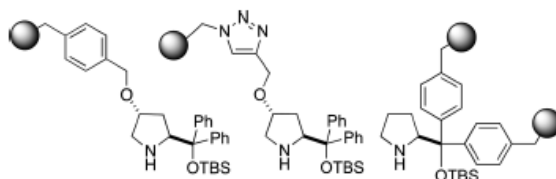
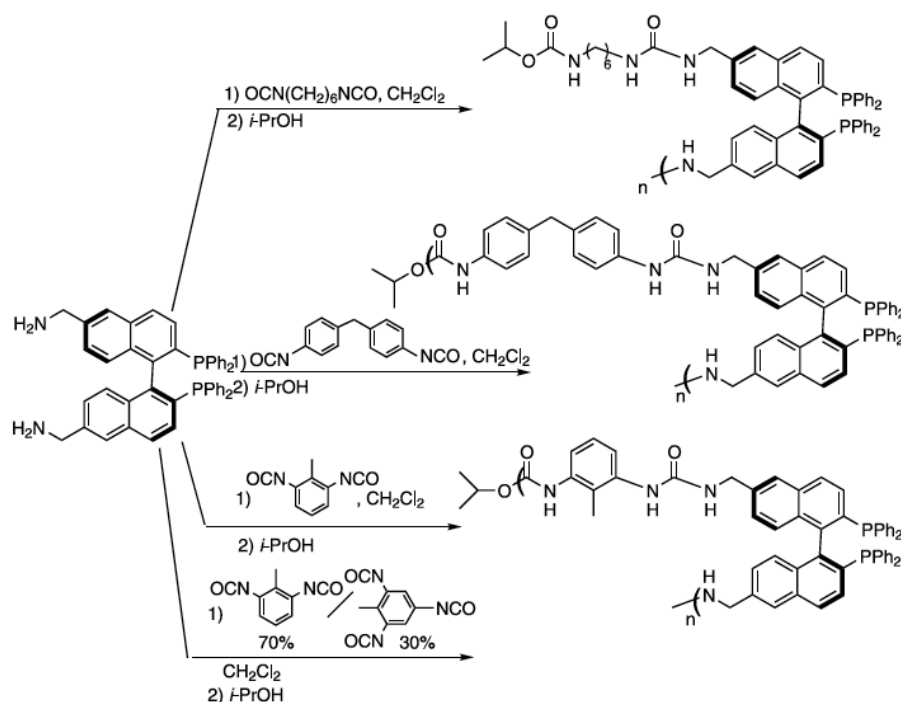


Figura 1.7. Catalizadores de Jørgensen-Hayashi inmovilizados en resinas de poliestireno con el polietilenglicol funcionalizado con un grupo azida (MeOPEG-azida).^[39]

Por otro lado, otra manera de incorporar catalizadores homogéneos sobre distintos soportes covalentemente es mediante el uso de procesos de copolimerización entre monómeros, permitiendo la incorporación de unidades quirales dentro de su esqueleto heterogéneo. En los procesos de copolimerización destaca la incorporación radicalaria entre ligandos que contienen grupos vinilos susceptibles a la radicalización con estirenos y divinilbencenos,^[40] así como también la polimerización de grupos amina o alcohol terminales en el catalizador homogéneo quiral a través de isocianatos para dar la formación de grupos poliurea (Esquema 1.3.).^[41] En este tipo de materiales es crucial la accesibilidad del centro activo hacia los reactivos que intervienen en el proceso de catálisis asimétrica, siendo determinante el tipo de disolvente seleccionado en el proceso de reacción, ya que ciertos disolventes orgánicos pueden ocasionar hinchamiento del copolímero, traduciéndose esto en pérdida de actividad.



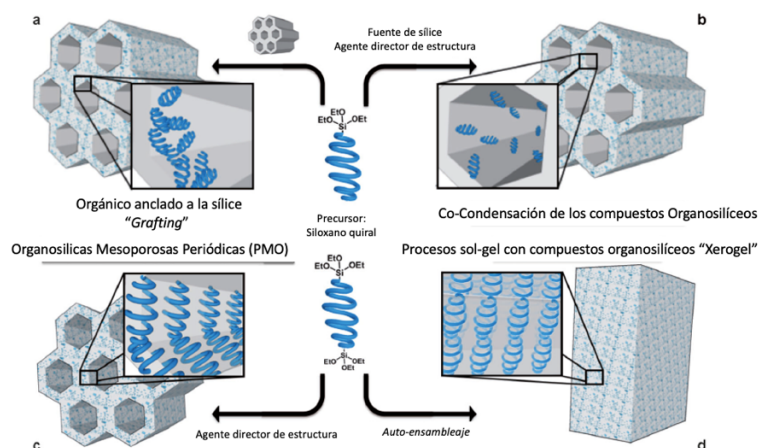
Esquema 1.3. Síntesis del (S)-diamino-BINAP con diferentes isocianatos.

Por otra parte, el otro grupo de catalizadores que se obtienen a través de la incorporación covalente vienen de la inmovilización de los ligandos quirales en soportes inorgánicos. En este grupo de materiales encontramos zeolitas y otros materiales mesoporosos con tamaños de poros comprendidos entre 2 y 50 nm,^[42] los cuales se caracterizan por su alta área superficial y accesibilidad, siendo viable la inmovilización covalente de catalizadores asimétricos en su superficie.^[43] Otra ventaja que ofrece este tipo de soportes, en comparación con las resinas poliméricas, es su estructura rígida que no permite la agregación de las moléculas de organocatalizador. Además, en estos soportes no se observan efectos de hinchamiento como en el caso de las resinas poliméricas, al utilizar disolventes orgánicos, presentando una mejor estabilidad térmica y mecánica durante las reacciones catalíticas, siendo óptimos para aplicaciones como fases estacionarias quirales en procesos reactivos en continuo.^[44] Destacados ejemplos de este tipo de soportes inorgánicos son los materiales mesoporosos tipo MCM-41 (*Mobil Composition of Matter*)^[45] que presentan una estructura ordenada hexagonal, con un diámetro de poro alrededor de 40 Å, siendo menos estable que otros materiales mesoporosos inorgánicos como el denominado MCM-48^[46] que presenta una estructura cúbica. Otro material mesoporoso con estructura hexagonal que se caracteriza por un diámetro de poro grande

(100 Å) es la SBA15 (*Santa Barbara Amorphous*).^[47] Por otro lado, existen zeolitas microporosas como por ejemplo la USY (*Ultrastabilized Zeolite*)^[48] que se caracterizan por presentar un diámetro de poro pequeño (>40 Å).

Como se ha introducido anteriormente, el uso de estructuras mesoporosas basadas en sílice, constituye un grupo de materiales destacados dentro de la inmovilización de organocatalizadores. Se distinguen cuatro procesos de incorporación para organocatalizadores quirales que han sido funcionalizados en forma de siloxano (Esquema 1.4.)^[49]:

- a) Incorporación a la sílice mesoporosa mediante un proceso de anclaje (*Grafting*).
- b) Incorporación por co-condensación de compuestos organosilíceos.
- c) Síntesis de Organosilíceas Periódicas Mesoporosas (PMO) mediante el uso de agentes directores de estructura.
- d) Procesos sol-gel para la formación de “Xerogel” por métodos solvotermales.

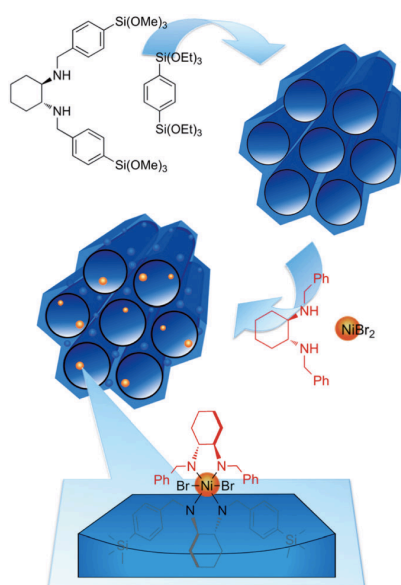


Esquema 1.4. Diferentes tipos de incorporación de organosilanos quirales en estructuras mesoporosas silíceas.^[49]

Este tipo de procesos de incorporación de organocatalizadores quirales inmovilizados sobre estructuras heterogéneas basadas en sílice, serán explicados más extensamente y con más detalle a lo largo de la presente Tesis Doctoral.

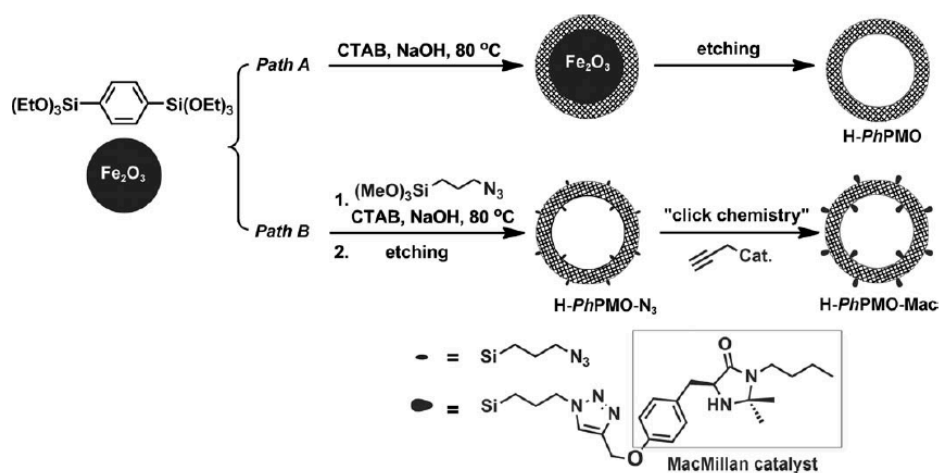
Un ejemplo relacionado con la incorporación de organocatalizadores en este tipo de materiales, viene dado por Li y col.^[50] que modificaron el organocatalizador con grupos trialcoxisilano terminales, para formar silanos con grupos orgánicos quirales a modo de puente, los cuales reaccionaban con los silanoles superficiales presentes en la superficie de los soportes inorgánicos. En muchos casos, se utiliza previamente un “*linker*”

orgánico que reacciona con los silanoles superficiales, siendo el punto de anclaje sobre el que finalmente reacciona el organocatalizador quiral para depositarse de manera estable. La unión entre el *linker* y el organocatalizador quiral se puede realizar mediante un proceso previo en el que el *linker* reacciona con el organocatalizador, obteniendo una rápida inmovilización posterior sobre los diferentes soportes (Esquema 1.5.).



Esquema 1.5. Inmovilización con la formación previa del complejo *linker*-organocatalizador con la incorporación posterior del centro activo en el complejo soportado. ^[50]

Además, el organocatalizador quiral podría ser incorporado en los poros al reaccionar con los grupos silanoles de la superficie del soporte que puedan contener agentes sililantes previamente incorporados, como por ejemplo 3-azidopropiltrimetoxisilano, al cual se puede unir el organocatalizador quiral mediante una reacción tipo *click* (Esquema 1.6.). En este caso, también se utilizan otros soportes como por ejemplo nanopartículas de hematita α -Fe₂O₃ con propiedades paramagnéticas que facilitan la recuperación del catalizador tras la reacción utilizando un imán como campo magnético externo.



Esquema 1.6. Incorporación post-síntesis del organocatalizador al soporte.^[51]

Por otro lado, según el tipo de inmovilización llevada a cabo, se observan bastantes diferencias de selectividad en la reacción catalítica ya que dependiendo del confinamiento del centro activo en el poro interno puede que el acceso de los sustratos de la reacción catalítica a los centros activos esté restringido. Por ello, se considera que el tamaño de poro pueda tener un efecto positivo o negativo en la selectividad.^[52] En este tipo de materiales también se ha detectado cierta influencia en los silanoles presentes en la superficie sobre la reactividad final de los catalizadores. Es por ello, que a veces se realiza la pasivación de los mismos para eliminar su influencia sobre el proceso de reacción. Lemaire y col.^[53] mostraron una correlación lineal entre el grado de pasivación y el aumento de la enantioselectividad en la reacción catalítica, especulando cómo la presencia de grupos OH presentes en la sílice porosa empleada como soporte puede llegar a evitar la generación de catalizadores activos.

1.5.1.2 Catalizadores inmovilizados no covalentemente

Una de las maneras de introducir organocatalizadores homogéneos quirales en soportes sólidos, es mediante el uso de inmovilizaciones que utilizan interacciones no covalentes. Entre los distintos métodos de incorporación destacan aquellas inmovilizaciones realizadas por **adsorción**. En este caso, se produce una fisisorción del organocatalizador quiral o del complejo metal-ligando al soporte por medio de interacciones débiles como son por ejemplo enlaces de Van der Waals o por puente de hidrógeno, traducándose esto en una inmovilización de la molécula quiral activa sin modificarla sintéticamente. Sin embargo, este concepto ha tenido un éxito limitado debido a que el organocatalizador está unido débilmente al soporte, produciéndose la mayoría de las ve-

ces el lixiviado o “*leaching*” del ligando quiral. Por lo tanto, la optimización de las condiciones de reacción, especialmente la elección del disolvente correcto es una tarea difícil. La estabilidad se puede mejorar significativamente si el complejo quiral metal-ligando se inmoviliza por enlaces por puente de hidrógeno^[54] en un soporte polar como la sílice. En este caso, aceptores de hidrógeno, como por ejemplo los grupos sulfonato, deben introducirse en la composición del organocatalizador para formar enlaces por puente de hidrógeno con los grupos polares de los silanoles superficiales. Alternativamente, un complejo catiónico puede estar interaccionando con un contraión localizado en la superficie del soporte, como un triflato. En este caso, no es necesario modificar la estructura del organocatalizador quiral (Figura 1.8.).^[55]

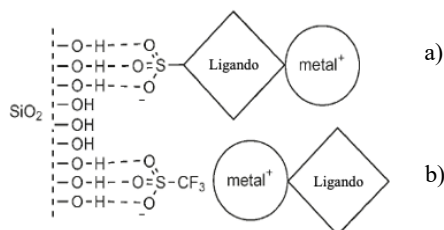


Figura 1.8. Inmovilización de complejos metal-ligando quirales al soporte a través de a) enlaces por puente de hidrógeno y b) contraiones movilizadas en la superficie del soporte.^[55]

Otro ejemplo de incorporación por adsorción se produce cuando se aplica una fase hidrofílica, como por ejemplo agua o alcohol, en el que se disuelve el complejo quiral. A continuación, la inmovilización se realiza sobre un soporte hidrofílico, como puede ser sílice. Este tipo de inmovilización, recibe el nombre de SAPC (catalizador de fase acuosa soportado).^[56] En estos casos, el proceso catalítico tiene lugar en la interfaz de la capa hidrófila inmovilizada y el disolvente orgánico inmisible. El soporte heterogéneo promueve la reacción al aumentar significativamente el área de contacto superficial entre las dos fases (Figura 1.9.). El organocatalizador quiral apropiado debe ser hidrófilo, siendo posible incrementar este carácter del grupo quiral mediante la incorporación de grupos sulfonato en su composición.^[57]

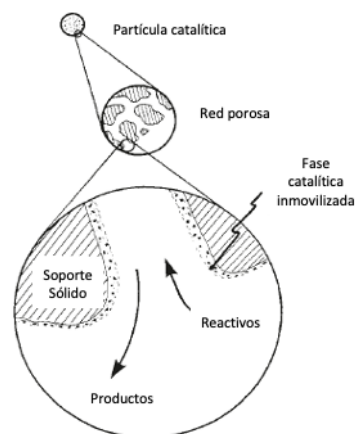


Figura 1.9. Diagrama de un catalizador de fase acuosa soportado.^[56]

Además, otro método de incorporación, mediante el uso de enlaces no covalentes, es aquel en el que se emplean interacciones electrostáticas entre el complejo metal-ligando catiónico quiral con un soporte inorgánico cargado negativamente. Una de las ventajas que presenta este método es la inmovilización directa del complejo activo por sí solo al soporte, mientras que en los otros métodos se suelen requerir ciertas modificaciones del organocatalizador. Algunos ejemplos de procesos catalíticos llevados a cabo con éxito con este tipo de catalizadores sólidos serían la aza ciclopropanación de alquenos^[58], reacciones de Diels-Alder^[59] y reacciones Alder-eno,^[60] todas ellas catalizadas por complejos de cobre quirales incorporados a soportes inorgánicos a través de interacciones electrostáticas.

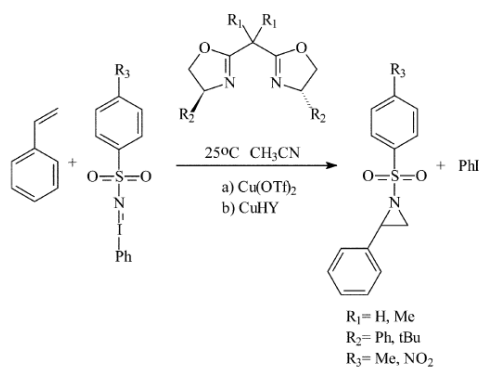


Figura 1.10. Aza ciclopropanación enantioselectiva del estireno catalizada por el catalizador de cobre/bis(oxazilina) soportado electrostáticamente.^[61]

Siguiendo esta línea, Taylor y col., partieron inicialmente de una zeolita a la cual se le realizó un intercambio iónico con Cu^{2+} para llevar a cabo la reacción de aza ciclopropanación enantioselectiva de alquenos, utilizando $\text{PhI}=\text{NTs}$ ([N-(p-tolilsulfonil)imino] fenilodinano) y $\text{PhI}=\text{NNs}$ ([N-(p-nitrofenilsulfonil)imino] fenilodinano) como dadores de nitreno, donde uno de los rasgos claves en la inmovilización del catalizador fue que no requería un exceso de sustrato para obtener una reacción completa. Sin embargo, en la reacción homogénea, este era un requisito necesario para llevar a cabo el proceso. En este caso, se observó que el catalizador era estable y no se producía *leaching* durante la reacción (Figura 1.10).^[61] En dicho proceso, el catalizador heterogéneo proporcionó mayores excesos enantioméricos comparados con el catalizador homogéneo. Un caso destacable se observó con las bis(oxazolinias) menos impedidas, ya que éstas no reaccionaban con el catalizador homogéneo, mientras que sí que lo hacían con el organocatalizador quiral soportado. Este efecto, fue atribuido al confinamiento producido en el interior de los poros de la zeolita. La espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica^[62] mostró que el Cu^{2+} estaba quelado por la bis(oxazolina) en los poros de la zeolita como un compuesto con geometría cuadrado plana. Dicha estructura confinada en las cavidades microporosas restringe un efecto adicional del sustrato, siendo este fenómeno no detectable en la catálisis homogénea. Como resultado se obtuvo una mayor estereoselectividad en el complejo soportado que cuando actuaba en fase homogénea.

Por último, tenemos el método de **encapsulación** del catalizador homogéneo siendo el único que no requiere ninguna interacción química entre el catalizador y el soporte. En este caso, se intenta imitar las condiciones de la catálisis homogénea durante la reacción en el interior de las cavidades porosas del soporte empleado. A diferencia de los otros métodos anteriormente descritos que por necesidad realizan cambios en el organocatalizador, en la encapsulación no se producen. Para que se lleve a cabo este proceso de manera satisfactoria, el organocatalizador debe presentar unas dimensiones moleculares que se ajustan lo suficiente al diámetro interno de las cavidades en las que se aloja, para así prevenir la pérdida del organocatalizador quiral durante el transcurso de la reacción. Por todo ello, no se pueden utilizar técnicas como la impregnación estándar para sintetizar estos tipos de catalizadores. Para la encapsulación de los organocatalizadores quirales, se utilizan dos metodologías principalmente:

- i) Organocatalizador formado en los poros internos del soporte.
- ii) Ensamblando el soporte alrededor del organocatalizador.

Por lo tanto, la ruta utilizada para la encapsulación del catalizador estará determinada por la química del soporte y el complejo catalítico quiral. Si el catalizador se forma dentro de los poros del soporte, entonces el propio soporte deberá ser estable en las condiciones de reacción. Generalmente, los materiales utilizados como soportes en el método de encapsulación tienden a ser inertes, para no dificultar la formación del organocatalizador en las cavidades internas. Cuando se preparan catalizadores encapsulados es importante utilizar procesos químicos sin reacciones secundarias, debiendo tener

cada paso altos rendimientos. Esto debe ser así, ya que si hay reacciones secundarias durante la síntesis del organocatalizador encapsulado, habrá muchas especies diferentes junto al catalizador, produciendo rendimientos y enantioselectividades bajas en el proceso de reacción. Por otro lado, si el soporte se ensambla alrededor del organocatalizador, éste deberá ser estable en las condiciones durante la síntesis del soporte. Por lo que podemos deducir que, si el organocatalizador se puede formar fácilmente en pocos pasos de síntesis, será preferible el ensamblaje dentro de los poros; mientras que, si el organocatalizador es difícil de sintetizar, pero es estable, se prefiere la formación del soporte alrededor del catalizador quiral.

Dentro de la técnica de encapsulación en la que se forma el organocatalizador dentro de los poros, cabe destacar la formación de los complejos metálicos tipo Salen en el interior de las cavidades microporosas de zeolitas como la faujasita. Un ejemplo de ello fue el catalizador desarrollado por Sabater y col.^[63] para la epoxidación asimétrica de diferentes alquenos, utilizando un complejo de Salen quiral de manganeso encapsulado en los poros de la zeolita Y (Figura 1.11.), utilizando NaOCl como oxidante. Las conversiones obtenidas tanto en catálisis homogénea como heterogénea fueron comparables. Sin embargo, se observó una ligera diferencia en cuanto a las enantioselectividades, siendo menores en el catalizador encapsulado. Los autores lo atribuían a la presencia de iones de Mn como subproducto de la síntesis. Es por ello que al preparar catalizadores encapsulados, es importante que no hallan subproductos que puedan influir en las selectividades finales de la reacción.

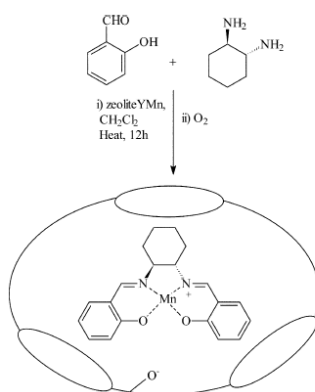


Figura 1.11. Inmovilización por encapsulación de un complejo de Salen quiral de Mn^{3+} en los microporos de una zeolita de tipo Y.^[63]

Por otro lado, la encapsulación por ensamblaje del soporte alrededor del catalizador se obtiene, principalmente, mediante el uso de soportes basados en sílice. Estos se pueden dividir en soportes mesoporosos puramente silíceos^[64] y en soportes que presentan una película superficial de polidimetilsiloxano (PDMS).^[65] El proceso de síntesis implica rutas sol-gel en el que el soporte se polimeriza alrededor del complejo quiral

preformado, lo que conduce a la encapsulación final del organocatalizador. Uno de los inconvenientes más importantes de este método es que los diámetros de los poros formados están mal definidos en comparación con los soportes zeolíticos. Esto provoca que la encapsulación del organocatalizador alrededor del espacio interno del soporte se produzca en diferentes sitios de la matriz porosa de manera poco homogénea. Si el catalizador se inmoviliza en una parte densa del soporte, el espacio entre las paredes del soporte y el organocatalizador puede ser pequeño. Este hecho puede tener un efecto negativo o positivo en la enantioselectividad, pero siempre suele tener un efecto negativo en la velocidad de la reacción, obteniendo tiempos de reacción muy largos^[66] debido a la existencia de importantes limitaciones en la difusión de reactivos. Por otra parte, si el catalizador se inmoviliza en una región menos densa del soporte, será de esperar un comportamiento similar al de una reacción homogénea con, quizás, una ligera disminución de la velocidad de reacción. Cuando esto ocurre, habrá que tener especial cuidado y asegurar que todo aquel organocatalizador que no esté inmovilizado adecuadamente, sea eliminado antes de comenzar el proceso de reacción, garantizándose que no se produzca la reacción en fase homogénea.

Un enfoque diferente fue desarrollado por Davies y col.^[67] que fueron capaces de inmovilizar complejos de dirodio quirales mediante el uso del enlazador de Wang sobre una piridina ligada a un polímero altamente reticulado. Dicha inmovilización se atribuyó a la microencapsulación, evitando así un mecanismo de captura-liberación. Este catalizador microencapsulado fue utilizado para la ciclopropanación intermolecular asimétrica y la activación de grupos -CH- de los carbenoides sustituidos por el donante/aceptor (Figura 1.12.), mostrando excelentes resultados enantioselectivos.

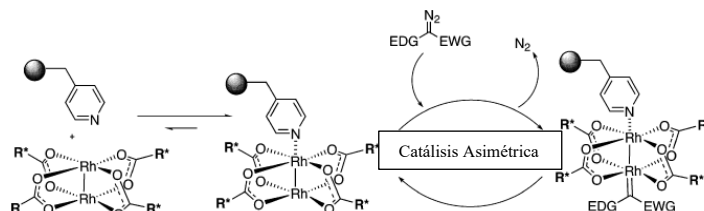


Figura 1.12. Complejo de dirodio incorporado coordinativamente por microencapsulación.^[67]

1.5.2. Catalizadores metal-orgánicos (MOFs) quirales

Las estructuras metal-orgánicas (MOF) quirales (Figura 1.13.) conforman otro grupo en continua expansión durante estos últimos años en lo que respecta a la formación de catalizadores heterogéneos quirales. La preparación de estos materiales se basa en el uso de ligandos lábiles y metales multitópicos que se ensamblan adecuadamente formando estructuras sólidas por la complejación del nodo o clúster metálico con el ligando.^[68] Este proceso de autoensamblaje puede dar polímeros de coordinación altamente porosos, en algunos casos presentando una elevada regularidad porosa y

accesibilidad. Numerosos trabajos muestran que las redes metal-orgánicas estructuradas son catalizadores quirales adecuados.^[69] Actualmente, los avances realizados en este tipo de materiales han hecho que muchos catalizadores heterogéneos preparados mediante esta técnica hayan sido aplicados con éxito para llevar a cabo procesos de catálisis enantioselectiva.

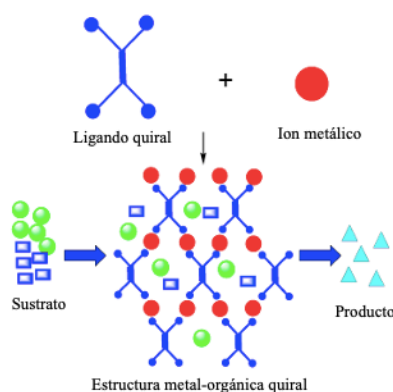
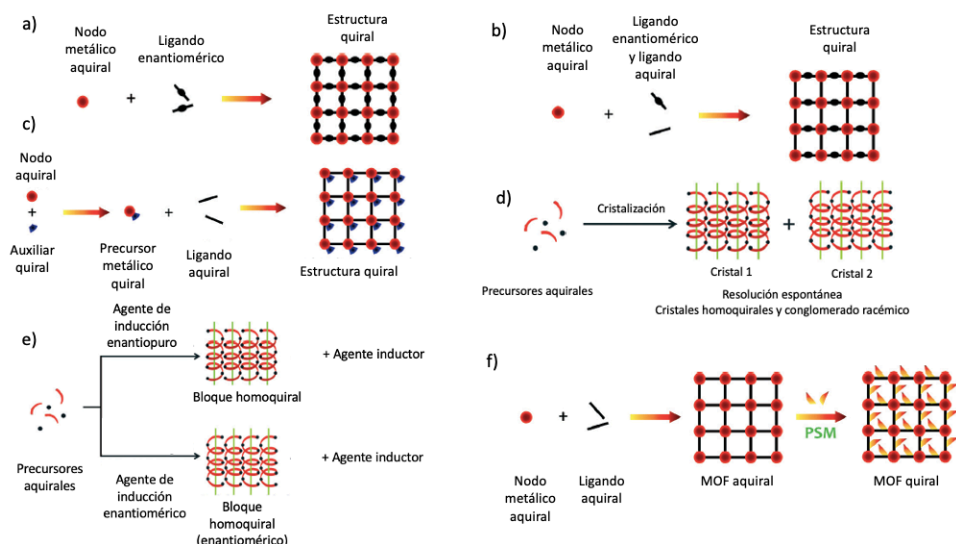


Figura 1.13. Esquema de reacción en MOF quirales.^[70]

Por lo que respecta a la síntesis de los MOF homoquirales, estos son sintetizados mediante metodologías conocidas, en las que se emplean precursores metálicos junto con ligandos orgánicos quirales. Generalmente, se suelen seleccionar ligandos orgánicos quirales activos en la catálisis homogénea, para así ser introducidos en la estructura metal-orgánica porosa siendo considerados como buenos candidatos para aplicaciones en catálisis asimétrica.^[71]

Otras metodologías en las que intervienen precursores metálicos aquirales enlazados a ligandos orgánicos aquirales, generalmente, operan a través del fenómeno de ruptura de simetría.^[72] Técnicas como son la resolución espontánea^[73] mediante cristalización del conglomerado y la inducción de quiralidad,^[74] también son utilizadas en la síntesis de MOF-quirales y son de especial interés por los procesos de cristalización que involucran precursores aquirales que conducen a la formación de MOFs quirales. Recientemente, podemos destacar una síntesis de MOFs homoquirales mediante modificaciones post-síntesis de los mismos.^[75] La ventaja de esta técnica radica en que partiendo de un MOF aquiral, lo podemos convertir en quiral por la introducción de grupos quirales en la estructura del MOF sin alterar su topología. Asimismo, en el Esquema 1.7, podemos observar un resumen de las diferentes metodologías aplicadas en la preparación de MOF quirales.^[76]



Esquema 1.7. Ilustración de los distintos métodos de síntesis de MOF quirales^[76]: a) combinación de un metal aquiral y un ligando quiral, b) uso de un metal aquiral y una combinación de ligandos quirales y aquirales, c) uso de precursores metálicos quirales y ligandos aquirales, d) resolución espontánea durante la cristalización de precursores aquirales conduciendo a la formación de cristales homocirales, e) obtención de materiales quirales por efecto de la inducción de quiralidad y f) modificación post-sintética del material aquiral.

1.5.3. Modificadores quirales

Uno de los objetivos más complicados de alcanzar en la catálisis asimétrica es conseguir separar el límite existente entre la catálisis homogénea y heterogénea. Para alcanzar este objetivo ha sido importante el desarrollo de la catálisis tipo tándem, en donde un catalizador heterogéneo aquiral y pequeñas moléculas orgánicas enantioméricamente puras (**modificadores quirales**) actúan cooperativamente como catalizadores en el proceso de reacción. Son pocos los ejemplos que se conocen en este ámbito y, a continuación, se destacarán brevemente algunos de ellos. Es el caso concreto de compuestos orgánicos como los alcaloides de la cinchona, ácidos quirales como el ácido tartárico y la glucosa que fueron utilizados como modificadores quirales exitosos en la hidrogenación de enlaces C=C, C=N y C=O, empleando distintos soportes heterogéneos aquirales.^[77]

Los tres tipos de catalizadores asimétricos más utilizados en estos procesos serán los catalizadores de níquel modificados con ácido tartárico, útiles para la conversión de cetonas β -funcionalizadas en cuya hidrogenación asimétrica se alcanzaron valores de hasta el 98% de enantioselectividad^[78]; catalizadores de platino modificados con alcaloides de cinchona y modificadores relacionados, para la conversión de cetonas α -funcionalizadas, alcanzando enantioselectividades del 98%^[79]; por último, catalizadores de

paladio modificados con alcaloides de cinchona para la hidrogenación asimétrica de enlaces C=C, alcanzando excesos enantioméricos de hasta el 94%.^[80] En este tipo de procesos catalíticos cobra un especial interés la combinación de catalizador-modificador quiral-sustrato, así como las condiciones de reacción, lo que marcará que se obtengan buenos resultados en los procesos catalíticos tipo *tándem*. Muchas han sido las condiciones de reacción que se han empleado para los tres tipos de catalizadores que se han expuesto anteriormente, siendo de especial relevancia la influencia que tienen los mecanismos de reacción identificados en cada caso.

Por lo que respecta al catalizador de níquel, se sigue el mecanismo de reacción mostrado en la Figura 1.14. En este caso, Studer y col.^[77] plantearon los distintos mecanismos que se han estudiado para explicar la preferencia de los β -cetoésteres que viene marcada por la distancia entre los grupos OH del ácido tartárico. La configuración absoluta que se observó en el producto se debía a la unión con el grupo OH más cercano a la superficie del níquel, así como también al efecto determinante de los sustituyentes en los β -cetoésteres.

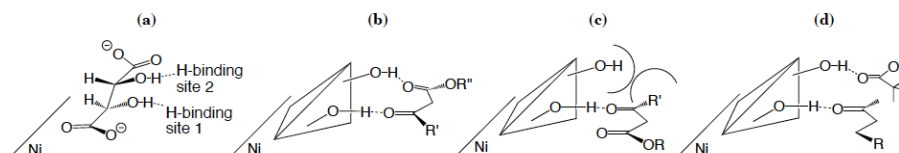


Figura 1.14. Mecanismo de hidrogenación para catálisis tipo *tándem* del sistema Ni-ácido tartárico. a) sitio activo modificado, b) interacción con el β -cetoéster en la posición favorecida, para la obtención del diastereoisómero mayoritario, c) interacción con el β -cetoéster en la posición menos favorecida debido a la interacción repulsiva, generándose el diastereoisómero minoritario y d) impedimento por la presencia de grupos voluminosos.^[77]

Tres modelos se han propuesto para el mecanismo de la reacción de hidrogenación de α -cetoésteres, empleando platino como soporte aquiral y cinconidina como modificador quiral como derivado de la cinchona: modelos de adsorción, protección (“*shielding model*”) o *zwitterionico*. Experimentos y cálculos teóricos proponen que el grupo de la quinolina del alcaloide de la cinchona se adsorbe en la superficie del metal. Sobre la base del modelo de adsorción, la estereoselectividad se atribuye a la diferente estabilidad de los complejos diastereoméricos formados entre la cinconidina unida a la superficie del platino y el α -cetoéster adsorbido a través de cualquiera de sus caras π enantiotópicas. En disolventes próticos, como el ácido acético que es el más idóneo para la reacción, se produce la protonación del átomo de nitrógeno de la quinuclidina, formándose un enlace de hidrógeno entre el grupo NH protonado y el átomo de oxígeno de la cetona (Figura 1.15).^[81] Dicho enlace de hidrógeno junto con la repulsión estérica existente serán los responsables de una conformación preferida de la molécula de partida en la superficie del catalizador. En consecuencia, la hidrogenación tiene lugar predominantemente desde una de las dos caras enantiotópicas.

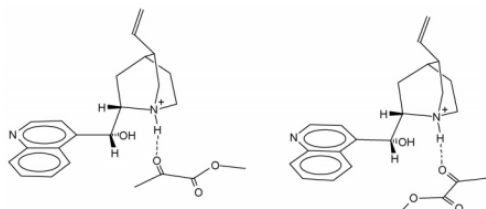


Figura 1.15. Modelo de adsorción para la reacción de hidrogenación de α -cetoésteres llevada a cabo por platino como soporte aquiral y cinconidina como modificador quiral.^[81]

En el modelo de protección o *shielding model*, se propone una complejación entre el sustrato y el modificador en la propia disolución de la reacción. En este caso, se plantea que el complejo se hidrogena selectivamente en la superficie del metal, atribuyéndose la selectividad a los sustituyentes aromáticos voluminosos del modificador quiral que protegen la cara opuesta del sustrato (Figura 1.16.).^[82]

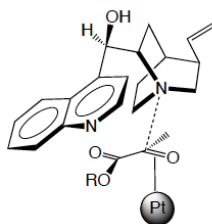


Figura 1.16. Modelo de protección o *shielding model* para la reacción de hidrogenación de α -cetoésteres catalizada por platino como soporte aquiral y cinconidina como modificador quiral.^[82]

Con el modelo *zwitterionico*, el átomo de nitrógeno de la quinuclidina de la cinconidina reacciona con el grupo de la cetona del α -cetoéster, a modo de nucleófilo, para dar el zwitterión en la superficie del platino (Figura 1.17.).^[83] El modificador (NR_3) podría ser sustituido por platino con la posterior hidrogenólisis del enlace platino-carbono.

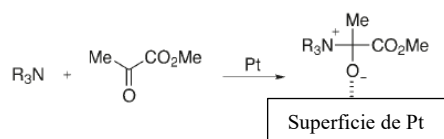


Figura 1.17. Modelo *zwitterionico* para la reacción de hidrogenación de α -cetoésteres catalizada por platino como soporte aquiral y cinconidina como modificador quiral.^[83]

Por lo que respecta al catalizador de paladio con la cinconidina como modificador quiral, Bürgi y col.^[84, 80a] propusieron un mecanismo basado en el uso de ácidos fuertes como el ácido trifluoroacético (TFA) para activar el modificador por medio de la proto-

nación. Dicho modelo involucraba dos tipos de interacciones mediante enlaces por puentes de hidrógeno ($N-H\cdots O$ y $O-H\cdots O$) entre el reactivo desprotonado y el modificador quiral protonado (Figura 1.18.). En este caso, se proponen tres posibles escenarios:

- i) Con la presencia de la cinconidina protonada se podría favorecer la formación del producto (S).
- ii) Podría ocurrir la pérdida completa de enantioselectividad cuando el grupo OH del reactivo ácido se desprotona por una base más fuerte que el nitrógeno de la quinuclidina.
- iii) Se alcanzarían excesos enantioméricos bajos cuando se utilizasen disolventes donantes o aceptores de hidrógeno ya que competirían con el modificador quiral.

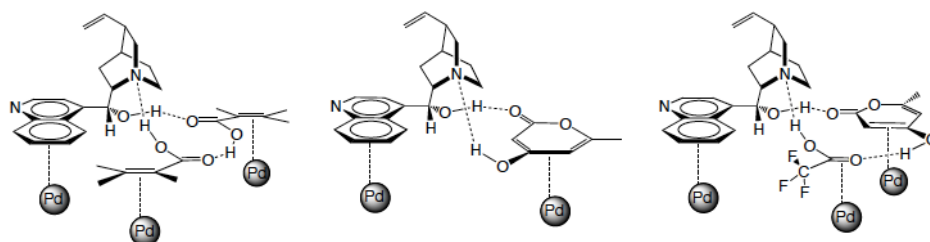


Figura 1.18. Mecanismos propuestos para la hidrogenación de cetonas α -funcionalizadas sobre paladio, utilizando cinconidina como modificador quiral.^[77]

1.5.4. Catalizadores macromoleculares quirales

Este tipo de familia de catalizadores lo componen las macromoléculas quirales como son los dipéptidos cíclicos y los dendrímeros quirales, principalmente. Por lo que respecta a los dipéptidos cíclicos destacar que son fácilmente sintetizados a partir de los aminoácidos que los componen. En general, en estos casos, el catalizador debe ser heterogéneo para ser activo. Es por ello que los mejores resultados, en términos de selectividad y rendimiento, se obtienen una vez el catalizador es precipitado en forma de un gel transparente a partir de una disolución de metanol y éter dietílico, tratada con agitación vigorosa.^[85] A diferencia de la mayoría de los catalizadores heterogéneos, la separación en estos catalizadores poliaminoacéticos después de la reacción es bastante difícil debido a que permanecen en forma de pasta viscosa, por lo que el proceso de filtrado se vuelve laborioso y lento. Como solución a dicho problema se realiza la adsorción del catalizador sobre soportes poliméricos^[86] o sobre gel de sílice,^[87] siendo así más fácilmente separables.

En el caso de los dipéptidos cíclicos hay que destacar que son buenos organocatalizadores para la reacción de hidrocianación de aldehídos aromáticos. Un ejemplo de

ello es la utilización de la dicetopiperazina como catalizador dipéptido cíclico en reacciones de hidrocianación de aldehídos para los que se alcanzó más del 90% de exceso enantiomérico, utilizando aldehídos aromáticos ricos en electrones como sustratos (Figura 1.19.).^[85c]

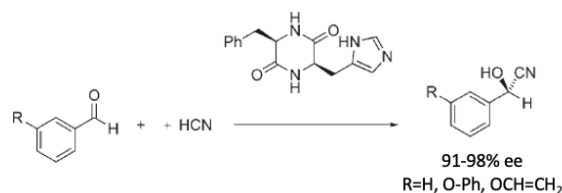


Figura 1.19. Hidrocianación enantioselectiva de aldehídos aromáticos con dipéptidos cíclicos como catalizadores.^[85c]

Por otra parte, los dendrímeros quirales representan una nueva clase de polímeros que poseen estructuras regulares bien definidas y ramificadas. Estas macromoléculas están compuestas de un núcleo central, unidades de ramificación y grupos periféricos terminales que se sintetizan normalmente a través de secuencias de reacción repetitivas que pueden ser convergentes^[88] si el dendrímero es construido de fuera a dentro o divergentes^[89] si se construye del núcleo hacia la periferia, partiendo de un núcleo multifuncional. Generalmente, los dendrímeros quirales se han preparado a partir de bloques de construcción asimétricos que se encuentran en la naturaleza, como son los aminoácidos,^[90] carbohidratos^[91] y oligonucleótidos.^[92] Otros métodos que se han utilizado para su preparación de forma quiral resultan de emplear monómeros sintéticos, donde se ha podido evaluar el efecto de las unidades quirales en la conformación final del dendrímero sintetizado.

En el caso de los dendrímeros quirales, Hayes y Romagnoli^[93] los clasificaron en cinco tipos (Figura 1.20.):

- a) Dendrímeros con un núcleo quiral y ramificaciones aquirales.
- b) Dendrímeros con grupos quirales periféricos en superficie.
- c) Dendrímeros construidos a partir de un núcleo aquiral y ramificaciones diferentes.
- d) Dendrímeros con unidades ramificadas quirales.
- e) Dendrímeros que incorporan un núcleo quiral, unidades de ramificación asimétricas y grupos periféricos superficiales ópticamente activos.

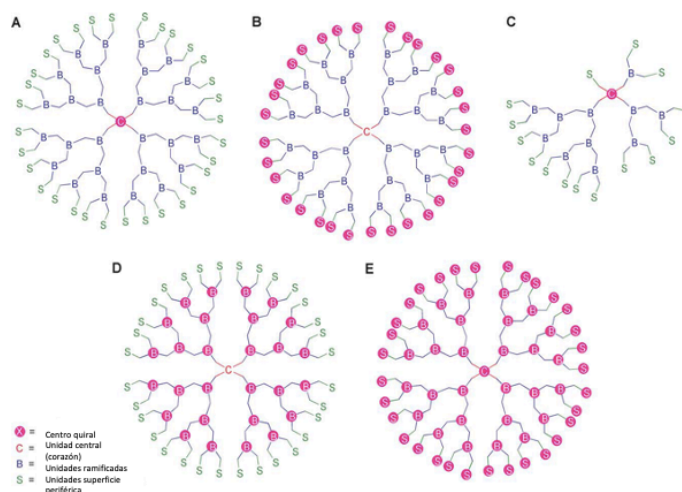


Figura 1.20. Representación de los distintos tipos de dendrímeros quirales: (a) con un núcleo central quiral, (b) con unidades quirales en la superficie periférica, (c) con un núcleo aciral acoplado a ramificaciones diferentes, (d) con unidades de ramificación quiral y (e) con unidades quirales en el núcleo, ramificaciones asimétricas y grupos periféricos en superficie. [93]

1.5.5. Estructuras covalentes orgánicas (COF) quirales

Durante los últimos años se ha detectado un interés creciente por un tipo de estructuras prometedoras en catálisis, separación y adsorción basadas en la unión covalente de fragmentos orgánicos que dan lugar a estructuras de elevada estabilidad y porosidad con diferentes topologías y orden. Dentro de este grupo de materiales puramente orgánicos, se encuentran estructuras quirales cristalinas porosas bien definidas, las cuales son candidatas para ser empleadas con éxito en separaciones quirales y reacciones de catálisis heterogénea asimétrica en los próximos años. Estas estructuras covalentes orgánicas, COF, [94] son una clase emergente de polímeros cristalinos ordenados que permiten la integración precisa de bloques de construcción orgánicos en redes bidimensionales (2D) [95] o tridimensionales (3D), [96] siendo posible ajustar su composición, estructura y funciones activas de manera similar a los materiales metal-orgánicos tipo MOF. Sin embargo, la preparación de COFs quirales sigue siendo una tarea complicada debido a que se tiene que lograr un compromiso entre la cristalinidad y asimetría obtenidas. En la actualidad, solo unos pocos COFs quirales se han sintetizado con éxito debido a su difícil preparación. [97]

Los COFs quirales son complicados de obtener cuando se pretende alcanzar, simultáneamente, en las estructuras obtenidas una elevada cristalinidad, porosidad, manteniendo su funcionalidad quiral. La etapa más importante en el proceso de la preparación de COFs quirales radica en la contraposición que implica alcanzar la simetría de la

estructura cristalina, así como la asimetría de la funcionalidad quiral. Sin embargo, recientemente, se ha logrado introducir quiralidad en las redes tipo COF mediante modificaciones post-síntesis, estrategias *bottom-up* y a través de la inducción de quiralidad.

En el caso de las modificaciones post-síntesis se consigue la alteración de los soportes porosos aquirales con grupos quirales, lográndose introducir quiralidad en el entramado estructural de los COFs. Un ejemplo de ello sería la incorporación de unidades de pirrolidina quiral que se anclan cuantitativamente a través de procesos post-síntesis mediante el uso de reacciones tipo *click* (Figura 1.21.).^[97d] En concreto, actuando a través de los grupos etinilo que se encuentran colgando de las paredes del COF. Por lo tanto, la densidad de las unidades de pirrolidina quiral introducidas en los canales de los poros se puede ajustar y controlar. No obstante, esta estrategia conduce a la distribución desigual y a una menor carga de funcionalidad quiral presente en la estructura porosa del COF. Además, no todas las funcionalidades químicas pueden modificarse en cuanto se encuentran localizadas en las cavidades internas del entramado estructural.

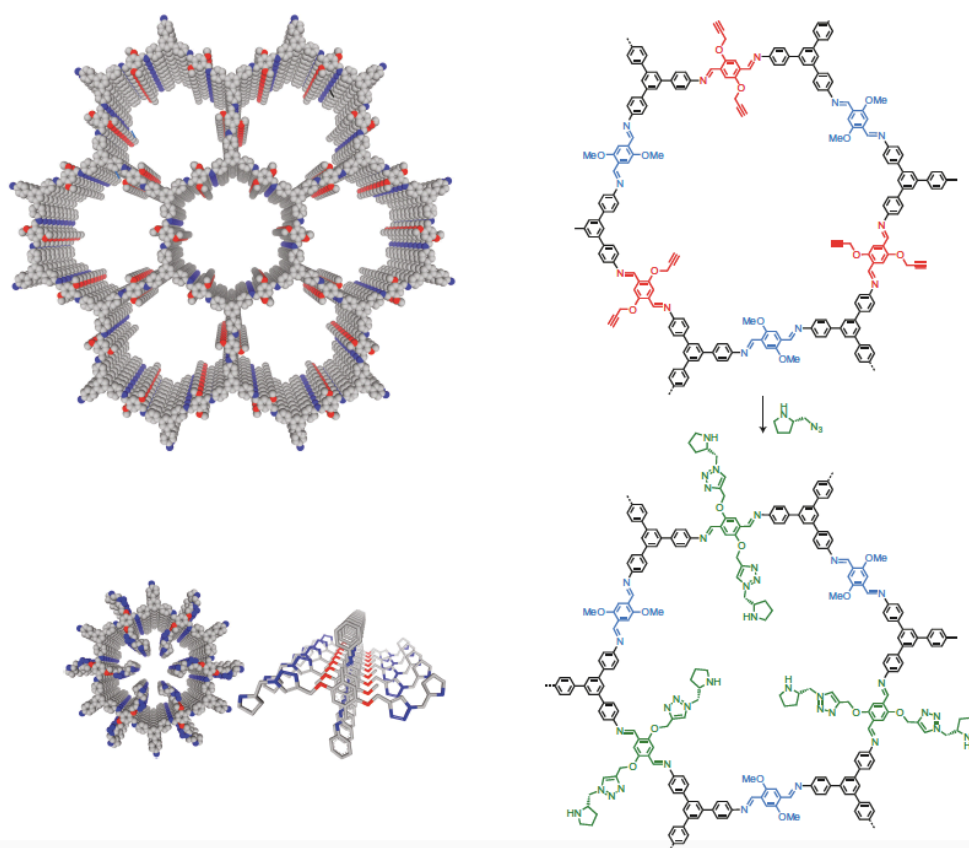


Figura 1.21. Representación de COFs quirales obtenidas mediante modificación post-síntesis.^[97d]

La síntesis directa de materiales porosos a partir del adecuado ensamblaje de bloques de construcción quirales con pureza enantiomérica es un enfoque prometedor, aunque todavía en pleno desarrollo. Siguiendo esta metodología, se encuentra la denominada estrategia *bottom-up*. Un primer ejemplo de este tipo de procesos fue propuesto por Yan y col.^[98] que desarrollaron tres COFs quirales a partir de un monómero quiral que se sintetizó, en primer lugar, mediante la reacción de esterificación de 1,3,5 triformilfloroglucinol (Tp) con (+)-anhídrido diacetil-L-tartárico (Ac-L-Ta). Posteriormente, se realizaron columnas capilares quirales unidas al COF, siguiendo una estrategia de síntesis *in situ* para llevar a cabo una separación quiral de alta resolución (Figura 1.22.)

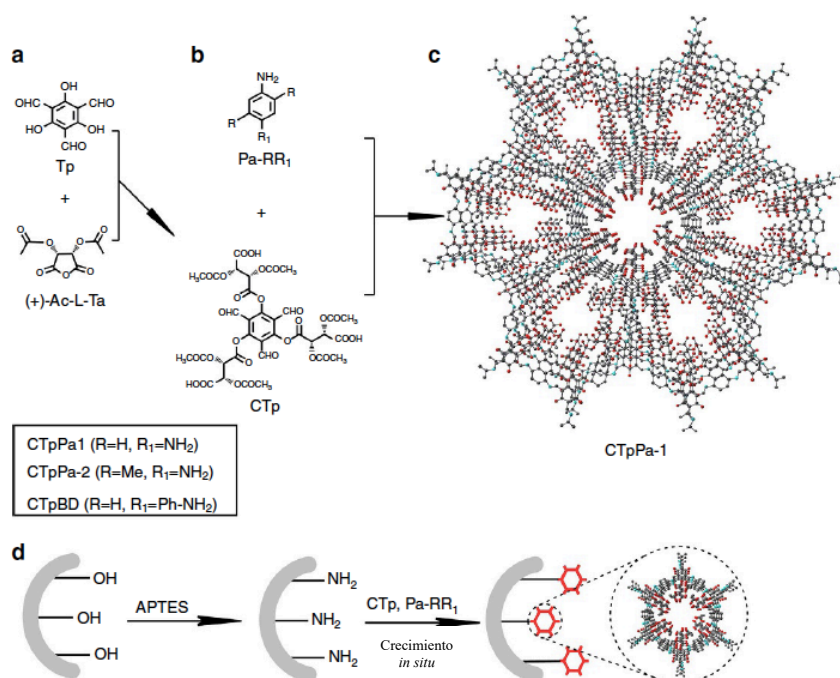


Figura 1.22. Síntesis de COFs quirales con columnas capilares unidas. (a) Síntesis del monómero quiral (CTp) a partir del 1,3,5 triformilfloroglucinol (Tp) y el (+)-anhídrido diacetil-L-tartárico (Ac-L-Ta). (b) Síntesis de COF quirales a través de la condensación de CTP y 2,5-dimetil-p-fenilendiamina (Pa-RR₁). (c) Vista gráfica del COF CTPPa-1. (d) Esquema de síntesis *in situ* de columnas capilares unidas a COF quirales.^[98]

Una metodología similar llevaron a cabo Wang y col.^[97e] integrando perfectamente la quiralidad asimétrica con la estructura simétrica del COF. El método seguido es muy útil para unir grupos quirales para la preparación de diferentes COFs ópticamente activos. En este estudio, se obtuvieron dos COFs quirales al combinar directamente el 1,3,5 triformilfloroglucinol (Tp) aquiral y unidades de pirrolidina quiral funcionalizadas

con la dianilina. En este caso, es importante que los grupos de pirrolidina quiral se incorporen en el anillo de fenilo para generar un bloque de construcción rígido 4,4'-(1H-benzo[d]imidazol-4,7-diil)dianilina que no solo mantiene la rigidez del esqueleto del COF basado en unidades 4,4'-diamino-p-terfenilo, sino que también introduce eficazmente la quiralidad de las unidades de pirrolidina (Figura 1.23.)

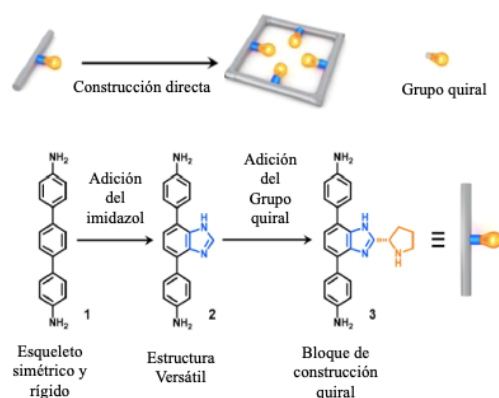


Figura 1.23. Diseño del bloque de construcción quiral, que integra el esqueleto rígido y simétrico del COF con el grupo quiral-pirrolidina. ^[97e]

Un enfoque diferente fue abordado por Cui y col.^[99] al sintetizar dos COFs quirales a partir del tetraaldehído tetraantil-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol (TADDOL) enantioméricamente puro que reaccionaba con el 4'-diaminodifenilmetano para formar un COF bidimensional en el que la función quiral está localizada dentro de su estructura. Además, los grupos TADDOL poseen auxiliares quirales versátiles con cuatro sustituyentes arilo con una conformación de tipo hélice, los cuales son beneficiosos para promover el crecimiento cristalino del COF. Los grupos 1,4-diol, en las unidades TADDOL, son útiles para formar enlaces por puente de hidrógeno intra- e intermoleculares, proporcionando así estructuras con una rigidez específica debido a la estabilidad obtenida por los enlaces de hidrógeno y a la disposición en paralelogramo de los grupos aldehídos coplanarios, asociados con una conformación semirrígida (Figura 1.24.).

Por último, cabe destacar la obtención de COF quirales a partir de la inducción de quiralidad. En este caso, Cui y col.^[97b] sintetizaron diferentes COFs quirales 2D mediante procesos solvotermales que implicaban la condensación de la imina del 1,3,5-triformilfloroglucinol (Tp), siguiendo una simetría C_3 , al reaccionar con *linkers* diamina o triamina en presencia de una cantidad catalítica de (R)- o (S)-1-feniletilamina (1-PEA) que actúa como inductor quiral. La homoquiralidad de estos COFs quirales viene dada por la inmovilización inducida por un catalizador quiral (1-PEA) de los tres núcleos simétricos de la molécula tris-(N-salicilidenamina), a través de una conformación tipo hélice durante el proceso de cristalización (Figura 1.25.).

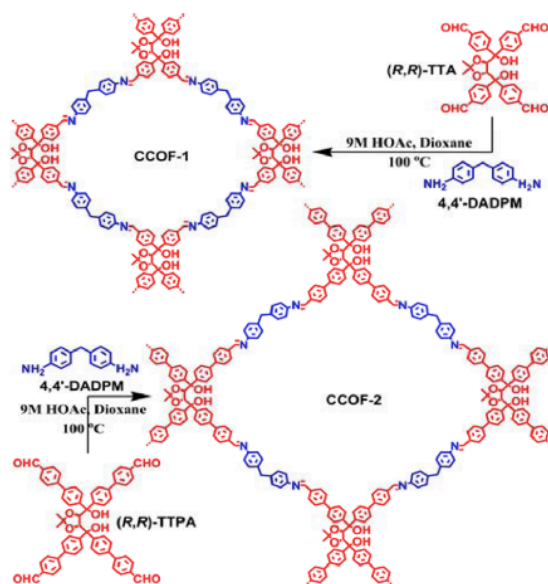


Figura 1.24. COF quiral a partir de moléculas de TADDOL.^[99]

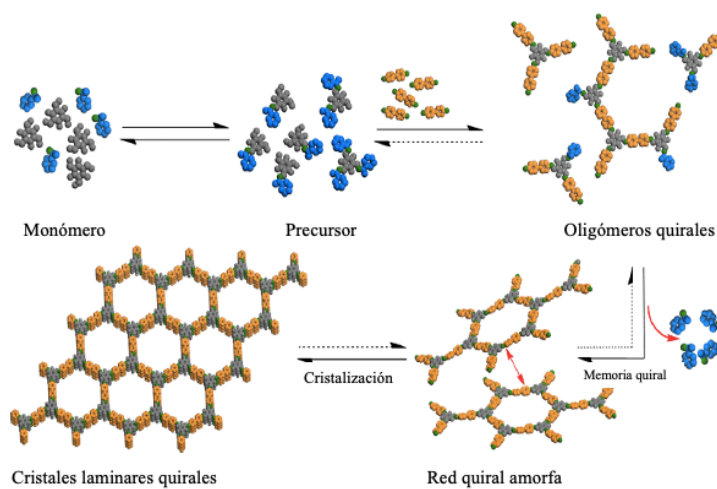


Figura 1.25. Modelos propuestos de crecimiento de un COF quiral mediante el uso de un inductor quiral como es el (R)- o (S)-1-feniletilamina(1-PEA), el cual contribuye a una cristalización selectiva quiral.^[97b]

1.6. Referencias bibliográficas

1. a) Bartók, M., *Unexpected Inversions in Asymmetric Reactions: Reactions with Chiral Metal Complexes, Chiral Organocatalysts, and Heterogeneous Chiral Catalysts*. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (3), 1663-1705; b) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J., *Asymmetric Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients*. *Chemical Reviews* **2006**, *106* (7), 2734-2793; c) Paull, D. H.; Abraham, C. J.; Scerba, M. T.; Alden-Danforth, E.; Lectka, T., *Bifunctional Asymmetric Catalysis: Cooperative Lewis Acid/Base Systems*. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41* (5), 655-663.
2. De Camp, W. H., *The FDA perspective on the development of stereoisomers*. *Chirality* **1989**, *1* (1), 2-6.
3. a) Kelsey, F. O., *Problems Raised for the FDA By the Occurrence of Thalidomide Embryopathy in Germany, 1960-1961*. *American Journal of Public Health and the Nations Health* **1965**, *55* (5), 703-707; b) Tomaszewski, J.; Rumore, M. M., *Stereoisomeric Drugs: FDA'S Policy Statement and the Impact on Drug Development*. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1994**, *20* (2), 119-139.
4. Simonyi, M., *On chiral drug action*. *Medicinal Research Reviews* **1984**, *4* (3), 359-413.
5. Eriksson, T.; Björkman, S.; Roth, B.; Fyge, Å.; Höglund, P., *Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide*. *Chirality* **1995**, *7* (1), 44-52.
6. MARSHALL, E., *Guilty Plea Puts Oralflex Case to Rest*. *Science* **1985**, *229* (4718), 1071-1071.
7. a) Bopp, R. J.; Nash, J. F.; Ridolfo, A. S.; Shepard, E. R., *Stereoselective inversion of (R)-(-)-benoxaprofen to the (S)-(+)-enantiomer in humans*. *Drug Metabolism and Disposition* **1979**, *7* (6), 356-359; b) Simmonds, R. G.; Woodage, T. J.; Duff, S. M.; Green, J. N., *Stereospecific inversion of (R)-(-)-benoxaprofen in rat and man*. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* **1980**, *5* (3), 169-172.
8. Srinivas, N. R.; Barbhaiya, R. H.; Midha, K. K., *Enantiomeric drug development: Issues, considerations, and regulatory requirements*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2001**, *90* (9), 1205-1215.
9. Mislow, K.; Siegel, J., *Stereoisomerism and local chirality*. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106* (11), 3319-3328.
10. a) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V., *Specification of Molecular Chirality*. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1966**, *5* (4), 385-415; b) Prelog, V.; Helmchen, G., *Basic Principles of the CIP-System and Proposals for a Revision*. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1982**, *21* (8), 567-583.
11. Alkorta, I.; Elguero, J.; Roussel, C.; Vanthuyne, N.; Piras, P., Chapter 1 - Atropisomerism and Axial Chirality in Heteroaromatic Compounds. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A., Ed. Academic Press: 2012; Vol. 105, pp 1-188.
12. Clayden, J.; Moran, W. J.; Edwards, P. J.; LaPlante, S. R., *The Challenge of Atropisomerism in Drug Discovery*. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (35), 6398-6401.
13. LaPlante, S. R.; Fader, L. D.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P. F.; Edwards, P. J., *Assessing Atropisomer Axial Chirality in Drug Discovery and Development*. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54* (20), 7005-7022.

14. Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M., *Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds*. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (34), 5384-5427.
15. Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C., *Effective Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with a Planar-Chiral Analogue of 4-(Dimethylamino)pyridine. Use of the Fe(C5Ph5) Group in Asymmetric Catalysis*. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (6), 1492-1493.
16. Hassan, Z.; Spuling, E.; Knoll, D. M.; Lahann, J.; Bräse, S., *Planar chiral [2.2]paracyclophanes: from synthetic curiosity to applications in asymmetric synthesis and materials*. *Chemical Society Reviews* **2018**, *47* (18), 6947-6963.
17. Schlögl, K. In *Planar chiral molecular structures*, Stereochemistry, Berlin, Heidelberg, 1984//; Vögtle, F.; Weber, E., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1984; pp 27-62.
18. Djukic, J.-P.; Hijazi, A.; Flack, H. D.; Bernardinelli, G., *Non-racemic (scalemic) planar-chiral five-membered metallacycles: routes, means, and pitfalls in their synthesis and characterization*. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37* (2), 406-425.
19. Fujita, S., Prochirality. In *Symmetry and Combinatorial Enumeration in Chemistry*, Fujita, S., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1991; pp 117-133.
20. Hirschmann, H.; Hanson, K. R., *Elements of stereoisomerism and prostereoisomerism*. *The Journal of Organic Chemistry* **1971**, *36* (22), 3293-3306.
21. Hanson, K. R., *Applications of the Sequence Rule. I. Naming the Paired Ligands g,g at a Tetrahedral Atom Xggij. II. Naming the Two Faces of a Trigonal Atom Yghi*. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88* (12), 2731-2742.
22. Gawley, R. E.; Aubé, J., Chapter 2 - Practical Aspects of Asymmetric Synthesis. In *Principles of Asymmetric Synthesis (Second Edition)*, Gawley, R. E.; Aubé, J., Eds. Elsevier: Oxford, 2012; pp 63-95.
23. a) Knowles, W. S., *Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture)*. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (12), 1998-2007; b) Noyori, R., *Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture)*. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (12), 2008-2022; c) Sharpless, K. B., *Searching for New Reactivity (Nobel Lecture)*. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (12), 2024-2032.
24. a) Hintermair, U.; Franciò, G.; Leitner, W., *Continuous flow organometallic catalysis: new wind in old sails*. *Chemical Communications* **2011**, *47* (13), 3691-3701; b) Ma, J.-A.; Cahard, D., *Towards Perfect Catalytic Asymmetric Synthesis: Dual Activation of the Electrophile and the Nucleophile*. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (35), 4566-4583.
25. a) Barbas III, C. F., *Organocatalysis Lost: Modern Chemistry, Ancient Chemistry, and an Unseen Biosynthetic Apparatus*. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (1), 42-47; b) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A., *Organocatalysis—after the gold rush*. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (8), 2178-2189; c) Dalko, P. I.; Moisan, L., *In the Golden Age of Organocatalysis*. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (39), 5138-5175; d) MacMillan, D. W. C., *The advent and development of organocatalysis*. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304-308.
26. Heitbaum, M.; Glorius, F.; Escher, I., *Asymmetric Heterogeneous Catalysis*. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (29), 4732-4762.

27. a) Arnaboldi, S.; Grecchi, S.; Magni, M.; Mussini, P., *Electroactive chiral oligo- and polymer layers for electrochemical enantioselective recognition*. *Current Opinion in Electrochemistry* **2018**, *7*, 188-199; b) Arnaboldi, S.; Magni, M.; Mussini, P. R., *Enantioselective selectors for chiral electrochemistry and electroanalysis: Stereogenic elements and enantioselection performance*. *Current Opinion in Electrochemistry* **2018**, *8*, 60-72.
28. Xia, Z.; Jing, X.; He, C.; Wang, X.; Duan, C., *Coordinative Alignment of Chiral Molecules to Control over the Chirality Transfer in Spontaneous Resolution and Asymmetric Catalysis*. *Scientific Reports* **2017**, *7* (1), 15418.
29. Llopis, S.; García, T.; Cantín, Á.; Veltý, A.; Díaz, U.; Corma, A., *Chiral hybrid materials based on pyrrolidine building units to perform asymmetric Michael additions with high stereocontrol*. *Catalysis Science & Technology* **2018**, *8* (22), 5835-5847.
30. Fracaroli, A. M.; Siman, P.; Nagib, D. A.; Suzuki, M.; Furukawa, H.; Toste, F. D.; Yaghi, O. M., *Seven Post-synthetic Covalent Reactions in Tandem Leading to Enzyme-like Complexity within Metal–Organic Framework Crystals*. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (27), 8352-8355.
31. Pugin, B., *Immobilized catalysts for enantioselective hydrogenation: The effect of site-isolation*. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1996**, *107* (1), 273-279.
32. a) Zhao, L.-J.; He, H. S.; Shi, M.; Toy, P. H., *Polystyrene-Supported Phosphine-Catalyzed aza-Baylis–Hillman Reactions and the Relationship between Resin Loading Level and Catalyst Efficiency*. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2004**, *6* (5), 680-683; b) Zhao, L.-J.; Kwong, C. K.-W.; Shi, M.; Toy, P. H., *Optimization of polystyrene-supported triphenylphosphine catalysts for aza-Morita–Baylis–Hillman reactions*. *Tetrahedron* **2005**, *61* (51), 12026-12032.
33. Song, C. E.; Yang, J. W.; Roh, E. J.; Lee, S.-g.; Ahn, J. H.; Han, H., *Heterogeneous Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Using Resin-Supported Trost-Type Bisphosphane Ligands*. *Angewandte Chemie* **2002**, *114* (20), 4008-4010.
34. Merrifield, R. B., *Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide*. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85* (14), 2149-2154.
35. Manzotti, R.; Reger, T. S.; Janda, K. D., *Improved synthesis of (4-ethenylphenyl)diphenyl methanol and its application in the preparation of trityl functionalized polystyrene resin containing tetrahydrofuran derived cross-linker*. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41* (44), 8417-8420.
36. Nakano, H.; Takahashi, K.; Suzuki, Y.; Fujita, R., *Polymer-supported chiral phosphinooxathiane ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylations*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (3), 609-614.
37. Hocke, H.; Uozumi, Y., *PS-PEG resin-supported palladium–MOP complexes. Application in asymmetric π -allylic reduction*. *Tetrahedron* **2004**, *60* (41), 9297-9306.
38. Llanes, P.; Rodríguez-Esrich, C.; Sayalero, S.; Pericàs, M. A., *Organocatalytic Enantioselective Continuous-Flow Cyclopropanation*. *Organic Letters* **2016**, *18* (24), 6292-6295.
39. Moses, J. E.; Moorhouse, A. D., *The growing applications of click chemistry*. *Chemical Society Reviews* **2007**, *36* (8), 1249-1262.
40. Cornejo, A.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Gil, M. J.; Luis, S. V.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A., *A Flexible and Versatile Strategy for the Covalent Immobilization of*

Chiral Catalysts Based on Pyridinebis(oxazoline) Ligands. The Journal of Organic Chemistry **2005**, *70* (14), 5536-5544.

41. a) Saluzzo, C.; Lamouille, T.; Le Guyader, F.; Lemaire, M., *Synthesis and studies of 6,6'-BINAP derivatives for the heterogeneous asymmetric hydrogenation of methyl acetoacetate*. Tetrahedron: Asymmetry **2002**, *13* (11), 1141-1146; b) ter Halle, R.; Colasson, B.; Schulz, E.; Spagnol, M.; Lemaire, M., *'Diam-BINAP': a highly efficient monomer for the synthesis of heterogeneous enantioselective catalysts*. Tetrahedron Letters **2000**, *41* (5), 643-646.

42. Tao, Y.; Kanoh, H.; Abrams, L.; Kaneko, K., *Mesopore-Modified Zeolites: Preparation, Characterization, and Applications*. Chemical Reviews **2006**, *106* (3), 896-910.

43. Alcón, M. J.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F., *From homogeneous to heterogeneous catalysis: zeolite supported metal complexes with C2-multidentate nitrogen ligands. Application as catalysts for olefin hydrogenation and cyclopropanation reactions*. Journal of Organometallic Chemistry **2002**, *655* (1), 134-145.

44. Song, C. E.; Lee, S.-g., *Supported Chiral Catalysts on Inorganic Materials*. Chemical Reviews **2002**, *102* (10), 3495-3524.

45. Ying, J. Y.; Mehnert, C. P.; Wong, M. S., *Synthesis and Applications of Supramolecular-Templated Mesoporous Materials*. Angewandte Chemie International Edition **1999**, *38* (1-2), 56-77.

46. Schumacher, K.; Ravikovitch, P. I.; Du Chesne, A.; Neimark, A. V.; Unger, K. K., *Characterization of MCM-48 Materials*. Langmuir **2000**, *16* (10), 4648-4654.

47. Zhao, D.; Feng, J.; Huo, Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D., *Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous Silica with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores*. Science **1998**, *279* (5350), 548-552.

48. Triantafillidis, C. S.; Vlessidis, A. G.; Evmiridis, N. P., *Dealuminated H-Y Zeolites: Influence of the Degree and the Type of Dealumination Method on the Structural and Acidic Characteristics of H-Y Zeolites*. Industrial & Engineering Chemistry Research **2000**, *39* (2), 307-319.

49. MacLean, M. W. A.; Reid, L. M.; Wu, X.; Crudden, C. M., *Chirality in Ordered Porous Organosilica Hybrid Materials*. Chemistry – An Asian Journal **2015**, *10* (1), 70-82.

50. Jin, R.; Liu, K.; Xia, D.; Qian, Q.; Liu, G.; Li, H., *Enantioselective Addition of Malonates and β -Keto Esters to Nitroalkenes over an Organonickel-Functionalized Periodic Mesoporous Organosilica*. Advanced Synthesis & Catalysis **2012**, *354* (17), 3265-3274.

51. Shi, J. Y.; Wang, C. A.; Li, Z. J.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Wang, W., *Heterogeneous Organocatalysis at Work: Functionalization of Hollow Periodic Mesoporous Organosilica Spheres with MacMillan Catalyst*. Chemistry – A European Journal **2011**, *17* (22), 6206-6213.

52. Raja, R.; Thomas, J. M.; Jones, M. D.; Johnson, B. F. G.; Vaughan, D. E. W., *Constraining Asymmetric Organometallic Catalysts within Mesoporous Supports Boosts Their Enantioselectivity*. Journal of the American Chemical Society **2003**, *125* (49), 14982-14983.

53. Rechavi, D.; Albela, B.; Bonneviot, L.; Lemaire, M., *Understanding the enantioselectivity of a heterogeneous catalyst: the influence of ligand loading and of silica passivation*. Tetrahedron **2005**, *61* (29), 6976-6981.

54. Steiner, T., *The Hydrogen Bond in the Solid State*. Angewandte Chemie International Edition **2002**, 41 (1), 48-76.
55. a) Bianchini, C.; Dal Santo, V.; Meli, A.; Moneti, S.; Moreno, M.; Oberhauser, W.; Psaro, R.; Sordelli, L.; Vizza, F., *A comparison between silica-immobilized ruthenium(II) single sites and silica-supported ruthenium nanoparticles in the catalytic hydrogenation of model hetero- and polyaromatics contained in raw oil materials*. Journal of Catalysis **2003**, 213 (1), 47-62; b) de Rege, F. M.; Morita, D. K.; Ott, K. C.; Tumas, W.; Broene, R. D., *Non-covalent immobilization of homogeneous cationic chiral rhodium-phosphine catalysts on silica surfaces*. Chemical Communications **2000**, (18), 1797-1798.
56. Arhancet, J. P.; Davis, M. E.; Merola, J. S.; Hanson, B. E., *Hydroformylation by supported aqueous-phase catalysis: a new class of heterogeneous catalysts*. Nature **1989**, 339 (6224), 454-455.
57. Tóth, I.; Guo, I.; Hanson, B. E., *Alternative supported aqueous-phase catalyst systems*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical **1997**, 116 (1), 217-229.
58. Ryan, D.; McMorn, P.; Bethell, D.; Hutchings, G., *Catalytic asymmetric heterogeneous aziridination of styrene derivatives using bis(oxazoline)-modified Cu²⁺-exchanged zeolite Y*. Organic & Biomolecular Chemistry **2004**, 2 (24), 3566-3572.
59. Wang, H.; Liu, J.; Liu, P.; Yang, Q.; Xiao, J.; Li, C., *Asymmetric Diels-Alder Reactions on Supported Bis(oxazoline) Catalysts*. Chinese Journal of Catalysis **2006**, 27 (11), 946-949.
60. Caplan, N. A.; Hancock, F. E.; Bulman Page, P. C.; Hutchings, G. J., *Heterogeneous Enantioselective Catalyzed Carbonyl- and Imino-Ene Reactions using Copper Bis(Oxazoline) Zeolite Y*. Angewandte Chemie International Edition **2004**, 43 (13), 1685-1688.
61. Taylor, S.; Gullick, J.; McMorn, P.; Bethell, D.; Bulman Page, P. C.; Hancock, F. E.; King, F.; Hutchings, G. J., *Catalytic asymmetric heterogeneous aziridination of styrene using CuHY: effect of nitrene donor on enantioselectivity*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2 **2001**, (9), 1714-1723.
62. Traa, Y.; Murphy, D. M.; Farley, R. D.; Hutchings, G. J., *An EPR study on the enantioselective aziridination properties of a CuNaY zeolite*. Physical Chemistry Chemical Physics **2001**, 3 (6), 1073-1080.
63. J. Sabater, M.; Corma, A.; Domenech, A.; Fornés, V.; García, H., *Chiral salen manganese complex encapsulated within zeolite Y: a heterogeneous enantioselective catalyst for the epoxidation of alkenes*. Chemical Communications **1997**, (14), 1285-1286.
64. Zsigmond, A.; Bogár, K.; Notheisz, F., *Comparative study of "ship-in-a-bottle" and anchored heterogenized Rh complexes*. Journal of Catalysis **2003**, 213 (1), 103-108.
65. Wolfson, A.; Janssens, S.; Vankelecom, I.; Geresh, S.; Gottlieb, M.; Herskowitz, M., *Aqueous enantioselective hydrogenation of methyl 2-acetamidoacrylate with Rh-MeDuPHOS occluded in PDMS*. Chemical Communications **2002**, (4), 388-389.
66. Gelman, F.; Avnir, D.; Schumann, H.; Blum, J., *Sol-gel entrapped chiral rhodium and ruthenium complexes as recyclable catalysts for the hydrogenation of itaconic acid*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical **1999**, 146 (1), 123-128.
67. Davies, H. M. L.; Walji, A. M.; Nagashima, T., *Simple Strategy for the Immobilization of Dirhodium Tetraperolate Catalysts Using a Pyridine-Linked Solid Support*. Journal of the American Chemical Society **2004**, 126 (13), 4271-4280.

68. Li, H.; Eddaoudi, M.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M., *Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework*. *Nature* **1999**, *402* (6759), 276-279.
69. a) Fujita, M.; Kwon, Y. J.; Washizu, S.; Ogura, K., *Preparation, Clathration Ability, and Catalysis of a Two-Dimensional Square Network Material Composed of Cadmium(II) and 4,4'-Bipyridine*. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (3), 1151-1152; b) Sawaki, T.; Dewa, T.; Aoyama, Y., *Immobilization of Soluble Metal Complexes with a Hydrogen-Bonded Organic Network as a Supporter. A Simple Route to Microporous Solid Lewis Acid Catalysts*. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120* (33), 8539-8540.
70. Dai, L.-X., *Chiral Metal–Organic Assemblies—A New Approach to Immobilizing Homogeneous Asymmetric Catalysts*. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (43), 5726-5729.
71. Ma, L.; Abney, C.; Lin, W., *Enantioselective catalysis with homochiral metal–organic frameworks*. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (5), 1248-1256.
72. a) Liu, J.; Tan, Y.-X.; Wang, F.; Kang, Y.; Zhang, J., *Homochiral assembly of polycatenated bilayers with mixing achiral ligands*. *CrystEngComm* **2012**, *14* (3), 789-791; b) Lv, X.; Li, L.; Tang, S.; Wang, C.; Zhao, X., *High CO₂/N₂ and CO₂/CH₄ selectivity in a chiral metal–organic framework with contracted pores and multiple functionalities*. *Chemical Communications* **2014**, *50* (52), 6886-6889; c) Yao, Q.-X.; Xuan, W.-M.; Zhang, H.; Tu, C.-Y.; Zhang, J., *The formation of a hydrated homochiral helix from an achiral zwitterionic salt, spontaneous chiral symmetry breaking and redox chromism of crystals*. *Chemical Communications* **2009**, (1), 59-61.
73. Wang, P.-F.; Sheng, M.-G.; Wu, X.-S.; Wang, X., *Metal-directed and ligand-distorted assembly of chiral/achiral one-dimensional coordination polymers: Syntheses, structures and physical properties*. *Inorganica Chimica Acta* **2011**, *379* (1), 135-139.
74. a) Bisht, K. K.; Suresh, E., *Spontaneous Resolution to Absolute Chiral Induction: Pseudo-Kagomé Type Homochiral Zn(II)/Co(II) Coordination Polymers with Achiral Precursors*. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (42), 15690-15693; b) Morris, R. E.; Bu, X., *Induction of chiral porous solids containing only achiral building blocks*. *Nature Chemistry* **2010**, *2* (5), 353-361.
75. Wang, Z.; Cohen, S. M., *Postsynthetic modification of metal–organic frameworks*. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (5), 1315-1329.
76. Bisht, K. K.; Parmar, B.; Rachuri, Y.; Kathalikattil, A. C.; Suresh, E., *Progress in the synthetic and functional aspects of chiral metal–organic frameworks*. *CrystEngComm* **2015**, *17* (29), 5341-5356.
77. Studer, M.; Blaser, H.-U.; Exner, C., *Enantioselective Hydrogenation Using Heterogeneous Modified Catalysts: An Update*. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2003**, *345* (1-2), 45-65.
78. Takashi, S.; Satoshi, N.; Akira, T., *Over 98% Optical Yield Achieved by a Heterogeneous Catalysis. Substrate Design and Analysis of Enantio-Differentiating Factors of Tartaric Acid-Modified Raney Nickel Hydrogenation*. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2002**, *75* (2), 355-363.
79. a) Studer, M.; Blaser, H.-U.; Burkhardt, S., *Hydrogenation of α -Keto Ethers: Dynamic Kinetic Resolution with a Heterogeneous Modified Catalyst and a Heterogeneous*

- Base. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, 344 (5), 511-515; b) Zuo, X.; Liu, H.; Guo, D.; Yang, X., *Enantioselective hydrogenation of pyruvates over polymer-stabilized and supported platinum nanoclusters*. *Tetrahedron* **1999**, 55 (25), 7787-7804.
80. a) Huck, W. R.; Bürgi, T.; Mallat, T.; Baiker, A., *Asymmetric Hydrogenation of 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyrone: Role of Acid-Base Interactions in the Mechanism of Enantiodifferentiation*. *Journal of Catalysis* **2001**, 200 (1), 171-180; b) Huck, W. R.; Mallat, T.; Baiker, A., *Potential and Limitations of Palladium-Cinchona Catalyst for the Enantioselective Hydrogenation of a Hydroxymethylpyrone*. *Journal of Catalysis* **2000**, 193 (1), 1-4.
81. Bürgi, T.; Baiker, A., *Heterogeneous Enantioselective Hydrogenation over Cinchona Alkaloid Modified Platinum: Mechanistic Insights into a Complex Reaction*. *Accounts of Chemical Research* **2004**, 37 (11), 909-917.
82. Margitfalvi, J. L.; Hegedüs, M.; Tfirst, E., *Enantioselective hydrogenation of α -keto esters over cinchona-PtAl₂O₃ catalyst. Kinetic evidence for the substrate-modifier interaction in the liquid phase*. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7 (2), 571-580.
83. a) Augustine, R. L.; Taneilyan, S. K.; Doyle, L. K., *Enantioselective heterogeneous catalysis I. A working model for the catalyst:modifier:substrate interactions in chiral pyruvate hydrogenations*. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4 (8), 1803-1827; b) Vayner, G.; Houk, K. N.; Sun, Y. K., *Origins of Enantioselectivity in Reductions of Ketones on Cinchona Alkaloid Modified Platinum*. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (1), 199-203.
84. Borszeky, K.; Bürgi, T.; Zhaohui, Z.; Mallat, T.; Baiker, A., *Enantioselective Hydrogenation of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids over Cinchonidine Modified Palladium: Nature of Modifier-Reactant Interaction*. *Journal of Catalysis* **1999**, 187 (1), 160-166.
85. a) Kim, H. J.; Jackson, W. R., *Substituent effects on the enantioselective hydrocyanation of aryl aldehydes*. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5 (8), 1541-1548; b) North, M., *Synthesis and applications of non-racemic cyanohydrins*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14 (2), 147-176; c) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S., *The cyclic dipeptide cyclo[(S)-phenylalanyl-(S)-histidyl] as a catalyst for asymmetric addition of hydrogen cyanide to aldehydes*. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, 55 (1), 181-185.
86. Itsuno, S.; Sakakura, M.; Ito, K., *Polymer-supported poly(amino acids) as new asymmetric epoxidation catalyst of α,β -unsaturated ketones*. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, 55 (24), 6047-6049.
87. Yi, H.; Zou, G.; Li, Q.; Chen, Q.; Tang, J.; He, M.-y., *Asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated ketones catalyzed by silica-grafted poly-(l)-leucine catalysts*. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46 (34), 5665-5668.
88. Hawker, C.; Fréchet, J. M. J., *A new convergent approach to monodisperse dendritic macromolecules*. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1990**, (15), 1010-1013.
89. Tomalia, D. A.; Naylor, A. M.; Goddard III, W. A., *Starburst Dendrimers: Molecular-Level Control of Size, Shape, Surface Chemistry, Topology, and Flexibility from Atoms to Macroscopic Matter*. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1990**, 29 (2), 138-175.

90. a) Rao, C.; Tam, J. P., *Synthesis of Peptide Dendrimer*. Journal of the American Chemical Society **1994**, *116* (15), 6975-6976; b) Twyman, L. J.; Beezer, A. E.; Mitchell, J. C., *The synthesis of chiral dendritic molecules based on the repeat unit L-glutamic acid*. Tetrahedron Letters **1994**, *35* (25), 4423-4424.
91. Aoi, K.; Itoh, K.; Okada, M., *Globular Carbohydrate Macromolecules "Sugar Balls". 1. Synthesis of Novel Sugar-Persubstituted Poly(amido amine) Dendrimers*. Macromolecules **1995**, *28* (15), 5391-5393.
92. Hudson, R. H. E.; Damha, M. J., *Nucleic acid dendrimers: novel biopolymer structures*. Journal of the American Chemical Society **1993**, *115* (6), 2119-2124.
93. Romagnoli, B.; Hayes, W., *Chiral dendrimers—from architecturally interesting hyperbranched macromolecules to functional materials*. Journal of Materials Chemistry **2002**, *12* (4), 767-799.
94. Díaz, U.; Corma, A., *Ordered covalent organic frameworks, COFs and PAFs. From preparation to application*. Coordination Chemistry Reviews **2016**, *311*, 85-124.
95. a) Colson, J. W.; Dichtel, W. R., *Rationally synthesized two-dimensional polymers*. Nature Chemistry **2013**, *5* (6), 453-465; b) Côté, A. P.; Benin, A. I.; Ockwig, N. W.; O'Keeffe, M.; Matzger, A. J.; Yaghi, O. M., *Porous, Crystalline, Covalent Organic Frameworks*. Science **2005**, *310* (5751), 1166-1170; c) Fang, Q.; Zhuang, Z.; Gu, S.; Kaspar, R. B.; Zheng, J.; Wang, J.; Qiu, S.; Yan, Y., *Designed synthesis of large-pore crystalline polyimide covalent organic frameworks*. Nature Communications **2014**, *5* (1), 4503; d) Feng, X.; Ding, X.; Jiang, D., *Covalent organic frameworks*. Chemical Society Reviews **2012**, *41* (18), 6010-6022.
96. a) El-Kaderi, H. M.; Hunt, J. R.; Mendoza-Cortés, J. L.; Côté, A. P.; Taylor, R. E.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M., *Designed Synthesis of 3D Covalent Organic Frameworks*. Science **2007**, *316* (5822), 268-272; b) Fang, Q.; Wang, J.; Gu, S.; Kaspar, R. B.; Zhuang, Z.; Zheng, J.; Guo, H.; Qiu, S.; Yan, Y., *3D Porous Crystalline Polyimide Covalent Organic Frameworks for Drug Delivery*. Journal of the American Chemical Society **2015**, *137* (26), 8352-8355; c) Lin, G.; Ding, H.; Yuan, D.; Wang, B.; Wang, C., *A Pyrene-Based, Fluorescent Three-Dimensional Covalent Organic Framework*. Journal of the American Chemical Society **2016**, *138* (10), 3302-3305.
97. a) Bunck, D. N.; Dichtel, W. R., *Postsynthetic functionalization of 3D covalent organic frameworks*. Chemical Communications **2013**, *49* (24), 2457-2459; b) Han, X.; Zhang, J.; Huang, J.; Wu, X.; Yuan, D.; Liu, Y.; Cui, Y., *Chiral induction in covalent organic frameworks*. Nature Communications **2018**, *9* (1), 1294; c) Liu, G.; Sheng, J.; Zhao, Y., *Chiral covalent organic frameworks for asymmetric catalysis and chiral separation*. Science China Chemistry **2017**, *60* (8), 1015-1022; d) Xu, H.; Gao, J.; Jiang, D., *Stable, crystalline, porous, covalent organic frameworks as a platform for chiral organocatalysts*. Nature Chemistry **2015**, *7* (11), 905-912; e) Xu, H.-S.; Ding, S.-Y.; An, W.-K.; Wu, H.; Wang, W., *Constructing Crystalline Covalent Organic Frameworks from Chiral Building Blocks*. Journal of the American Chemical Society **2016**, *138* (36), 11489-11492; f) Zhang, J.; Han, X.; Wu, X.; Liu, Y.; Cui, Y., *Multivariate Chiral Covalent Organic Frameworks with Controlled Crystallinity and Stability for Asymmetric Catalysis*. Journal of the American Chemical Society **2017**, *139* (24), 8277-8285; g) Zhang, K.; Cai, S.-L.; Yan, Y.-L.; He, Z.-H.; Lin, H.-M.; Huang, X.-L.; Zheng, S.-R.; Fan, J.; Zhang, W.-G., *Construction of a hydrazone-linked chiral covalent organic framework-silica composite as the stationary*

phase for high performance liquid chromatography. Journal of Chromatography A **2017**, 1519, 100-109.

98. Qian, H.-L.; Yang, C.-X.; Yan, X.-P., *Bottom-up synthesis of chiral covalent organic frameworks and their bound capillaries for chiral separation*. Nature Communications **2016**, 7 (1), 12104.

99. Wang, X.; Han, X.; Zhang, J.; Wu, X.; Liu, Y.; Cui, Y., *Homochiral 2D Porous Covalent Organic Frameworks for Heterogeneous Asymmetric Catalysis*. Journal of the American Chemical Society **2016**, 138 (38), 12332-12335.



CAPÍTULO 2

Objetivos Generales



Como se ha mostrado en la introducción previa, la posibilidad de introducir organocatalizadores homogéneos quirales, formando parte de la estructura porosa de materiales sólidos inorgánicos, ha supuesto un auténtico hito en el campo de la catálisis. Es por ello que se han desarrollado distintos métodos de incorporación en las estructuras sólidas porosas, permitiendo la generación de materiales heterogéneos quirales con uno o varios centros activos en su estructura capaces de ser recuperados y reutilizados, exhibiendo las ventajas propias de la catálisis heterogénea. Este tipo de catalizadores presentan las características inherentes de los sólidos inorgánicos, tales como elevada estabilidad mecánica, térmica y estructural, sin perder las características propias de las moléculas o polímeros orgánicos, tales como su alta flexibilidad y quiralidad específica.

No obstante, en general estas familias de catalizadores heterogéneos homoquirales muestran todavía una baja conversión y selectividad debido a la distribución irregular de los diferentes centros activos que se sitúan en el entramado estructural de modo aleatorio. Todo ello hace que fenómenos de neutralización incontrolada entre los centros activos presentes en la estructura, junto con problemas asociados con la formación de intermedios de reacción idóneos para la consecución efectiva de procesos catalíticos asimétricos sean observados con frecuencia. A priori, este importante contratiempo se podría evitar si se pudiesen controlar de manera específica la posición en la que los centros activos se colocasen en la red estructural, estando de este modo distribuidos de manera altamente homogénea, disminuyendo la posibilidad de que se anule su actividad, favoreciendo su eficiencia como catalizadores heterogéneos quirales. Es de destacar que esta hipótesis de trabajo está prácticamente inexplorada hasta el momento actual dentro del contexto de los materiales heterogéneos quirales, no habiendo muchos ejemplos en el estado del arte que abarquen el estudio de la quiralidad en materiales sólidos y como puede verse esta afectada en función de la distribución de las moléculas orgánicas quirales en diferentes tipos de entramados estructurales donde están alojados.

Por ello, a lo largo de este trabajo de Tesis Doctoral, se estudiará el desarrollo de procesos catalíticos asimétricos eficientes en los que para su consecución se necesite ser preciso en la elección del organocatalizador quiral que se va a incorporar en el entramado estructural del catalizador. Este factor es uno de los mayores retos a los que se enfrenta la química heterogénea actual en el ámbito de la quiralidad, para la obtención de productos de alto valor añadido rentables económicamente y obtenidos a través de procesos químicos respetuosos con el medio ambiente. Dentro de este reto, el empleo de catalizadores heterogéneos quirales en los que cohabitan, a nivel estructural, centros activos enantioselectivos se hace imprescindible en la consecución de reacciones asimétricas, llevadas a cabo por un único catalizador en procesos en batch, multi-etapa o utilizando diferentes técnicas como microondas, con las ventajas asociadas que eso conlleva, relacionadas con la eliminación de etapas intermedias, disminución de residuos y reducción de costes. Es primordial que en este tipo de catalizadores homoquirales, los centros activos mantengan su actividad y participen de manera efectiva simulando o mejorando su

contrapartida en fase homogénea, llevando a cabo procesos de reacción quirales altamente selectivos.

Para lograr este objetivo, se pretende preparar, en concreto, nuevas familias de materiales híbridos organosilíceos y metal-orgánicos quirales a través de diversos procesos de síntesis, empleando diferentes tipos de precursores inorgánicos y organocatalizadores quirales modificados. Por todo ello, los objetivos generales de la presente Tesis Doctoral son los siguientes:

- ◇ Preparación de precursores orgánicos-inorgánicos quirales que contengan un derivado quiral de la pirrolidina (R), modificados en forma de disilano o *bridged silsesquioxane*, con fórmula general $(R'O)_3Si-R-Si(OR')_3$ que actúen como moléculas tipo “plataforma”. La disposición de estos centros activos en el puente orgánico se deberá mantener del mismo modo y con la misma disposición espacial en el entramado estructural del material híbrido del que entren a formar parte.
- ◇ Síntesis de materiales híbridos mesoporosos organosilíceos no ordenados quirales, en los que se empleará el disilano quiral anteriormente sintetizado a través de procesos sol-gel catalizados por iones fluoruro a temperaturas de síntesis bajas y pHs cercanos a la neutralidad.
- ◇ Síntesis de organosílicas mesoporosas ordenadas quirales empleando disilanos con el puente orgánico derivado de la pirrolidina quiral, para su incorporación en distintas estructuras con topología M41S y SBA-15, siguiendo rutas micelares, empleando surfactantes o bloques poliméricos como agentes directores.
- ◇ Estudio de la influencia sobre las propiedades físico-químicas y reactividad de los materiales híbridos obtenidos, de aspectos como la topología del soporte y concentración de centros quirales presentes en el entramado estructural. Además, se estudiarán diferentes formas y metodologías de incorporación que ofrece el mismo organocatalizador quiral utilizando diferentes soportes.
- ◇ Estudio y evaluación de los materiales quirales mesoporosos sintetizados en reacciones de catálisis asimétrica de alto valor añadido en química fina, así como la comparación con los organocatalizadores en fase homogénea destacando las propiedades heterogéneas del material, tales como recuperación del catalizador, reusos y estudios cinéticos de la reacción.

- ◇ Se analizarán los distintos comportamientos catalíticos de los materiales en reacciones de química fina en los que se evaluará la capacidad básica de los materiales ordenados y su estabilidad para reacciones llevadas a cabo a alta temperatura o empleando técnicas como el microondas, para la obtención de productos de interés a través de rutas con alta estereoselectividad.

- ◇ Ampliación del estudio hacia la formación de catalizadores heterogéneos quirales de naturaleza diferente a la organosilíceo. Es por ello que se abordará la preparación de precursores orgánicos homogéneos con marcada actividad quiral como es el organocatalizador de MacMillan. Se realizará la adaptación de éste para su posterior anclaje, a través de procesos post-síntesis, mediante una química *click*, sobre distintos soportes metal-orgánicos estables (MOF). Su posterior caracterización servirá para verificar la presencia del organocatalizador en su entramado estructural, analizando su actividad catalítica en procesos de alto valor sintético quiral.



CAPÍTULO 3

Materiales híbridos mesoporosos con
 quiralidad asociada activos en la
 adición asimétrica de Michael



3.1. Introducción

Teniendo en cuenta los objetivos planteados en la presente Tesis Doctoral, se abordará en primer lugar la síntesis, preparación y caracterización de una familia de materiales mesoporosos no ordenados dotados de quiralidad. Para ello se diseñarán y prepararán disilanos con grupos quirales a modo de puente, empleados como precursores, los cuales se incorporarán a una matriz estructural silícea porosa mediante el uso de un proceso de síntesis sol-gel en presencia de iones fluoruro en el medio de síntesis, obteniendo así materiales híbridos organosilíceos quirales. A lo largo de esta introducción, se introducirán distintos conceptos relacionados con materiales híbridos, precursores organosilíceos (disilanos y monosilanos) y materiales mesoporosos híbridos derivados de dichos precursores.

3.1.1. Materiales híbridos

El término material híbrido se atribuye a un sólido cuya composición consta de dos o más unidades de diferente naturaleza, donde generalmente una es orgánica y la otra inorgánica conectadas a escala nanométrica.^[1] Los materiales híbridos se clasifican en dos grupos en función de la naturaleza de la interacción que se establece entre sus unidades estructurales;

- i) Materiales híbridos de *Clase I*, cuyas unidades estructurales utilizan enlaces débiles para estar conectados como las fuerzas de Van de Waals, los enlaces por puente de hidrógeno o las interacciones electrostáticas.
- ii) Materiales híbridos de *Clase II*, cuyas unidades de estructura se conectan a través de interacciones fuertes, tales como enlaces covalentes o de coordinación (Figura 3.1).

En la presente Tesis se abordará, en concreto, el estudio de materiales híbridos de *Clase II* de tipo organosilíceo que están basados por una mayoría de unidades tetraédricas de silicio, SiO₄, conectadas covalentemente con unidades orgánicas. Dichos materiales se obtienen a partir de un proceso de hidrólisis ácida o básica, empleando disilanos (*bridged silsesquioxanes*) con grupos alcóxidos terminales altamente reactivos. Para obtener materiales híbridos estables se suelen utilizar derivados tipo siloxano por su facilidad para reaccionar *in situ*, bien entre sí o con otras unidades estructurales, a través de procesos de condensación sol-gel.^[2]

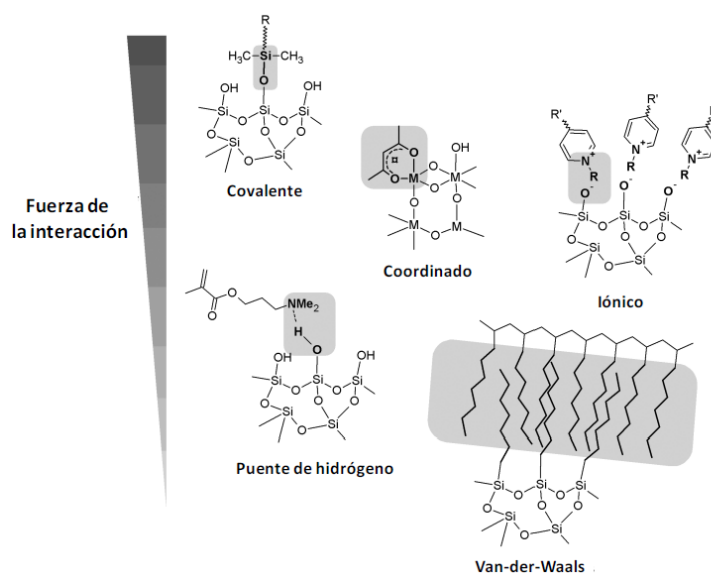


Figura 3.1. Tipos de interacciones en materiales híbridos.^[1]

3.1.1.1. Procesos sol-gel

La polimerización de tetraalcoxisilanos, $\text{Si}(\text{OEt})_4$ (tetraetil ortosilicato (TEOS)) y $\text{Si}(\text{OMe})_4$ (tetrametil ortosilicato (TMOS)), es un método suave que conduce a la formación de geles de síntesis basados en sílice amorfa. Las etapas involucradas en el proceso de polimerización sol-gel, son la hidrólisis y condensación de alcoxisilanos para dar como resultado la creación de enlaces químicos Si-O-Si que son la base de los materiales híbridos obtenidos. Los procesos sol-gel son catalizados por ácidos o bases produciendo polímeros silíceos que crecen hasta que forman una red de mayor dimensión que facilita la transición de gel a sólido. El sistema sol-gel evoluciona como resultado de las sucesivas reacciones de hidrólisis y condensación, así como con la posterior sinterización (envejecimiento y secado) hasta la obtención de un xerogel (Esquema 3.1.).^[3] Por lo tanto, la morfología final de la sílice estaría influenciada por el cambio de cualquiera de las etapas de síntesis que intervienen durante su formación. Muchas de las propiedades finales que exhiben los sólidos silíceos obtenidos, como la porosidad y la transparencia, pueden controlarse mediante la elección del método de polimerización empleado por su preparación.^[4]

Los materiales híbridos orgánicos-inorgánicos, se pueden preparar a partir de bloques de construcción moleculares que contienen un fragmento orgánico, a modo de

punte, unido a dos o más grupos siloxano terminales mediante enlaces covalentes carbono-silicio no hidrolizables. La polimerización sol-gel de los monómeros tipo disilano $(R'O)_3Si-R-Si-(OR')_3$ conducen a la formación de **polisilsesquioxanos puente** (Figura 3.2).^[5] El puente orgánico insertado en la red polimérica formada permite la introducción y heterogeneización de moléculas orgánicas solubles presentes en una matriz sólida silícea a escala nanométrica. Los polisilsesquioxanos puente se pueden preparar con una amplia gama de grupos orgánicos incorporados como parte integral de la red estructural de la que forman parte. Además, estos compuestos moleculares pueden contener una amplia variedad de grupos o funciones orgánicas e inorgánicas incluidas en el entramado estructural del que forman parte sin observarse separación de fases. Algunos de los primeros ejemplos de estos materiales se obtienen en reacciones de co-polimerización sol-gel que se producen al reaccionar TEOS o TMOS con monómeros organosilíceos con grupos hidroxilo u otras funciones terminales hidrolizables como son los grupos alcóxido.^[6]

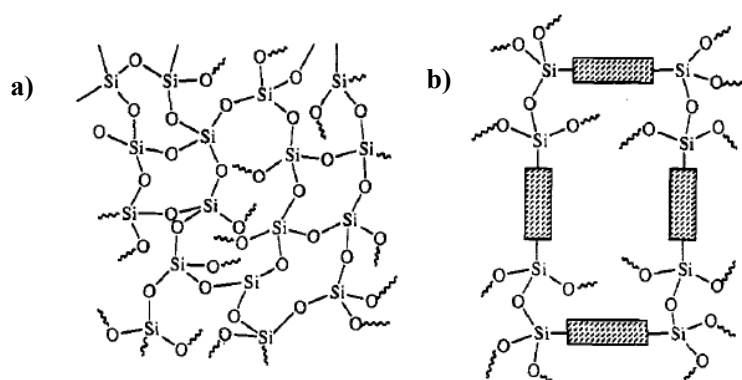
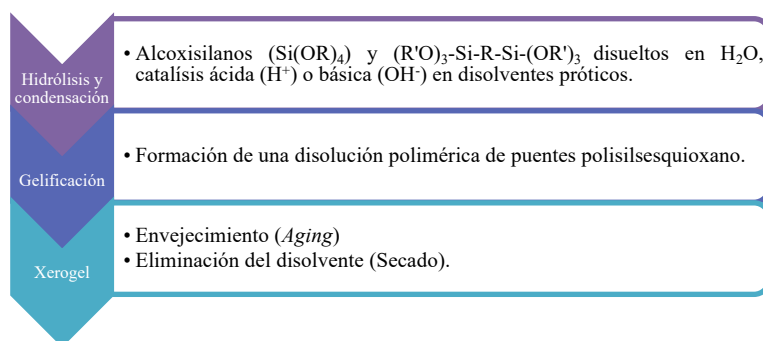


Figura 3.2. Representación de a) sílice amorfa y b) red polimérica con puentes polisilsesquioxanos obtenidas a través de procesos sol-gel.^[5]



Esquema 3.1. Proceso sol-gel para la obtención de xerogeles a partir de alcoxisilanos empleados como precursores.

3.1.1.2. Organosiloxanos

Tras la revisión de los conceptos relacionados con materiales híbridos y procesos de síntesis sol-gel, se considera, a continuación, una familia de unidades estructurales orgánicas-inorgánicas que se utilizan en la formación de materiales híbridos organosilíceos y que se obtienen por modificación de diferentes tipos de moléculas orgánicas y organocatalizadores solubles con grupos siloxano terminales. Este tipo de precursores serán empleados en la presente Tesis para la obtención de materiales híbridos con centros quirales presentes en su estructura. Dentro de la familia de organosiloxanos utilizados como precursores se pueden distinguir dos grupos: monosilanos y disilanos.

Los **monosilanos** actúan realmente como modificadores de la red estructural silícea en la que se incorporan, introduciendo funcionalidades adicionales, por lo que en ocasiones también se afirma que actúan como funcionalizadores. Por otra parte, los **disilanos**, a diferencia de los monosilanos que se encuentran colgando de la superficie inorgánica hacia las cavidades o canales porosos, los fragmentos orgánicos entran a formar parte del entramado real de la estructura, insertados en sus paredes (Figura 3.3.)

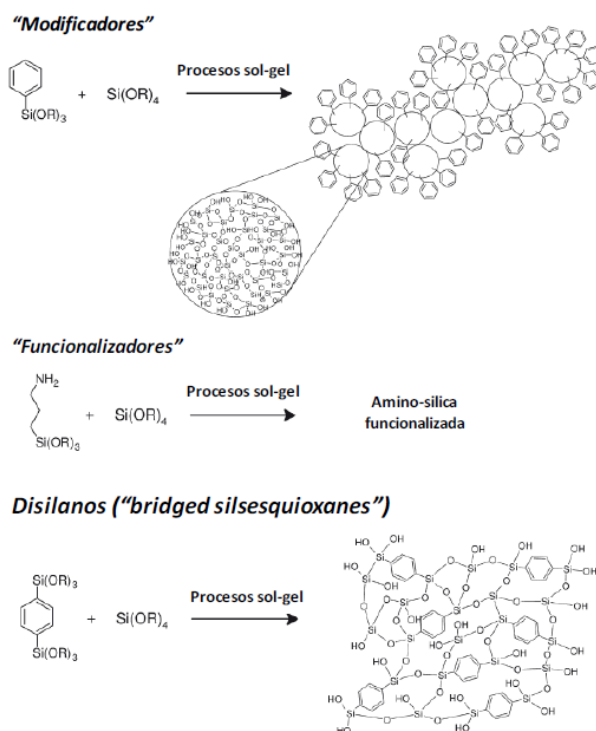


Figura 3.3. Representación de la integración de monosilanos y disilanos en matrices híbridas.^[1]

Como se introdujo anteriormente, los disilanos presentan una fórmula general $(R'O)_3\text{-Si-R-Si-(OR')}_3$, donde R representa la funcionalidad orgánica a modo de puente, la cual puede contener centros activos, correspondiendo R' a los grupos metilo o etilo (Me,Et) de los alcóxidos terminales. Por lo que respecta al termino silsesquioxano en este tipo de monómeros hace referencia al promedio estequiométrico de valor 1.5, equivalente a un átomo y medio de oxígeno por cada átomo de silicio presente en una molécula de disilano, debido a que en cada enlace siloxano intervienen dos átomos de silicio de monómeros distintos ($\dots\text{-}_{1.5}\text{O-Si-R-Si-O}_{1.5}\text{-}\dots$). Shea y col.^[5] estudiaron el mecanismo de gelificación con distintos precursores tipo polisilsesquioxanos y corroboraron que, en general, es preferible el empleo de disilanos con grupos alcóxido terminales altamente reactivos para asegurar una síntesis más rápida y homogénea de materiales híbridos porosos. Este hecho se debe a que estos grupos alcóxido terminales ($(\text{OMe})_3$ o $(\text{OEt})_3$), tras un proceso de hidrólisis, se transforman en silanoles, siendo esta etapa más rápida y controlable que en los precursores con grupos terminales tipo clorosilano que también son empleados en la síntesis de materiales híbridos. Este hecho facilita que haya

una mejor estructuración y una distribución más homogénea, entre los diferentes fragmentos orgánicos e inorgánicos, durante los procesos sol-gel en los que normalmente intervienen.

En la actualidad existe un número relativamente alto de disilanos comerciales que pueden ser empleados como unidades de estructuración. Dichos monómeros también son preparados con una amplia variedad de fragmentos orgánicos que a su vez contengan distintas funcionalidades. En concreto, en esta Tesis, se estudiarán aquellos que contienen funcionalidades quirales como unidades orgánicas a modo de puente (Figura 3.4.).

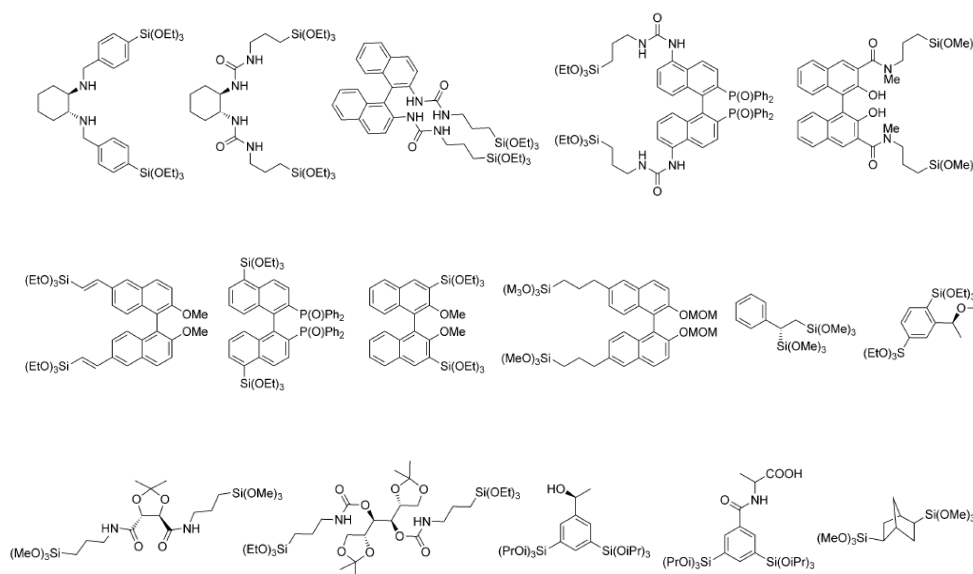


Figura 3.4. Organosiloxanos con unidades quirales utilizados en la formación de materiales híbridos descritos en el estado del arte.^[7]

Según la naturaleza de los puentes orgánicos presentes en los disilanos, el proceso de estructuración sol-gel será particular en cada caso, influyendo sobre las propiedades finales del material híbrido. En ese sentido, se ha comprobado que los disilanos que contienen grupos orgánicos rígidos a modo de puente, tales como grupos bencénicos, generalmente conducen a la formación de xerogeles y aerosoles porosos. Sin embargo, la presencia de puentes orgánicos flexibles, como serían silanos con una cadena alquílica larga, favorecen la generación de geles cuya porosidad colapsa por completo durante la etapa de envejecimiento y secado.^[8] Otro ejemplo de la influencia que tienen las unidades orgánicas sobre los materiales finales viene dada por la integración en la estructura de espaciadores orgánicos con mayores dimensiones moleculares, los cuales tienden a favorecer la preparación de sólidos híbridos con cavidades porosas de diámetro elevado.^[9]

3.1.2. Organosílicas periódicas mesoporosas (PMOs) quirales

En 1999, tres grupos de investigación realizaron independientemente la preparación de híbridos mesoporosos organosilíceos ordenados a partir de precursores alcoxisilano puente $(R'O)_3\text{-Si-R-Si-(OR')}_3$. Estos tipos de híbridos mesoporosos se clasificaron como organosílicas periódicas mesoporosas (PMOs).^[10] Los híbridos tipo PMO se obtienen mediante procesos de síntesis micelar dirigida por agentes directores de estructura (surfactantes y bloques poliméricos) para la obtención de una estructura silícea mesoporosa ordenada. Los materiales tipo PMO presentan mesoporos bien definidos con la posibilidad de controlar el diámetro de poro interno mediante la elección del agente director de estructura adecuado durante el proceso de policondensación.

Una amplia variedad de unidades orgánicas (R) han sido utilizadas para el control estructural y las funcionalidades de los materiales PMO.^[11] Por lo que respecta a las funcionalidades incorporadas en estos sólidos destacan PMOs ópticamente activos a partir de precursores quirales. Un ejemplo de ello fue el material PMO quiral sintetizado por Inagaki y col.^[12] a partir del precursor quiral (R)-(+)-1,2-bis (trimetoxisilil) feniletano mediante un tratamiento con ácido clorhídrico (HCl) y empleando cloruro de octadeciltrimetilamonio ($C_{18}\text{TMACl}$) como agente director de estructura. La hidrólisis y condensación del precursor quiral en condiciones ácidas no produjeron la racemización del mismo, obteniéndose una organosílica periódica mesoporosa quiral con un 95% de ee, manteniendo la pureza enantiomérica del precursor quiral (Figura 3.5.). Sin embargo, cuando se intentó la síntesis del PMO quiral en condiciones básicas y con un precursor puente 1,4-bis (trietoxisilil) benceno (Bph), se observó la racemización de dicho precursor y, a su vez, la obtención de un PMO aquiral.

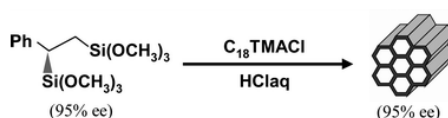


Figura 3.5. Síntesis de un material PMO quiral a partir del precursor quiral (R)-(+)-1,2-bis (trimetoxisilil) feniletano mediante un tratamiento con ácido clorhídrico (HCl).^[12]

Otro ejemplo de estos tipos de PMOs quirales fue el introducido por Thomas y col.^[13] que sintetizaron un precursor de boro quiral a partir del (S)-monoisopinocampfenilborano y un precursor organosilíceo tipo puente como es el disilano que contiene un grupo etileno, obteniéndose un disilano quiral que se utilizó como precursor en la síntesis de un PMO quiral, utilizando Pluronic F-127 como agente director de estructura. Tam-

bién se demostró en procesos de síntesis sin agentes directores de estructura que los precursores de boro quirales se auto-organizaban, después del proceso de hidrólisis, a través de la agregación que se produce entre grupos orgánicos en dominios hidrófobos. Además, se demostró que las dimensiones de los dominios hidrófobos y, por lo tanto, los tamaños de poro resultantes podrían adaptarse, dependiendo de los grupos elegidos que contienen boro. Posteriormente, tras la condensación del material organosilíceo, tanto en los materiales sintetizados con o sin agentes directores de estructura, se realizó una amonolisis del grupo orgánico de boro obteniéndose PMOs funcionalizados con grupos amina quirales, ubicados en la superficie de las paredes de los poros (Figura 3.6.).

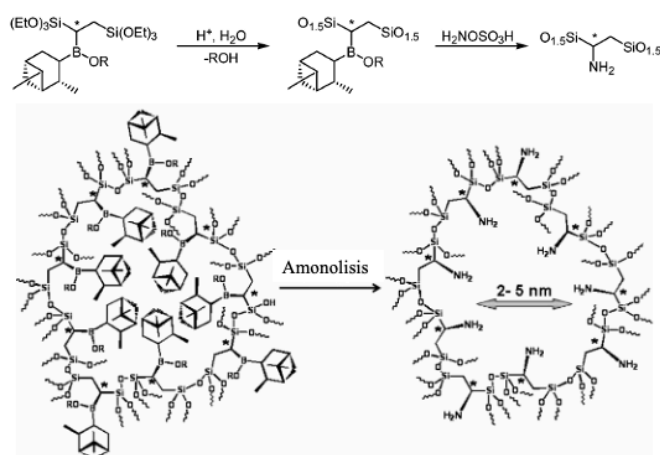


Figura 3.6. Representación de la reacción de amonolisis en los grupos que contienen boro para dar lugar a la formación de aminas quirales funcionalizadas en las paredes del PMO. [13]

En lo respectivo a los PMOs quirales, se realizará un estudio con mayor profundidad en el siguiente capítulo de la presente Tesis Doctoral.

3.1.3. Materiales híbridos organosilíceos no ordenados quirales

A lo largo de los últimos años, se han preparado un elevado número de materiales híbridos con un bajo nivel de estructuración, a través del anclaje de monosilanos funcionalizados sobre distintos soportes de alta superficie como sílice, óxidos metálicos o alúmina. Destacados estudios se desarrollaron en esta temática, como los llevados a cabo por los grupos de Katz,^[14] Davis^[6] e Igasawa,^[15] los cuales prepararon catalizadores multifuncionales por la incorporación de centros activos ácidos, básicos, redox o quirales que cohabitaban sobre el mismo soporte sólido. Además, se observaron interesantes

efectos cooperativos entre los diferentes centros activos o incluso entre ellos y los grupos silanoles presentes en la superficie, en el caso de que se emplease sílice como soporte.

En los diferentes ejemplos encontrados en la literatura, se observa que cuando se produce la incorporación de un monosilano funcionalizado sobre el soporte se aprecia una distribución poco homogénea de los centros activos. Este hecho favorece una separación existente entre las fases orgánicas e inorgánicas, lo cual provoca una baja reactividad y selectividad en los procesos catalíticos en los que intervienen, limitando enormemente su aplicación en el campo de la catálisis. Es por ello que se plantea como alternativa para superar estos inconvenientes, el uso de disilanos que intervienen en rutas de síntesis sol-gel, permitiendo preparar materiales híbridos porosos que incorporan funciones orgánicas a lo largo de todo el entramado estructural, sin separación de fases, aunque se traten de materiales híbridos con un bajo orden estructural.

Como ya se introdujo anteriormente, los procesos sol-gel consisten en reacciones de hidrólisis y policondensación, las cuales involucran a pequeñas moléculas que actúan como precursores para formar redes porosas tridimensionales mediante la pérdida de sus sustituyentes. Los más estudiados son los procesos sol-gel basados en silanos que se han introducido anteriormente. En este tipo de procesos, cuando intervienen organosilanos como precursores, los enlaces Si-C permanecen estables frente a los procesos de hidrólisis que tienen lugar en medio acuoso, siendo posible incorporar en su estructura una gran variedad de grupos orgánicos presentes en los disilanos iniciales. De forma general, los precursores orgánicos-inorgánicos empleados presentan enlaces alcóxido terminales $-\text{Si}(\text{OR}')_3$, los cuales intervienen durante las reacciones de hidrólisis, dando lugar a grupos silanoles altamente reactivos, Si-OH, los cuales condensan entre sí para dar grupos Si-O-Si que conforman la red estructural de los materiales. Este proceso puede ser catalizado por ácidos, bases o iones fluoruro, mediante diferentes mecanismos de reacción en función del catalizador involucrado en la síntesis. Otro efecto importante sobre la cinética de la reacción es el pH del medio, siendo determinante en la etapa de gelificación.

Algunas de las principales ventajas de esta ruta de síntesis son la preparación de materiales porosos estables y bien definidos, en ausencia de sofisticadas moléculas orgánicas o surfactantes utilizados como agentes directores de estructura, alcanzando una elevada homogeneidad en cuanto a la distribución de fragmentos orgánicos e inorgánicos. Estos materiales pese a no exhibir orden estructural suelen presentar elevada accesibilidad.^[16] Generalmente, se utiliza HCl, NaOH o NH_4OH como catalizadores ácidos o básicos, para llevar a cabo el proceso de hidrólisis y condensación, aunque también se emplean iones fluoruro como catalizadores de la reacción (NaF o NH_4F), siendo en este caso las velocidades de reacción mucho más rápidas debido a la generación de especies intermedias formadas por penta- y hexa-fluorosilicatos, altamente reactivos, descritos por el grupo de Winter^{[17],[18],[19]} en 1988 (Figura 3.7.).

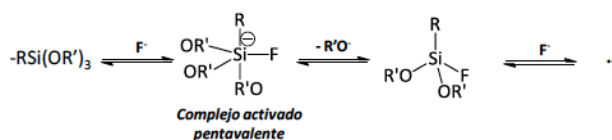


Figura 3.7. Mecanismo de activación en reacciones sol-gel catalizadas por iones fluoruro.^[17]

La efectividad de los aniones fluoruro (F^-) en las reacciones de polimerización se debe a su menor radio iónico en comparación con los grupos hidroxilo, lo cual permite aumentar temporalmente el número de coordinación del átomo de silicio. Los cálculos moleculares semiempíricos llevados a cabo también han demostrado que los aniones de silicio penta-coordinados pueden desempeñar un papel importante como intermedios de la reacción de polimerización aniónica del silanol. En concreto, la reacción de desplazamiento en el silicio inducida por los aniones fluoruro (F^-) puede verse facilitada por su capacidad para formar estados de transición penta-coordinados, utilizando sus orbitales libres, conduciendo a una especie de silicio más electrófilo que puede reaccionar más rápidamente con grupos silanoles adicionales, dando como resultado una mayor velocidad de polimerización en comparación con la catálisis ácida o básica.

Una vez introducida la síntesis de materiales no ordenados mediada por iones fluoruro, se destacarán algunos ejemplos relevantes en los que se incorpora una funcionalidad quiral en el fragmento orgánico que va a ser introducido en la estructura del material híbrido obtenido mediante un proceso sol-gel para la obtención de materiales porosos no ordenados quirales.

Uno de los primeros casos en los que se combinó quiralidad con procesos sol-gel para la formación de materiales no ordenados, compuestos por una matriz silícea porosa que contiene en su composición funcionalidades quirales se alcanzó con el diseño de materiales híbridos que contenían unidades quirales, (R,R) o (S,S)-diamino-ciclohexano. En este sentido, Moreau y col.^[20] describieron la creación de un material híbrido con morfología helicoidal, a través de un proceso de hidrólisis, empleando un solo precursor organosilíceo, para formar un sólido orgánico-inorgánico en forma de hélice dextrógira o levógira generada por un proceso de auto-ensamblaje molecular (Figura 3.8.).

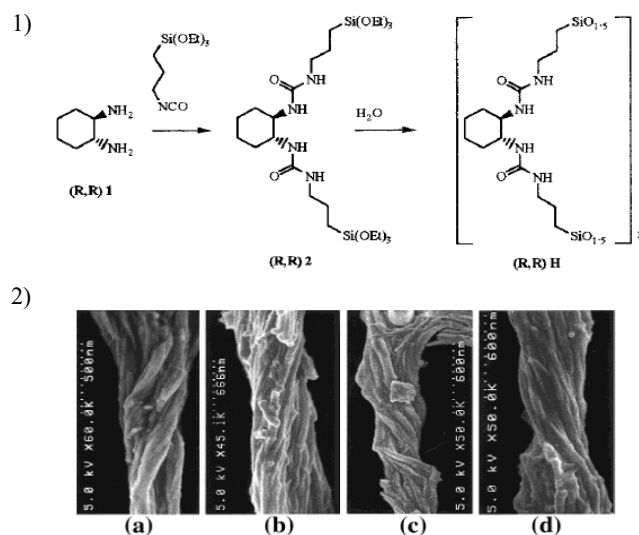


Figura 3.8. 1) Formación del disilano con unidades orgánicas quirales a modo de puente. 2) Imágenes SEM de las hélices dextrógiras (a,b) y levógiras (c,d) provocadas por los precursores (R, R) y (S, S), respectivamente.^[20]

Otros ejemplos destacados en los que se emplearon unidades (R,R) o (S,S)-diamino-ciclohexano, con su posterior modificación con complejos de rodio, fueron también descritos por el grupo de Moreau, donde la incorporación a la sílice se realizó mediante un proceso sol-gel, catalizada por ácidos, con su posterior estudio catalítico enantioselectivo^[21] en la reducción asimétrica por transferencia de hidrógeno de acetofenona y *o*-metoxiacetofenona.

Entre los casos en los que la incorporación de los grupos silsesquioxano puente se hizo mediante un proceso sol-gel catalizado por iones fluoruro, destaca el empleo de derivados bis-sililados del (R)-BINOL a los que se les incorporaron complejos metálicos de níquel (Ni(OAc)₂), paladio (Pd(OAc)₂)^[22] o rodio ([Rh(cod)Cl₂]),^[23] a través de un proceso post-síntesis (Figura 3.9.).

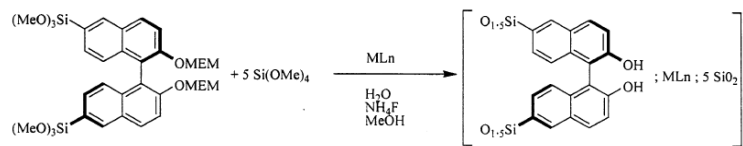


Figura 3.9. Formación de materiales híbridos a partir de disilanos que contienen unidades (R)-BINOL a modo de puente.^[22]

En otros casos, se incorporaron en la estructura organosilícea derivados de la L-prolina en forma de monosilano^[24] en su superficie a través de procesos de hidrólisis y polimerización. Con este método, los grupos quirales derivados de la prolina quedaban colgando de las paredes de la matriz silícea hacia las cavidades porosas internas. En estos casos, se llevaron a cabo reacciones de aldolización asimétrica de p-nitrobenzaldehído, alcanzándose rendimientos moderados y enantioselectividades bajas debido a la competitividad que se establece entre los silanoles ácidos presentes en el soporte silíceo con los grupos carboxílicos de la prolina soportada (Figura 3.10.).^[24a]

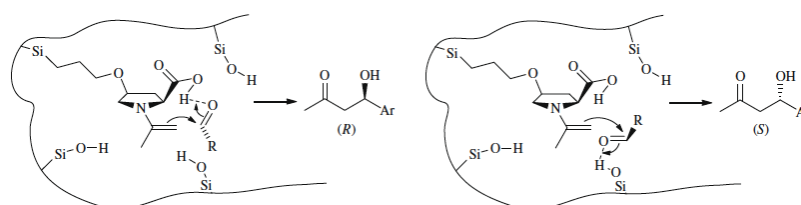


Figura 3.10. Representación de la competencia que se establece entre los grupos silanoles del soporte con los grupos carboxílicos de la L-prolina soportada para llevar a cabo la reacción de aldolización asimétrica.^[24a]

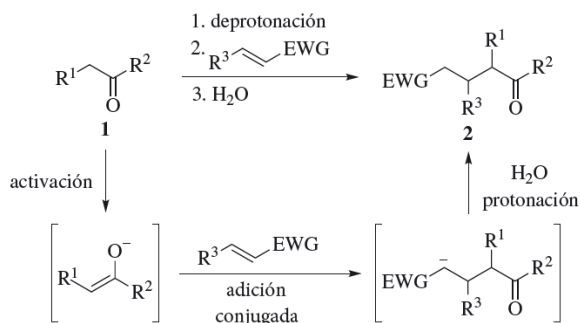
3.1.4. Adición de Michael enantioselectiva

Como test catalítico para evaluar la capacidad catalítica de los materiales que se van a estudiar en el presente capítulo de Tesis, se ha elegido por su interés y por la información adicional que puede proporcionar, sobre el propio catalizador, la reacción de adición de Michael asimétrica. Este proceso es una reacción de adición conjugada utilizada en química orgánica como reacción fundamental para la construcción de enlaces carbono-carbono (C-C) y carbono-heteroátomo (C-X). Esta reacción consiste en la adición de un nucleófilo al carbono β de una olefina electrofílica, lo que lleva a la formación de un anión estabilizado que, tras la protonación o el tratamiento posterior con otro electrófilo, proporciona el producto de adición final. La adición conjugada de carbaniones estabilizados por resonancia (enolato o especies relacionadas), también es conocida como la reacción de Michael. Desde 1887,^[25] esta reacción ha sido utilizada ampliamente en química orgánica. Una amplia gama de compuestos pueden participar en la reacción como nucleófilos o electrófilos también conocidos como donantes y aceptores de Michael, respectivamente, lo que ha ampliado la utilidad de esta transformación hasta un alto nivel de sofisticación.

La reacción de Michael se realiza en tres etapas (Esquema 3.2.):

- 1) Activación del pronucleófilo mediante la formación de un enolato o una especie nucleófila, como una enamina.

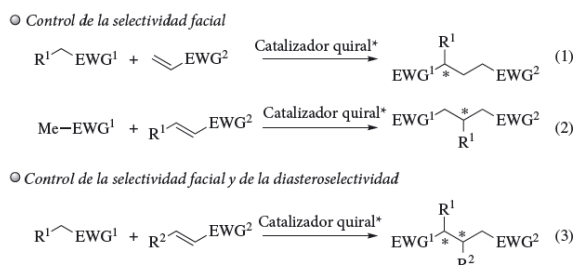
- 2) Reacción de adición conjugada.
- 3) Adición de un segundo electrófilo que reacciona con el intermedio aniónico estabilizado, generado en el proceso de adición conjugada.



Esquema 3.2. Representación de las tres etapas implicadas en la reacción de Michael.

Por lo que respecta a la obtención del aducto de Michael quiral pueden darse tres escenarios posibles (Esquema 3.3.) en función de si participa (i) un sustrato dador de Michael proquiral, (ii) un aceptor de Michael proquiral o (iii) ambos, un dador y aceptor de Michael proquiral.

Para el desarrollo de la reacción enantioselectiva habrá que tener en cuenta en cual de los escenarios nos encontramos, ya que el catalizador debe reconocer el sustrato proquiral en cada caso y ejercer la estereodiscriminación facial requerida. Por lo que respecta al tercer escenario, en el que ambos sustratos proquirales participan en la reacción de Michael, el catalizador debe controlar tanto la selectividad facial, como la disposición relativa entre los sustituyentes de los dos sustratos, lo que se denomina como diastereoselección. Este aspecto suele estar dominado por la estructura de los sustratos y el mecanismo de la reacción. Bajo este escenario, el catalizador debe establecer las interacciones correspondientes con las especies donantes, aceptoras o con ambas, de acuerdo con los diversos mecanismos que tienen lugar durante su activación.



Esquema 3.3. Representación de los tres escenarios posibles en la obtención de un aducto de Michael quiral.

Por lo que respecta al catalizador que se emplea en las reacciones de adición asimétrica de Michael, son muy variados los que han sido empleados, desde metales a pequeñas moléculas orgánicas. En concreto, siguiendo los objetivos de esta Tesis, se tratarán con mayor detalle los organocatalizadores capaces de inducir quiralidad en diversos sustratos, activando bien el nucleófilo o bien el electrófilo de una reacción (o ambos) mediante la formación de enlaces covalentes (por ejemplo, a través de sales de iminio) o interacciones débiles (por ejemplo, a través de enlaces por puente de hidrógeno).

Por su relación directa con los catalizadores quirales que serán desarrollados, se tratará con mayor detalle la **aminocatálisis asimétrica**.^[26] Entre las estrategias o modos de activación, en procesos organocatalíticos que implican la formación de enlaces covalentes sustrato-catalizador, la aminocatálisis asimétrica consiste en la utilización de aminas quirales como catalizadores. En este caso, este proceso funciona como una herramienta sintética válida para la funcionalización quimio- y enantioselectiva de compuestos carbonílicos, siendo considerada por su importancia como una área independiente de la química sintética.^[27] En relación a la reacción de Michael asimétrica, las aminas quirales primarias y secundarias pueden activar las especies donantes (aldehídos o cetonas) y lasceptoras (enales y enonas) mediante la formación de intermedios activos en los que el catalizador se une covalentemente a los sustratos, a través de la formación catalítica de enaminas o iones iminio α,β -insaturados. Alternativamente, otros organocatalizadores hacen uso de interacciones no covalentes, como el enlace por puente de hidrógeno o el emparejamiento de iones para establecer una interacción con los reactivos que participan en la reacción de Michael. En nuestro estudio, nos centraremos en la activación de moléculas mediante enlaces covalentes del catalizador al sustrato. Dentro de la aminocatálisis, se pueden distinguir dos modos de activación de compuestos carbonílicos basados en la condensación reversible con aminas quirales (Esquema 3.4.):

(i) Activación vía enamina

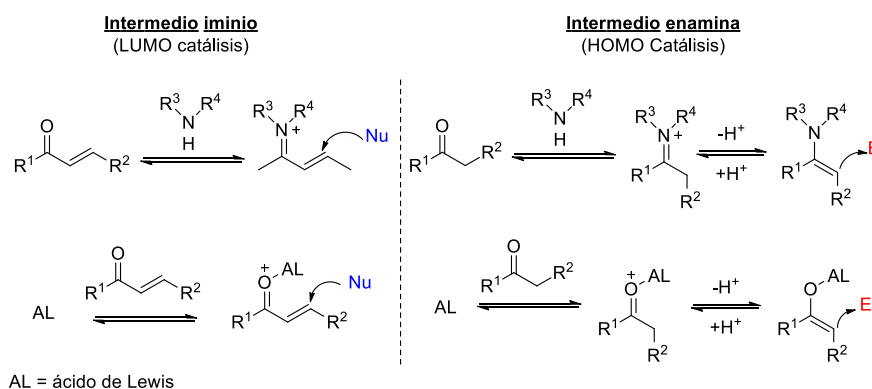
Las aminas primarias o secundarias catalizan la reacción de Michael mediante la formación reversible de la enamina. Ésta sufre una adición conjugada con el aceptor de

Michael, dando como resultado la formación de un ión iminio que tras la hidrólisis libera el producto y regenera el catalizador con grupos amina que estarán listos para participar de nuevo en otro ciclo catalítico.^[28] Las aminas quirales con base de pirrolidina son catalizadores efectivos para llevar a cabo reacciones de Michael, sobre todo cuando se utilizan aldehídos como sustratos dadores de Michael. Esto ocurre debido a que la pirrolidina quiral produce una adición conjugada diastereoselectiva, en la que el aceptor presenta una preferencia sobre una de las dos caras diastereotópicas del intermedio de la enamina. El stereocontrol puede surgir bien por razones estéricas o bien por la incorporación de elementos estereodirectores capaces de participar en interacciones secundarias con el aceptor. Controlar la geometría de la enamina es un factor importante que debe ser considerado para lograr un alto stereocontrol, ya que el intermedio clave de la enamina puede estar presente como dos diastereoisómeros interconvertidos que, además poseen un alto grado de flexibilidad conformacional. Estos intermedios isoméricos geométricamente conducen a la formación de los nuevos estereocentros con diferentes configuraciones. Por esta razón, los elementos estructurales incorporados en el catalizador también deben garantizar una geometría de enamina bien definida si se quiere lograr un proceso altamente diastero- y enantioselectivo. La catálisis enamínica también es conocida como HOMO-catálisis. Esto se debe a que en la formación de una enamina, como consecuencia de la desprotonación del catión iminio, en sistemas carbonílicos conjugados, se produce una disminución energética del LUMO, aumentando la acidez de los protones en posición α al carbonilo, favoreciendo la desprotonación. Este hecho se traduce en un aumento de la energía en el HOMO, lo cual equivale a la *activación del nucleófilo* de la reacción que puede participar en reacciones de adición o sustitución con diferentes electrófilos.

(ii) *Activación vía ión iminio*

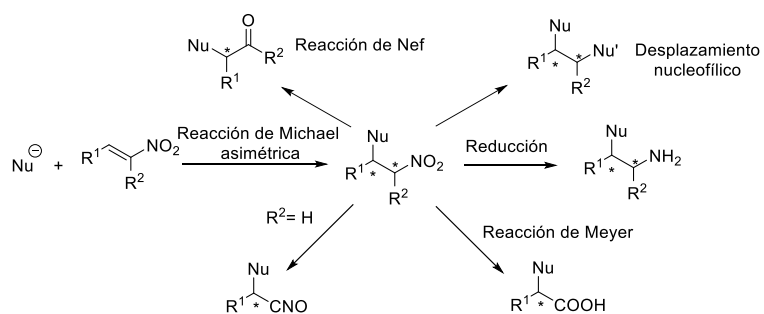
Una amina primaria o secundaria también puede catalizar la reacción de Michael a través de la activación del aceptor que suele ser un **aldehído o cetona α , β -insaturado**, a través de la formación reversible de un ión iminio, tras la condensación con la amina quiral que actúa como catalizador.^[29] Cuando se forma el ión iminio, se produce una activación del electrófilo aceptor de Michael, debido a la disminución de la energía del LUMO, facilitando de esta forma el ataque del nucleófilo. Esto favorece la formación de un intermedio enamina en tautomería con el ión iminio que se hidroliza, liberando el aducto de Michael y el catalizador, pudiendo este último volver a participar en otro ciclo catalítico. Es por lo que este tipo de catálisis también es conocido como LUMO-catálisis. Al igual que en el mecanismo de la activación vía enamina, la posición de cada uno de los equilibrios que participan en el ciclo catalítico y la velocidad de cada etapa pueden variar dependiendo de la estructura de los reactivos involucrados en el proceso. En este caso, la amina quiral que actúa como catalizador está controlando el enfoque del dador de Michael en una de las dos caras diastereotópicas del intermedio del ión iminio. En este

sentido, controlar la geometría del ión iminio α , β -insaturado también es un parámetro clave a tener en cuenta si se quiere obtener un alto estereocontrol de la reacción. Generalmente, en las reacciones de Michael que se realizan bajo la activación vía ión iminio, suelen implicar el uso de un cocatalizador, concretamente un ácido de Brønsted que facilita la formación del intermedio iminio. Además, la base conjugada de este cocatalizador también estaría involucrada en la activación del dador de Michael al desprotonar el pronucleófilo. No obstante, en muchos casos, se propone que permanece como un espectador del ciclo catalítico.



Esquema 3.4. Representación de la activación imínica y enamínica de compuestos carboxílicos.^[27b]

Tras introducir los modos de activación en la catálisis asimétrica de Michael, nos centraremos en la reacción de adición de Michael entre nitroalquenos y aldehídos como sustratos. Entre los aceptores de Michael, los nitroalquenos son muy interesantes, debido a su grupo nitro,^[30] el cual es considerado uno de los grupos más atractores de electrones conocido. Muchos autores lo describen como un “camaleón sintético”, ya que tiene una funcionalidad enmascarada pudiéndose transformar en otras funciones, después de la reacción de adición de Michael. Por ejemplo, a través de la reacción de Nef,^[31] el desplazamiento nucleofílico,^[32] la reducción a un grupo amino,^[33] la reacción de Meyer^[34] y la conversión en un óxido de nitrilo^[35] entre otras, como algunas de las transformaciones más relevantes que el grupo nitro puede sufrir (Esquema 3.5.).^[36]



Esquema 3.5. Representación de las diferentes reacciones en las que pueden ser empleados los aductos de Michael provenientes de nitroalquenos.^[36]

Es por ello por lo que a lo largo de esta Tesis nos centraremos en su estudio, debido a la diversidad sintética que ofrecen los productos obtenidos a través de la reacción de Michael catalizada por un catalizador heterogéneo quiral.

3.2. Objetivos

En la introducción del presente capítulo, se introdujeron distintos conceptos acerca de los métodos de síntesis empleados para la obtención de materiales porosos híbridos heterogéneos, focalizándose en la idea de introducir quiralidad en su entramado estructural, aplicándose la quiralidad introducida en reacciones de catálisis asimétrica. Por ello, los principales objetivos del presente capítulo serán los siguientes:

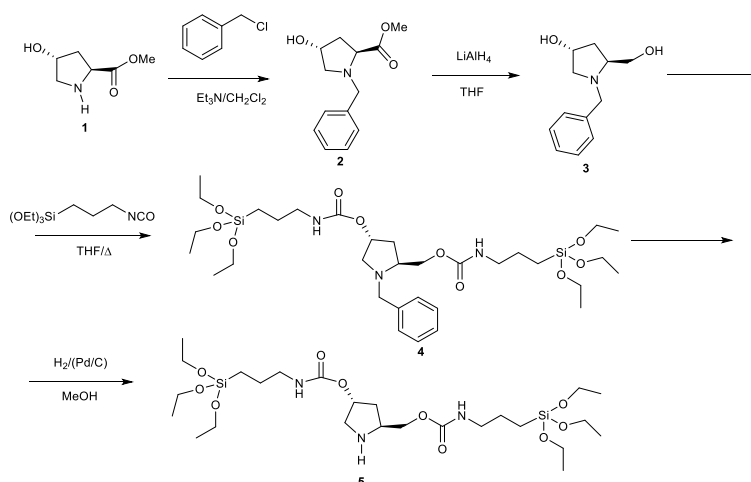
- Preparación y caracterización de silsesquioxano tipo puente $(R'O)_3Si-R-Si(OR')_3$, donde el fragmento orgánico será un derivado de la pirrolidina quiral, el cual será modificado para generar una pirrolidina quiral bisililada que actuará como precursor del material híbrido final.
- Síntesis y caracterización de un material no ordenado mesoporoso con funcionalidad quiral en su estructura, al introducir el derivado de la pirrolidina quiral bisililada en el esqueleto de la estructura, mediante procesos de síntesis sol-gel catalizada por iones fluoruro.
- Análisis de las características morfológicas y estudio de las propiedades físico-químicas y texturales del material híbrido obtenido.
- Evaluación catalítica del material híbrido sintetizado en la reacción de adición de Michael enantioselectiva entre nitroalquenos y aldehídos lineales.
- Estudio y alcance de la reacción en términos de rendimiento, enantioselectividad y diastereoselectividad de los diferentes productos de Michael obtenidos.
- Evaluación de la estabilidad del catalizador heterogéneo quiral al realizar pruebas de lixiviado y reutilización.

3.3. Resultados y discusión

En el presente capítulo se preparó un material híbrido quirál mesoporoso no ordenado que se denominó HybPyr. Dicho material fue preparado a partir de un monómero puente silsesquioxano (PyrSil) que contenía fragmentos activos de tipo pirrolidina como enlazadores orgánicos quirales, ubicados entre los grupos terminales reactivos tipo siloxano.

3.3.1. Preparación del precursor silsesquioxano tipo puente (PyrSil)

La síntesis del compuesto bisililado con fragmentos activos derivados de la pirrolidina quirál (PyrSil) que, posteriormente, se introducirá en el entramado estructural del material poroso híbrido fue llevado a cabo mediante la siguiente ruta sintética (Esquema 3.6.):



Esquema 3.6. Ruta sintética seguida para la preparación del disilano PyrSil.

En primer lugar, se realizó la protección del grupo amino de la hidroxipirrolidina de partida (**1**) con un grupo protector de aminas secundarias como es el cloruro de benzilo (Cl-Bnz), obteniendo así el derivado de la pirrolidina quirál con la amina secundaria protegida (**2**). El siguiente paso fue la reducción del grupo éster a un grupo hidroxilo mediante el uso de un reductor fuerte como es el hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4), obteniendo dos grupos hidroxilo terminales en la molécula de pirrolidina quirál protegida (**3**). A continuación, se realizó una reacción de condensación entre los dioles terminales

y el grupo isocianato sililado, generando el compuesto bisililado por la formación de grupos uretanos con grupos siloxanos terminales (4). Por último, se realizó la desprotección del grupo amino secundario de la pirrolidina quiral bisililada, empleando 30 bar de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono (Pd/C) a 60°C en autoclave, obteniendo finalmente el producto bisililado quiral PyrSil (5). Los diferentes productos fueron aislados y caracterizados por RMN (ver Anexo Capítulo 3).

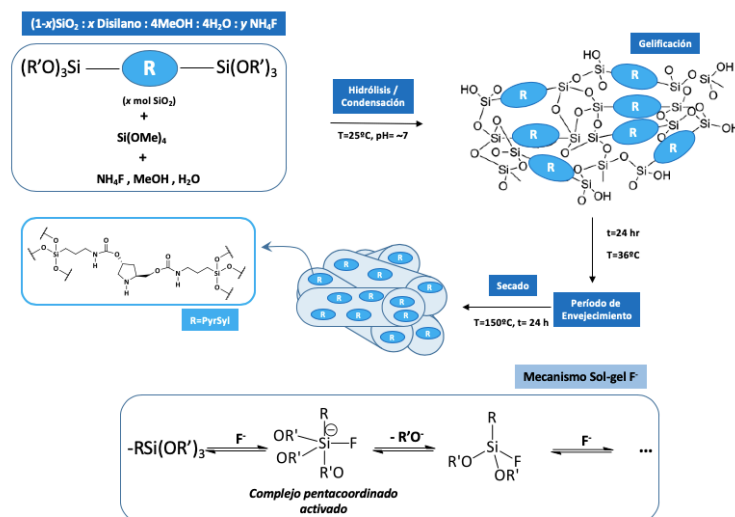
3.3.2. Síntesis del material híbrido quiral (HybPyr)

A continuación, se preparó un material híbrido orgánico-inorgánico mesoporoso no ordenado (HybPyr), a partir de la presencia del monómero bisililado PyrSil, obtenido previamente, que se puso en contacto con una fuente de silicio como es el tetrametil ortosilicato (TMOS), a través de un proceso sol-gel en medio fluoruro. La metodología de síntesis se basó en una hidrólisis y condensación de las especies silíceas y organosilíceas a temperatura ambiente y pH neutro, en presencia de iones fluoruro que actúan como agentes mineralizantes (Esquema 3.7.). La formación de complejos organosilíceos penta-coordinados como intermedios activos de la reacción, permitieron un proceso rápido de gelificación, después de unos pocos segundos, mediante la unión covalente de los grupos terminales de siloxano presentes en los precursores iniciales. Con posterioridad, se realizó un período de envejecimiento a 36°C en baño de agua durante 24 h, seguido por un proceso de secado, molturación y lavado del material con etanol y agua para eliminar de esa forma todas las moléculas de precursores que no habían sido introducidas en la estructura. Por último, se realizó un proceso de secado a 60°C durante 12 h que facilitó la generación de estructuras organosilíceas porosas con grupos quirales de pirrolidina distribuidos en el entramado estructural poroso. Existen pocos ejemplos descritos en los que este tipo de organocatalizador quiral se haya estabilizado en la arquitectura de un material silíceo robusto en lugar de adsorberse o, simplemente, soportarse sobre la superficie de matrices inorgánicas.^[37]

3.3.3. Caracterización del material híbrido (HybPyr)

El patrón de difracción de rayos X del material híbrido HybPyr no mostró bandas de difracción y confirmó la formación de una estructura sin simetría ni orden espacial, como podría esperarse de los materiales obtenidos a través de procesos sol-gel catalizados por iones fluoruro en ausencia de agentes directores de estructura. Este bajo nivel de estructuración no fue un obstáculo para que fragmentos quirales de pirrolidina fueran insertados en la red estructural, siendo ~5% en peso según lo estimado a través del análisis químico. La relación molar experimental C/N estimada fue de 4.2, cercana al valor teórico para el puente orgánico tipo pirrolidina presente en el precursor PyrSil (C/N =

4,3). Este hecho supondría que las unidades de construcción derivadas de la pirrolidina se introdujeron de manera efectiva en el sólido mesoporoso de forma íntegra, manteniendo su composición inicial.



Esquema 3.7. Ruta sintética del material híbrido quiral mesoporoso no ordenado, HybPyr.

3.3.3.1. Análisis Termogravimétrico

El contenido orgánico total (~18.7% en peso), también se determinó mediante análisis termogravimétrico (ATG) (ver Figura 3.11.), siendo mayor que el determinado a través del análisis elemental debido a la contribución del agua de hidratación (~8.4% en peso) y el agua de deshidroxilación (~5.4% en peso), detectado a temperaturas inferiores a 100°C y superiores a 500°C, respectivamente, estando asociada esta última pérdida de peso con el fenómeno de condensación de grupos silanoles a altas temperaturas. A partir de la curva derivada (ATD), entre 200°C y 400°C, se observó una pérdida de peso principal, asignada a los fragmentos de la pirrolidina bisililada (~4,9% en peso), estableciendo también la estabilidad hidrotérmica del material híbrido quiral sintetizado en dicho rango de temperaturas. Es destacable que el contenido orgánico proveniente de las unidades estructurales de pirrolidina fue similar, al estimarlo a través del análisis químico como termogravimétrico, es decir, alrededor del 5% en peso.

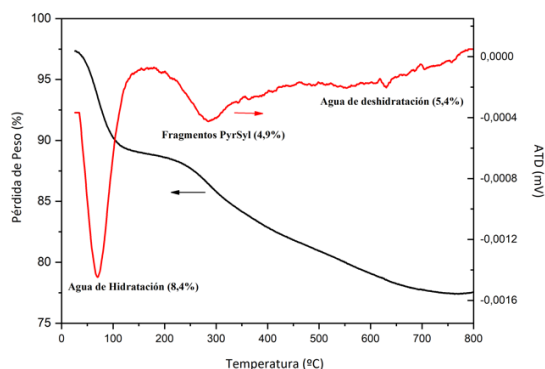


Figura 3.11. Curva termogravimétrica (ATG) y su correspondiente derivada (ATD) del material híbrido quiral mesoporoso no ordenado (HybPyr).

3.3.3.2. Resonancia Magnética Nuclear de Sólidos

La integridad de las unidades estructurales con quiralidad asociada derivadas de la pirrolidina bisililada fueron confirmadas mediante el análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C en estado sólido del material híbrido orgánico-inorgánico obtenido. En dicho espectro de RMN de ^{13}C , se identificaron todos los átomos de carbono presentes en el puente orgánico, incluidos aquellos que están directamente unidos a los átomos de silicio (Figura 3.12.). Este resultado demostró que las unidades de construcción orgánicas permanecieron intactas, como en el precursor monomérico bisililado inicial (Pyr-Sil) (ver Anexo Capítulo 3). Por lo tanto, el espectro de RMN de ^{13}C , confirmó que los fragmentos orgánicos preservaron su integridad durante el proceso de síntesis sol-gel.

A través de RMN de ^{29}Si , se confirmó que las unidades orgánicas derivadas de la pirrolidina no solo permanecieron intactas, sino que también se incorporaron covalentemente a la red porosa no ordenada, estando conectadas a unidades de sílice (Figura 3.13.). Es por ello que se detectaron átomos de silicio de tipo **T** localizados en desplazamientos químicos entre -60 y -80 ppm, correspondientes a especies de Si-C tales como **T**¹(C-Si(OH)₂(OSi)), **T**²(C-Si(OH)(OSi)₂) y **T**³(C-Si(OSi)₃), junto con átomos de silicio de tipo **Q** correspondientes a unidades tetraédricas de silicio provenientes de la condensación del precursor TMOS utilizado en el proceso de síntesis. Este resultado corroboró que las unidades derivadas de la pirrolidina se integraron y estabilizaron en la estructura a través de la hidrólisis y condensación efectiva producida entre los grupos terminales siloxano de los diferentes monómeros bisililados durante el proceso de síntesis. Además, es de destacar que el precursor PyrSil presentaba átomos de silicio de tipo **T** centrados en el rango comprendido entre -40 y -50 ppm, el cual se desplazó hacia a un intervalo

localizado entre -60 y -80 ppm cuando este fragmento orgánico se incorporó en la estructura mesoporosa no ordenada, formando el sólido HybPyr. Este hecho confirmó de nuevo la integración efectiva de las unidades de pirrolidina quirales en la estructura del material híbrido (véase el recuadro incluido en la Figura 3.13.). Por otro lado, la integración de las señales T y Q en el espectro RMN MAS/ ^{29}Si BD, permitió realizar la estimación del número de átomos de silicio funcionalizados presentes en el material HybPyr a través de la relación de intensidades $T / (T + Q)$ obtenidas al integrar las señales de los desplazamientos químicos T y Q. El resultado corroboró que $\sim 5\%$ de los átomos de silicio están funcionalizados con las unidades derivadas de la pirrolidina, siendo este valor similar tanto a la cantidad de precursores bisililados utilizados durante el proceso de síntesis como al contenido orgánico estimado a partir del análisis químico y termogravimétrico.

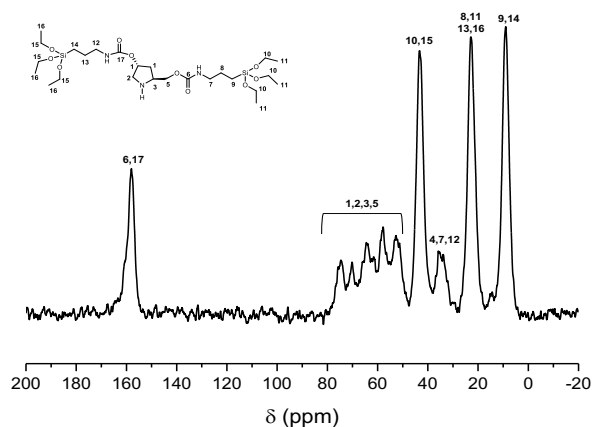


Figura 3.12. Espectro RMN MAS ^{13}C del material mesoporoso quiral no ordenado HybPyr.

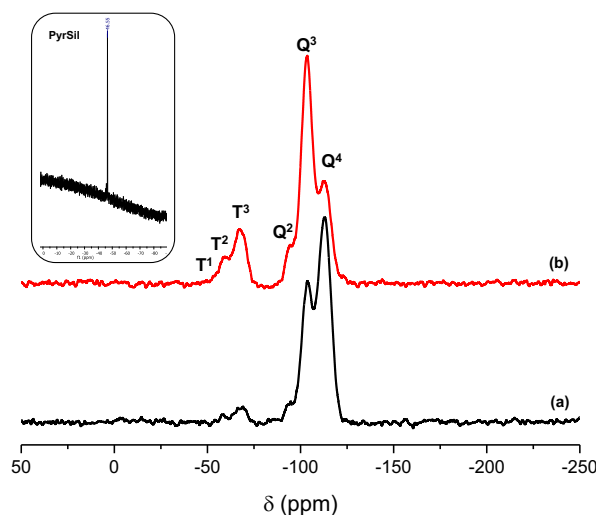


Figura 3.13. Espectros de RMN/MAS ^{29}Si del material mesoporoso quiral no ordenado (HybPyr) y asignación de las señales de tipo T y Q. a) Espectro RMN/MAS ^{29}Si BD, b) RMN/MAS ^{29}Si CP. Recuadro: Espectro de RMN ^{29}Si del precursor bisililado, PyrSil.

3.3.3.3. Espectroscopia Infrarroja

Los resultados de la espectroscopía infrarroja también corroboraron la presencia y la integridad de los fragmentos derivados de la pirrolidina quiral incluidos en el esqueleto del material híbrido orgánico-inorgánico, HybPyr. El espectro infrarrojo (FTIR) del sólido mostró las bandas asociadas con la vibración tipo *stretching* (ν (-NH-)), observándose una señal ancha con forma de hombro a 3260 cm^{-1} y *bending* (δ (NH-)), con señales situadas a 1559 y 1643 cm^{-1} , producidas por las vibraciones de las aminas secundarias introducidas en los puentes orgánicos del precursor monomérico PyrSil, así como también debido a las aminas alifáticas cíclicas del grupo de la pirrolidina. La banda de vibración *stretching* asignada a los fragmentos de tipo uretano, ν (-NH-CO-O-), se ubicaron a 1703 cm^{-1} . Las unidades -CH₂- procedentes de las cadenas propilo terminales presentes en las unidades de construcción se detectaron a través de bandas de vibración simétricas y asimétricas asignadas a grupos alquilo conectados a grupos amino (ν (-N-CH₂-): 2897 y 2958 cm^{-1} y δ (-N-CH₂-): 1383 y 1447 cm^{-1}). Además, se observó una banda ancha debido a la presencia de agua centrada a 3467 cm^{-1} , superpuesta con la señal atribuida a los grupos silanol presentes en la superficie (Si-OH), típicos de los silicatos inorgánicos que contienen defectos estructurales. Asociados a estos últimos también se detectó la banda de vibración a 950 cm^{-1} atribuida a silanoles localizados en la superficie. Además, en el rango donde se detecta las vibraciones propias de la red estructural, se observó una banda característica ubicada alrededor de 790 cm^{-1} correspondiente a la vibración Si-C, corroborando la existencia de enlaces covalentes que se establecieron entre

las unidades de silicio tetraédrico y los grupos de pirrolidina bisililada. En este intervalo, se detectaron bandas de vibración características, 458 y 1080 cm^{-1} , asociadas a la presencia de grupos Si-O-Si que constituyen las principales unidades estructurales de construcción del esqueleto organosilíceo del sólido HybPyr (Figura 3.14.). En definitiva, los resultados espectroscópicos obtenidos (RMN y FTIR) evidenciaron inequívocamente la integridad de los grupos orgánicos y su efectiva incorporación a través de enlaces covalentes introducidos en la estructura híbrida mesoporosa no ordenada del material HybPyr.

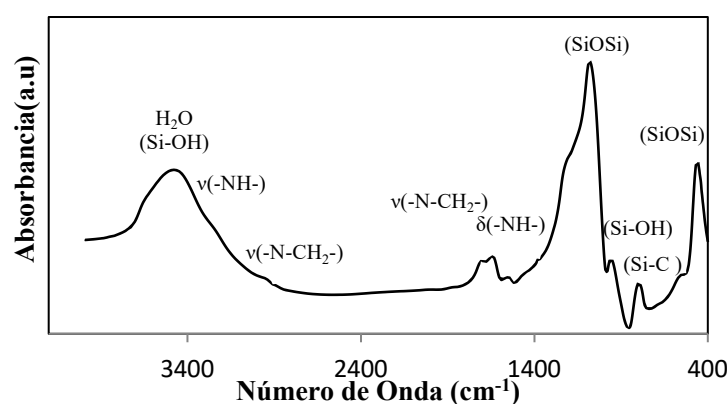


Figura 3.14. Espectro infrarrojo del material híbrido no ordenado, HybPyr.

3.3.3.4. Propiedades Texturales

Por lo que respecta a las propiedades texturales del material, la superficie específica y el volumen de poro libre del material híbrido, HybPyr, se evaluaron a partir de las isothermas obtenidas a través de la adsorción de nitrógeno. Específicamente, la isoterma de adsorción obtenida es característica de los materiales porosos no ordenados con un marcado cambio de pendiente a presiones relativas elevadas ($P / P_0 \sim 0.3-0.4$), indicando la presencia de un diámetro de poro grande en los mesoporos internos presentes en la arquitectura del material híbrido quiral (Figura 3.15.), presentando un área superficial BET (Barret, Emmett y Teller) y un volumen de poro total de $\sim 385 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ y $\sim 0.325 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$, respectivamente. La comparación con las propiedades texturales del material mesoporoso puramente silíceo equivalente, sin unidades insertadas de pirrolidina en su estructura, se muestra en la Tabla 3.1. Se observa que la presencia de fragmentos orgánicos a nivel estructural, promueven la reducción del área superficial, estando este hecho probablemente asociado con la dificultad estructural para el ensamblaje homogéneo de las

unidades orgánicas. A pesar de este hecho que implicaría el colapso parcial de la porosidad interna creada, se observó que la mayor contribución porosa en el material HybPyr se encontraba dentro del rango del mesoporo, siendo prácticamente inapreciable la microporosidad generada.

Tabla 3.1. Propiedades texturales de los materiales híbridos mesoporosos, HybPyr y pura sílice.

Muestras	Área de superficie BET (m^2g^{-1})	Superficie Externa (m^2g^{-1})	Volumen de Microporo (cm^3g^{-1})	Volumen de Poro total (cm^3g^{-1})	Diámetro de Poro (Å)
HybPyr	385.6	377.9	0.004	0.325	40
Pura Sílice	668.0	547.4	0.053	0.473	20-30

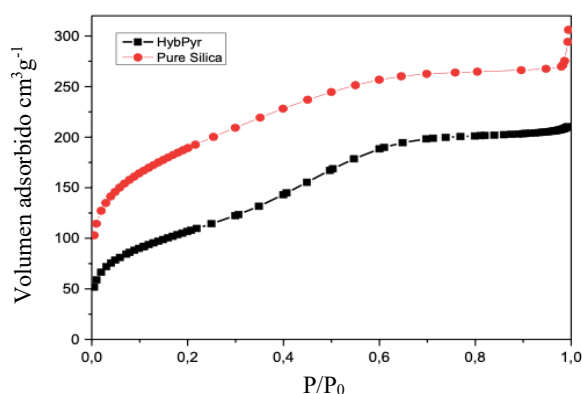


Figura 3.15. Isotermas de adsorción de los materiales mesoporosos no ordenados, HybPyr y pura sílice.

En concreto, la distribución del diámetro de poro BJH (Barret, Joyner y Halenda) del material híbrido quiral no ordenado, HybPyr, fue característica de los sólidos mesoporosos preparados a través de una ruta de síntesis sol-gel catalizado por iones fluoruro, exhibiendo una amplia distribución de poros en el rango mesoporoso, entre 17 Å y 300 Å, aunque distinguiéndose una mayor contribución de poros con diámetros centrados alrededor de 40 Å (Figura 3.16.). En este caso, la elevada dimensión molecular de los monómeros PyrSil insertados en la red cristalina del híbrido favorecerían la formación de mesoporos con diámetros internos más altos que en materiales puramente silíceos no ordenados, sin unidades de construcción orgánicas insertadas. Este hecho también fue confirmado por las imágenes obtenidas a través de la microscopía electrónica de transmisión (TEM), donde se observaron cavidades mesoporosas para el material híbrido HybPyr que contiene unidades de pirrolidina en su estructura (Figura 3.17.).

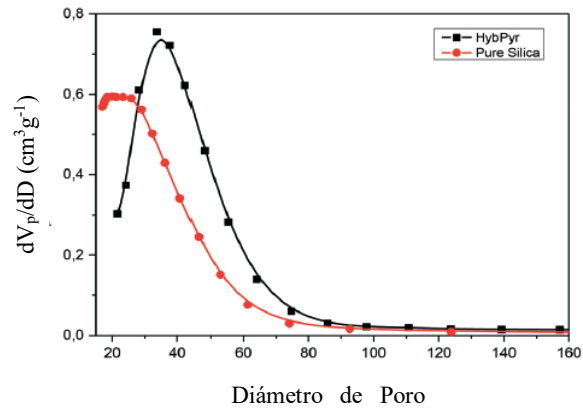


Figura 3.16. Distribución del diámetro de poro del híbrido quiral mesoporoso no ordenado, HybPyr, y del sólido puramente silíceo estimado a partir del método BJH.

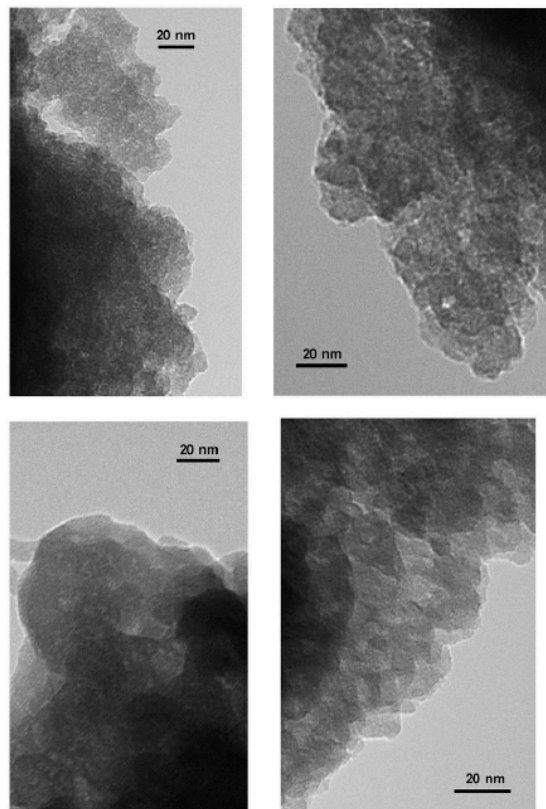


Figura 3.17. Imágenes TEM del material híbrido no ordenado quiral, HybPyr.

3.3.4. Catálisis enantioselectiva

A continuación, se procedió al estudio del catalizador mesoporoso no ordenado quiral, HybPyr. Para su estudio catalítico, se eligió la reacción de adición de Michael asimétrica de aldehídos a nitroolefinas, siendo considerada en química orgánica como una reacción fundamental para la construcción de enlaces carbono-carbono (C-C) y carbono-heteroátomo (C-X)^{[36],[38]}. Así pues, tras destacar la importancia catalítica de la reacción asimétrica de adición de Michael, se comenzó el estudio con la reacción entre el β -nitroestireno y el isobutilaldehído. Se eligieron estos dos tipos de sustratos, debido a que el isobutilaldehído tiene dos metilos en la posición α al carbonilo del aldehído, lo que se traduce en la presencia de un solo centro estereogénico en el producto de reacción facilitando así su análisis. Tras la elección de los sustratos, el siguiente paso fue la búsqueda de las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción, haciendo un estudio de disolventes (Tabla 3.2.) en los que a priori se realizaría adecuadamente el proceso de reacción.

Para ello, se emplearon disolventes polares próticos como, por ejemplo, agua (H₂O), metanol (MeOH), etanol (EtOH), butanol (BuOH) o isopropanol (i-PrOH); disolventes polares apróticos como tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (ACN), diclorometano (DCM), acetato de etilo (AcOEt) o el cloroformo (CHCl₃), hasta disolventes no polares como tolueno (Tol), éter dietílico (Et₂O), hexano (Hex), etc. Se observó que en el caso de disolventes no polares la reacción transcurría muy lentamente con bajos excesos enantioméricos para el hexano y éter, 11% y 23%, respectivamente, con la racemización del producto al utilizar tolueno (entradas 6,12 y 14, Tabla 3.2.).

Por lo que respecta a los disolventes polares apróticos, los resultados no fueron mucho mejores que los anteriormente comentados, ya que en la mayoría de los disolventes como DMF, DMSO y THF, la reacción transcurría con bajos rendimientos, alcanzando la racemización total del producto (entradas 10,11 y 13, Tabla 3.2.).

Mejores resultados se observaron al emplear disolventes próticos polares como metanol, agua y los diferentes tipos de alcoholes, así como la mezcla de disolventes polares/no polares como agua/tolueno. En estos casos, los mejores resultados se obtuvieron para el metanol y la mezcla H₂O/Tol, obteniendo un 96% y 84% de rendimiento, con enantioselectividades del 51% y 40% para 5-6 días de reacción, respectivamente (entradas 1 y 15, Tabla 3.2.).

Por otra parte, se comprobó que la reacción de adición de Michael en el que interviene un aldehído ramificado, como es el isobutilaldehído, la reacción transcurría muy lentamente empleando porcentajes bajos de catalizador, 10%, aumentando más la velocidad al añadir 20% de catalizador (entrada 15 de la Tabla 3.2.). Sin embargo, se observó

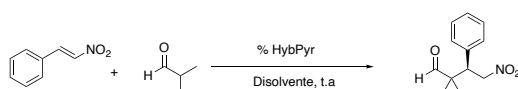
que los resultados obtenidos no eran óptimos, ni en términos de rendimiento de la reacción ni en cuanto a las selectividades alcanzadas, siendo necesarios tiempos de reacción muy largos para llevar a cabo el proceso. Es por ello por lo que se decidió probar la adición de un co-catalizador ácido, para así aumentar la velocidad de la reacción y, al mismo tiempo, observar si se incrementaba también la selectividad (Tabla 3.3.).

En concreto, se probaron diferentes aditivos ácidos^[39] con distintos valores de pKa. Los resultados obtenidos reflejaron que ocurría un aumento en la velocidad de la reacción, así como un pequeño incremento en el exceso enantiomérico de la reacción cuando se empleó un 10% de ácido acético en metanol a temperatura ambiente (entrada 5, Tabla 3.3.). Sin embargo, los resultados obtenidos para la reacción de Michael catalizada por el material híbrido HybPyr, presentaban rendimientos moderados y bajas enantioselectividades. Aunque el catalizador inducía quiralidad, los mejores resultados obtenidos habían proporcionado rendimientos del 87% y enantioselectividades del 55% en tiempos de reacción largos, incluso utilizando co-catalizadores como el ácido acético en metanol que era el disolvente que mejor llevaba a cabo la reacción. Es por ello que se pensó en cambiar los dos sustratos de la reacción. No obstante, como se introdujo anteriormente en la introducción de este capítulo, cambiar el β -nitroestireno no sería una buena opción ya que los compuestos nitrados suelen ser idóneos cuando actúan como electrófilos por el efecto electrón atrayente que ejerce el grupo nitro así como la versatilidad de los productos obtenidos después de la reacción. Teniendo en cuenta estos factores se pensó en sustituir el aldehído de partida empleado, es decir, el isobutilaldehído que estaba bastante impedido al tener en α dos grupos metilo que dificultaban la formación de la enamina.

Precedentes similares han sido también observados al utilizar como catalizador la 2,2'-bipirrolidina para realizar la adición asimétrica de Michael de aldehídos a nitroolefinas, donde se observó que los aldehídos lineales proporcionaban velocidades de reacción y selectividades más altas que los aldehídos ramificados.^[40] Por ello, se decidió utilizar un aldehído con la posición α libre de sustituyentes, como sería el caso del propanal. En este caso, se propuso el mecanismo ampliamente aceptado que llevan a cabo los catalizadores derivados de la pirrolidina para la adición de Michael asimétrica en compuestos carbonílicos, el cual transcurre mediante la formación del intermedio enamina tras la adición covalente del catalizador al sustrato carbonílico.^[28c] Los estudios mecanísticos desarrollados para el catalizador HybPyr (Esquema 3.9.), mostraron que la geometría de la enamina estaría determinada por la conformación del catalizador y, de acuerdo con el impedimento estérico, la formación de la *E*-enamina estaría favorecida termodinámicamente. El catalizador quiral no solo controlaría la geometría de la enamina, sino que también influiría en la selectividad facial de la adición de Michael a través del impedimento estérico y la interacción electrónica, así como en la unión por puentes de hidrógeno establecidos para diferentes aminocatalizadores, como la L-prolina, el tretazol o la tiourea. En este caso, se podría establecer un enlace por puente de hidrógeno entre el grupo nitro y el grupo carbamato (Esquema 3.9.). Además, el impedimento estérico po-

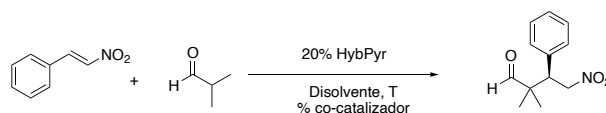
dría determinar la selectividad facial ya que el grupo sustituyente voluminoso en el catalizador forzaría la interacción por el lado opuesto. Del mismo modo, para el mecanismo de la adición de Michael, el estado de transición Si-Si sería el menos obstaculizado por la formación de una enamina *anti* (*E*) cuando se utilizan aldehídos, mientras que si interviniesen cetonas se favorecería la formación de la enamina *sin* (*Z*) debido a que el estado de transición más favorable sería el de la aproximación Re-Re.

Tabla 3.2. Efecto del disolvente en la reacción de adición de Michael entre el isobutilaldehído y el β -nitroestireno catalizada por el HybPyr.^a



Entrada	t(días)	cat. Mol%	Disolvente	T°C	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	5.5	20%	H ₂ O/Tol	t.a	84	40
2	3	20%	salmuera	t.a	62	22
3	3	20%	H ₂ O	t.a	37	20
4	3	20%	ACN	t.a	28	13
5	3	20%	AcOEt	t.a	21	6
6	2	10%	Tolueno	t.a	14	-
7	3	20%	CHCl ₃	t.a	34	15
8	2	20%	CPME	t.a	39	18
9	3	20%	DCM	t.a	35	38
10	3	20%	DMF	t.a	8	-
11	3	20%	DMSO	t.a	9	-
12	3	20%	Et ₂ O	t.a	56	23
13	3	20%	THF	t.a	23	5
14	2	10%	Hexano	t.a	18	11
15	6	20%	MeOH	t.a	96	51
16	13	20%	MeOH	0	30	46
17	2	20%	MeOH	60	54	22
18	2	10%	MeOH	t.a	36	52
19	7.5	20%	EtOH	t.a	67	24
20	2	20%	t-BuOH	t.a	30	10
21	7.5	20%	iPrOH	t.a	64	8
22	3	20%	BuOH	t.a	38	22

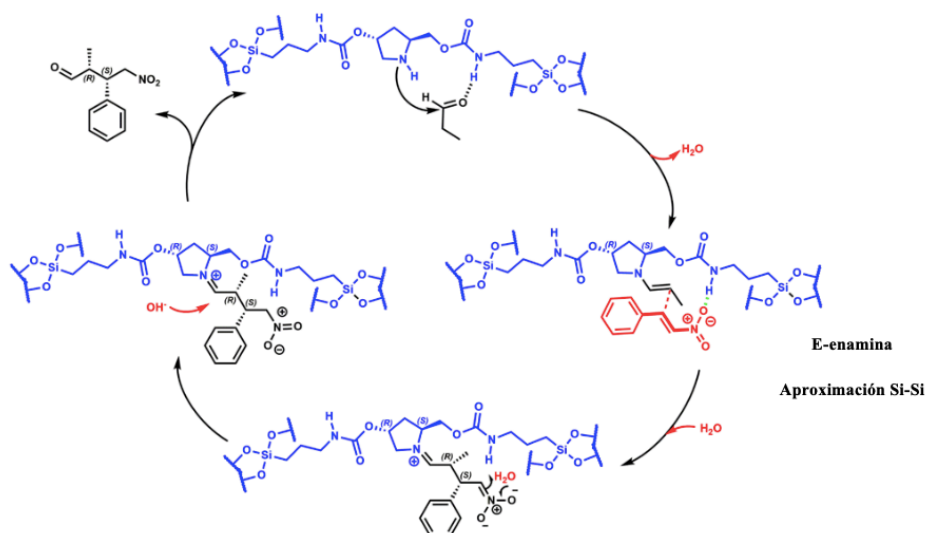
^aCondiciones de reacción: β -nitroestireno (0.2 mmol), isobutilaldehído (2 mmol) catalizador (10 or 20 mol%), disolvente (1 mL), T= 25°C. En todos los casos la selectividad hacia el aducto de Michael fue > 99%. ^bRendimiento y conversión fueron determinados por GC. ^cDeterminado por HPLC en la mezcla de reacción purificada, utilizando una fase estacionaria quiral (columna Chiralpak IC).

Tabla 3.3. Efecto de la incorporación de un aditivo en la reacción enantioselectiva de Michael entre el isobutilaldehído y el β -nitroestireno catalizada por el HybPyr.^a

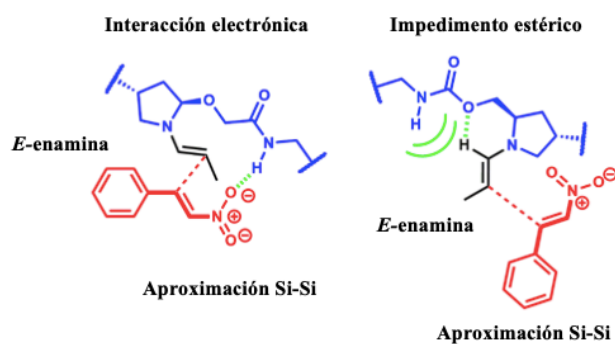
Entrada	t(días)	Disolvente	T°C	Aditivo	pKa (Agua)	Rend. (%) ^b	ee(%) ^c
1	5.5	H ₂ O/Tol	t.a	PhCO ₂ H	4.2	83	38
2	7.5	EtOH	t.a	PhCO ₂ H	4.2	60	30
3	7.5	iPrOH	t.a	PhCO ₂ H	4.2	64	13
4	2	iPrOH	t.a	TFA	-15	5	-
5	6	MeOH	t.a	AcOH	4.75	87	55
6	17	MeOH	0	AcOH	4.75	33	55
7	17	MeOH	0	PhCO ₂ H	4.2	36	55
8	5.75	MeOH	t.a	PhCO ₂ H	4.2	90	53
9	17	MeOH	t.a	TFA	-15	-	-
10	10	MeOH	t.a	HCO ₂ H	3.75	63	38
11	3.75	MeOH	t.a	HBA	4.36	66	53
12	3	Tolueno	4	TFA	-15	-	-

^aCondiciones de reacción: β -nitroestireno (0.2 mmol), isobutilaldehído (2 mmol), aditivo (10%mol), catalizador (20 mol%), disolvente (1 mL), T= 25°C. En todos los casos la selectividad hacia el aducto de Michael fue > 99%.

^b Rendimiento y conversión fueron determinados por GC. ^c Determinado por HPLC en la mezcla de reacción purificada, utilizando una fase estacionaria quiral (columna Chiralpak IC). TFA: ácido triflico, HBA: ácido 4-heptilbenzoico.



Esquema 3.8. Mecanismo propuesto de la reacción enantioselectiva de Michael para el catalizador HybPyr.



Esquema 3.9. Interacción electrónica e impedimento estérico en los estados de transición con aproximación Si-Si entre el catalizador quiral, propanal y β -nitrostireno para la reacción de Michael asimétrica.

Cuando se realizó la reacción de Michael asimétrica con los nuevos sustratos propuestos en presencia de 20 % mol de catalizador HybPyr a 30°C y 0°C, en presencia de diferentes disolventes, el producto de la reacción fue (2R, 3S) -2-metil-4- nitro-3-fenilbutanal (**1a**), donde se encontró como isómero principal el producto *sin*- (Tabla 3.4.). Es por ello por lo que, en base a los resultados catalíticos enantioselectivos, se describió el mecanismo anteriormente propuesto (Esquema 3.8.). Por lo tanto, según el impedimento estérico y las interacciones electrónicas, el acercamiento más probable del β -nitrostireno sería desde la cara Si-Si menos impedida de la *E*-enamina.

Al igual que se procedió en el estudio del isobutilaldehído, con el propanal se buscaron en primer lugar las condiciones óptimas para desarrollar la reacción catalítica, siendo necesario buscar el disolvente adecuado con el que llevar a cabo el proceso. Comparando con los resultados anteriormente obtenidos, se vio que la elección del propanal como nuevo sustrato fue más adecuada, ya que todas las reacciones evaluadas con cualquier disolvente transcurrían de manera más rápida (Tabla 3.4.). Se utilizaron disolventes con diferentes polaridades y propiedades (próticos, no próticos y apolares), así como mezclas de ellos para maximizar la enantioselectividad de la reacción. En todos los casos, la selectividad hacia los aductos de Michael fue $> 99\%$. Cuando se utilizaron disolventes como diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl_3) o trifluorotolueno (CF_3 -tolueno), el producto de Michael se obtuvo con excelentes rendimientos (90-96%) y buenos excesos enantioméricos (ee), 70-72% (entradas 4-6, Tabla 3.4.). Sin embargo, cuando se probaron otros disolventes como tolueno, hexano, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, acetato de etilo, etanol, metano o agua, el exceso enantiomérico disminuyó, alcanzando en todos los casos altos rendimientos en el producto de Michael (99%). Además, cuando la temperatura de reacción se redujo a 0°C , se observó un ligero aumento del exceso enantiomérico y de la relación diastereomérica (rd), pasando de un 72% a un 74% de ee% y de un 74:26 a un 89:11 de relación diastereomérica, pero con un aumento del tiempo de reacción y una disminución del rendimiento de la reacción (entradas 17,18 y 21, Tabla 3.4.). En vista a los resultados obtenidos con los distintos disolventes, se eligió como disolvente más adecuado para llevar a cabo la reacción el diclorometano (DCM), ya que con tiempos más cortos de reacción a temperatura ambiente (12 h), se obtenían excelentes rendimientos (96%), así como también los mejores resultados de enantioselectividad tanto a temperatura ambiente (72% ee) como a 0°C (74% ee) (entradas 4 y 17, Tabla 3.4.).

Tras la elección del disolvente más adecuado para llevar a cabo la reacción, se realizó un estudio de la reacción de Michael en medio homogéneo con la presencia del precursor homogéneo bisililado quiral de la pirrolidina (PyrSil). Los resultados obtenidos fueron similares a los obtenidos con el catalizador inmovilizado. Obteniéndose un 78% de ee después de 6 h de reacción con un rendimiento del aducto de Michael del 96%. Estos resultados mostraron que el precursor bisililado quiral, el cual contiene unidades de pirrolidina, se incorporó con éxito en el material híbrido sin pérdida de sus propiedades catalíticas asimétricas.

Tabla 3.4. Efecto del disolvente sobre la reacción de adición de Michael entre propanal y β -nitroestireno catalizada por el material híbrido quiral, HybPyr.^a

Entrada	Disolvente	T(°C)	t(h)	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^c	rd ^c
1	n-Hex	30	24	99	56	64:36
2	Tolueno	30	24	97	64	70:30
3	Et ₂ O	30	24	95	60	67:33
4	DCM	30	12	96	72	83:17
5	CF ₃ -Tolueno	30	16	97	72	78:22
6	CHCl ₃	30	20	97	70	74:26
7	THF	30	24	95	68	74:26
8	AcOEt	30	72	95	60	68:32
9	CH ₃ CN	30	24	91	66	74:26
10	MeOH	30	8	99	64	77:23
11	EtOH	30	24	99	58	69:31
12	H ₂ O	30	20	81	60	76:24
13	Tol:H ₂ O(1:3)	30	24	93	66	86:14
14	Tol:THF(5:1)	30	16	97	66	76:24
15	DCM:H ₂ O(1:3)	30	24	92	66	85:15
16	CHCl ₃ :iPrOH (9:1)	30	16	100	72	79:21
17	DCM	0	69	83	74	88:12
18	CHCl ₃	0	160	41	74	89:11
19	THF	0	135	94	70	86:16
20	iPrOH	0	21	82	70	81:19
21	MeOH	0	21	99	72	86:14
22	H ₂ O	0	44	69	58	86:14

^aCondiciones de reacción: β -nitroestireno (0.1 mmol), propanal (1 mmol) catalizador HybPyr (20 mol%), disolvente (1 mL), T= 25°C. En todos los casos la selectividad hacia el aducto de Michael fue > 99%. ^b Rendimiento y conversión fueron determinados por GC. ^c Determinado por HPLC en la mezcla de reacción purificada, utilizando una fase estacionaria quiral (columna Chiralpak IC).

Por otra parte, diferentes estudios^[39] mostraron el efecto de la adición de co-catalizadores tales como ácidos o bases débiles que aumentaban considerablemente la velocidad de reacción al favorecer, probablemente, la formación de la enamina,^[41] aumentando la diastereoselectividad de la reacción de Michael sin cambiar la enantioselectividad. Es por ello que también se procedió a examinar el efecto de la adición de ácidos o bases con diferentes valores de pK_a como aditivos. En la Tabla 3.5. se pudo observar una clara tendencia, ya que el uso de aditivos permitió aumentar la velocidad de reacción, alcanzándose mayores rendimientos en tiempos de reacción más cortos. En concreto, los mejores resultados se obtuvieron con la adición de N-metilmorfolina (NMM), 4-nitrofenol ($\text{NO}_2\text{-PhOH}$), fenol (PhOH) y carbonato potásico (K_2CO_3), ya que el tiempo de reacción se redujo hasta 3 veces más a 30°C , pasando de 12 h de reacción cuando no se utilizaban aditivos (entrada 1, Tabla 3.5.), a un tiempo entre 4 y 7 h de reacción (entradas 9,13,16 y 18, Tabla 3.5.).

El efecto de la temperatura también supuso una mejora en la enantioselectividad del producto de Michael. Se observó que a 15°C , los tiempos de reacción no eran tan prolongados como en el caso de las reacciones llevadas a cabo a 0°C , permitiendo aumentar tanto la enantioselectividad como la diastereoselectividad de los productos, pasando de valores de 72% de ee a 30°C a 76% de ee a 15°C (entrada 1 y 2, Tabla 3.5.). La misma tendencia se observó al aplicar distintas temperaturas junto con la incorporación de aditivos. Sin embargo, los aditivos ayudaban a realizar la reacción de Michael en un periodo de reacción más corto. Además, se observó un pequeño aumento de la enantioselectividad, del 76% al 78%, y ligeros cambios en la diastereoselectividad, especialmente cuando se utilizó 4-nitrofenol ($\text{NO}_2\text{-PhOH}$) como aditivo (Tabla 3.5., entradas 10-12). Por lo tanto, los resultados obtenidos tras la utilización del 4-nitrofenol ($\text{NO}_2\text{-PhOH}$) como aditivo a 15°C de temperatura, se consideraron como las condiciones óptimas para el desarrollo de la reacción de adición asimétrica de Michael, alcanzándose los mejores resultados en el estudio llevado a cabo para la optimización de las condiciones de reacción (entrada 11, Tabla 3.5.).

A continuación, se examinó la evolución del %ee y el rendimiento del aducto de Michael frente al tiempo de reacción (Figura 3.18), donde el exceso enantiomérico observado se mantuvo constante, independientemente del progreso de la reacción. En este punto, la heterogeneidad del proceso se controló filtrando el catalizador después de 1 h de reacción (conversión del 30%) para la adición de Michael de propanal a β -nitroestireno. Posteriormente, el proceso de reacción continuó durante 4 h en ausencia del catalizador, no observándose cambios en el rendimiento, lo que confirmó que ninguna especie activa había migrado desde el catalizador hacia la mezcla de reacción.

Finalmente, se estudió la estabilidad y la reciclabilidad del catalizador quiral heterogéneo. Los resultados mostraron que el catalizador HybPyr podría reutilizarse durante cuatro ciclos consecutivos, sin observar una pérdida sustancial de actividad, proporcionando una elevada enantio- y diastereoselectividad (Figura 3.19.), conservando la estructuración inicial del catalizador híbrido, tal y como se aprecia en los espectros de

RMN de sólido tanto de ^{13}C como de ^{29}Si , tras cuatro ciclos catalíticos (Figura 3.20. y Figura 3.21.).

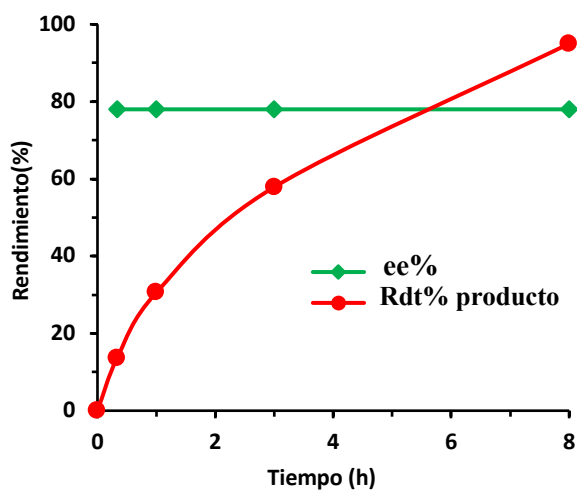


Figura 3.18 Evolución de ee% o el rendimiento del producto de la reacción frente al tiempo en la adición de Michael de propanal (1 mmol) a β -nitrostireno (0,1 mmol) que se realizó en DCM (1 ml), a 15 °C, con 10% mol de 4-nitrofenol y 20 %mol de catalizador HybPyr. La selectividad hacia los aductos de Michael fue > 99%.

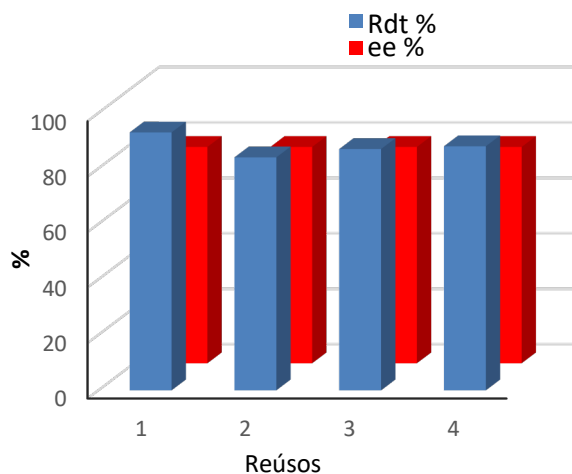


Figura 3.19. Reúso del material HybPyr durante cuatro ciclos consecutivos en la adición de propanal a β -nitrostireno (β -nitrostireno (0,1 mmol), aldehído (1 mmol), 10% en moles de 4-nitrofenol, 1 ml de DCM y 20 mol % HybPyr), 8–10 h. La selectividad hacia los aductos de Michael fue > 99%.

Tabla 3.5. Efecto de la incorporación de aditivos en la reacción de adición de Michael entre propanal y β -nitroestireno empleando el catalizador híbrido quiral, HybPyr.^a

Entrada	Aditivos	mol %	pKa	T°C	t (h)	Rdt.%	ee %	rd
1	-	-	-	30	12	96	72	83:17
2	-	-	-	15	21	97	76	86:14
3	-	-	-	0	69	83	74	88:12
4	NO ₂ -PhCO ₂ H	15	3.41	0	30	93	74	81:19
5	PhCO ₂ H	10	4.2	30	9	63	70	86:16
6	PhCO ₂ H	5	4.2	-10	64	28	74	91:09
7	Ácido Acético	5	4.75	-10	64	25	72	91:09
8	NO ₂ -PhOH	20	7.15	0	48	86	76	87:13
9	NO ₂ -PhOH	20	7.15	30	4	98	76	84:16
10	NO ₂ -PhOH	20	7.15	15	7	98	78	89:11
11	NO ₂ -PhOH	10	7.15	15	8	94	78	88:12
12	NO ₂ -PhOH	5	7.15	15	12	92	78	88:12
13	NMM	20	7.61	30	5	99	74	82:18
14	NMM	20	7.61	15	9	93	76	89:11
15	DMAP	20	9.6	30	5	99	68	63:37
16	PhOH	20	9.95	30	7	98	76	82:18
17	PhOH	20	9.95	15	9	98	76	82:18
18	K ₂ CO ₃	10	10.3	15	6	97	76	89:11
19	K ₂ CO ₃	5	10.3	15	9	95	76	88:12
20	K ₂ CO ₃	20	10.3	0	24	94	74	70:30

^aCondiciones de reacción: β -nitroestireno (0.1 mmol), propanal (1 mmol) catalizador HybPyr (20 mol%), DCM (1 mL), T= 30, 15 y 0°C. En todos los casos la selectividad hacia el aducto de Michael fue > 99%.

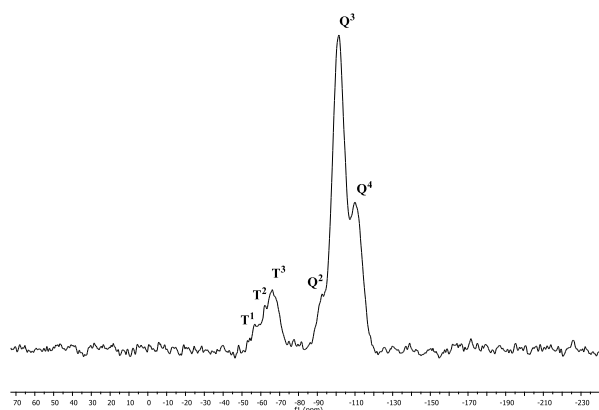


Figura 3.20. Espectro de RMN de ^{29}Si del material HybPyr, después de cuatro reúsos.

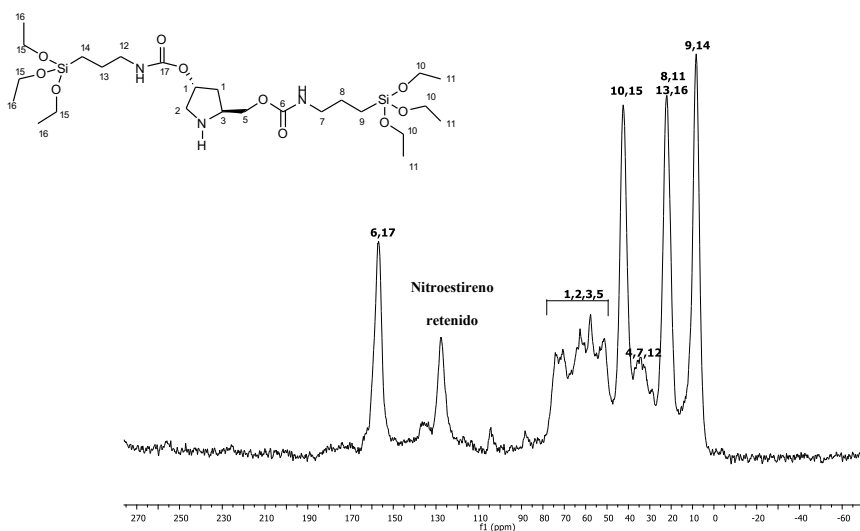


Figura 3.21. Espectro de RMN de ^{13}C del material HybPyr, después de cuatro reúsos.

Por otro lado, se utilizaron aldehídos lineales para realizar la reacción de Michael, tales como butiraldehído (butanal) y valeraldehído (pentanal), en las mismas condiciones de reacción optimizadas para el propanal. En estos casos, empleando 20% mol del catalizador HybPyr a 15°C en diclorometano (1 ml) y 10% de 4-nitrofenol, se obtuvieron rendimientos del 99% y 97% así como elevadas enantioselectividades del 82% y 80% (entradas 7a y 8a, Tabla 3.6.). A diferencia de lo observado cuando el material híbrido,

HybPyr, se utilizó para llevar a cabo la reacción de adición de Michael del isobutilaldehído, es decir, un aldehído ramificado, sobre β -nitroestireno en metanol en el que se alcanzaron valores de rendimiento del 87% y relaciones enantioméricas del 55% a tiempos de reacción largos (entrada 5, Tabla 3.3.). Este hecho confirmaría la importancia del efecto asociado al impedimento estérico de los aldehídos ramificados frente a los aldehídos lineales en lugar del efecto inductivo, ya que estos últimos proporcionaron una mayor velocidad de reacción y enantioselectividad.

Asimismo, se decidió evaluar el alcance real del material híbrido quiral no ordenado (HybPyr) para la reacción de Michael, llevándose a cabo la reacción con diferentes aldehídos lineales y β -nitroestirenos que contienen varios grupos de sustituyentes en el anillo aromático. En concreto, se analizó la presencia de grupos dadores de electrones (Me, OMe) y electrón atrayentes (Br, CF_3). La adición de Michael se realizó con las condiciones que se consideraron óptimas para llevar a cabo la reacción, es decir, 20 % mol de catalizador, a 15°C, en diclorometano y 10 %mol de 4-nitrofenol. Los resultados mostraron que cuando los grupos electrón atrayentes estaban presentes en la posición *para* (*p*-) del anillo aromático del β -nitroestireno, se observó un aumento de la velocidad de la reacción, obteniéndose tiempos de reacción de 7 h a 10 h de reacción con excesos enantioméricos del 78% a 82% (entradas 6b,7b y 8b, Tabla 3.6.).

Por otra parte, cuando estaba presente un grupo dador de electrones en la posición *para*- o sustituyentes electrón atrayentes en posición *meta*-, se observó una disminución de la reactividad (entradas 6d, 7d, 8d, 6c, 7c, 8c, 6e, 7e y 8e, Tabla 3.6.). Además, se observaron tiempos de reacción altos comprendidos entre 40 h y 56 h así como excesos enantioméricos entre 76 y 82% para los grupos electrón dadores (CF_3) en posiciones *meta*- en el anillo aromático, debido al impedimento estérico ejercido por los sustituyentes (entradas 6d, 7d y 8d, Tabla 3.6.). Por otro lado, la presencia de grupos electrón dadores también produjo tiempos de reacción altos, debido a los efectos electrónicos producidos por los sustituyentes durante la reacción. Se observó que el efecto inductivo dador de los grupos metilo ($-\text{CH}_3$) afectaba a la velocidad de reacción, obteniéndose tiempos de reacción de 15 h con enantioselectividades del 80% al 82% (entradas 6c,7c y 8c, Tabla 3.6.). Más acusado fue el efecto resonante dador aportado por los grupos metoxi (OMe), aumentando los tiempos de reacción entre 24 h y 45 h con excesos enantioméricos del 76% y 78% (entradas 6e,7e y 8e, Tabla 3.6.).

En todos los casos, se lograron altos rendimientos para los productos de Michael, así como altas quimioselectividades del producto *sin* frente al producto *anti*, verificando de esta forma que la aproximación Si-Si propuesta en el mecanismo de reacción a la hora de formar la enamina es la que se produce. Se confirmó, de esta forma, el alto potencial del catalizador híbrido de tipo pirrolidina-carbamato quiral (HybPyr) para la adición de aldehídos lineales a derivados de β -nitroestireno con alta enantioselectividad.

Definitivamente, este estudio muestra la incorporación y exitosa estabilización de grupos de tipo pirrolidina en la estructura silícea mesoporosa que favorece la generación de materiales híbridos, HybPyr. Dichos sólidos orgánicos-inorgánicos actuaron como

catalizadores asimétricos efectivos y eficientes para realizar la adición de Michael de aldehídos lineales en compuestos nitroaromáticos, superando los problemas tradicionales de estos grupos organocatalíticos quirales soportados sobre polímeros orgánicos, en los que el efecto de confinamiento en los poros no es posible y donde se observa una distribución aleatoria de los centros activos quirales en los sistemas catalíticos.^[42]

Tabla 3.6. Alcance de la reacción de adición asimétrica de Michael catalizada por el catalizador HybPyr^a.

$R_1 = 4\text{-BrPh}, 4\text{-MePh}, 2\text{-CF}_3\text{Ph}$ y 4-OMePh
 $R_2 = \text{Me}, \text{Et}$ y $n\text{Pr}$

Sustrato	$R_1 = \text{Ph}$	$R_1 = 4\text{-BrPh}$	$R_1 = 4\text{-MePh}$	$R_1 = 2\text{-CF}_3\text{Ph}$	$R_1 = 4\text{-OMePh}$
$R_2 = \text{Me}$	 6a: Rdt ^b =94% (8h) r.e ^c =89:11/ee=78% sin/anti ^c =88:12	 6b: Rdt =98% (8h) r.e=89:11/ee=78% sin/anti=89:11	 6c: Rdt =99% (14h) r.e=90:10/ee=80% sin/anti=88:12	 6d: Rdt =94% (56h) r.e=88:12/ee=76% sin/anti=89:11	 6e: Rdt =95% (24h) r.e=89:11/ee=78% sin/anti=87:13
$R_2 = \text{Et}$	 7a: Rdt =99% (10h) r.e=91:9/ee=82% sin/anti=92:8	 7b: Rdt =100% (10h) r.e=91:9/ee=82% sin/anti=89:11	 7c: Rdt =99% (14h) r.e=90:10/ee=80% sin/anti=89:11	 7d: Rdt =94% (45h) r.e=91:9/ee=82% sin/anti=92:8	 7e: Rdt =99% (45h) r.e=89:11/ee=78% sin/anti=87:13
$R_2 = \text{Pr}$	 8a: Rdt =97% (12h) r.e=90:10/ee=80% sin/anti=87:13	 8b: Rdt =97% (7h) r.e=91:9/ee=82% sin/anti=95:5	 8c: Rdt =94% (15h) r.e=91:9/ee=82% sin/anti=91:9	 8d: Rdt =98% (40h) r.e=91:9/ee=82% sin/anti=92:8	 8e: Rdt =93% (29h) r.e=88:12/ee=76% sin/anti=87:13

^aCondiciones de reacción: β -nitroalquenos (0.1 mmol), aldehídos lineales (1 mmol) catalizador HybPyr (20 mol%), y 4-nitrofenol (10%mol), DCM (1 mL), T=15 °C. En todos los casos la selectividad hacia el aducto de Michael fue > 99%. ^bRendimiento y conversión fueron determinados por GC. ^c Determinado por HPLC en la mezcla de reacción purificada, utilizando una fase estacionaria quiral (columna Chiralpak IC).

3.4. Conclusiones

- Se ha sintetizado un nuevo material híbrido organosilíceo con centros quirales en su estructura (HybPyr), basado en un derivado bisililado quiral de la pirrolidina previamente preparado.
- Para la síntesis del nuevo material mesoporoso quiral se utilizó una ruta sol-gel en medio fluoruro en ausencia de agentes directores de estructura y en condiciones suaves de síntesis.
- La incorporación efectiva y la estabilización de estas unidades orgánicas se confirmaron mediante diferentes técnicas de caracterización (análisis elemental, ATG, RMN, FTIR y TEM).
- El material quiral se utilizó con éxito como catalizador asimétrico para realizar la adición de Michael asimétrica entre una amplia gama de aldehídos lineales para obtener diferentes nitroalquenos, generando un amplio número de productos altamente funcionalizados, con excelentes rendimientos y quimioselectividades.
- Se comprobó que el catalizador híbrido quiral era estable, con una fácil separación del medio de reacción, siendo utilizado durante varios ciclos de reacción sin apreciar una pérdida sustancial de la actividad y enantioselectividad.

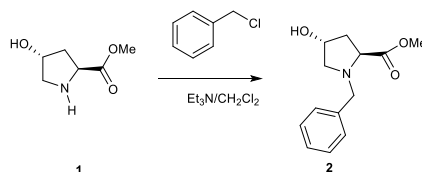
3.5. Parte experimental

3.5.1. Información general

Todos los reactivos empleados fueron comerciales y se utilizaron sin más purificación, a excepción de los aldehídos que fueron purificados por destilación previo a su uso. Los disolventes empleados en las reacciones se purificaron utilizando un sistema SPS MBraun 800. Las disoluciones orgánicas se concentraron a presión reducida en un rotavapor Büchi. Las reacciones fueron seguidas por GC-FID (Shimadzu, GC Plus ultra 2010) y GC-MS (Shimadzu, GC-MS QP2010 Ultra). Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker 300 y los desplazamientos químicos se señalaron en ppm en relación con las señales residuales de disolvente protónico. Los datos para los espectros de RMN de ^1H se muestran de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ , ppm), multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, dd = doble doblete, dddd= doble doblete doblado), constante de acoplamiento e integración. Los datos para los espectros de RMN de ^{13}C se reflejan en términos de desplazamiento químico (δ , ppm). La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se realizó con un instrumento Agilent Technologies 1220 Infinity Series, usando una columna Daicel Chiralpak IC (4.6 \times 250 mm). Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco P-2000, utilizando la línea amarilla a 589 nm y $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$. Los contenidos de C, N y H se determinaron con un analizador elemental Carlo Erba 1106. Los análisis termogravimétricos y diferenciales (ATG-ADT) se realizaron en una corriente de aire con un analizador Mettler Toledo TGA / SDTA 851E. Las isothermas de adsorción de nitrógeno se midieron a 77 K con un analizador de adsorción volumétrico Micromeritics ASAP 2010. Antes de la medición, la muestra se desgasificó durante 12 horas a 80 ° C. La superficial específica BET^[43] se calculó a partir de los datos de adsorción de nitrógeno en el rango de presión relativa de 0,04 a 0,2. El volumen total de poros^[44] se obtuvo a partir de la cantidad de N_2 adsorbido a una presión relativa de aproximadamente 0,99. El área de superficie externa y el volumen de microporo se estimaron usando el método t-plot en el rango t de 3.5 a 5. El diámetro de poro y la distribución del tamaño de poro se obtuvieron usando el método Barrett-Joyner-Halenda (BJH)^[45] en la parte de adsorción de las isothermas. Los espectros de RMN MAS en estado sólido se registraron a temperatura ambiente bajo rotación de ángulo mágico (MAS), usando un espectrómetro Bruker AV-400. Los espectros IR de los precursores orgánicos se registraron en pastillas de KBr a temperatura ambiente.

3.5.2. Síntesis del precursor bisililado con puente quiral (PyrSil)

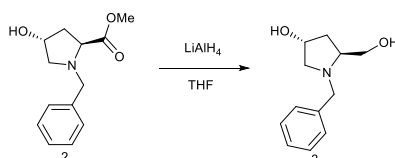
(2S,4R)-N-1(Bencil)-4-hidroxirolina-metiléster (2).



El primer paso fue la protección del grupo amina de los compuestos de hidroxiprolina. Específicamente, se preparó (2S, 4R) -N-1(bencil) -4- hidroxiprolina-metiléster (2), siguiendo un procedimiento adoptado de la literatura para pirrolidinas análogas.^[46] En concreto, se añadió gota a gota trietilamina (7.6 ml, 55.0 mmol) a una suspensión formada de clorhidrato de metilo (2S, 4R) -4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (5.0 g, 27.5 mmol) en 23 mL de CH₂Cl₂ seco, agitándose la mezcla de reacción continuamente. Seguidamente, se añadió cloruro de bencilo (14,8 ml, 118,0 mmol) a la mezcla y la suspensión formada se agitó a reflujo durante una noche. Después de la reacción, se añadió NaOH (solución 2 M) hasta pH = 2. Posteriormente, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (15,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y, a continuación, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt / hexano 1/1 como eluyente) para proporcionar 2 como un líquido amarillo anaranjado (6,1 g, 95%).

$[\alpha]_{19}^D = -59$ (c = 1, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.31 (m, 5H, Ar-H), 4.43 (m, 1H), 3.90 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (dd, J = 12, 2 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 3 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 3 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.06 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.9, 138.1, 129.0, 128.3, 127.2, 70.3, 63.6, 61.1, 58.1, 51.7, 39.6.

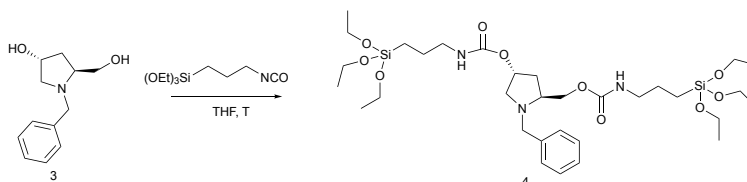
(3R, 5S) -1-bencil-5- (hidroximetil) pirrolidin-3-ol (3).



El segundo paso fue la reducción del grupo éster del compuesto **2**. El compuesto (3R, 5S) -1-bencil-5- (hidroximetil) pirrolidín-3-ol (**3**) fue sintetizado modificando un procedimiento descrito en la literatura.^[47] Específicamente, se añadió gota a gota una disolución del derivado de pirrolidina **2** (9,6 g, 40,8 mmol) en THF (20 ml) a la suspensión de LiAlH₄ (2,32 g, 61,2 mmol) en THF (60 ml) en un baño frío a 0°C. Una vez que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, usando un baño frío a 0°C, se añadieron 30 ml de agua, seguido de filtración de las sales y extracción con Et₂O: AcOEt (1: 1) (3x40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el producto **3** se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, usando un gradiente lineal de EtOH en CHCl₃. El producto se obtuvo con un rendimiento del 91% (7,72 g) como un líquido incoloro.

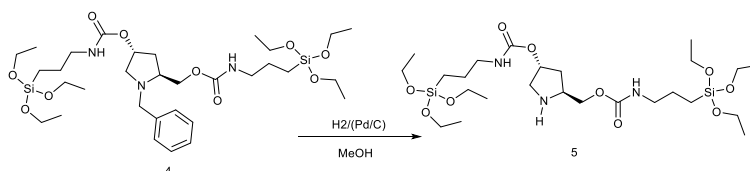
$[\alpha]_{21}^D = -45$ (c = 1, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 (m, 5H, Ar-H), 4.34 (m, 1H), 4.00 (d, J = 12 Hz 1H), 3.69 (dd, J = 12, 3 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 11, 3 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 12, 6 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 12, 6 Hz 1H), 2.13 (m, 2H), 1.85 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 138.9, 128.6, 128.4, 127.2, 70.2, 63.3, 62.2, 60.9, 58.6, 37.5.

(3R,5S)-1-bencil-5-(8,8-dietoxi-3-oxo-2,9-dioxa-4-aza-8-silaundecil) pirrolidín-3-ilo-3-(trietoxisilil) propil) carbamato (4).



El compuesto **3** (7,7 g, 37,3 mmol) se introdujo en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se purgó bajo un flujo de nitrógeno. A continuación, se añadió THF seco (62,0 ml). Seguidamente, la disolución se agitó y se añadió gota a gota (trietoxisilil) propilisocianato (18,4 g, 74,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo hasta el consumo del producto (~2 días). Después de la eliminación del disolvente a vacío, el producto **4** se obtuvo con un rendimiento del 99% (26,1 g) como un aceite amarillo, sin purificación adicional.

$[\alpha]_{22}^D = -26$ (c = 1, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 (m, 5H, Ar-H), 4.99 (m, 2H), 4.11 (m, 3H), 3.81 (m, 14H), 3.13 (m, 5H), 2.37 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.60 (m, 5H), 1.22 (t, J = 6 Hz, 18H, OCH₂CH₃), 0.62 (m, 4H, CH₂SiO). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 156.4, 156.0, 138.8, 128.8, 128.2, 127.0, 72.7, 66.1, 61.2, 59.6, 58.9, 58.4, 43.4, 43.3, 42.9, 35.9, 23.3, 18.4, 18.3, 7.6.

(3R,5S)-5-(8,8-dietoxi-3-oxo-2,9-dioxa-4-aza-8-silaundecil)-pirrolidina-3-ilo-3-(trietoxisilil) propil) carbamato, PyrSil, (5).

Finalmente, el grupo amina de la cadena principal de la pirrolidina fue desprotegido. Para ello, el compuesto **4** (5 g, 7.1 mmol) se hidrogenó en metanol (15 ml) bajo una presión de 30 bar en autoclave, usando Pd/C-10% (0.4 g, 3.6 mmol) como catalizador. Cuando la reacción terminó, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El producto **5**, **PyrSil**, se obtuvo con un rendimiento del 96% (4.2 g) como un aceite amarillo.

$[\alpha]_{23}^D = +12$ (c = 1, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.10 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.80 (q, J = 6 Hz, 12H, OCH_2CH_3), 3.14 (m, 6H), 2.12 (m, 1H), 1.60 (m, 5H), 1.67–1.53 (m, 4H (d,d')), 1.21 (t, J = 7 Hz, 18H, OCH_2CH_3), 1.00 (d, J = 6 Hz, 1H), 0.60 (m, 4H, CH_2SiO). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 156.5, 156.0, 67.0, 58.5, 58.4, 58.3, 56.2, 52.7, 50.7, 43.4, 43.0, 35.4, 23.6, 23.3, 18.4, 18.2, 14.6, 7.6, 7.2.

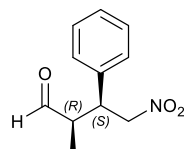
3.5.3. Síntesis del catalizador híbrido mesoporoso no ordenado quiral (HybPyr)

El material híbrido mesoporoso no ordenado quiral (HybPyr), se obtuvo a partir de una mezcla inicial de TMOS como precursor de sílice y una cantidad apropiada del precursor orgánico PyrSyl ($(\text{R}'\text{O})_3\text{Si} - \text{R} - \text{Si}(\text{OR}'_3)$), como silsesquioxano puente (5% mol SiO_2 con respecto a los moles totales de sílice), disuelto en metanol. Después de la disolución de los precursores, se añadió una solución acuosa de NH_4F gota a gota a la mezcla de alcoxisilanos bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción final presentaba la siguiente composición molar: $1\text{SiO}_2: 4\text{MeOH}: 4\text{H}_2\text{O}: 0.00313 \text{NH}_4\text{F}$ donde las relaciones molares $\text{Si}/\text{NH}_4\text{F}$ y $\text{TMOS}/\text{disilano}$ se ajustaron a 479 y 4, respectivamente. La hidrólisis y la condensación del precursor de silicio se llevaron a cabo bajo agitación vigorosa en un vaso de precipitados de vidrio a temperatura ambiente. La agitación continuó hasta que se produjo la completa gelificación de la mezcla de síntesis. A continuación, el gel se envejeció durante 24 h a 36°C y, finalmente, se secó a 150°C durante otras 24 h. El sólido obtenido era un polvo fino de color marrón que se lavó exhaustivamente con etanol y agua en etapas consecutivas para eliminar las moléculas de disilano no incorporadas en los sólidos obtenidos. Finalmente, el material se secó a 60°C durante toda la noche.

3.5.4. Test catalítico: Procedimiento general de la reacción de adición de Michael asimétrica

La reacción se realizó en un vial sellado de 3 ml con agitación magnética. Nitroalqueno (0.1 mmol), 10% en moles de 4-nitrofenol (0.01 mmol) y 20% en moles de catalizador HybPyr (0.02 mmol) se agregaron a la disolución de aldehído (1.0 mmol) en DCM seco (1 mL). A continuación, la mezcla resultante se agitó a 15°C durante 20 h, y el catalizador HybPyr se recuperó por filtración y se lavó varias veces con DCM y H₂O. El catalizador sólido se activó previamente a 100°C durante la noche. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida. Los aductos de Michael se obtuvieron como residuos de evaporación y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice en placas de TLC con Hexano: EtOAc = 3: 1 como la fase eluyente. Los datos espectroscópicos de todos los productos obtenidos estaban de acuerdo con los datos publicados.^[40, 48] La reacción se controló mediante análisis GC. Los cálculos de los datos para el rendimiento, la selectividad y la conversión con respecto al reactivo limitante (derivado de nitroestireno) se determinaron a partir del análisis de GC (GC-2010-Ultra, Shimadzu, equipado con FID). La caracterización de los aductos de Michael se realizó mediante GC-MS y RMN de ¹H y ¹³C. El exceso enantiomérico (ee), relación diastereoisomérica (rd) y enantiomérica (re) se determinaron por HPLC en la mezcla de reacción purificada usando una fase estacionaria quiral (columna Daicel Chiralpak IC).

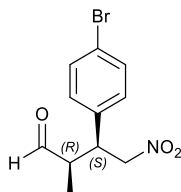
(2R, 3S) -2-metil-4-nitro-3-fenilbutanal (6a)



El compuesto **6a** se preparó a partir de (E) -β-nitroestireno y propanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 94% después de 8 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la literatura.^[48c]

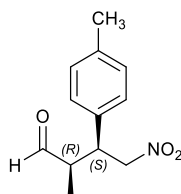
$[\alpha]_{23}^D = +41$ (c = 1, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.80 (dd, J = 5.5, 12.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 9.3, 12.7 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 5.5, 9.2 Hz, 1H), 2.77 (dq, J = 1.7, 7.2, 9.0 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 202.4, 136.7, 129.2 (x2), 128.3, 128.2 (x2), 78.2, 48.6, 44.2, 12.3.

HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{R\text{minoritario}} = 39.0$ min y $t_{R\text{mayoritario}} = 46.5$ min.

(2R, 3S) -3- (4-bromofenil) -2-metil-4-nitrobutanal (6b)

El compuesto **6b** se preparó a partir de trans-4-bromo-β-nitroestireno y propanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 98% después de 14 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura^[48d]

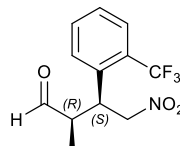
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 9.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.79 (dd, J = 5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 9.6, 12.8 Hz, 1H), 3.78 (dt, J = 5.3, 9.3 Hz, 1H), 2.75 (dq, J = 1.6, 7.3, 9.0 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 201.9, 135.8, 132.4 (x2), 129.9 (x2), 122.3, 78.0, 48.3, 43.7, 12.4. HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, t_Rminoritario = 41.9 min y t_Rmayoritario = 45.0min.

(2R, 3S) -2-metil-4-nitro-3- (4-metilfenil) butanal (6c)

El compuesto **6c** se preparó a partir de trans-4-metil-β-nitroestireno y propanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 99% después de 14 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48a]

$[\alpha]_{25}^D = +65$ (c = 0,55, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 9.71 (d, 1H, J.1.8 Hz), 7.15 (d, 2H, J.7.8 Hz), 7.05 (d, 2H, J.8.1 Hz), 4.78 (dd, 1H, J. 5.6, 12.6 Hz), 4.66 (dd, 1H, J.9.3, 12.6 Hz), 3.78 (dt, 1H, J. 5.6, 9.1 Hz), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.00 (d, 3H, J. 7.1 Hz); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 202.45, 137.90, 133.42, 129.78(x2), 127.95(x2), 78.26, 48.52, 43.75, 21.07, 12.55.

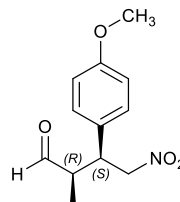
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (80:20), flujo: 1 mL/min, 210nm, t_Rminoritario = 34.4 min y t_Rmayoritario = 40.6min.

(2R, 3S) -2-metil-4-nitro-3- (2-trifluorometilfenil) -butanal (6d)

El compuesto **6d** se preparó a partir de trans-2-triflorometil-β-nitroestireno y propanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 94% después de 56 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48a]

$[\alpha]_{24}^D = +59.8$ ($c = 1$, CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.77$ (d, 1H, J.1.8 Hz), 7.73 (d, 1H, J.8.1 Hz), 7.59 (t, 1H, J. 7.7 Hz), 7.44 (t, 1H, J.7.7 Hz), 7.35 (d, 1H, J.7.8 Hz), 4.86 (dd, 1H, J.7.3, 12.4 Hz), 4.71 (dd, 1H, J.4.8, 12.4 Hz), 4.13 (ddd, 1H, J.4.8, 7.3, 9.8 Hz), 3.08 (quint, 1H, J.7.8 Hz), 1.00 (d, 3H, J.7.6 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.70, 136.29, 132.61, 129.44, 128.15, 128.05, 126.83, 126.28, 77.92, 48.52, 39.24, 12.78$.

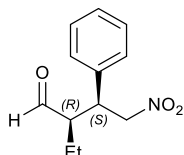
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{\text{Rminoritario}} = 20.3$ min y $t_{\text{Rmayoritario}} = 21.9$ min.

(2R, 3S) -2-metil-4-nitro-3- (4-metoxifenil) butanal (6e)

El compuesto **6e** se preparó a partir de trans-4-metoxi-β-nitroestireno y propanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 95% después de 24 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48d]

$[\alpha]_{23}^D = +22.0$ ($c = 1.15$, CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.73$ (d, 1H, J.1.9 Hz), 7.11 (d, 2H, J.8.9 Hz), 6.89 (d, 2H, J. 8.7 Hz), 4.80 (dd, 1H, J.5.6, 12.6 Hz), 4.66 (dd, 1H, J.9.3, 12.6 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.80 (dt, 1H, J.5.6, 9.2 Hz), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, J.7.2 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.49, 159.30, 129.15$ (x2), 128.36, 114.47 (x2), 78.37, 55.27, 48.61, 43.38, 12.07.

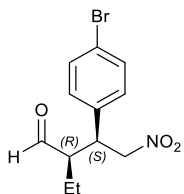
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (80:20), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{\text{Rminoritario}} = 27.8$ min y $t_{\text{Rmayoritario}} = 31.5$ min.

(2R, 3S) -2-etil-4-nitro-3-fenilbutanal (7a)

El compuesto **7a** se preparó a partir de (E) - β -nitroestireno y butanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 99% después de 10 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura^[48c]

$[\alpha]_{25}^D = +25.8$ ($c = 1$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.65$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 4.70 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 12.9, 9.3$ Hz, 1H), 3.72 (dt, $J = 9.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.61 (dddd, $J = 9.9, 7.6, 5.3, 2.6$ Hz, 1H), 1.54–1.37 (m, 3H), 0.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.1, 136.9, 129.1$ (x2), 128.1, 128.00 (x2), 78.5, 55.1, 42.8, 20.4, 10.7.

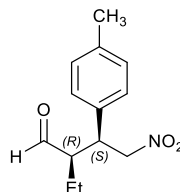
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{\text{Rminoritario}} = 31.2$ min y $t_{\text{Rmayoritario}} = 35.0$ min.

(2R, 3S) -3- (4-bromofenil) -2-etil-4-nitrobutanal (7b)

El compuesto **7b** se preparó a partir de trans-4-bromo- β -nitroestireno y butanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 99% después de 10 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura^[48i]

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.71$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.72 (dd, $J = 4.8, 12.8$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 10.0, 12.8$ Hz, 1H), 3.77 (dt, $J = 4.8, 10.0$ Hz, 1H), 2.66 (dddd, $J = 2.3, 4.2, 8.3, 10.0$ Hz, 1H), 1.57-1.44 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.6, 135.9, 132.3, 129.7, 122.1, 78.2, 54.7, 42.1, 20.3, 10.5$.

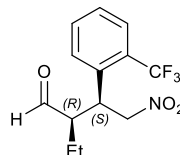
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (90:10), flujo: 0.6 mL/min, 210nm, $t_{\text{Rminoritario}} = 52.0$ min y $t_{\text{Rmayoritario}} = 53.9$ min.

(2R, 3S) -2-etil-4-nitro-3-p-tolilbutanal (7c)

El compuesto **7c** se preparó a partir de trans-4-metil-β-nitroestireno y butanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 99% después de 14 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48e]

$[\alpha]_{23}^D = +12$ ($c = 0,8$, CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.70$ (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.70 (dd, $J=12.8, 4.8$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=12.8, 9.6$ Hz, 1H), 3.75 (dt, $J=10.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.58-1.42 (m, 2H), 0.82 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.4, 137.9, 133.6, 129.8, 127.9, 78.7, 55.1, 42.4, 21.1, 20.4, 10.7$.

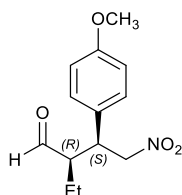
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{\text{Rminoritario}} = 28.8$ min y $t_{\text{Rmayoritario}} = 32.5$ min.

(2S, 3R) -2-etil-4-nitro-3-(2-trifluorometilfenil) butanal (7d)

El compuesto **7d** se preparó a partir de trans-2-triflorometil-β-nitroestireno y butanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 94% después de 45 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48b]

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.77$ (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.44 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.81 (dd, $J = 7.2, 12.4$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 4.8, 12.4$ Hz, 1 H), 4.14-4.20 (m, 1 H), 2.86-2.96 (m, 1 H), 1.73 (m, 2H), 1.33-1.43 (m, 1 H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.0, 136.3, 132.6, 128.6, 128.2, 126.93, 126.87, 125.5, 122.7, 77.9, 55.5, 38.3, 21.3, 11.3$ ppm

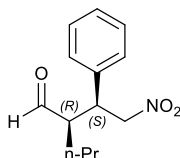
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{\text{Rminoritario}} = 17.6$ min y $t_{\text{Rmayoritario}} = 18.7$ min.

(2S, 3R) -2-Etil-4-nitro-3- (4-metoxifenil) butanal (7e)

El compuesto **7e** se preparó a partir de trans-4-metoxi-β-nitroestireno y butanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 99% después de 45 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48b]

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ =9.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.68 (dd, J = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.6, 12.4 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.70–3.79(m,1 H), 2.59–2.66 (m, 1 H), 1.47–1.55 (m, 2 H), 0.82 (t, J = 8.0Hz, 3 H), ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 203.1, 157.54, 135.26, 129.76 (x2), 114.5(x2), 80.99, 60.22, 56.09, 48.86, 20.65, 11.58 ppm

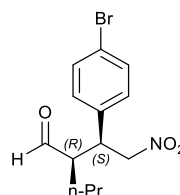
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (80:20), flujo: 1 mL/min, 210nm, t_Rminoritario= 29.1 min y t_Rmayoritario= 31.2 min.

(2R, 3S) -2-propil-4-nitro-3-fenilbutanal (8a)

El compuesto **8a** se preparó a partir de (E) -β-nitroestireno y pentanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 97% después de 12 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48g]

[α]_D²⁵ = +23.1 (c = 1, CHCl₃) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ =9.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 9.5, 12.8 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 5.3, 9.6 Hz, 1H), 2.73 (tt, J = 3.3, 9.5, Hz, 1H), 1.57-1.44 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 3H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 203.3, 136.9, 129.3 (x2), 128.3, 128.1 (x2), 78.6, 54.0, 43.3, 29.6, 19.9, 14.1.

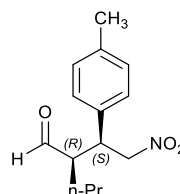
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, t_Rminoritario= 26.2 min y t_Rmayoritario= 29.7 min.

(2R, 3S) -3- (4-bromofenil) -2-propil-4-nitrobutanal (8b)

El compuesto **8b** se preparó a partir de *trans*-4-bromo- β -nitroestireno y pentanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 97% después de 7 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48f]

$[\alpha]_{23}^D = +15.7$ ($c = 1$, CHCl_3) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.70$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 4.69 (dd, $J = 4.9, 12.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 9.8, 12.9$ Hz, 1H), 3.75 (dt, $J = 4.9, 9.8$ Hz, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.23-1.12 (m, 1H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.9, 136.0, 132.5$ (x2), 129.8 (x2), 122.3, 78.3, 53.7, 42.7, 29.6, 19.8, 14.1.

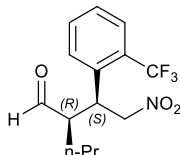
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:*i*-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{R\text{minoritario}} = 27.4$ min y $t_{R\text{mayoritario}} = 29.5$ min.

(2R, 3S) -3- (p-tolilo) -2-propil-4-nitrobutanal (8c)

El compuesto **8c** se preparó a partir de *trans*-4-metil- β -nitroestireno y pentanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 94% después de 15 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.

$[\alpha]_{20}^D = +46.7$ ($c = 1$, CHCl_3) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.69$ (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.39-7.15 (m, 4H), 4.69-4.58 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.49-1.15 (m, 4H), 0.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.43, 137.88, 133.53, 129.79, 127.80, 78.55, 53.86, 42.81, 29.43, 21.10, 19.78, 13.95$.

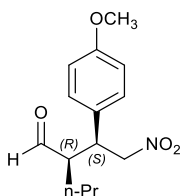
HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:*i*-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{R\text{minoritario}} = 16.5$ min y $t_{R\text{mayoritario}} = 18.9$ min.

(2R, 3S) -3- (2-trifluorometilfenil) -2-propil-4-nitrobutanal (8d)

El compuesto **8d** se preparó a partir de trans-2-triflorometil-β-nitroestireno y pentanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 98% después de 40 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48g]

$[\alpha]_{25}^D = +31.8$ ($c = 1$, CHCl_3) $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.76$ (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 13.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 13.0$, 5.0 Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 4H), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.0$, 136.3, 132.6, 129.4, 128.0, 126.9, 125.1, 123.0, 77.8, 54.0, 38.6, 30.3, 20.1, 13.9.

HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:*i*-PrOH (95:5), flujo: 0.8 mL/min, 210nm, $t_{\text{Rminoritario}} = 24.4$ min y $t_{\text{Rmayoritario}} = 27.4$ min.

(2S, 3R) -2-Propil-4-nitro-3- (4-metoxifenil) butanal (8e)

El compuesto **8e** se preparó a partir de trans-4-metoxi-β-nitroestireno y pentanal según el procedimiento general, con un rendimiento del 93% después de 29 h. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[48g]

$[\alpha]_{25}^D = +47.5$ ($c = 1$, CHCl_3) $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.69$ (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.66 (dd, $J = 13.0$, 5.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 13.0$, 10.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.71 (m, 1H), 2.66-2.65 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 4H), 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.6$, 159.4, 129.2, 128.7, 114.7, 78.8, 55.4, 54.1, 42.6, 29.6, 20.0, 14.1.

HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:*i*-PrOH (80:20), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{\text{Rminoritario}} = 22.4$ min y $t_{\text{Rmayoritario}} = 25.0$ min.

3.6. Referencias bibliográficas

1. KICKELBICK, G., *Introduction to Hybrid Materials*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2007, 1-48.
2. ZHA, J.; ROGGENDORF, H., *Sol-gel science, the physics and chemistry of sol-gel processing*, Ed. by C. J. Brinker and G. W. Scherer, Academic Press, Boston 1990, xiv, 908 pp., bound—ISBN 0-12-134970-5. *Advanced Materials* **1991**, 3 (10), 522-522.
3. GESSER, H. D.; GOSWAMI, P. C., *Aerogels and related porous materials*. *Chemical Reviews* **1989**, 89 (4), 765-788.
4. LOY, D. A.; SHEA, K. J., *Bridged Polysilsesquioxanes. Highly Porous Hybrid Organic-Inorganic Materials*. *Chemical Reviews* **1995**, 95 (5), 1431-1442.
5. SHEA, K. J.; LOY, D. A.; WEBSTER, O., *Arylsilsesquioxane gels and related materials. New hybrids of organic and inorganic networks*. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114 (17), 6700-6710.
6. MARGELEFSKY, E. L.; ZEIDAN, R. K.; DAVIS, M. E., *Cooperative catalysis by silica-supported organic functional groups*. *Chemical Society Reviews* **2008**, 37 (6), 1118-1126.
7. MACLEAN, M. W. A.; REID, L. M.; WU, X.; CRUDDEN, C. M., *Chirality in Ordered Porous Organosilica Hybrid Materials*. *Chemistry – An Asian Journal* **2015**, 10 (1), 70-82.
8. CORRIU, R. J. P., *Ceramics and Nanostructures from Molecular Precursors*. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, 39 (8), 1376-1398.
9. SANCHEZ, C.; SOLER-ILLIA, G. J. d. A. A.; RIBOT, F.; LALOT, T.; MAYER, C. R.; CABUIL, V., *Designed Hybrid Organic-Inorganic Nanocomposites from Functional Nanobuilding Blocks*. *Chemistry of Materials* **2001**, 13 (10), 3061-3083.
10. a) ASEFA, T.; MACLACHLAN, M. J.; COOMBS, N.; OZIN, G. A., *Periodic mesoporous organosilicas with organic groups inside the channel walls*. *Nature* **1999**, 402 (6764), 867-871; b) INAGAKI, S.; GUAN, S.; FUKUSHIMA, Y.; OHSUNA, T.; TERASAKI, O., *Novel Mesoporous Materials with a Uniform Distribution of Organic Groups and Inorganic Oxide in Their Frameworks*. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121 (41), 9611-9614; c) MELDE, B. J.; HOLLAND, B. T.; BLANFORD, C. F.; STEIN, A., *Mesoporous Sieves with Unified Hybrid Inorganic/Organic Frameworks*. *Chemistry of Materials* **1999**, 11 (11), 3302-3308.
11. HOFFMANN, F.; CORNELIUS, M.; MORELL, J.; FRÖBA, M., *Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials*. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45 (20), 3216-3251.
12. INAGAKI, S.; GUAN, S.; YANG, Q.; KAPOOR, M. P.; SHIMADA, T., *Direct synthesis of porous organosilicas containing chiral organic groups within their framework and a new analytical method for enantiomeric purity of organosilicas*. *Chemical Communications* **2008**, (2), 202-204.
13. IDE, A.; VOSS, R.; SCHOLZ, G.; OZIN, G. A.; ANTONIETTI, M.; THOMAS, A., *Organosilicas with Chiral Bridges and Self-Generating Mesoporosity*. *Chemistry of Materials* **2007**, 19 (10), 2649-2657.
14. NOTESTEIN, J. M.; KATZ, A., *Enhancing Heterogeneous Catalysis through Cooperative Hybrid Organic-Inorganic Interfaces*. *Chemistry – A European Journal* **2006**, 12 (15), 3954-3965.

15. Motokura, K.; Tada, M.; Iwasawa, Y., *Cooperative Catalysis of Primary and Tertiary Amines Immobilized on Oxide Surfaces for One-Pot C–C Bond Forming Reactions*. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (48), 9230-9235.
16. Damrau, U.; Marsmann, H. C., *The hydrolysis of oligomer intermediates in the sol-gel process*. *Journal of Non-Crystalline Solids* **1994**, *168* (1), 42-48.
17. Winter, R.; Chan, J. B.; Frattini, R.; Jonas, J., *The effect of fluoride on the sol-gel process*. *Journal of Non-Crystalline Solids* **1988**, *105* (3), 214-222.
18. Reale, E.; Leyva, A.; Corma, A.; Martínez, C.; García, H.; Rey, F., *A fluoride-catalyzed sol-gel route to catalytically active non-ordered mesoporous silica materials in the absence of surfactants*. *Journal of Materials Chemistry* **2005**, *15* (17), 1742-1754.
19. a) Diaz, U.; García, T.; Velty, A.; Corma, A., *Hybrid organic-inorganic catalytic porous materials synthesized at neutral pH in absence of structural directing agents*. *Journal of Materials Chemistry* **2009**, *19* (33), 5970-5979; b) Gianotti, E.; Diaz, U.; Velty, A.; Corma, A., *Designing bifunctional acid-base mesoporous hybrid catalysts for cascade reactions*. *Catalysis Science & Technology* **2013**, *3* (10), 2677-2688.
20. Moreau, J. J. E.; Vellutini, L.; Wong Chi Man, M.; Bied, C., *New Hybrid Organic-Inorganic Solids with Helical Morphology via H-Bond Mediated Sol-Gel Hydrolysis of Silyl Derivatives of Chiral (R,R)- or (S,S)-Diureidocyclohexane*. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (7), 1509-1510.
21. a) Adima, A.; J. E. Moreau, J.; Wong Chi Man, M., *Chiral organic-inorganic solids as enantioselective catalytic materials*. *Journal of Materials Chemistry* **1997**, *7* (12), 2331-2333; b) Adima, A.; Moreau, J. J. E.; Man, M. W. C., *Immobilization of rhodium complexes in chiral organic-inorganic hybrid materials*. *Chirality* **2000**, *12* (5-6), 411-420.
22. Brethon, A.; Hesemann, P.; Réjaud, L.; Moreau, J. J. E.; Wong Chi Man, M., *Functional chiral hybrid silica gels prepared from (R)- or (S)-binaphthol derivatives*. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *627* (2), 239-248.
23. Hesemann, P.; Moreau, J. J. E., *Novel silica-based hybrid materials incorporating binaphthyl units: a chiral matrix effect in heterogeneous asymmetric catalysis*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (10), 2183-2194.
24. a) Zamboulis, A.; Rahier, N. J.; Gehringer, M.; Cattoën, X.; Niel, G.; Bied, C.; Moreau, J. J. E.; Man, M. W. C., *Silica-supported l-proline organocatalysts for asymmetric aldolisation*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (24), 2880-2885; b) Zhong, L.; Xiao, J.; Li, C., *Direct Asymmetric Aldol Reactions on Heterogeneous Bifunctional Catalyst*. *Chinese Journal of Catalysis* **2007**, *28* (8), 673-675.
25. Michael, A., *Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren*. *Journal für Praktische Chemie* **1887**, *35* (1), 349-356.
26. List, B., *Asymmetric Aminocatalysis*. *Synlett* **2001**, *2001* (11), 1675-1686.
27. a) List, B., *The ying and yang of asymmetric aminocatalysis*. *Chemical Communications* **2006**, (8), 819-824; b) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G., *Asymmetric Aminocatalysis—Gold Rush in Organic Chemistry*. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (33), 6138-6171.
28. a) Kano, T.; Maruoka, K., *Design of chiral bifunctional secondary amine catalysts for asymmetric enamine catalysis*. *Chemical Communications* **2008**, (43), 5465-5473; b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B., *Asymmetric Enamine Catalysis*.

- Chemical Reviews **2007**, *107* (12), 5471-5569; c) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A., *Chiral amines as organocatalysts for asymmetric conjugate addition to nitroolefins and vinyl sulfones via enamine activation*. Chemical Communications **2007**, (30), 3123-3135.
29. Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M., *Iminium Catalysis*. Chemical Reviews **2007**, *107* (12), 5416-5470.
30. Michael Addition. In *The Nitro Group in Organic Synthesis*, pp 70-125.
31. The Nef Reaction. In *Organic Reactions*, pp 655-792.
32. Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N., *Displacement of Aliphatic Nitro Groups by Carbon and Heteroatom Nucleophiles*. Synthesis **1991**, *1991* (06), 423-434.
33. Barrett, A. G. M.; Spilling, C. D., *Transfer hydrogenation: A stereospecific method for the conversion of nitro alkanes into amines*. Tetrahedron Letters **1988**, *29* (45), 5733-5734.
34. Kamlet, M. J.; Kaplan, L. A.; Dacons, J. C., *Reactions of Polynitroalkanes with Hot Mineral Acids*. The Journal of Organic Chemistry **1961**, *26* (11), 4371-4375.
35. Mukaiyama, T.; Hoshino, T., *The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates I*. Journal of the American Chemical Society **1960**, *82* (20), 5339-5342.
36. Berner, Otto M.; Tedeschi, L.; Enders, D., *Asymmetric Michael Additions to Nitroalkenes*. European Journal of Organic Chemistry **2002**, *2002* (12), 1877-1894.
37. Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Cattoën, X.; Man, M. W. C.; Alonso, D. A.; Nájera, C., *Prolinamide bridged silsesquioxane as an efficient, eco-compatible and recyclable chiral organocatalyst*. New Journal of Chemistry **2011**, *35* (12), 2766-2772.
38. a) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C., *Organocatalytic asymmetric conjugate additions*. Tetrahedron: Asymmetry **2007**, *18* (3), 299-365; b) Tsogoeva, S. B., *Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic 1,4-Conjugate Additions*. European Journal of Organic Chemistry **2007**, *2007* (11), 1701-1716.
39. Patora-Komisarska, K.; Benohoud, M.; Ishikawa, H.; Seebach, D.; Hayashi, Y., *Organocatalyzed Michael Addition of Aldehydes to Nitro Alkenes – Generally Accepted Mechanism Revisited and Revised*. Helvetica Chimica Acta **2011**, *94* (5), 719-745.
40. Alexakis, A.; Andrey, O., *Diamine-Catalyzed Asymmetric Michael Additions of Aldehydes and Ketones to Nitrostyrene*. Organic Letters **2002**, *4* (21), 3611-3614.
41. Bolm, C.; Rantanen, T.; Schiffrers, I.; Zani, L., *Protonated Chiral Catalysts: Versatile Tools for Asymmetric Synthesis*. Angewandte Chemie International Edition **2005**, *44* (12), 1758-1763.
42. a) Li, P.; Wang, L.; Wang, M.; Zhang, Y., *Polymer-Immobilized Pyrrolidine-Based Chiral Ionic Liquids as Recyclable Organocatalysts for Asymmetric Michael Additions to Nitrostyrenes under Solvent-Free Reaction Conditions*. European Journal of Organic Chemistry **2008**, *2008* (7), 1157-1160; b) Ni, B.; Zhang, Q.; Dhungana, K.; Headley, A. D., *Ionic Liquid-Supported (ILS) (S)-Pyrrolidine Sulfonamide, a Recyclable Organocatalyst for the Highly Enantioselective Michael Addition to Nitroolefins*. Organic Letters **2009**, *11* (4), 1037-1040.
43. Haul, R., *S. J. Gregg, K. S. W. Sing: Adsorption, Surface Area and Porosity. 2. Auflage, Academic Press, London 1982. 303 Seiten, Preis: \$ 49.50*. Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie **1982**, *86* (10), 957-957.

44. Sing, K. S. W., Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity (Recommendations 1984). In *Pure and Applied Chemistry*, 1985; Vol. 57, p 603.
45. Barrett, E. P.; Joyner, L. G.; Halenda, P. P., *The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms*. Journal of the American Chemical Society **1951**, 73 (1), 373-380.
46. Gray, D.; Concellón, C.; Gallagher, T., *Kowalski Ester Homologation. Application to the Synthesis of β -Amino Esters*. The Journal of Organic Chemistry **2004**, 69 (14), 4849-4851.
47. Heindl, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P., *Enantiospecific synthesis and receptor binding of novel dopamine receptor ligands employing natural 4-hydroxyproline as a practical and flexible building block*. Tetrahedron: Asymmetry **2003**, 14 (20), 3153-3172.
48. a) Andrey, O.; Alexakis, A.; Tomassini, A.; Bernardinelli, G., *The Use of N-Alkyl-2,2'-bipyrrolidine Derivatives as Organocatalysts for the Asymmetric Michael Addition of Ketones and Aldehydes to Nitroolefins*. Advanced Synthesis & Catalysis **2004**, 346 (9-10), 1147-1168; b) Barros, M. T.; Fáisca Phillips, A. M., *Chiral Piperazines as Efficient Catalysts for the Asymmetric Michael Addition of Aldehydes to Nitroalkenes*. European Journal of Organic Chemistry **2007**, 2007 (1), 178-185; c) Betancort, J. M.; Barbas, C. F., *Catalytic Direct Asymmetric Michael Reactions: Taming Naked Aldehyde Donors*. Organic Letters **2001**, 3 (23), 3737-3740; d) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M., *Diphenylprolinol Silyl Ethers as Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Michael Reaction of Aldehydes and Nitroalkenes*. Angewandte Chemie International Edition **2005**, 44 (27), 4212-4215; e) Lu, D.; Gong, Y.; Wang, W., *Prolylprolinol-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Aliphatic Aldehydes to Nitroalkenes*. Advanced Synthesis & Catalysis **2010**, 352 (4), 644-650; f) Sagamanova, I.; Rodríguez-Escrich, C.; Molnár, I. G.; Sayalero, S.; Gilmour, R.; Pericàs, M. A., *Translating the Enantioselective Michael Reaction to a Continuous Flow Paradigm with an Immobilized, Fluorinated Organocatalyst*. ACS Catalysis **2015**, 5 (11), 6241-6248; g) Wang, W.; Wang, J.; Li, H., *Direct, Highly Enantioselective Pyrrolidine Sulfonamide Catalyzed Michael Addition of Aldehydes to Nitrostyrenes*. Angewandte Chemie **2005**, 117 (9), 1393-1395; h) Wang, W.-H.; Abe, T.; Wang, X.-B.; Kodama, K.; Hirose, T.; Zhang, G.-Y., *Self-assembled proline-amino thioureas as efficient organocatalysts for the asymmetric Michael addition of aldehydes to nitroolefins*. Tetrahedron: Asymmetry **2010**, 21 (24), 2925-2933; i) Wiesner, M.; Revell, J. D.; Wennemers, H., *Tripeptides as Efficient Asymmetric Catalysts for 1,4-Addition Reactions of Aldehydes to Nitroolefins—A Rational Approach*. Angewandte Chemie International Edition **2008**, 47 (10), 1871-1874.



CAPÍTULO 4

Influencia de la topología sobre la reactividad de materiales organosilíceos mesoporosos con quiralidad asociada



4.1 Introducción

En el capítulo anterior, se consiguió la incorporación efectiva del disilano puente que contenía un derivado quiral de la pirrolidina en la estructura de un soporte sólido mesoporoso silíceo no ordenado con un grado de incorporación del 5% de centros activos. A continuación, se decidió continuar el estudio con la incorporación del mismo fragmento quiral en diferentes estructuras silíceas, con distinto nivel de estructuración y propiedades fisico-químicas. Para ello, en este capítulo, ampliaremos inicialmente los conceptos relacionados con los métodos de incorporación de disilanos en diferentes soportes silíceos, tratando aspectos relacionados con la inmovilización de organocatalizadores mediante enlaces covalentes para su integración efectiva en estructuras porosas.

4.1.1. Incorporación de funcionalidades en matrices silíceas

En general, en los compuestos silíceos porosos hay cuatro formas principales de incorporar funcionalidades en su composición:

- 1) Anclaje o “Grafting” de unidades orgánicas en la superficie de las paredes que forman la estructura silícea de materiales porosos previamente sintetizados.
- 2) Procesos de co-condensación entre especies puramente silíceas y compuestos orgánicos sililados que contienen grupos siloxanos terminales, en presencia de agentes directores de estructura, para la obtención de materiales porosos ordenados.
- 3) Procesos sol-gel de ensamblaje molecular en ausencia de agentes directores de estructura, generando materiales porosos no ordenados.
- 4) Precursores orgánicos bisililados combinados con agentes directores de estructura que conducen a la formación de organosilicas periódicas mesoporosas (PMOs).

4.1.1.1 Anclaje o grafting en estructuras silíceas

El anclaje o *grafting* se refiere a la modificación, tras el proceso de síntesis, de la superficie de la sílice mesoestructurada con grupos orgánicos modificados. Este proceso se lleva a cabo, principalmente, a través de la reacción de organosilanos del tipo $(R'O)_3SiR$ o con menos frecuencia a través de clorosilanos ($ClSiR_3$) o silazanos

$\text{HN}(\text{SiR}_3)_3$ que reaccionan con grupos silanoles presentes en la superficie porosa sílicea (Figura 4.1.).^[1] Utilizando este método de incorporación, se pueden anclar gran variedad de grupos orgánicos con diferentes funcionalidades, dependiendo de la naturaleza del grupo orgánico (R) que se incorpora. En estos casos, normalmente, la mesoestructura de la fase sílicea de partida generalmente se retiene, mientras que la funcionalidad introducida en la superficie de las paredes se acompaña por una reducción en la porosidad interna del material formado, dependiendo del tamaño del grupo orgánico incorporado y el nivel de ocupación. No obstante, el anclaje superficial de grupos orgánicos presenta el inconveniente de que el orden mesoporoso disminuye con el aumento de la concentración de organosilanos utilizados en el proceso de anclaje, siendo principalmente moléculas de monosilanos, $(\text{R}'\text{O})_3\text{SiR}$, los agentes de anclaje más empleados.

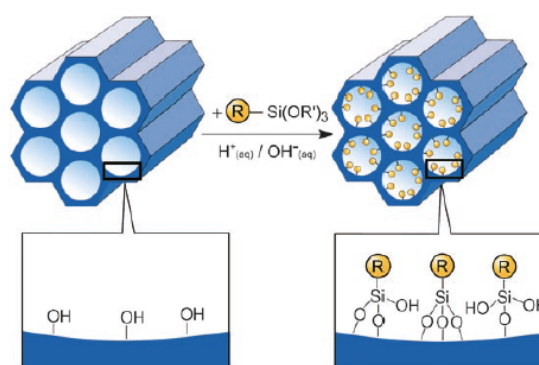


Figura 4.1. Representación gráfica del método de anclaje.^[1]

Relacionado con la quiralidad, el *grafting* representa el método más simple y rápido para generar materiales organosilíceos quirales mediante el anclaje de grupos funcionales quirales, modificados con siloxanos terminales, que condensan con los silanoles accesibles en la superficie de las sílices porosas previamente obtenidas.^[2] Sin embargo, la cantidad de componente orgánico que se incorpora está normalmente limitada a menos del 25% mol de silicio debido a que a mayores concentraciones de organocatalizador anclado, la porosidad interna queda parcialmente bloqueada. Este método también está limitado por el número inicial de silanoles superficiales accesibles presentes en la sílice porosa utilizada como soporte. Además, es probable que el monosilano quiral se incorpore de manera poco uniforme, alternándose regiones con una alta y baja concentración de grupos quirales que afectan a la difusión y selectividad en los procesos catalíticos en los que intervienen, ya sea por bloqueo de la porosidad interna o por baja concentración de centros activos.^[1]

Hay numerosos ejemplos en los que se incorpora quiralidad a un material mediante el método de anclaje. Alcón y col.,^[3] ejemplificaron la heterogenización de complejos de manganeso y cobre (II) con compuestos sililados que contenían simetría de tipo

C₂ quiral, tras el anclaje sobre soportes silíceos como la zeolita USY y el material mesoporoso ordenado de tipo MCM-41 (Figura 4.2.). Los materiales obtenidos mostraron que la inmovilización de los complejos metálicos mejoraba la estabilidad de los mismos en tiempos de reacción prolongados, en la reacción de oxidación de sulfuros a sulfóxidos y sulfonas con una relación catalizador/sustrato muy baja.

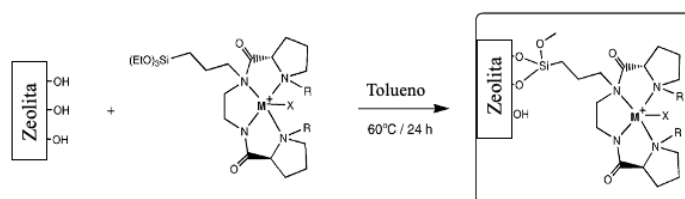


Figura 4.2. Anclaje de complejos metálicos con ligandos de simetría C₂ monosililados sobre soportes silíceos. [3]

4.1.1.2 Procesos de co-condensación entre silanos modificados

El proceso de co-condensación es otro método para sintetizar organosilíceos mesoporosos funcionalizados mediante un proceso de síntesis directa “one pot”. Esta metodología consiste en la preparación de fases silíceas mesoestructuradas mediante la condensación conjunta de tetraalcoxisilanos, como por ejemplo tetrametoxisilano o tetraetoxisilano (TMOS o TEOS), con trialcoxiorganosilanos del tipo (R'O)₃SiR, siendo R el grupo funcional, en presencia de agentes directores de estructura que permiten la obtención de materiales porosos con grupos orgánicos anclados covalentemente, colgando de las paredes de los poros (Figura 4.3.).

El uso de agentes directores de estructura conduce a la obtención de sílices porosas ordenadas, orgánicamente modificadas, de tal manera que las funcionalidades orgánicas se proyectan hacia los poros. Es de destacar que, con este método, las unidades orgánicas están generalmente más homogéneamente distribuidas que en los materiales híbridos obtenidos post-síntesis a través de métodos de anclaje. Sin embargo, el método de co-condensación también presenta una serie de desventajas como sería la disminución del orden mesoscópico alcanzado al aumentar la concentración de monosilanos presentes en la mezcla de síntesis.

En concreto, un aumento de más del 40% mol del monómero (R'O)₃SiR en el proceso de síntesis, conduciría a materiales sin orden estructural y porosidad reducida, aunque se utilicen agentes directores de estructura durante el proceso de síntesis. Además, la proporción de grupos orgánicos terminales que se incorporan a la red porosa en las paredes es generalmente menor de lo que correspondería a la concentración inicial presente en la mezcla de reacción. Estas observaciones pueden explicarse por el hecho de que una proporción creciente de monosilanos, (R'O)₃SiR, en el proceso de síntesis puede favorecer las reacciones de condensación entre los mismos precursores silíceos.

La tendencia hacia las reacciones de homocondensación, causada por las diferentes velocidades de hidrólisis y condensación de los distintos precursores estructurales, es un problema en los procesos de condensación directa, no pudiéndose garantizar completamente una distribución homogénea de las diferentes funcionalidades orgánicas.

Por otra parte, un aumento en la concentración de grupos orgánicos incorporados puede conducir a una reducción significativa en el diámetro de poro, volumen de poro y área específica de los materiales obtenidos. Otra desventaja puramente metodológica que está asociada con el método de condensación directa es que se debe tener cuidado de no alterar la funcionalidad orgánica durante la eliminación del surfactante (agente director de estructura), por lo que comúnmente solo se pueden usar métodos de extracción, siendo el método de calcinación muy poco empleado por la más que probable eliminación del grupo orgánico insertado en las paredes del material.

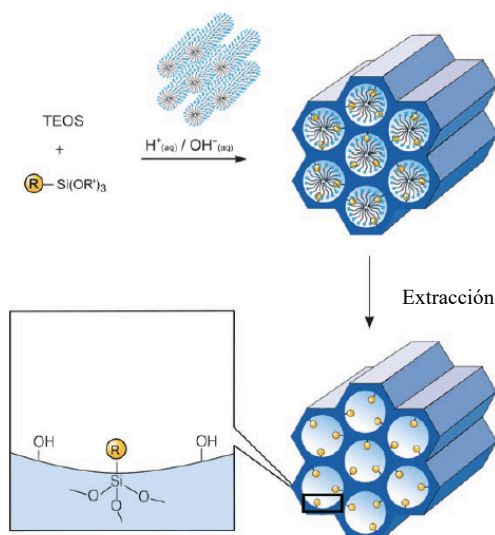


Figura 4.3. Método de co-condensación para la obtención de materiales híbridos mesoporosos.^[1]

Un ejemplo destacado de quiralidad en materiales obtenidos por co-condensación directa fue descrito por Jiang y col.^[4] En primer lugar, funcionalizaron uno de los grupos amino en la molécula *trans*-(1R,2R)-diaminociclohexano con 3-cloropropil-trietoxisilano, obteniéndose N-[(trietoxisilil)propil]-(-)-(1R, 2R) diaminociclohexano que posteriormente sería incorporado en una matriz silícea mediante un proceso de co-condensación. Este método fue llevado a cabo utilizando cloruro de octadeciltrimetilamonio ($C_{18}TMACl$) como agente director de estructura, en medio básico (NaOH), y como fuente de sílice una mezcla de tetraetilortosilicato (TEOS) y el precursor monosililado quiral para formar el material TM-9-N. También se obtuvo el material EM-n-N cuando se utilizó como fuente de silicio 1,2-bis (trimetoxisilil) etano (BTME) en lugar de TEOS

(Figura 4.4.). En ambas organosílices quirales sintetizadas por co-condensación, el surfactante fue eliminado mediante agitación en una disolución ácida de HCl (12 M) con posterior filtrado y lavado con etanol. Tras la obtención de los materiales híbridos quirales, los autores introdujeron mediante enlaces de coordinación un complejo de rodio $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, realizándose la evaluación catalítica de los materiales en la reacción de hidrogenación asimétrica de acetofenona a partir de isopropanol.

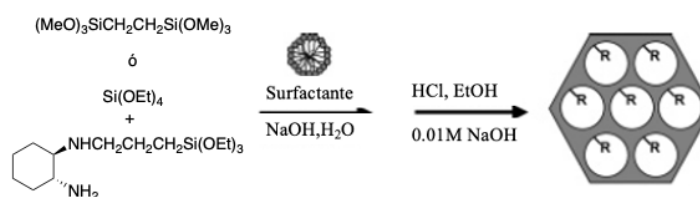


Figura 4.4. Preparación del material mesoporoso quiral mediante procesos de co-condensación.^[4]

4.1.1.3 Procesos sol-gel para la obtención de materiales híbridos no ordenados

Como ya se introdujo en el capítulo anterior, los procesos sol-gel^[5] de ensamblaje molecular consisten en reacciones de hidrólisis y policondensación llevadas a cabo ya sea a través de procesos catalíticos ácidos, básicos o por el efecto de aniones fluoruro en presencia de precursores orgánicos-inorgánicos que presentan alcóxidos terminales del tipo $\text{R-Si}(\text{OR}')_3$ ó $(\text{R}'\text{O})_3\text{Si-R-Si}(\text{OR}')_3$. Tras el proceso de hidrólisis se forman silanoles que condensan entre sí formando redes porosas tridimensionales mediante la pérdida de sus sustituyentes. Este tipo de síntesis ofrece la ventaja de obtener materiales mesoporosos estables y de elevada accesibilidad, en ausencia de agentes directores de estructura. Sin embargo, carecen de orden estructural lo que limita su potencial aplicación como catalizadores. Esta falta de orden es menos acusada cuando bajas concentraciones de alcóxidos silanos funcionalizados son empleados, observándose una elevada homogeneidad en cuanto a la distribución de fragmentos orgánicos-inorgánicos en el entramado estructural. A medida que aumenta la concentración de organosilanos funcionalizados frente a la fuente convencional de silicio (TMOS o TEOS), se obtienen sólidos que presentan un bloqueo parcial de la porosidad interna, dificultando la difusión de reactivos por el interior de los canales porosos que se encuentran parcialmente colapsados por la falta de orden en la distribución de los precursores orgánicos-inorgánicos en la red estructural.

4.1.2. Organosílicas periódicas mesoporosas (PMO)

Esta familia engloba a materiales híbridos orgánicos-inorgánicos sintetizados mediante reacciones de hidrólisis y condensación de silsesquioxanos tipo puente, $(R'O)_3Si-R-Si(OR')_3$, en presencia de agentes directores de estructura. En este caso se utiliza como única fuente de silicio los precursores bisililados con grupos alcóxidos terminales, alcanzándose una distribución homogénea de los fragmentos orgánicos en las paredes de los canales porosos, gracias también a la intervención de **surfactantes y bloques co-poli-méricos**. Estas moléculas dotan a los materiales híbridos orgánicos-inorgánicos de orden estructural a largo alcance, según la naturaleza del agente director de estructura empleado debido a la formación de micelas durante la síntesis. Es por ello por lo que este tipo de preparación se enmarca en un tipo de síntesis micelar característica de la obtención de materiales tipo PMO.^[6]

Los primeros ejemplos de materiales mesoporosos ordenados fueron dados por Mobil Oil Company en 1992 con el desarrollo de una estructura periódicamente ordenada conocida como MCM41 o M41S.^[7] Poco después se desarrollaría otro tipo de material mesoporoso con el uso de bloques poliméricos, desarrollado en la universidad de Santa Bárbara, recibiendo el nombre de SBA15.^[8] Pero no fue hasta 1999, cuando tres grupos de investigación independientes sintetizaron híbridos organosilíceos mesoporosos ordenados a partir de precursores alcoxisilano tipo puente $(R'O)_3-Si-R-Si-(OR')$. Estos tipos de materiales híbridos mesoporosos se clasificaron como organosílicas periódicas mesoporosas (PMO).^[9] En el caso de los materiales PMO, se adaptaron los procesos de síntesis utilizados para la preparación de materiales convencionales M41S ó SBA-15 puramente silíceos, empleando en estos casos moléculas de disilano como precursores. Se utilizaron una gran variedad de surfactantes en condiciones ácidas, básicas o neutras, existiendo la posibilidad de incorporar diferentes grupos funcionales que se incorporan en la estructura de materiales mesoporosos.

Un ejemplo de síntesis micelar es la que llevó a cabo Van Der Voort y col.,^[10] donde mostraron los pasos más importantes seguidos para la síntesis de un material tipo PMO. En primer lugar, el surfactante Pluronic 123 (P123) forma la micela durante la hidrólisis y policondensación del disilano en medio ácido, generándose unidades organosilíceas que se disponen alrededor de las micelas constituidas por los surfactantes. Después tiene lugar un periodo de envejecimiento, siendo el surfactante eliminado por extracción, obteniendo un material altamente poroso y ordenado con fragmentos orgánicos, R, distribuidos en su entramado estructural (Figura 4.5.)

Por otro lado, es conveniente diferenciar entre el método de anclaje y el de síntesis directa de PMOs. La principal diferencia es que en el **anclaje** las funcionalidades orgánicas, se sitúan en la superficie de las **paredes del soporte**, quedando colgando hacia las cavidades porosas. Mientras, en los materiales tipo **PMO** los grupos funcionales no están sobre la superficie de las paredes del material sino que **se encuentran formando parte de las mismas**, es decir, son indispensables para el ordenamiento y estructuración del material, estando cada átomo de silicio enlazado con un átomo de carbono. Esto significa que los grupos funcionales insertados juegan un doble papel: estructural y funcional.

Otra característica de los PMO frente a las sílices mesoporosas, radica en que los PMOs al tener los grupos orgánicos distribuidos uniformemente en la red estructural exhiben una mayor estabilidad mecánica e hidrotérmica. Además, se podría controlar la hidrofili- cidad e hidrofobicidad de la superficie de los nanoporos en los PMO, ajustándose al incorporar diferentes tipos y concentraciones de grupos orgánicos en las paredes de los materiales sin bloquear las cavidades internas porosas.

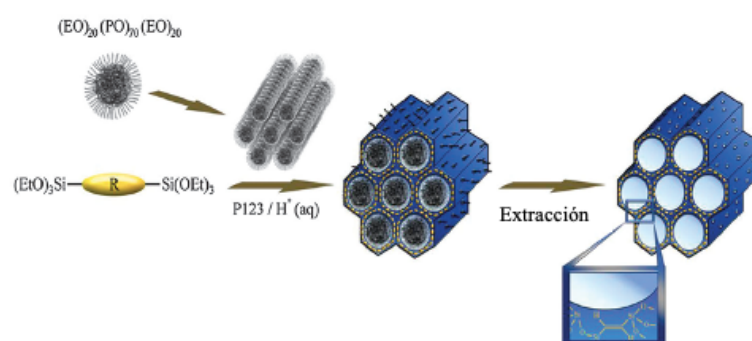


Figura 4.5. Ejemplo de ruta sintética en materiales tipo PMO. ^[10]

Es por ello por lo que los PMOs han sido considerados como materiales prome- tedores para llevar a cabo una amplia gama de aplicaciones tales como adsorción, almace- naje, cromatografía, magnetismo, electrónica, fotoluminiscencia o catálisis. Sin em- bargo, en todas las anteriormente nombradas, es en la catálisis donde han encontrado un número mayor de aplicaciones debido a la posibilidad de poder insertar en su estructura diferentes tipos de grupos funcionales, organocatalizadores, con propiedades muy variadas, con las ventajas que eso conlleva, en cuanto a su reactividad. Así, gracias a la capacidad de introducir diferentes centros activos como espaciadores orgánicos, a partir de disilanos espe- cíficos, se han podido incorporar funciones ácidas,^[11] básicas,^[12] redox,^[13] quirales^[14] o la combinación de varias de ellas, generándose, por lo tanto, catalizadores híbridos multifun- cionales sólidos altamente específicos.

4.1.3. Organosílicas periódicas mesoporosas (PMOs) quirales.

La posibilidad de incorporar quiralidad en la estructura interna de organosílicas periódicas mesoporosas (PMO) ha sido de especial interés debido a las aplicaciones po- tenciales en catálisis enantioselectiva y separaciones quirales. Como se ha visto anterior- mente, cualquier precursor que tenga dos o más silanos condensables puede someterse a un proceso micelar. Sin embargo, en la práctica, los precursores siloxano con grupos orgánicos tipo puente flexibles suelen producir materiales escasamente homogéneos y con reducida porosidad.^[15] Esto implica que muchos de los compuestos quirales activos en sistemas homogéneos, no pueden ser efectivamente sintetizados para formar PMOs.

Un ejemplo válido de PMOs quirales serían aquellos que fueron sintetizados por diferentes grupos de investigación mediante el uso de precursores quirales rígidos (Figura 4.6.). Dichos precursores se sintetizaron, mediante diferentes procesos tales como la hidroborcación asimétrica de precursores con puentes de etileno, para la obtención del disilano quiral rígido (1),^[16] funcionalización de organosilanos con grupos amino por aminólisis del compuesto de boro quiral (2),^[17] síntesis del 1,4-bis-(triethoxysilyl)-2-(1-metoxietil)benceno (BTEMEB) (3)^[18] o la hidrosililación asimétrica de un fenilsililetano para la obtención del precursor quiral (4).^[19] En todos estos casos se obtuvieron PMOs quirales empleando como única fuente de silicio el disilano quiral que junto con el surfactante crean una red mesoporosa híbrida ordenada periódicamente.

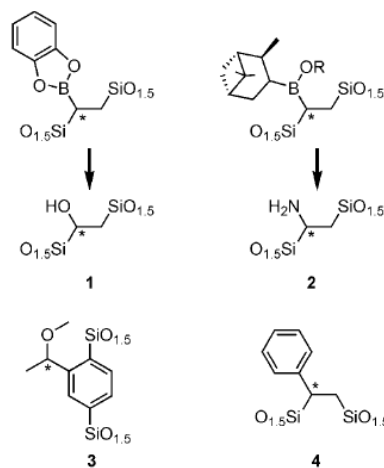


Figura 4.6. Diferentes precursores quirales que dan lugar a PMOs quirales.^[20]

Sin embargo, no todas las moléculas quirales son rígidas y pequeñas capaces de crear orden a largo alcance en un material tipo PMO. Por ello, como estrategia alternativa, se pueden agregar cantidades variables de un monosilano condensable adicional (TMOS, TEOS) como componente estructural para mejorar las propiedades físicas del material resultante. Este tipo de materiales que combinan un disilano puente junto otro monosilano adicional, no son considerados estructuralmente como materiales tipo PMO, sino que se tratan de materiales híbridos mesoporosos modificados tipo M41S, SBA-15, etc.

Para la síntesis de materiales mesoporosos quirales modificados (ChiMO),^[14] al emplear dos fuentes de silicio, el disilano con la funcionalidad (R) quiral que se quiere incorporar y el monosilano condensable, será de especial importancia elegir adecuadamente las proporciones de ambos silanos que se van a utilizar de manera que se mantenga la estructuración de los materiales sin perder la quiralidad de los grupos introducidos.

Por otro lado, en lo que respecta a la incorporación de quiralidad en los materiales mesoporosos ordenados modificados tipo PMO, se han utilizado principalmente estas estrategias:

- 1) Incorporación de unidades quirales en el entramado estructural a través de **procesos de hidrólisis y condensación.**
- 2) **Modificación quiral** sobre una estructura aquiral.
- 3) **Encapsulación** de complejos metálicos quirales.
- 4) Transferencia de quiralidad de un **dopante quiral.**

4.1.3.1 Procesos de hidrólisis y condensación para la introducción de quiralidad en PMOs

La incorporación directa de organocatalizadores quirales modificados en la estructura de PMOs, se lleva a cabo gracias a la presencia de puentes quirales orgánicos que forman parte integral de los precursores bisililados. Para ello, se seleccionarán moléculas ópticamente activas en catálisis homogénea con la posibilidad de ser modificadas para su incorporación en la estructura de matrices sólidas sin la pérdida de su quiralidad intrínseca. Es posible diferenciar en este grupo materiales tipo PMO preparados únicamente a partir de precursores bisililados quirales, así como materiales mesoporosos que combinan precursores bisililados con quiralidad asociada junto con monosilanos que facilitan los procesos de estructuración ordenada.

En relación a este grupo de materiales, el primer híbrido mesoporoso ordenado quiral que exhibía una periodicidad M41S fue preparado por Baleizão y col.^[14] al incorporar una mezcla de un disilano del organocatalizador de “salen” quiral, junto a otra fuente de silicio condensable, TEOS, en presencia de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTABr) como agente director de estructura. El material híbrido obtenido fue efectivo para llevar a cabo la reacción de cianosililación de benzaldehído, induciendo un 30 % de enantioselectividad (Figura 4.7.).

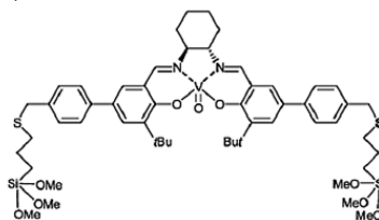


Figura 4.7. Complejo de salen de vanadio incorporado en la estructura de un material híbrido mesoporoso con periodicidad M41S.^[14]

Otros ejemplos de esta familia de materiales híbridos ordenados quirales (ChiMO) fueron obtenidos en 2004 por Álvaro y col.,^[15] al incorporar puentes orgánicos quirales

en materiales híbridos análogos a la MCM-41 mediante el uso de mezclas de precursores de binaftilo o ciclohexadiilo bisililados (Figura 4.8.) y TEOS, utilizando CTAB en medio básico como agente director de estructura. Los materiales híbridos ordenados obtenidos podrían sintetizarse con cantidades de precursor quirál en la mezcla inicial con menos del 15% en moles respecto a los moles de silicio totales. La prueba confirmatoria de la presencia de unidades quirales en el sólido se obtuvo observando el comportamiento del sólido hacia la luz polarizada en el plano.

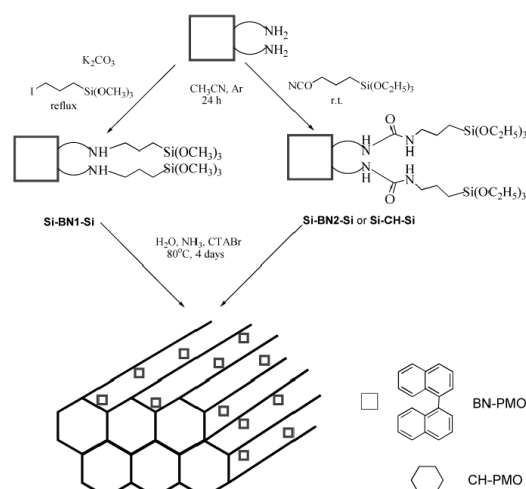


Figura 4.8. Esquema sintético de incorporación de bloques de construcción del tipo binaftilo y ciclohexadiilo bisililados por anclaje en las paredes de un PMO.^[15]

4.1.3.2 Modificación quirál sobre una estructura aquiral

Un enfoque alternativo para la generación de organosilicas periódicas mesoporosas quirales a partir de monómeros quirales, implica la introducción de un precursor siloxano aquiral con un grupo que puede funcionalizarse para introducir quiralidad, tras la obtención del material. Este método tiene la ventaja de que el grupo quirál no necesita emplearse durante el proceso de síntesis, evitando que no se incorpore en su totalidad. Además, se logra distanciar los grupos funcionales, evitando la aglomeración de la quiralidad en la superficie de los poros.^[21] Por otro lado, la incorporación de quiralidad post-síntesis, permite la introducción de grupos orgánicos quirales que podrían ser sensibles a las condiciones de síntesis empleadas en la hidrólisis y condensación del material o durante la extracción del surfactante, permitiendo de esta forma la introducción de una variedad más amplia de subunidades quirales con funcionalidades más sensibles o complejas.

Un ejemplo de esta metodología de incorporación de quiralidad mediante la post-modificación fue mostrado por Beretta y col.,^[22] los cuales sintetizaron un PMO con una amina capaz de formar péptidos dentro de los poros. Este concepto se demostró usando L-alanina N-protégida para facilitar la generación de una amina quiral en las paredes de los poros después de la etapa de desprotección (Figura 4.9.). Por lo tanto, es posible prever la adición de aminoácidos posteriores mediante un enfoque de desprotección-condensación, similar al empleado en la síntesis de péptidos en fase sólida.

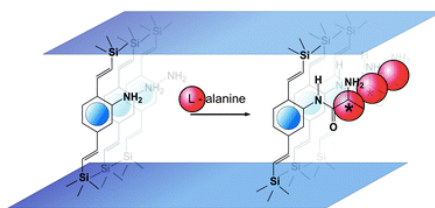


Figura 4.9. Introducción de quiralidad a través de un proceso post-síntesis de modificación.^[22]

Existe otra variable en el uso de un modificador quiral durante una reacción en un solo paso (*one pot*) como demostraron García y col.^[23] en la síntesis de materiales tipo ChiMO. Para ello, se realizó una síntesis de un material quiral con ordenamiento SBA-15, a partir de una mezcla del 1,2 bis-(trietoxisilil)etano (BTSE) y del N-metil-aminopropil(trimetoxisilano) junto una fuente de quiralidad como el (+)-dimetil- 2,3-O-isopropilideno de L-tartrato, el cual actuaba como modificador quiral tras su desprotección en condiciones ácidas y utilizando Pluronic 123 como agente director de estructura. En dicha síntesis “*one-pot*” tuvieron lugar todas las reacciones de manera consecutiva, por lo que el 1,2-bis(trietoxisilil)etano (BTSE) y el bloque polimérico Pluronic P123 proporcionaron el orden mesoscópico del material final, mientras que el N-metil-aminopropil(trimetoxisilano) y el (+)-dimetil- 2,3-O-isopropilideno de L-tartrato realizaron una reacción de transamidación *in situ*, proporcionando la desprotección del compuesto del L-tartrato, dando lugar a un material híbrido quiral tipo ChiMO con ordenamiento SBA-15 (Figura 4.10.).

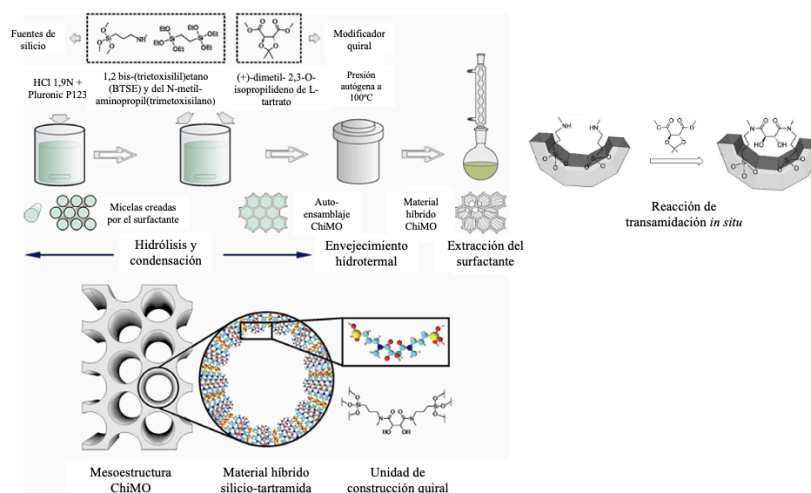


Figura 4.10. Representación de la reacción *one-pot* producida en la construcción de la estructura del material tipo ChiMO con periodicidad SBA-15.^[23]

4.1.3.3 Encapsulación de complejos metálicos quirales.

Por otro lado, una metodología diferente para la introducción de quiralidad sería el proceso de **encapsulación** al incluir complejos metálicos en el espacio interno correspondiente a las cavidades porosas de materiales, normalmente, de naturaleza inorgánica previamente preparados. En este método, el organocatalizador no requiere ninguna modificación adicional para la inmovilización. La estructura y las propiedades del catalizador, de las cuales depende su rendimiento catalítico, permanecen intactas después de la inmovilización, como se encontraban en fase homogénea. En las condiciones de reacción, el organocatalizador encapsulado en un espacio vacío podría, en principio, permanecer libre como si estuviera en solución ya que no existe una interacción fuerte entre el organocatalizador y la matriz sólida, siendo el rendimiento catalítico inherente de la molécula activa encapsulada.

Desde aproximadamente 1970, la síntesis del "barco en una botella" (*ship in the bottle*) se ha convertido en un método eficiente para encapsular complejos metálicos dentro de una matriz sólida, particularmente en materiales microporosos menos accesibles como las zeolitas.^[24] Fue en 1997 cuando Sabater y col.^[25] y Ogunwumi y col.^[26] describieron que un catalizador quiral en la matriz de una zeolita podía alcanzar enantioselectividades moderadas en epoxidaciones asimétricas. Con posterioridad, Corma y col.^[27] realizaron un estudio completo de esta metodología utilizando sílices mesoporosos como matrices hospedadoras. En comparación con las zeolitas microporosas, los materiales mesoporosos ordenados tienen un tamaño de poro y un volumen de poro más elevado, lo que proporciona enormes posibilidades para la encapsulación de moléculas

más voluminosas. Un ejemplo de encapsulación de complejos metálicos en nanoporos de la SBA-16 fue dado por Yang y col,^[28] en el que encapsularon complejos quirales de [Co(salen)](salen=(R,R)-N,N'-bis(3,5-di-tertbutilsalicylidene)-1,2-ciclohexanodiamina), tras adaptar el tamaño de entrada de los poros utilizando un proceso de sililación en la superficie. El complejo encapsulado dentro del interior de la SBA-16 mostró una enantioselectividad (hasta 96% ee) tan alta como la del organocatalizador en fase homogénea para la resolución cinética hidrolítica (HKR) de epóxidos terminales. El catalizador se pudo reciclar al menos diez veces, indicando que el complejo metálico encapsulado estaba confinado de manera estable en los nanoporos del material SBA-16 manteniendo su actividad (Figura 4.11.).

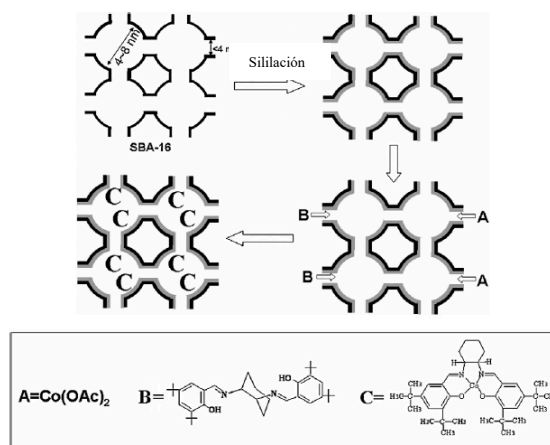


Figura 4.11. Encapsulación del complejo quiral de Co(salen) en el interior de los nanoporos del material SBA-16.^[28]

4.1.3.4 Transferencia de quiralidad de un dopante quiral

Todos los métodos descritos anteriormente, se centran en la quiralidad a escala molecular mediante la incorporación de organocatalizadores o precursores de los mismos en las paredes de los materiales o mediante su encapsulación en los nanoporos de una matriz silícea. Un enfoque diferente implica la obtención de materiales con un monómero proquiral, como es el caso de la molécula BTEBp (4,4'-bis(trietoxisilil)-1,1'-bifenilo) que posee quiralidad, pero no puede resolverse en sus dos enantiómeros ya que la rotación alrededor de su enlace central ocurre demasiado fácil a temperatura ambiente. MacQuarrie y col.^[29] describieron como los fragmentos de BTEBp, se incorporaron en la estructura de materiales organosilíceos junto con un enantiómero de un dopante quiral resoluble, como fue el monómero 4,4'-bis-(trietoxisilil)-6,6'-dimetil-2,2'-dimetil éster-1,1'-bifenilo. Este hecho proporcionó la posibilidad de transferencia de quiralidad del dopante quiral resoluble al bifenilo proquiral, creándose quiralidad en las paredes de la organosilíce, utilizando solo una pequeña cantidad del componente quiral (Figura 4.12.).

La transferencia de quiralidad fue evaluada mediante la técnica de dicroísmo circular en la que se verificó la presencia de quiralidad en el material tras la adición del dopante quiral.

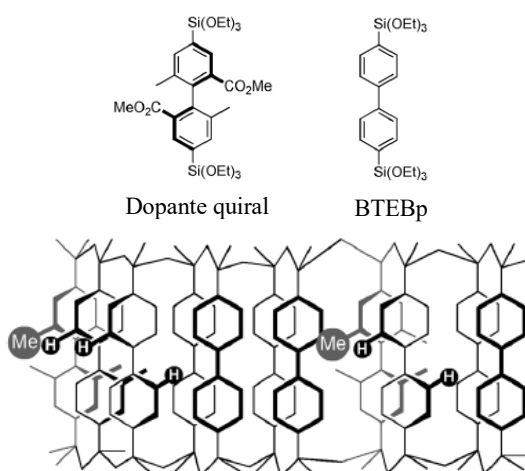


Figura 4.12. Ejemplo de transferencia de quiralidad a través de un dopante quiral.^[29]

4.2 Objetivos

Como se ha descrito en la introducción de este capítulo, se han ido mostrando los diferentes métodos de incorporación de quiralidad en materiales mesoporosos, desde el anclaje de monosilanos funcionalizados sobre soportes puramente silíceos, hasta la formación de materiales mesoporosos ordenados con centros quirales insertados en sus paredes a partir del uso de disilanos específicos. Teniendo todos estos parámetros en cuenta, los principales objetivos para desarrollar en este capítulo son:

- Preparación de diferentes materiales mesoporosos híbridos, con distintas morfologías y características, en los que se inserten a modo de fragmentos quirales en su estructura unidades de pirrolidina, empleando el disilano PyrSil (ver capítulo anterior) en el proceso de síntesis. Más en particular se tratarán los siguientes aspectos:
 - a) Incorporación del disilano quiral en diferentes concentraciones (5, 10 y 30 % mol Si) en un material mesoporoso no ordenado, utilizando un proceso sol-gel catalizado por iones fluoruro.
 - b) Incorporación del disilano quiral en diferentes concentraciones (5, 10 y 30 % mol Si) en un material mesoporoso ordenado de poro medio, similar al material MCM-41, mediante un proceso micelar utilizando hexadecilamina como surfactante.
 - c) Incorporación del disilano quiral en diferentes concentraciones (5, 10 y 30 % mol Si) en un material mesoporoso ordenado de poro grande, similar al material SBA-15, mediante un proceso micelar utilizando un surfactante polimérico como P123 (Pluronic 123).
- Para establecer una comparación, se preparará el monosilano quiral que contenga unidades terminales de pirrolidina que será empleado en procesos de anclaje sobre soportes tipo MCM-41 y SBA-15 y organosílices no ordenadas con el fin de insertar centros quirales en la superficie de las paredes de los soportes porosos.
- Análisis de las características morfológicas y propiedades físico-químicas y texturales de los diferentes materiales sintetizados al emplear distintos soportes silíceos.

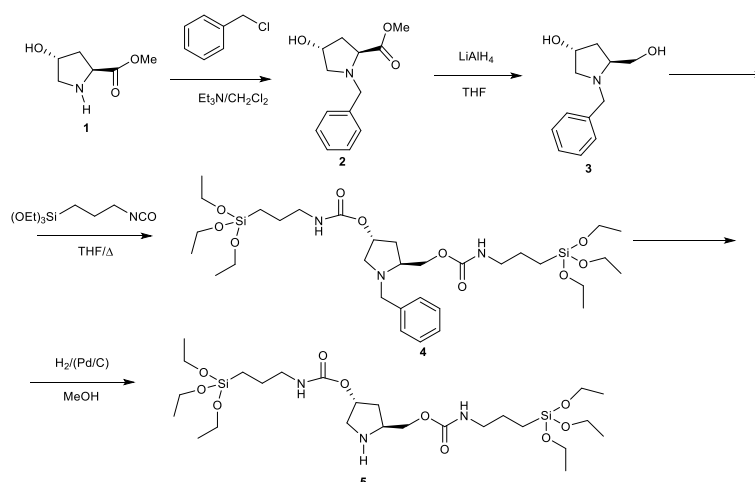
- Evaluación catalítica de los materiales híbridos con centros quirales en la reacción de adición de Michael asimétrica para el β -nitroestireno y el butanal.
- Estudios cinéticos y de reutilización en el proceso catalítico en el que intervienen los materiales híbridos con centros quirales.
- Estudio de la influencia de la morfología de los materiales híbridos que contienen centros quirales sobre su reactividad.

4.3 Resultados y discusión

En este capítulo se evaluará la incorporación de fragmentos orgánicos de tipo pirrolidina en la estructura de diferentes materiales organosilíceos mesoporosos que exhiben distintas topologías y características físico-químicas. Las diferentes propiedades de los materiales híbridos preparados y su influencia sobre la reactividad final de los grupos quirales organocatalíticos insertados y estabilizados en su estructura.

4.3.1. Síntesis de precursores orgánicos-inorgánicos bisililados que contienen fragmentos de pirrolidina (PyrSil)

La síntesis del disilano con el derivado de la pirrolidina como puente orgánico entre siloxanos terminales, se sintetizó siguiendo el mismo proceso que se describió en el anterior capítulo. En este caso, ante la necesidad de obtener mayor cantidad de precursor, la ruta sintética se escaló a mayores cantidades siguiendo la misma ruta de síntesis (Esquema 4.1.), obteniendo resultados satisfactorios al mantenerse los rendimientos de reacción en todos los pasos.

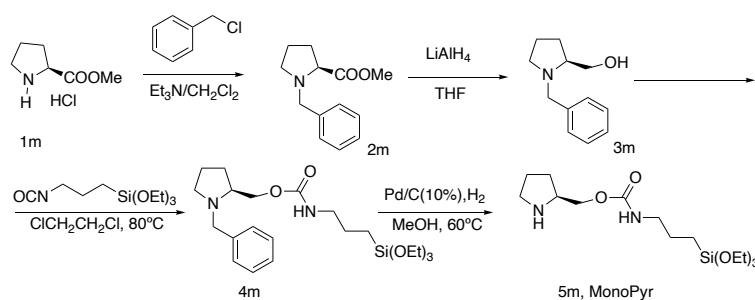


Esquema 4.1. Ruta sintética del derivado quiral de la pirrolidina bisililado, PyrSil.

4.3.2. Síntesis del monosilano que contiene grupos pirrolidina (MonoPyr)

Con el objetivo de establecer una comparación, se realizó la síntesis del monosilano quiral conteniendo grupos de pirrolidina (MonoPyr). Para ello, se propuso una ruta

sintética similar a la del precursor bisililado. Se inicia con la protección del clorhidrato de éster metílico de L-prolina (1m) con cloruro de bencilo (Cl-Bnz), obteniendo la amina secundaria protegida con el grupo bencilo (2m). El derivado quiral de la pirrolidina protegido fue seguidamente sometido a reducción del grupo éster a alcohol mediante el uso de hidruro de aluminio y litio en suspensión con THF, obteniendo el derivado quiral hidroxilado (3m). A continuación, se realizó la sililación del precursor quiral a través de una reacción de condensación del grupo hidroxilo con el isocianato sililado, obteniendo el precursor quiral sililado gracias a la formación del grupo uretano. Por último, se realizó la desprotección del grupo bencilo mediante el uso de hidrógeno en metanol, catalizado por Pd sobre carbono al 10% en peso (Pd/C (10%)), obteniendo finalmente el derivado de la pirrolidina quiral monosililado (5m, MonoPyr) (Esquema 4.2.).

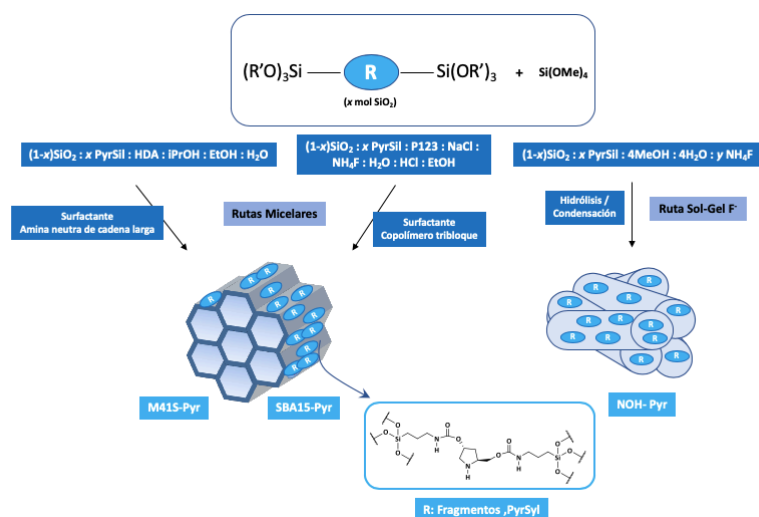


Esquema 4.2. Ruta sintética del derivado quiral de la pirrolidina monosililado.

4.3.3. Síntesis de materiales híbridos quirales

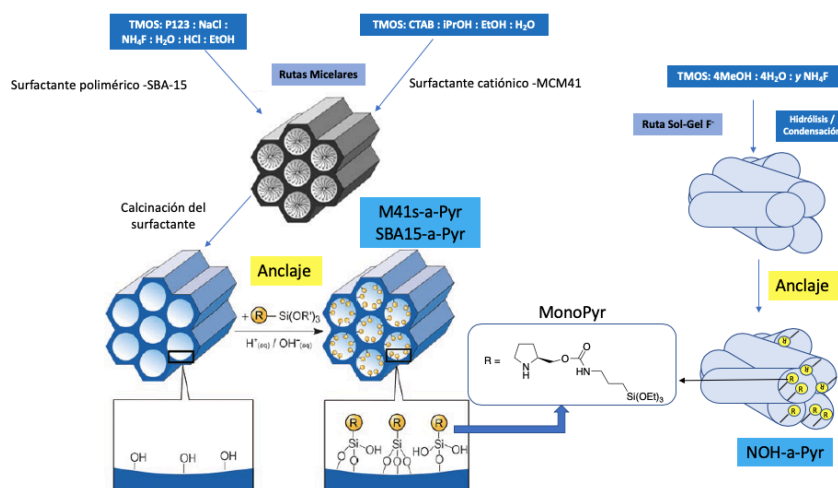
El monómero bisililado se utilizó en diferentes procesos controlados de hidrólisis y condensación, con y sin agentes directores de estructura, para sintetizar varias familias de materiales mesoporosos orgánicos-inorgánicos. Específicamente, se exploraron diferentes rutas de síntesis para obtener materiales híbridos ordenados con topologías tipo MCM-41 y SBA-15 (M41S-Pyr y SBA-15-Pyr), dependiendo del uso de surfactantes de amina neutra de cadena larga o bloques poliméricos utilizados durante procesos micelares junto con el precursor bisililado. Los sólidos híbridos mesoporosos no ordenados (NOH) se sintetizaron a través de un proceso sol-gel en medio fluoruro en ausencia de agentes directores de estructura y en condiciones suaves de síntesis, es decir a pH neutro y a temperatura ambiente. En este último caso, los iones fluoruro actúan como un agente mineralizante que genera complejos organosilíceos penta-coordinados, como intermedios altamente reactivos, que permiten la gelificación rápida de la mezcla de síntesis. Después del período de envejecimiento a 36°C, el cual permitió el completo ensamblaje

de los monómeros PyrSil, se logró la formación de estructuras mesoporosas no ordenadas (NOH-Pyr) que contenían en su estructura unidades de pirrolidina activas (Esquema 4.3.).



Esquema 4.3. Procedimiento de síntesis a través de un proceso sol-gel en medio fluoruro para la obtención de materiales híbridos quirales mesoporosos no ordenados (NOH-Pyr) y rutas micelares para la obtención de materiales ordenados tipo M41S y SBA-15 mediante el uso de agentes directores de estructura.

Por lo que respecta al monómero monosililado, éste se incorporó en diferentes tipos de soportes silíceos mediante procesos de anclaje. El derivado quiral monosililado (MonoPyr) se ancló en la superficie de los canales porosos de soportes puramente silíceos tipo MCM-41, SBA-15 y materiales mesoporosos no ordenados, previamente sintetizados. En primer lugar, se sintetizaron los materiales ordenados mediante una ruta micelar dirigida por los surfactantes correspondientes a modo de agentes directores de estructura. En el caso del material M41S se utilizó CTAB (bromuro de hexadeciltrimetilamonio) como surfactante catiónico ($CTMA^+$) y TMOS como fuente de sílice, mientras que para el caso del material tipo SBA-15 se empleó Pluronic 123 (P123) como bloque polimérico junto con TMOS. Los materiales ordenados puramente silíceos, se calcinaron para eliminar los agentes directores de estructura y liberar los canales internos para el posterior anclaje del precursor monosililado quiral. Por lo que respecta al material no ordenado puramente silíceo se utilizó una ruta de síntesis sol-gel catalizada por iones fluoruro y como fuente de sílice se empleó TMOS (Esquema 4.4.).



Esquema 4.4. Procedimiento de síntesis de los diferentes tipos de estructuras ordenadas y no ordenadas puramente silíceas con posterior funcionalización tras el anclaje del precursor monosililado quiral con fragmentos terminales de pirrolidina.

4.3.4. Caracterización de materiales híbridos

4.3.4.1 Difracción de Rayos-X

Los patrones de difracción de rayos X (DRX) de los materiales mesoporosos ordenados, preparados en presencia de agentes directores de estructura, mostraron que el orden a largo alcance disminuyó significativamente con el aumento de la cantidad de unidades de pirrolidina incorporadas en la estructura. Es por ello que el material híbrido que incorpora un 30% en moles de silicio de PyrSil en el gel de síntesis no presentaba la banda de difracción (100) característica de la simetría hexagonal de los materiales tipo M41S, preparados en presencia de surfactantes de cadena larga. De manera similar, el patrón DRX de los sólidos preparados con bloques poliméricos con altas concentraciones de fragmentos de pirrolidina no mostraron las bandas de difracción de ángulo bajo características de los materiales que exhiben una disposición estructural tipo SBA-15. Sin embargo, en el caso específico de los sólidos híbridos mesoporosos obtenidos a partir del 5% en moles de silicio del precursor PyrSil bisililado, se observó que conservaban razonablemente bien las bandas de difracción en ángulos bajos indicativas del orden tanto de los sólidos con ordenamiento tipo M41S y SBA-15. Cuando se emplearon cantidades de precursor PyrSil superiores al 5% en moles de silicio, utilizando en el procedimiento de síntesis agentes directores de estructura, se produjo el colapso progresivo de

la topología mesoporosa, debido a la dificultad de que se produzca de manera adecuada el proceso de ensamblaje entre unidades de estructura de manera ordenada, (Figura 4.13.). En el caso de materiales híbridos preparados a través de procesos sol-gel en medio fluoruro en ausencia de agentes directores de estructura, los difractogramas (no mostrados) no exhibieron ninguna banda de difracción como se esperaba para este tipo de sólidos mesoporosos sin orden estructural.

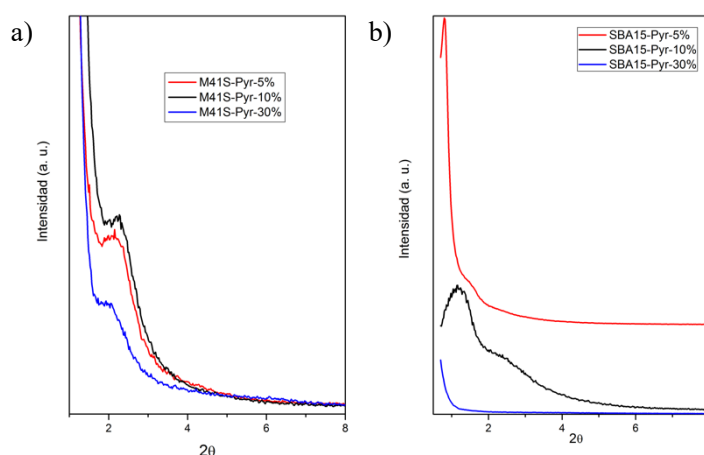


Figura 4.13. Patrones de difracción de rayos X de dos familias diferentes de materiales híbridos con distintas concentraciones del precursor bisililado quiral, conteniendo en su estructura unidades de pirrolidina. a) Materiales híbridos con estructura M41S y b) Materiales híbridos con estructura SBA-15.

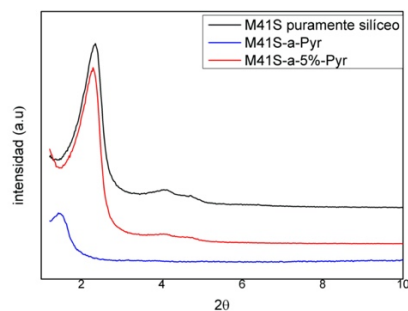
En la Figura 4.14. se muestran los difractogramas correspondientes a los materiales mesoporosos híbridos obtenidos por el anclaje del precursor orgánico quiral sobre soportes ordenados puramente silíceos, tipo MCM-41 y SBA-15. Los difractogramas reflejaron que el anclaje del precursor monosililado (MonoPyr), utilizando 0.05 equivalentes por equivalente de soporte puramente silíceo (material M41S-a-5%-Pyr) tipo MCM-41, conservaban la banda de difracción (100) a bajo ángulo, así como también las bandas características (110), (200) y (210), observándose muy poco alterada la estructura del material inicial tras el anclaje. Sin embargo, cuando se utilizaron en exceso 0.5 equivalentes por equivalente de soporte puramente silíceo (material M41S-a-Pyr), se conservaba la banda de difracción (100) a bajo ángulo, mientras que las bandas (110), (200) y (210) desaparecían, dando a entender que tras el anclaje se perdía cierto orden en el material mesoporoso.

Un efecto similar pudo ser observado en el anclaje sobre el material tipo SBA-15. Cuando se anclaron 0.05 equivalentes del precursor monosililado, se pudo ver que se conservaban las bandas características del material SBA-15, ya que el difractograma

del material puramente silíceo y el mostrado por el material SBA-15-a-5%-Pyr son prácticamente el mismo, por lo que la estructura permanece estable tras el anclaje de un 5% del precursor MonoPyr. Sin embargo, cuando se anclaron 0.5 equivalentes del precursor MonoPyr, (SBA-15-a-Pyr) se pudo observar que prácticamente no se conservaba la banda (100), dando a entender que el material había perdido el orden tras el anclaje del precursor (Figura 4.14.).

En el caso del material híbrido preparado a través de procesos sol-gel en medio fluoruro, en ausencia de agentes directores de estructura, los difractogramas (no mostrados) no exhibieron ninguna banda de difracción tras el anclaje en los poros, como se espera para sólidos mesoporosos sin orden estructural.

a)



b)

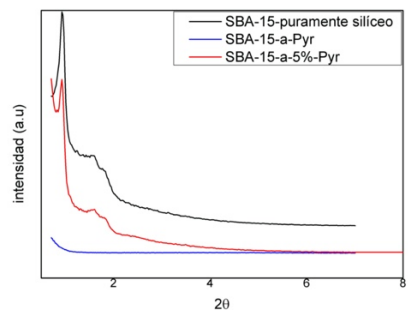


Figura 4.14. Patrones de difracción de rayos X de los materiales ordenados puramente silíceos tipo M41S y SBA-15, tras realizar el anclaje del precursor monosilano quiral (MonoPyr). a) Materiales híbridos tipo M41S. b) Materiales híbridos tipo SBA-15.

4.3.4.2 Microscopía electrónica

Las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de transmisión (TEM) mostraron cómo el ordenamiento mesoporoso de los materiales híbridos se conservaba razonablemente bien en las muestras que se prepararon con un 5% en moles de PyrSil en el gel de síntesis, aunque se observó una distribución poco regular de los canales internos. Específicamente, en los sólidos ordenados, se detectaron cavidades de aproximadamente 30–100 Å para materiales con una topología tipo SBA-15 o M41S, dentro del rango de canales mesoporosos esperado (Figura 4.15.). Los sólidos mesoporosos no ordenados, obtenidos mediante síntesis en medio fluoruro, exhibieron una morfología más irregular, observando cavidades de diferentes diámetros distribuidos de manera poco homogénea, característica de estos tipos de materiales.

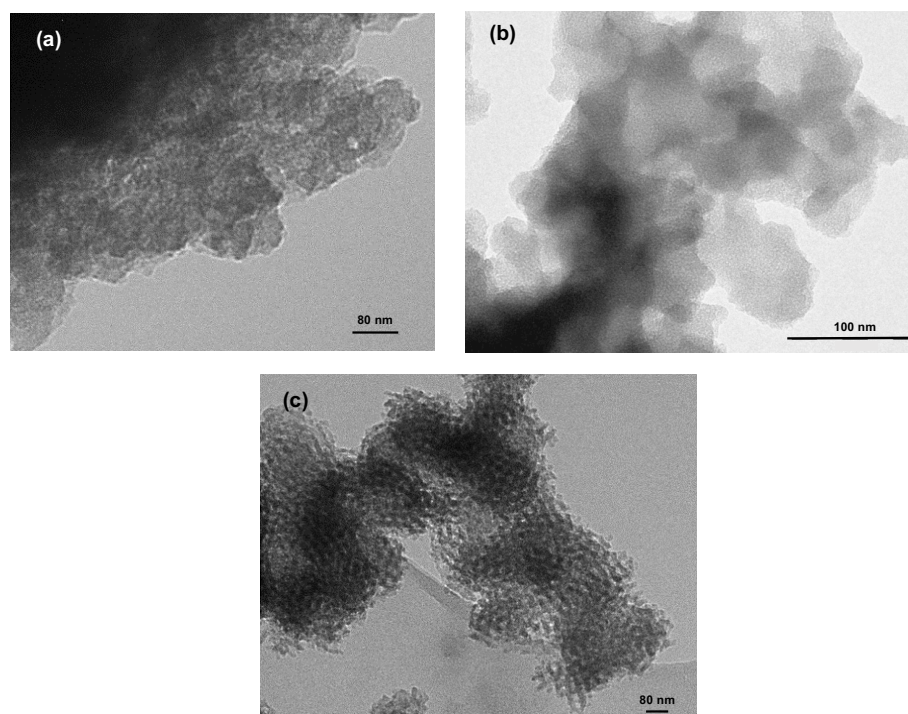


Figura 4.15. Imágenes de microscopía electrónica: (a) NOH-Pyr-5%, (b) M41S-Pyr-5% y (c) SBA15-Pyr-5%. Escalas de 80 nm para las imágenes (a) y (c) y de 100 nm para la imagen (b).

4.3.4.3 *Análisis elemental y químico*

Mediante el análisis químico (CHNS) de las muestras mesoporosas quirales, se confirmó el aumento del contenido orgánico incorporado de acuerdo con la cantidad de monómero bisililado (PyrSil) utilizado en el proceso de síntesis. Los materiales ordenados sintetizados con topología SBA-15 y M41S se trataron con diferentes metodologías de extracción para eliminar las moléculas del surfactante de cadena larga (hexadecilamina) o de bloques poliméricos (P123) que actuaban como agentes directores de la estructura, con el objetivo de preservar la composición y estructura de las unidades de pirrolidina insertadas en el esqueleto estructural, pero sin llevar a cabo un proceso de calcinación. Se realizaron varios tratamientos de extracción sucesivos, aunque no fue posible eliminar por completo las moléculas de los agentes directores de estructura presentes en los canales mesoporosos.

La cantidad máxima de surfactante orgánico se eliminó cuando el contenido de unidades de pirrolidina insertado fue más elevado, siendo más difícil la eliminación de los agentes directores de estructura en las muestras obtenidas con un 5% en moles de silicio como PyrSil. Este fenómeno podría estar asociado con el nivel de estructuración más pobre alcanzado para las muestras con mayor contenido de unidades estructurales de pirrolidina en el interior de la estructura, facilitando la eliminación de las moléculas del surfactante presentes en los canales y cavidades internas. En el caso de los materiales híbridos preparados en medio fluoruro en ausencia de surfactantes, todo el contenido orgánico provenía de las unidades de pirrolidina incorporadas en las paredes de los sólidos mesoporosos. De hecho, las relaciones molares C/N calculadas en estos sólidos coincidieron con los valores teóricos ($C/N = 4.3$ para el disilano de la pirrolidina) esperados para los fragmentos orgánicos del precursor PyrSil, confirmando que las unidades orgánicas se conservaron tras ser incorporadas en las arquitecturas mesoporosas (Tabla 4.1.).

Por lo que respecta a los materiales obtenidos a través del anclaje del precursor monosililado, MonoPyr, en la superficie de las paredes de los soportes puramente silíceos, en primer lugar, se realizó la síntesis de los materiales utilizados como soportes. Posteriormente, se procedió a la eliminación de los agentes directores de estructura mediante un proceso de calcinación, dejando los canales mesoporosos internos completamente libres. Para la funcionalización post-síntesis del material, se utilizaron 0.5 equivalentes de monosilano por cada equivalente de soporte silíceo, para los materiales en los que se quería obtener todos los puntos de anclaje funcionalizados. Mientras que para los materiales en el que se pretendía incorporar un 5% mol de silicio del precursor MonoPyr, se utilizaron 0.05 equivalentes de monosilano por cada equivalente de soporte puramente silíceo. Por lo que respecta a las relaciones molares C/N experimentales obtenidas para los diferentes tipos de materiales anclados, coincidieron con los valores teóricos para el monosilano ($C/N = 5.35$), confirmando que las unidades orgánicas se conservan tras el anclaje en los poros del material (Tabla 4.1.).

Tabla 4.1. Análisis Elemental y relaciones C/N de los diferentes materiales híbridos sintetizados.

Entradas	Catalizador	%C	%N	C/N	%A.E. ^a
1	NOH-Pyr-5%	5.1	1.3	4.6	7.9
2	NOH-Pyr -10%	9.4	2.4	4.5	13.9
3	NOH-Pyr -30%	20.7	5.6	4.3	30.1
4	M41S-Pyr-5% as ^b	21.7	2.6	9.9	28.6
5	M41S-Pyr-5% ext ^c	6.1	1.4	5.0	9.0
6	M41S-Pyr-10% as	21.2	2.9	8.3	28.4
7	M41S-Pyr -10% ext	10.8	2.6	4.8	15.7
8	M41S-Pyr-30% as	36.2	5.0	8.4	49.6
9	M41S-Pyr-30 ext	21.2	5.2	4.8	30.3
10	SBA-15-Pyr-5% as	21.0	1.2	20.6	25.7
11	SBA-15-Pyr-5% ext	9.3	1.6	6.6	12.8
12	SBA-15-Pyr-10% as	15.1	2.2	7.9	20.1
13	SBA-15-Pyr-10% ext	10.6	2.6	4.8	15.2
14	SBA-15-Pyr-30% as	22.1	5.5	4.6	31.5
15	SBA-15-Pyr-30% ext	22.6	5.8	4.5	32.2
16	NOH-a-Pyr ^d	17.0	3.7	5.3	24.1
17	M41S-a-Pyr ^d	27.3	5.8	5.5	37.5
18	SBA15-a-Pyr ^d	24.4	5.1	5.6	33.4
19	NOH-a-5%-Pyr ^e	7.7	1.6	5.4	11.2
20	M41S-a-5%Pyr ^e	10.4	2.1	5.8	14.7
21	SBA15-a-5%Pyr ^e	10	2.1	5.7	14.1

^a Análisis elemental CHNS, ^b materiales híbridos recién sintetizados, ^c materiales híbridos obtenidos después de los procesos de extracción para eliminar los agentes directores de estructura, ^d materiales híbridos obtenidos tras anclaje del monosilano con 0.5 equivalentes de monosilano por cada equivalente de soporte y ^e materiales híbridos obtenidos tras anclaje del monosilano con 0.05 equivalentes de soporte.

4.3.4.4 Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico (ATG) de las diferentes muestras mesoporosas orgánicas-inorgánicas obtenidas, así como las correspondientes derivadas (ATD), nos permitieron conocer la estabilidad térmica de los sólidos sintetizados. Los resultados mostraron dos pérdidas de peso principales. La primera, ubicada alrededor de 250-300°C (I), asignada a las moléculas orgánicas restantes de los agentes directores de estructura (surfactantes de amina neutra o bloques poliméricos) que no se eliminaron por completo

durante el proceso de extracción. Algunos fragmentos de las unidades de pirrolidina bisililada insertadas en la estructura, procedentes del disilano PyrSil, también podrían incluirse en esta primera pérdida de peso, debido a su descomposición parcial durante el tratamiento térmico (probablemente debido a grupos uretano y fragmentos alquílicos).

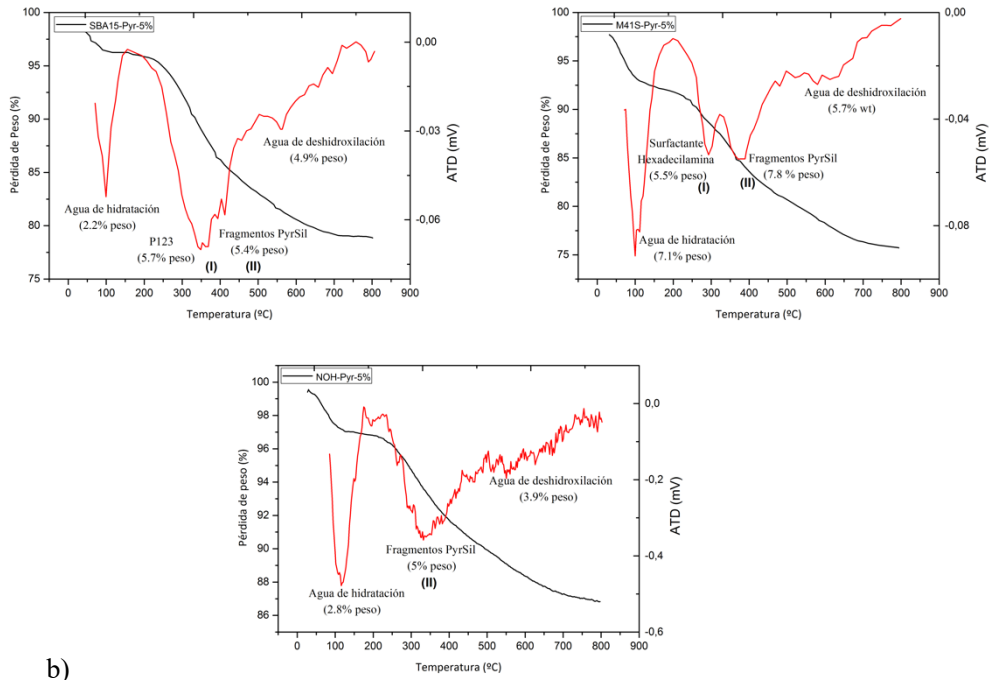
La segunda pérdida de peso (II) se atribuyó a los propios fragmentos de pirrolidina incluidos en las redes estructurales. Específicamente, esta segunda pérdida de peso se estableció en el rango de temperatura 300-500°C, situándose en este rango la estabilidad térmica de los sólidos obtenidos. En el caso de los materiales mesoporosos ordenados recién sintetizados, antes del proceso de extracción, estas dos pérdidas de peso se definieron mejor en las curvas TGA/ATD obtenidas (ver Figura A.4.1 del Anexo Capítulo 4).

En todos los casos, se observó una pérdida inicial asignada al agua de hidratación retenida a bajas temperaturas, así como una pérdida de peso final (ubicada alrededor de 550° C) que se atribuyó al agua de deshidroxilación generada a altas temperaturas, debido a fenómenos de condensación existentes entre los grupos silanoles presentes en la superficie o por la presencia de defectos estructurales en los sólidos. En el caso de los materiales híbridos obtenidos sin agentes directores de estructura, solo se observó una pérdida de peso entre 300-500°C, correspondiente a las unidades del derivado de la pirrolidina bisililada presentes en la estructura (Figura 4.16. a, b y c). Es de destacar que el contenido orgánico siempre fue mayor cuando se estimó por análisis termogravimétrico (ATG) que por análisis elemental (CHNS) ya que en el primero se tienen en cuenta las especies oxigenadas contenidas en los materiales híbridos.

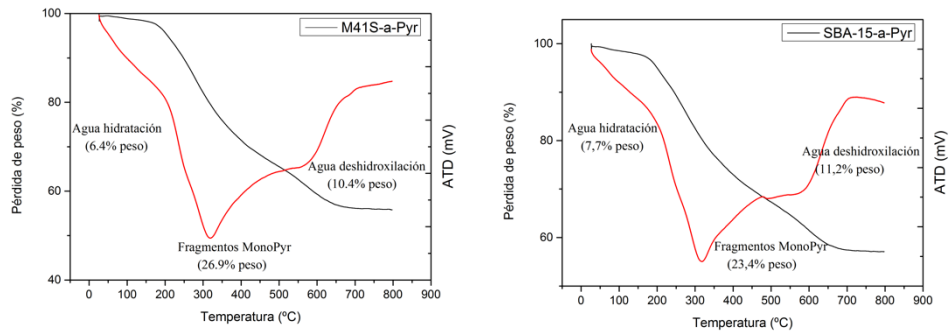
Por lo que respecta a los diferentes materiales obtenidos tras el anclaje del monosilano (MonoPyr), se observan tres pérdidas de peso. Una pérdida correspondiente al agua de hidratación, seguida por una pérdida de masa principal, entre 250 a 500°C, correspondiente al monómero monosililado de la pirrolidina, ya que los soportes están calcinados y no quedan restos de agentes directores de estructura. Por último, tenemos otra pequeña pérdida de peso debido al agua de deshidroxilación formada a temperaturas mayores de 500°C (Figura 4.16. d).

Todos los resultados obtenidos a través del análisis termogravimétrico para los diferentes materiales mesoporosos quedan resumidos en la Tabla 4.2., pudiéndose observar las diferentes curvas termogravimétricas (ATG) y su correspondiente derivada (ATD) para los distintos materiales mesoporosos sintetizados en el Anexo del Capítulo 4.

a)



b)



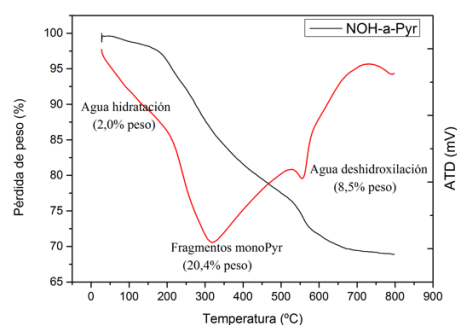


Figura 4.16. Curvas termogravimétricas (ATG) y su correspondiente derivada (ATD) para los distintos materiales mesoporosos sintetizados. a) Materiales híbridos tipo SBA-15-Pyr-5%, M41S-Pyr-5% y NOH-Pyr-5%, b) materiales híbridos con fragmentos monosililados anclados en la superficie M41S-a-Pyr, SBA-15-a-Pyr, NOH-a-Pyr.

Tabla 4.2. Pérdidas de peso observadas para cada material a partir de análisis termogravimétricos.

Entradas	Catalizador	%H ₂ O _{hid} ^a	%(I) ^b	%(II) ^c	% H ₂ O _{deshid} ^e
1	NOH-Pyr-5%	2.8	-	5.0	3.9
2	NOH-Pyr -10%	3.3		10.2	6.2
3	NOH-Pyr -30%	3.8	-	29.3	8.3
4	M41S-Pyr-5%	7.1	5.5	7.8	5.7
5	M41S-Pyr -10%	1.9	4.2	10.8	4.0
6	M41S-Pyr-30	2.6	7	26.0	9.3
7	SBA-15-Pyr-5%	2.2	5.7	5.4	4.9
8	SBA-15-Pyr-10%	5.7	2.2	9.1	7.3
9	SBA-15-Pyr-30%	3.5	6.5	23.1	8.5
10	NOH-a-Pyr	2.0	-	20.4	8.5
11	M41S-a-Pyr	6.4	-	26.9	10.4
12	SBA15-a-Pyr	7.7	-	23.4	11.2
13	NOH-a-5%-Pyr	3.1	-	4.1	2.6
14	M41S-a-5%Pyr	4.7	-	6.6	4.2
15	SBA15-a-5%Pyr	3.1	-	4.0	3.8

^a Pérdidas de peso correspondientes al agua de hidratación (0-200°C), ^b pérdidas de peso correspondientes a moléculas de surfactantes (250-300°C), ^c pérdidas de peso correspondientes a los fragmentos de pirrolidina (300-500 °C) y ^d pérdidas de peso correspondientes al agua de deshidroxilación (T > 500°C). Los materiales híbridos tipo M41S y SBA-15 corresponden a los sólidos obtenidos tras un proceso de extracción para la eliminación de los agentes directores de estructura.

4.3.4.5 Resonancia Magnética Nuclear

A través de los resultados obtenidos a través de espectroscopía de RMN de sólidos, se verificó la integridad de los fragmentos de pirrolidina incluidos en la estructura mesoporosa de las diferentes familias de materiales híbridos obtenidos. Los espectros RMN de ^{13}C mostraron, en todos los materiales híbridos mesoporosos, los desplazamientos químicos que se asignaron a los átomos de carbono del precursor bisililado (PyrSil), incluidos los átomos directamente unidos al silicio (Figura 4.17. y Figura A.4.2 en el Anexo del Capítulo 4). Estos resultados corroborarían que las unidades orgánicas presentes en los sólidos permanecieron intactas con la misma composición que en el precursor PyrSil utilizado inicialmente durante el proceso de síntesis. Sin embargo, en los sólidos extraídos, se observaron bandas adicionales que se atribuyen a fragmentos de los agentes directores de estructura (hexadecilamina y P123) que permanecieron en los canales internos de los materiales tras el proceso de extracción.

Por lo que respecta a los materiales anclados sobre los distintos soportes puramente silíceos, se observó a través de los espectros de RMN de ^{13}C que los fragmentos derivados de la pirrolidina permanecen de manera íntegra en la superficie de los materiales (Figura 4.18.). Además, se observó en todos los materiales bandas correspondientes al tolueno que es el disolvente utilizado durante el proceso de anclaje del monómero.

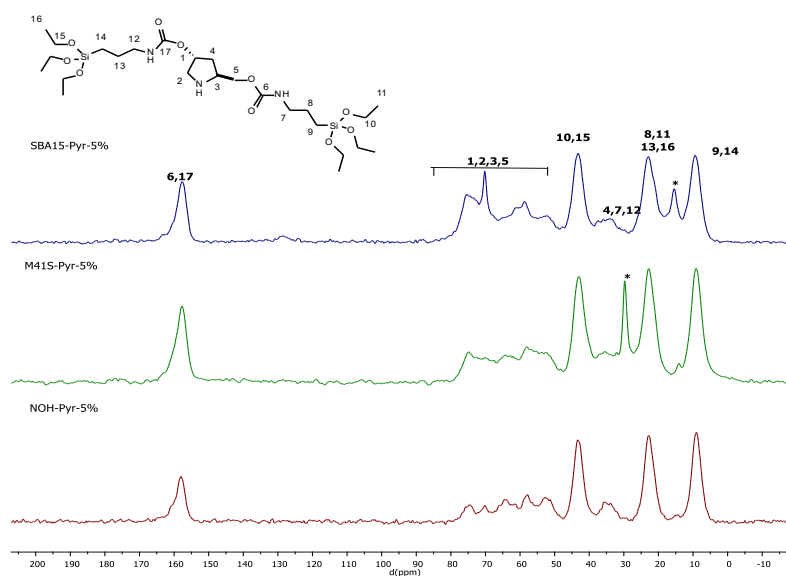


Figura 4.17. Espectros de RMN de ^{13}C de los materiales híbridos mesoporosos de tipo no ordenados (NOH), M41S y SBA-15 (extraídos), que contienen un 5% del derivado bisililado quiral de la pirrolidina en la estructura de los materiales. *Corresponde a fragmentos de moléculas de surfactante presentes en los materiales híbridos.

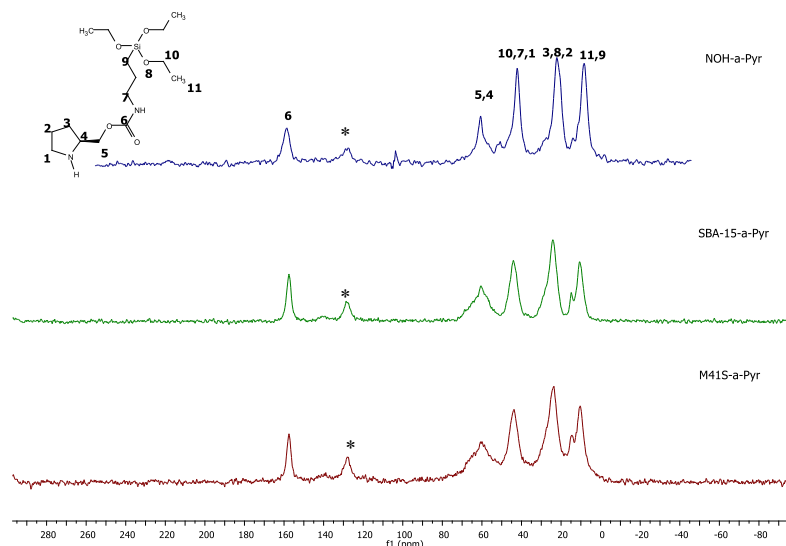


Figura 4.18. Espectros de RMN de ^{13}C de los materiales híbridos mesoporosos de tipo no ordenado, (NOH), M41S y SBA-15, con el derivado quiral de la pirrolidina monosililado anclado en la superficie de las paredes de los materiales híbridos. *Corresponde a tolueno utilizado como disolvente en el proceso de anclaje.

Los espectros de RMN de ^{29}Si , ayudaron a confirmar que los fragmentos del precursor de la pirrolidina quiral bisililado activos se insertaron covalentemente en la estructura de los materiales porosos. En todos los casos, se observaron los desplazamientos químicos ubicados en el rango entre -60 y -80 ppm asignados a las especies de átomos de silicio de tipo T (T^1 ($\text{C-Si}(\text{OH})_2(\text{OSi})$), T^2 ($\text{C-Si}(\text{OH})(\text{OSi})_2$) y T^3 ($\text{C-Si}(\text{OSi})_3$)), junto con las señales de átomos de silicio de tipo Q convencionales, correspondientes a las unidades silíceas tetraédricas resultantes de la condensación de TMOS utilizado en el proceso de síntesis. Estos resultados corroboraron que los grupos sililados de la pirrolidina se insertaron covalentemente en el esqueleto estructural de los sólidos obtenidos a través de una hidrólisis y condensación efectiva de los grupos alcóxido terminales del precursor bisililado con las unidades puramente silíceas (Figura 4.19.). Además, los valores integrados de los desplazamientos químicos correspondientes a los átomos de silicio de tipo T corroboraron que aproximadamente 5%, 10% y 30% mol de unidades de silil-pirrolidina se incorporaron efectivamente en la red estructural (ver Tabla A4.1 en el Anexo del Capítulo 4). Al comparar con el espectro de RMN de ^{29}Si del monómero utilizado como precursor, se observó que los desplazamientos químicos de los átomos de silicio de tipo T se desplazaron desde un rango de -40 - -60 ppm hasta -60 - -80 ppm que confirma la efectiva integración de fragmentos de pirrolidina formando parte de la estructura de los sólidos (véase recuadro Figura 4.19.).

Los espectros de RMN de ^{29}Si de las muestras en los que la incorporación del monosilano se realizó por anclaje post-síntesis en la superficie de las paredes de los diferentes tipos de estructuras silíceas, también confirmaron que los grupos siloxano de los derivados monosililados (MonoPyr) se anclaban de una manera covalente con los grupos hidroxilo presentes en la parte externa de los materiales (Figura 4.20.).

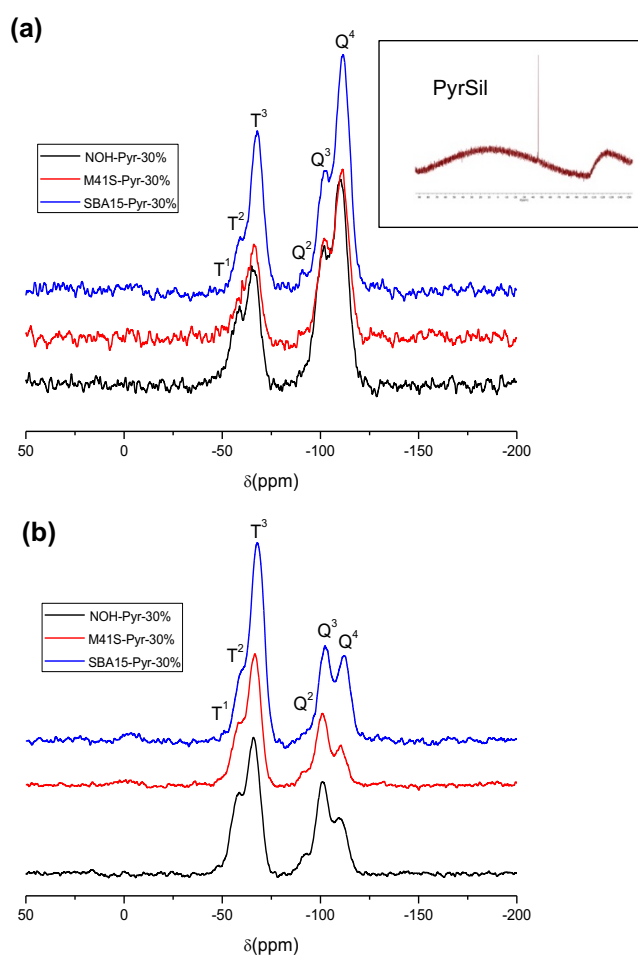


Figura 4.19. a) Espectros de RMN de ^{29}Si BD y (b) RMN de ^{29}Si CP de los materiales híbridos obtenidos con la incorporación de un 30% del precursor bisililado de la pirrolidina quiral, con las asignaciones de átomos de silicio de tipo T y Q.

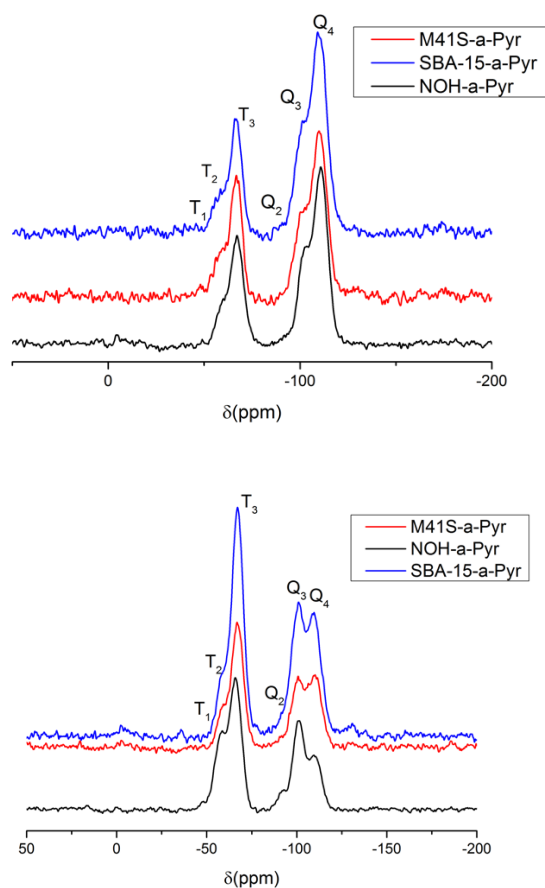


Figura 4.20. (a) Espectros de RMN de ^{29}Si BD y (b) RMN de ^{29}Si CP de los materiales híbridos obtenidos a través de la incorporación del precursor monosililado de la pirrolidina quiral mediante anclaje post-síntesis, con las asignaciones de átomos de silicio de tipo T y Q.

4.3.4.6 Espectroscopía Infrarroja

A través de la espectroscopía infrarroja, se confirmó la presencia e integridad de las unidades de pirrolidina insertadas en las paredes de los materiales mesoporosos sintetizados al emplear el precursor bisililado de la pirrolidina para los distintos tipos de rutas de síntesis utilizadas (micelar y sol-gel). En la Figura 4.21. se muestran los espectros de los materiales obtenidos con mayor contenido orgánico de disilano en el proceso

de síntesis (ver Figura A.4.3 del Anexo del Capítulo 4, donde se muestran también los espectros de infrarrojo correspondientes a cada familia de materiales híbridos obtenidos con diferentes porcentajes de pirrolidina incluidos en su estructura). En todos los casos, se observaron las bandas asociadas a las vibraciones *stretching* (ν (-NH-): banda ancha a 2620 cm^{-1}) y vibraciones *bending* (δ (-NH-): 1559 y 1643 cm^{-1}) correspondientes a las aminas secundarias presentes en los fragmentos orgánicos insertados, así como también asociadas a las aminas alifáticas cíclicas presentes en la unidad de la pirrolidina quiral. Además, se observaron las bandas de vibración *stretching* de los grupos uretano (ν (-NH-CO-O-) situados a 1703 cm^{-1} que se forman tras la condensación de las unidades isocianato e hidroxilo durante la generación del precursor bisililado (PyrSil), mostrando la integridad de los fragmentos que enlazan las unidades de pirrolidina con las paredes silíceas del material formado. Otro hecho que indica que la integridad de la molécula de disilano en el interior de la estructura se mantiene, viene dado por la presencia de bandas asociadas a las unidades -CH₂- incluidas en las cadenas propilo presentes en el precursor PyrSil. En este caso, bandas de vibración simétricas y asimétricas, características de grupos alquilo conectados a grupos amino, se observaron en los espectros obtenidos (ν (-N-CH₂-): 2897 y 2958 cm^{-1} ; δ (-N-CH₂-): 1383 y 1447 cm^{-1}).

En este mismo rango, vibraciones debidas a las moléculas de surfactante de cadena larga o bloques poliméricos que todavía permanecen en los canales mesoporosos después de los procesos de extracción, fueron también observados a 1500 y 1450 cm^{-1} , δ (-N-CH₂-), para los materiales híbridos tipo M41S y SBA-15, respectivamente. Específicamente, se observaron las señales debidas a P123 a 2880 y 2835 cm^{-1} , debidas a unidades alquilo conectadas a grupos éter, ν (O-CH₂-), así como vibraciones *bending*, δ (-CH₃-), a 1395 y 1365 cm^{-1} . Sin embargo, estas vibraciones en la Figura 4.21. fueron prácticamente inexistentes, lo que confirmaría la efectividad de los tratamientos de extracción llevados a cabo (ver espectros FTIR en la Figura A.4.3 del Anexo del Capítulo 4). Además, se detectó una banda ancha centrada en 3647 cm^{-1} en todos los espectros debido a los silanoles presentes en la superficie de las paredes de los materiales (Si-OH) que, generalmente, se encuentran en silicatos con una alta densidad de defectos en su estructura. La banda de vibración observada a 950 cm^{-1} también fue asociada con silanoles externos.

En el rango de los espectros infrarrojos correspondientes a las vibraciones características de la propia red estructural, se observó la banda característica de la vibración Si-C ubicada a 790 cm^{-1} , confirmando la existencia de enlaces de naturaleza covalente establecida entre las unidades tetraédricas de silicio con los fragmentos bisililados que contienen grupos pirrolidina. Dentro de este rango de vibración, también se observaron las bandas convencionales de los grupos Si-O-Si (458 y 1080 cm^{-1}) que son las principales unidades estructurales en los materiales híbridos organosilíceos preparados, independientemente del nivel de ordenamiento estructural alcanzado.

Por lo tanto, los resultados espectroscópicos (RMN e IR) mostraron claramente tanto la integridad de las unidades de pirrolidina como su incorporación efectiva a través de enlaces covalentes, constituyendo la estructura de los diferentes materiales híbridos porosos sintetizados.

Por lo que respecta a los materiales sintetizados mediante anclaje post-síntesis de unidades monosililadas de la pirrolidina, MonoPyr, al tratarse de una molécula similar al disilano Pyrsil, los espectros fueron similares a los discutidos previamente, ya que contienen los mismos grupos en el fragmento orgánico incorporado. Por lo tanto también se apreció que el monosilano de la pirrolidina se ancla covalentemente en la superficie de las paredes de los diferentes soportes tras la condensación con los grupos silanoles externos (Figura 4.22.).

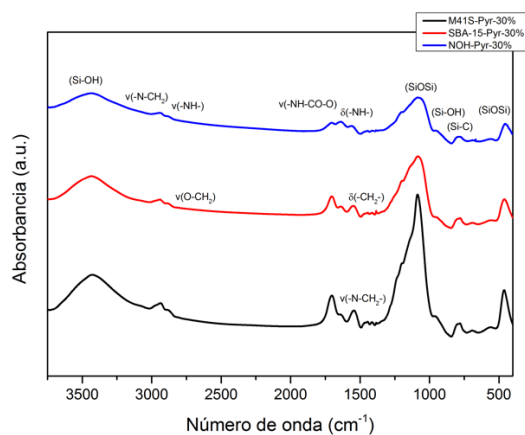


Figura 4.21. Espectros de infrarrojo de los materiales híbridos sintetizados con la mayor concentración de disilano PyrSil como precursor en las diferentes rutas de síntesis con su correspondiente asignación de bandas.

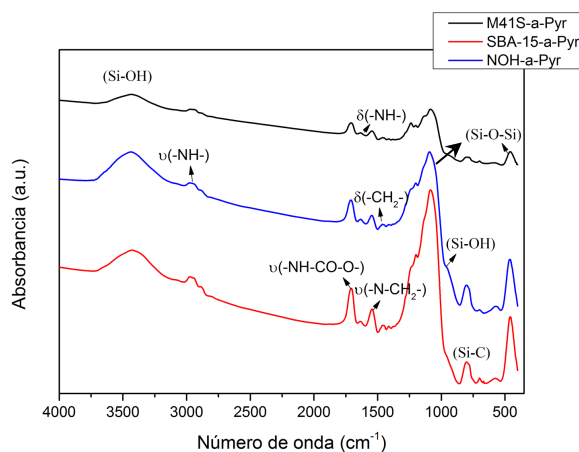


Figura 4.22. Espectros de infrarrojo de los materiales obtenidos con la incorporación post-síntesis del monosilano MonoPyr por medio de anclaje en los materiales silíceos empleados como soporte y su correspondiente asignación de bandas.

4.3.4.7 Propiedades texturales

Las propiedades texturales de los diferentes materiales híbridos sintetizados a partir del disilano que contiene unidades de pirrolidina como precursor, se estudiaron a partir de las isothermas de adsorción de nitrógeno, determinándose tanto su área superficial como su volumen de poro libre (Figura 4.23.(a)). Los resultados mostraron cómo los materiales obtenidos en medio fluoruro, sin agentes directores de estructura, exhibían isothermas características de materiales porosos no ordenados con un marcado cambio de pendiente a presiones relativas altas ($P/P_0 \sim 0.3-0.4$), indicando la presencia de poros con diámetro elevado, delimitando los canales mesoporosos internos existentes en la estructura orgánica-inorgánica. En esta familia de materiales, la superficie BET y el volumen total disminuyeron a medida que aumentó la concentración de unidades de pirrolidina insertadas en su estructura, debido a la mayor dificultad para ensamblar un elevado número de unidades de pirrolidina que forman el entramado orgánico-inorgánico. Este hecho provocó el colapso de la estructura en los materiales preparados usando 30% en moles de silicio de PyrSil como precursor inicial. En el caso de materiales híbridos no ordenados (NOH), la superficie BET y el volumen poroso oscilaron desde $5 \text{ m}^2/\text{g}$ hasta $636 \text{ m}^2/\text{g}$, cuando la cantidad de unidades de silil-pirrolidina oscilaba entre 30% y 5% mol del silicio total, respectivamente (Tabla 4.3).

Por otro lado, los sólidos orgánicos-inorgánicos obtenidos en presencia de agentes directores de estructura (aminas neutras de cadena larga y bloques poliméricos) exhibieron isothermas características de tipo IV con ciclos de histéresis debido a la condensación capilar, propias de materiales mesoporosos ordenados con topología SBA-15 y M41S, observándose en las isothermas un marcado cambio de pendiente a presiones relativas P/P_0 entre 0.5-0.6, aproximadamente, lo que indicaría la existencia de canales internos con diámetros dentro del rango del mesoporo. Como sucede en el caso de los materiales no ordenados, se observó que el área de la superficie específica y el volumen de poro disminuyeron notablemente a medida que la concentración de los grupos de pirrolidina insertada fue mayor, llegando al colapso en los sólidos obtenidos al usar 30% en moles de silicio como PyrSil en forma del precursor bisililado utilizado durante el proceso de síntesis. En particular, la superficie BET para materiales híbridos tipo M41S y SBA-15 oscilaba entre $160-317 \text{ m}^2/\text{g}$ y $125-285 \text{ m}^2/\text{g}$, respectivamente. En ambos casos, los materiales con mayor presencia de fragmentos de silil-pirrolidina en su estructura exhibieron la superficie BET más baja debido a las dificultades para ensamblar un elevado número de unidades orgánicas e inorgánicas durante su preparación. Es destacable que los sólidos obtenidos en presencia de 5% en moles de silicio como PyrSil mostraran áreas superficiales BET similares a las obtenidas cuando se emplean 10% en moles de silicio como PyrSil. Además, se observó que los materiales tipo M41S y SBA-15 con un mayor porcentaje de fragmentos de pirrolidina insertados mostraron superficies BET más altas que los materiales no ordenados, probablemente debido a la mejor organización lograda por la presencia de agentes directores de estructura. Los resultados evidenciaron, por lo

tanto, la influencia asociada a la presencia de fragmentos de pirrolidina en el orden estructural alcanzado y en las propiedades texturales finales de los materiales híbridos porosos.

A partir de la distribución del diámetro de poro BJH (Figura 4.23.(b)), se observó que los poros internos de los diferentes materiales exhibían diámetros entre 75-110 Å para los que poseen una morfología SBA-15 y 30-40 Å para los de tipo M41S y materiales híbridos no ordenados, como es habitual para sólidos mesoporosos de esta naturaleza. En las tres familias, se observó que los diámetros de poro obtenidos fueron ligeramente más altos que en los sólidos equivalentes puramente silíceos, indicando que el efecto de incluir fragmentos voluminosos del disilano de la pirrolidina en la estructura tendría como consecuencia obtener poros internos con diámetros más grandes.

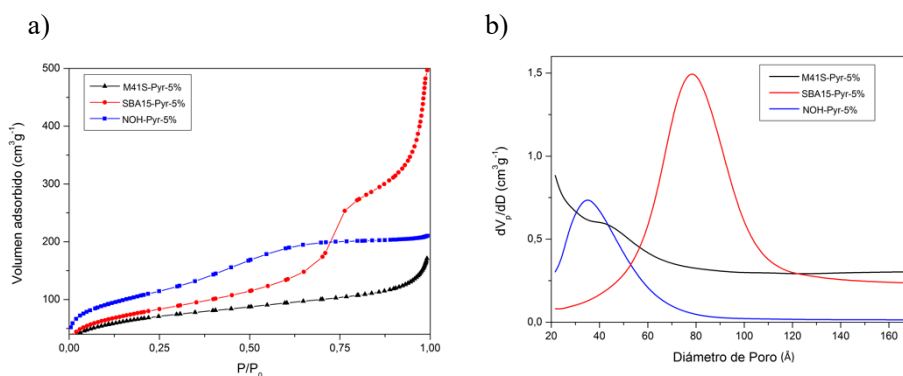


Figura 4.23. (a) Isothermas de adsorción de N_2 y (b) distribución del diámetro de poro estimada a partir de método BJH de los materiales híbridos que contienen 5% mol Si de fragmentos orgánicos procedentes de la pirrolidina bisililada, PyrSil.

Por otro lado, por lo que respecta a los materiales puramente silíceos tipo M41S, SBA-15 y no ordenados (NOH) a los que se le realizó un anclaje post-síntesis del monómero de la pirrolidina monosililada (MonoPyr), utilizando 0.5 y 0.05 equivalentes del precursor, se comprobó que las isothermas de adsorción se comportan de manera similar a las descritas anteriormente. En concreto, en el material no ordenado se observó el cambio de pendiente a presiones relativas $P/P_0 \sim 0.3-0.4$, mientras que, para los materiales ordenados tras el proceso de anclaje, se observaron isothermas diferentes a la del material no ordenado, exhibiendo isothermas de tipo IV. Sin embargo, para los materiales sintetizados con 0.5 equivalentes se obtuvo un bajo volumen de poro, probablemente debido a que los monómeros sililados se localizan en los poros del material, bloqueándolos parcialmente (Figura 4.24.(a)).

Comparando estas tres familias de materiales con unidades de pirrolidina anclados en su superficie con los materiales puramente silíceos, se observó que para el material no ordenado se pasaba de un área BET de $668 \text{ m}^2/\text{g}$ a $283 \text{ m}^2/\text{g}$ tras el proceso post-

síntesis de anclaje del monosilano, MonoPyr. Más llamativo fue en el caso de los materiales ordenados en los que se observó que para los materiales M41S, se pasaba de una superficie BET de 1149 m²/g a 80 m²/g tras el proceso de anclaje del monosilano con fragmentos terminales de pirrolidina. Similar fue el caso de los materiales tipo SBA-15, en el que se pasó de 870 m²/g a tan solo 8 m²/g, tras el anclaje, reflejando que los canales mesoporosos estaban bloqueados por la presencia de fragmentos de la pirrolidina que pendían de las paredes o se situaban en los poros de los canales mesoporosos.

Por otro lado, cuando se utilizaron 0.05 equivalentes de monosilano en el proceso de anclaje post-sintético de los materiales SBA-15-a-5%Pyr, M41S-a-5%Pyr y NOH-a-5%Pyr, se obtenían superficies BET mayores a las anteriormente sintetizadas con 0.5 equivalentes, debido a la menor concentración de fragmentos orgánicos en la superficie de las paredes. Comparando las superficies con los materiales puramente silíceos se observaba que los materiales tipo SBA-15 pasaban de 870 m²/g a 155 m²/g, los de tipo M41S, de 1149 m²/g a 218 m²/g y los no ordenados de 668 m²/g a 386 m²/g.

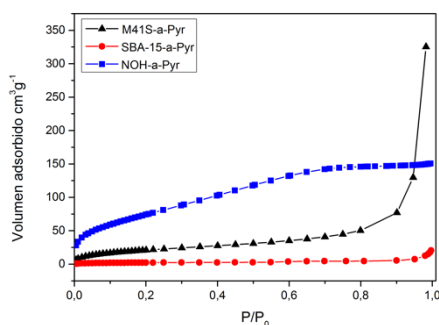


Figura 4.24. Isotermas de adsorción de N₂ de los materiales anclados con el monosilano que contiene unidades de pirrolidina, MonoPyr, en la superficie de los canales porosos.

Tabla 4.3. Propiedades texturales de los diferentes materiales mesoporosos híbridos (no ordenados, M41S, SBA-15) obtenidos directamente a partir del disilano PyrSil o a través del anclaje post-síntesis del monosilano MonoPyr.

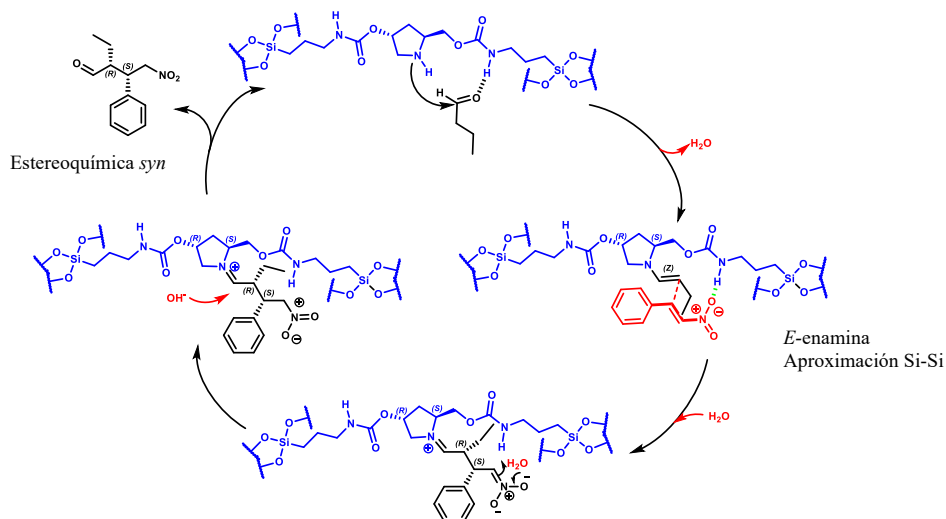
Catalizador	(m ² /g)		(cm ³ /g)			Ø _{Pore} (Å)	
	S _{BET}	S _{ext} ^a	S _{Micro}	V _{tot}	V _{Micro}	V _{BJH}	
NOH-Pyr-5%	636	411	225	0.46	0.12	0.34	36
NOH-Pyr-10%	374	329	44	0.25	0.02	0.12	34
NOH-Pyr-30%	5	5	0	0.02	0.00	0.01	n.a
Pura sílice no ordenada	668	547	121	0,52	0.05	0.47	30
M41S-Pyr-5%	242	242	0	0.26	0.01	0.13	46
M41S-Pyr-10%	317	317	0	0.41	0.00	0.16	42
M41S-Pyr-30%	160	160	0	0.28	0.00	0.10	39
Pura sílice M41S	1149	1149	0	0.94	0.00	0.55	30
SBA-15-Pyr-5%	285	285	0	0.81	0.00	0.48	77
SBA-15-Pyr-10%	282	282	0	0.73	0.00	0.39	75
SBA-15-Pyr-30%	125	125	0	0.55	0.00	0.28	113
Pura sílice SBA-15	870	747	123	1.28	0.06	1.05	61
SBA-15-a-Pyr	8	8	0	0.03	0.00	0.08	78
M41S-41-a-Pyr	80	80	0	0.50	0.00	0.16	40
NOH-a-Pyr	283	248	35	0.23	0.02	0.20	35
SBA-15-a-5%Pyr	155	146	9	0.35	0.00	0.30	77
M41S-a-5%Pyr	218	212	6	0.42	0.00	0.14	45
NOH-a-5%Pyr	386	378	8	0.30	0.00	0.30	35

^a Calculado a partir del cálculo t-plot: S_{ext}=S_{BET}-S_{Micro}

4.3.5. Evaluación catalítica

A continuación, se estudió la actividad catalítica de las tres familias de materiales organosilíceos obtenidos que exhiben diferentes niveles de estructuración, orden y propiedades texturales como se ha tratado anteriormente, en la adición asimétrica de Michael entre butiraldehído y β -nitroestireno. Se analizaron también las diferencias de reactividad existentes entre los materiales sintetizados empleando disilanos (PyrSil) o monosilanos (MonoPyr) como precursores. Con ello, se pretendió establecer diferencias de actividad en los centros quirales de pirrolidina en función de si estaban insertados en las paredes de los materiales mesoporosos o colgando de las mismas.

La reacción asimétrica de adición de Michael entre compuestos carboxílicos y nitroolefinas, es una herramienta versátil y muy útil para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Tal y como se observó anteriormente para el material no ordenado sintetizado con el disilano quiral de la pirrolidina, el mecanismo de reacción ampliamente aceptado implica en primer lugar la formación de la enamina por condensación de una amina quiral y un compuesto carboxílico. La siguiente adición de la enamina sobre el sustrato de nitroalqueno proporciona un intermedio de tipo iminio. A continuación, la hidrólisis del iminio libera el producto de Michael con la regeneración del catalizador que contiene la amina asimétrica. La geometría de la enamina está determinada por la estructura del catalizador, estando la *E*-enamina favorecida termodinámicamente. Además, el sustituyente quiral en el catalizador influye sobre la selectividad facial de la adición de Michael debido al impedimento estérico y/o interacción electrónica producida. Para este tipo de mecanismo, el estado de transición más favorecido fue la aproximación Si-Si, debido a que se encuentra menos obstaculizado al presentar una enamina con la simetría *anti-(E)*. Teniendo en cuenta todos estos factores del mecanismo de reacción y la enantioselectividad del producto de Michael alcanzada, se propuso un mecanismo basado en estudios previos que ya se discutió en el capítulo 3 siendo aplicado igualmente para el estudio catalítico del presente capítulo (Esquema 4.5.)^[30].



Esquema 4.5. Mecanismo propuesto para la reacción de adición de Michael asimétrica entre butanal y β-nitroestireno catalizada por el derivado de la pirrolidina insertado en las distintas familias de materiales híbridos mesoporosos

El comportamiento catalítico de las tres familias de materiales híbridos, con distinta concentración de unidades de pirrolidina en su estructura y diferente topología, se estudió con las condiciones optimizadas ya empleadas en el capítulo 3 para la reacción enantioselectiva de Michael entre butanal y β-nitroestireno, es decir, 20% mol de catalizador quiral, 15°C, diclorometano como disolvente y 10% mol de 4-nitrofenol como aditivo. En todos los casos, el producto principal obtenido en la reacción fue el isómero (*syn*) del (2*R*, 3*S*)-2-metil-4-nitro-3-fenilbutanal.

En el caso de los materiales híbridos obtenidos en medio de fluoruro, sin emplear agentes directores de estructura, se confirmó a través del análisis de sus propiedades texturales que exhibían una distribución de poros no ordenados con diámetros centrados a aproximadamente 40 Å. En estos materiales, se observó que la superficie BET y el volumen total disminuían con un aumento en la concentración de unidades de pirrolidina incluidas en la estructura, lo que provocaba el colapso de la estructura cuando se empleaban 30% en moles de silicio como PyrSil durante el proceso de síntesis. Los resultados catalíticos mostrados en la Tabla 4.4. reflejaron que la actividad catalítica de los materiales porosos no ordenados decaía con el aumento del contenido de unidades de pirrolidina en su estructura debido a la disminución del área BET, produciéndose probablemente restricciones en cuanto a la difusión de reactivos y productos. En esta familia de materiales, los mejores resultados, en términos de actividad y enantioselectividad, se alcanzaron con el catalizador NOH-Pyr-5% que exhibía la superficie específica más alta (Tabla 4.4., entrada 3), siendo el de rendimiento del 96% y ee del 82% para el aducto de la reacción de Michael entre el butanal y el β-nitroestireno.

En el caso de los materiales híbridos obtenidos en presencia de agentes directores de estructura, surfactantes de cadena larga y bloques poliméricos, con topología M41S

y SBA-15, se confirmó que la superficie específica y el volumen de poro también disminuían notablemente cuando aumentaba la cantidad de unidades de pirrolidina insertadas en su estructura. En ambos casos, los materiales con mayor contenido de fragmentos silil-pirrolidina exhibían la superficie BET más baja, siendo similar para los sólidos obtenidos con 5 o 10% en moles de silicio a partir de monómeros PyrSil. Es de destacar que los materiales tipo SBA-15 y M41S con un 30% en moles de silicio como fragmentos PyrSil, mostraron superficies BET más altas que los materiales no ordenados obtenidos en medio fluoruro, probablemente debido a la mejor organización lograda por la presencia de agentes directores de estructura durante el proceso de síntesis. En estos casos, el rendimiento catalítico de los materiales tipo SBA-15 y M41S estuvo en consonancia con sus propiedades texturales. De hecho, la velocidad inicial y el rendimiento disminuyeron conforme su superficie BET era más baja, es decir, cuando se reducía la accesibilidad hacia los centros activos. Con estas familias de materiales híbridos se obtuvieron los mejores rendimientos catalíticos al emplear como catalizadores los sólidos M41S-Pyr-5% y SBA-15-Pyr-10% alcanzando un 94 y 99% de rendimiento, respectivamente, y 76% ee en ambos casos (Tabla 4.4., entradas 1 y 5). Es remarcable que el exceso enantiomérico alcanzado fue menor para los sólidos tipo M41S y SBA-15 que en el caso de los materiales no ordenados (NOH-Pyr-5%) (Tabla 4.4., entrada 3).

Estos resultados confirman que la accesibilidad exhibida por los diferentes materiales híbridos estudiados era decisiva ya que este parámetro estructural controlaba la difusión de reactivos y productos, así como los estados de transición e intermedios de reacción confinados. Por lo tanto, las diferencias observadas en las velocidades de reacción iniciales y las enantioselectividades exhibidas por los distintos materiales asimétricos reflejaron las diferencias existentes entre los diferentes catalizadores en función de su topología y accesibilidad hacia los centros activos quirales (Figura 4.26.). Del mismo modo, la tendencia general de los resultados catalíticos obtenidos en presencia de los diferentes tipos de materiales mesoporosos híbridos se ilustra en la Figura 4.26., donde se representó el “*turn over frequency*” (TOF), calculado a 0,5 h frente al área BET. Es de destacar que la actividad catalítica de los materiales híbridos sintetizados depende tanto del área BET como de la accesibilidad hacia los centros activos, como podría esperarse, observándose un máximo con el catalizador NOH-Pyr-5% que exhibía 636 m²/g de área BET. Una tendencia similar se detectó en la enantioselectividad, ya que aumentaba con la accesibilidad a los centros activos (Figura 4.26.).

Por otra parte, se examinó la estabilidad y la reutilización de los diferentes catalizadores quirales heterogéneos durante cuatro reusos consecutivos (Figura 4.27.). Para ello, las reacciones fueron filtradas y los materiales híbridos mesoporosos se lavaron con disolvente (DCM y EtOH), siendo secados antes de volver a ser utilizados. Los resultados catalíticos, en términos de rendimiento y ee% para la reacción de adición asimétrica de Michael de butiraldehído a β -nitroestireno, mostraron una disminución leve del rendimiento a lo largo de los usos (2-3% por ciclo). Esta pérdida lenta de rendimiento se atribuyó a la fuerte adsorción de los reactivos y productos que no se eliminaban completamente lavando el catalizador después de cada reacción, como se puede observar en los espectros de RMN de ¹³C (Figura A.4.4, Anexo Capítulo 4) o por análisis elemental

(Tabla A.4.2, Anexo Capítulo 4). Sin embargo, los valores de enantio- y diastereoselectividad alcanzados por cada catalizador se conservaron. Por otro lado, los espectros de RMN de ^{13}C mostraron que la estructura de los materiales se mantenía tras los sucesivos usos, evidenciando la robustez de los catalizadores preparados (Figura A.4.4, Anexo del Capítulo 4).

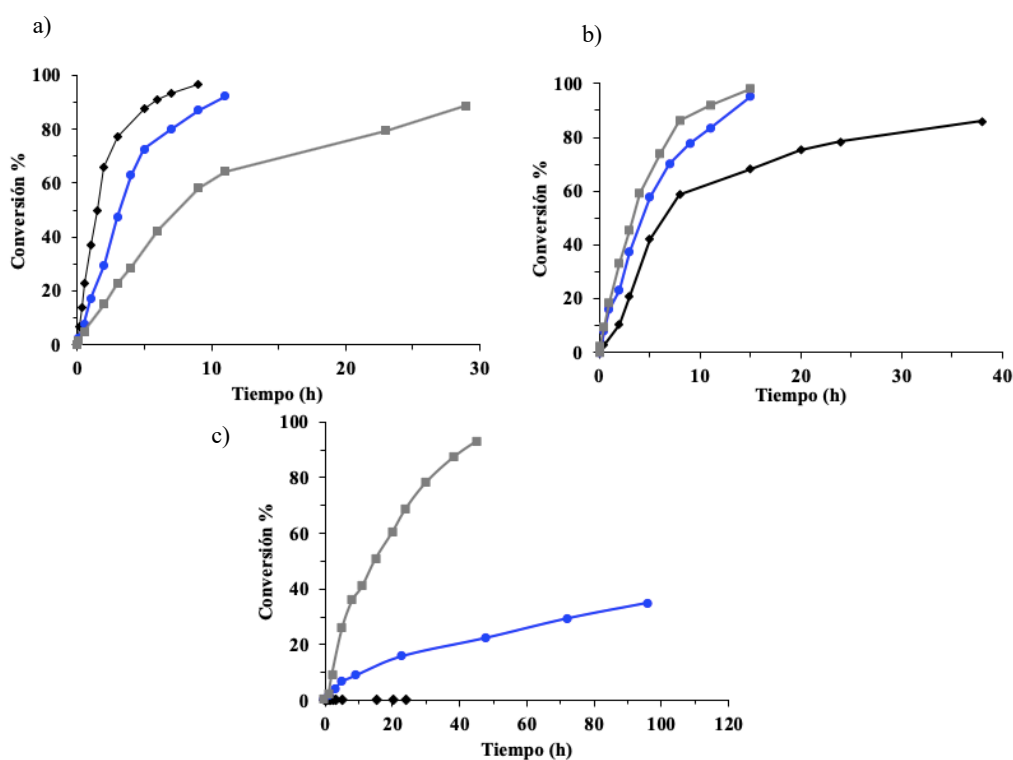
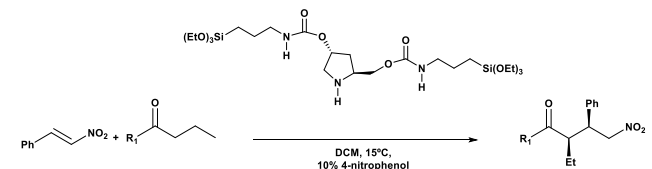


Figura 4.25. Curvas de conversión para las tres familias de materiales híbridos ((♦) NOH-Pyr, (●) M41S-Pyr and (■) SBA-15-Pyr), con diferentes cantidades del disilano PyrSyl utilizado en el proceso de síntesis. (a) 5 mol%, (b) 10 mol% y (c) 30 mol%.

Tabla 4.4. Resultados catalíticos para los diferentes catalizadores sintetizados con el precursor bisilado que contiene unidades de pirrolidina quiral con distintas concentraciones en su estructura.^a


Ent.	Catalizador	r_0 (mol/L.h)	K (L.mol ⁻¹ .h ⁻¹)	t(h)	Rend. (%)	re/ee%	rd
1	M41SPyr-5%	0.0196	0.2357	11	94	88:12/76	87:13
2	SBA15Pyr-5%	0.0079	0.0945	31	93	88:12/76	90:10
3	NOHPyr-5%	0.0418	0.5013	10	96	91:9/82	92:8
4	M41SPyr -10%	0.0139	0.167	15	95	87:13/74	88:12
5	SBA15Pyr-10%	0.0197	0.2365	15	99	88:12/76	89:11
6	NOHPyr -10%	0.0087	0.1048	38	86	86:14/72	88:12
7	M41SPyr -30%	0.0012	0.0141	96	35	83:17/66	88:12
8	SBA15Pyr-30%	0.0041	0.0491	45	93	84:16/68	88:12
9	NOHPyr -30%	-	-	n/d	-	-	-

^aCondiciones de reacción: β -nitroestireno (0.1 mmol), butanal (1 mmol), 10% de 4-nitrofenol, 1 ml de DCM y 20% en moles de catalizador; ee: exceso enantiomérico; re: relación enantiomérica; rd: relación diastereoisomérica, r_0 : velocidad inicial; K: constante de velocidad.

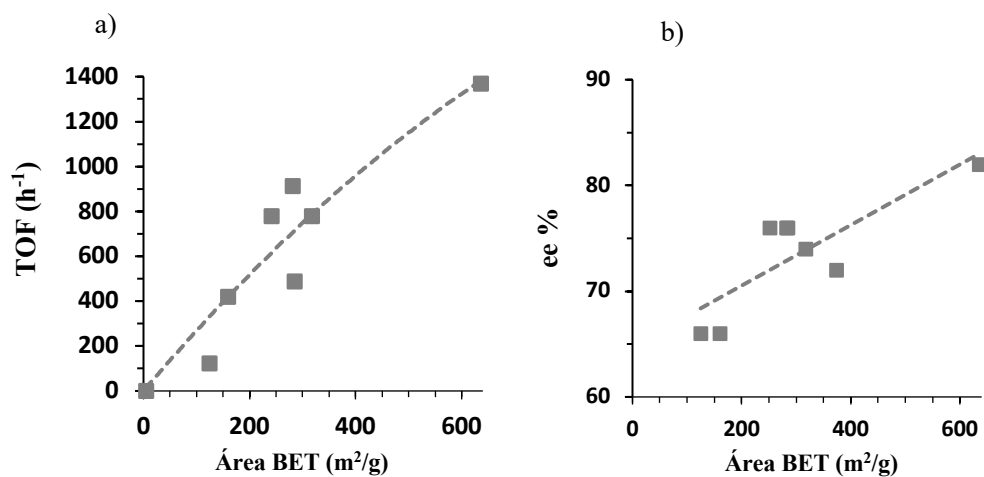
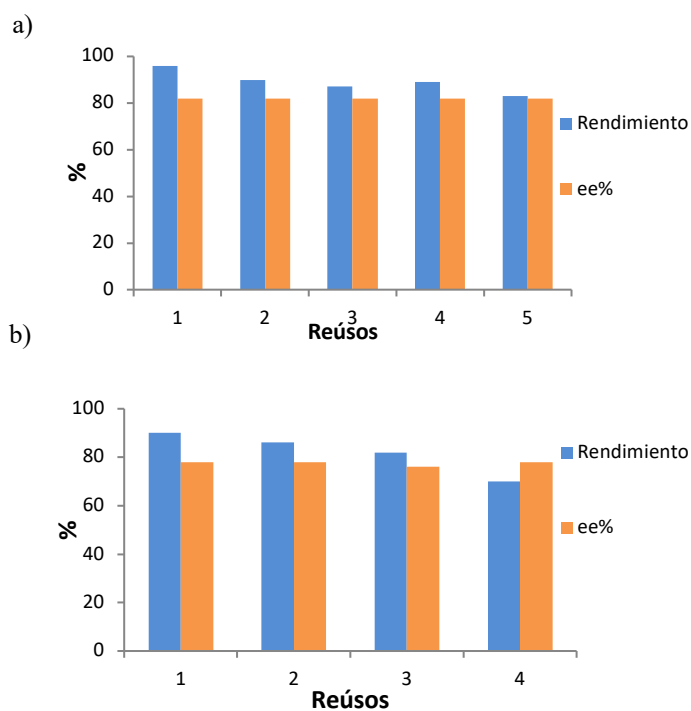


Figura 4.26. (a) TOFs calculados a 0.5 h para los materiales híbridos frente a su área BET. (b) ee% obtenido para los materiales híbridos frente a su área BET.



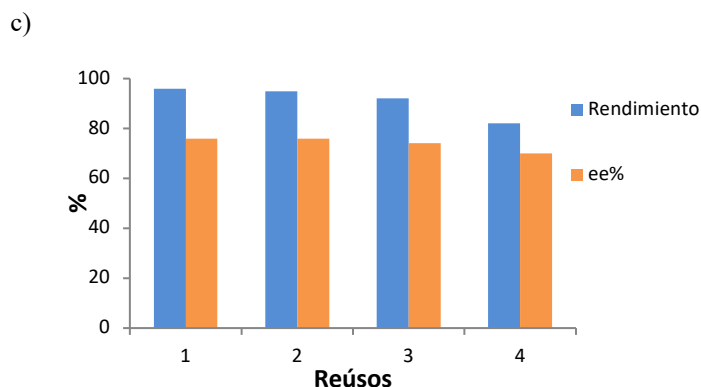


Figura 4.27. Rendimiento catalítico de los diferentes materiales híbridos tras varios ciclos de reacción. (a) NOH-Pyr-5%, (b) M41S-Pyr-5% y (c) SBA-15-Pyr-10%.

En relación con los materiales obtenidos tras el anclaje del derivado de la pirrolidina monosililada (MonoPyr) sobre los distintos soportes puramente silíceos (NOH, M41S y SBA-15), se probaron igualmente en la reacción de adición de Michael. El objetivo era confirmar si una unidad de pirrolidina anclada a la superficie de las paredes de los soportes era más reactiva que cuando formaba parte del entramado estructural al estar integrada en las propias paredes del material. En este caso, la reacción de adición de Michael se utilizó en las mismas condiciones anteriormente estudiadas, entre butanal y β -nitroestireno, es decir, 20% mol de catalizador quiral, 15°C, DCM como disolvente y 10% mol de 4-nitrofenol como aditivo. Los resultados obtenidos para las tres familias de catalizadores híbridos considerados que exhibían distinta morfología y con el mismo precursor monosililado de la pirrolidina anclado en la superficie, dieron resultados semejantes, tanto en tiempos de reacción, enantioselectividades, conversión y diastereoselectividades, alcanzándose conversiones del 95 % y excesos enantioméricos del 60 % (Tabla 4.5. entradas 1-3), sin ser en ningún caso superiores a los obtenidos por los catalizadores híbridos preparados con el disilano que contenía unidades de pirrolidina insertados en sus paredes.

En concreto, como se ha confirmado anteriormente con los materiales mesoporosos ordenados, la superficie específica tiene una gran influencia sobre los resultados catalíticos, ya que en estos tres tipos de materiales anclados, se llegó a incorporar entre un 20-27% mol de sílice de MonoPyr, al hacer reaccionar 0.5 equivalentes de MonoPyr por cada equivalente de soporte silíceo. En relación a ello, las propiedades texturales presentaban áreas BET muy reducidas siendo 283 m²/g para el MonoPyr anclado sobre un no ordenado, 80 m²/g para el soporte tipo M41S y 8 m²/g para el soporte tipo SBA-15, teniendo este hecho una gran influencia sobre la enantioselectividad alcanzada (~60%).

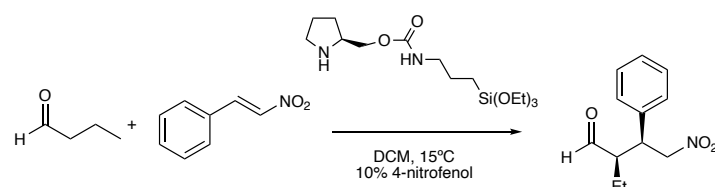
Es por ello por lo que se decidió sintetizar los mismos materiales mediante el mismo procedimiento de anclaje post-síntesis, pero esta vez en lugar de utilizar 0.5 equi-

valentes de precursor por cada equivalente de soporte silíceo, se utilizarían 0.05 equivalentes de monosilano (MonoPyr) sobre la superficie de los soportes. Los resultados obtenidos para estos materiales con menor concentración de grupos pirrolidina en superficie, mostraron que los tiempos de reacción aumentaban enormemente sin llegar a conversiones completas para los materiales no ordenados y los de tipo SBA-15. A su vez, se evaluaron también las enantioselectividades alcanzadas, observándose una ligera mejoría en la enantioselectividad, pasando de un 60% a un 64% de exceso enantiomérico, estando este resultado lejos de lo obtenido con el precursor que contenía unidades de pirrolidina en las paredes de los sólidos híbridos (NOH-Pyr-5% alcanzo un 82% de ee, ver Tabla 4.4.).

Por último, se consideró evaluar el efecto que tendrían los grupos silanoles (Si-OH) presentes en la superficie de las paredes de los catalizadores y su posible interacción con los grupos de pirrolidina anclados, modificando su reactividad.^[31] El efecto de sililar la superficie externa de los catalizadores se realizó con el objetivo de evitar el posible plegado del organocatalizador sobre el soporte, favoreciendo que se encuentren más libres las unidades de pirrolidina (como en fase homogénea), siendo más activas. Es por ello por lo que se procedió a sililar los silanoles externos mediante el uso de un agente sililante como el trietoximetilsilano. Sin embargo, si comparamos los resultados catalíticos de la muestra sililada con las otras muestras sin sililar, se observó un aumento considerable del tiempo de reacción, posiblemente atribuido a la dificultad de difusión en las moléculas a través de los canales porosos, obteniéndose conversiones del 91 % para 48 h de reacción mientras que la misma muestra sin sililar no alcanza conversión completa (77 % conversión) tras 41 h de reacción, pudiendo ser atribuido este hecho al efecto de plegado del precursor de la pirrolidina sobre el soporte. Por lo que respecta a la enantioselectividad se observó un aumento del 64% al 78%. Este resultado de la enantioselectividad nos permitió evaluar el efecto que pueden ejercer los OH libres en el material sobre la molécula activa que ha sido anclada sobre la superficie porosa silícea.

Por otro lado, cuando se compararon tanto los materiales obtenidos por anclaje con los obtenidos mediante un procedimiento de síntesis de hidrólisis y condensación directa con el precursor bisililado para la inserción de unidades quirales en las paredes de los sólidos, se observó que los materiales obtenidos con el disilano PyrSil presentaban, en general, una mayor reactividad y enantioselectividad para la reacción de adición de Michael asimétrica.

Tabla 4.5. Resultados catalíticos para los diferentes catalizadores obtenidos post-síntesis a través del anclaje del precursor monosililado que contiene unidades de pirrolidina quiral.



Entrada	Catalizador	t(h)	Conversión(%)	re/ee(%)	rd
1	NOH-a-Pyr	15	96	80:20/60	90:10
2	M41S-a-Pyr	16	94	80:20/60	88:12
3	SBA-15-a-Pyr	16	92	80:20/60	90:10
4	NOH-a-5%Pyr	41	77	82:18/64	90:10
5	M41S-a-5%Pyr	41	98	80:20/60	93:7
6	SBA15-a-5%-Pyr	41	69	82:18/64	92:8
7	NOH-a-5%Pyr+(EtO) ₃ SiMe	48	91	89:11/78	92:8

Condiciones de reacción: β -nitroestireno (0.1 mmol), butanal (1 mmol), 10% de 4-nitrofenol, 1 ml de DCM y 20% en moles de catalizador; ee: exceso enantiomérico; re: relación enantiomérica; rd: relación diastereoisomérica

4.4 Conclusiones

- Se prepararon tres familias de materiales organosilíceos a partir del precursor bisililado de la pirrolidina quiral, PyrSil, con diferentes niveles de estructuración, orden y propiedades texturales (materiales no ordenados (NOH), tipo M41S y SBA15), incorporando unidades quirales en su estructura interna con una concentración variable.
- Se realizó la síntesis de tres familias de materiales híbridos puramente silíceos en los que se ancló en la superficie de sus canales porosos un precursor monosililado, MonoPyr, que contiene unidades de pirrolidina quiral.
- Los materiales híbridos mesoporosos no ordenados, NOH, se prepararon a través de un proceso sol-gel en medio de fluoruro, mientras que los materiales tipo M41S y SBA-15 fueron preparados por medio de un proceso micelar en presencia de surfactantes de cadena larga o bloques poliméricos.
- Las diferentes técnicas de caracterización verificaron que los materiales obtenidos mediante el precursor bisililado incorporaban de manera efectiva unidades de pirrolidina en su estructura tras procesos de hidrólisis y condensación directa. Asimismo, los materiales obtenidos tras el anclaje post-síntesis del precursor monosililado de la pirrolidina mostraban la incorporación de unidades de pirrolidina en la superficie de las matrices puramente silíceas.
- Los estudios catalíticos mostraron que el tipo de morfología y la accesibilidad exhibida por los materiales híbridos controlaban la difusión de reactivos y productos, confinando estados de transición e intermedios de reacción, determinando, su reactividad.
- Mediante la actividad catalítica, se comprobó que los materiales sintetizados con el precursor bisililado, PirSyl, mostraron mejores resultados tanto en términos de rendimientos como enantioselectividades que los materiales obtenidos post-síntesis por el anclaje del precursor monosililado, MonoPyr, probablemente debido al bloqueo pronunciado en los canales mesoporosos.
- Se estudio la relación entre la superficie específica de los materiales híbridos frente a su TOF a las 0.5 h y el exceso enantiomérico, y se confirmó que tanto los rendimientos como las enantioselectividades dependen de la superficie específica que presenten los materiales mesoporosos estudiados.

- Los mejores resultados en términos de actividad y enantioselectividad se lograron en presencia del material no ordenado NOH-Pyr-5% que exhibía la superficie específica más elevada, alcanzándose un 96% de rendimiento y 82% de ee para la adición de Michael entre butiraldehído y β -nitroestireno.
- Se ha mostrado cómo las diferencias topológicas y texturales influyen en las velocidades de reacción iniciales y las enantioselectividades alcanzadas por los diferentes materiales híbridos quirales en función de la distinta morfología y accesibilidad hacia el centro activo quiral presente en la estructura de los materiales híbridos mesoporosos obtenidos.

4.5 Parte experimental

4.5.1. Síntesis del precursor bis-sililado (PyrSil).

El precursor bisililado, (3R, 5S) -5- (8,8-dietoxi-3-oxo-2,9-dioxa-4-aza-8-silaundecil) pirrolidin-3-il (3- (trietoxisilil) propil) (PyrSil) se sintetizó a partir del hidrocloreto de (2S, 4R) -4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato en varias etapas de acuerdo con el procedimiento introducido en el anterior capítulo.^[30] Este precursor fue utilizado para sintetizar materiales híbridos mesoporosos no ordenados (NOH-Pyr) y ordenados (M41S-Pyr y SBA15-Pyr).

4.5.2. Preparación de materiales híbridos ordenados M41S-Pyr.

Los materiales híbridos mesoporosos M41S-Pyr se sintetizaron por condensación conjunta del precursor bisililado PyrSyl y tetrametoxisilano (TMOS) con hexadecilamina, como agente director de estructura, junto con los disolventes iPrOH, EtOH y agua.^[9b] Para su síntesis se realizaron dos disoluciones que fueron denominadas 1 y 2. La disolución 1 estaba compuesta por TMOS y el compuesto PyrSil disuelto con iPrOH y EtOH. La disolución se agitó a temperatura ambiente hasta homogeneidad. Por otro lado, la disolución 2 estaba compuesta por hexadecilamina que fue disuelta en agua a 40 ° C durante 3 h. Tras alcanzar la homogeneidad de ambas disoluciones, se añadió la disolución 1 sobre la disolución 2 bajo agitación vigorosa durante 24 h. La mezcla resultante se envejeció a temperatura ambiente durante 24 h. La relación molar empleada en el gel de síntesis fue 1 [(1-x) TMOS + xPyrSil] SiO₂: 0.25 hexadecilamina: 2.05 iPrOH: 6.85 EtOH: 66.85 H₂O (x% SiO₂ mol). El gel formado se envejeció durante 24 h a temperatura ambiente, se filtró y se secó durante la noche a 60°C. La extracción del surfactante de los sólidos sintetizados se realizó con etanol a través de cuatro ciclos de ultrasonidos con filtración posterior, empleando 10 minutos para cada ciclo. Finalmente se obtuvo un polvo fino de color blanco.

4.5.3. Preparación de materiales híbridos ordenados SBA-15-Pyr.

Los materiales híbridos mesoporosos tipo SBA-15-Pyr se sintetizaron por condensación conjunta del monómero bisililado PyrSil y TMOS junto con el bloque polimérico P123 como agente director de estructura.^[32] Se realizaron dos disoluciones, denominadas 1 y 2. La disolución 1 estaba compuesta por P123, NaCl y NH₄F (0,25 M) junto con una disolución de HCl (0,1 M) y agua. La mezcla se homogeneizó mediante agitación a 40°C durante 3 h. Por otro lado, la disolución 2 estaba compuesta por una mezcla de TMOS y el precursor bisililado PyrSil disuelto en etanol. Posteriormente, la

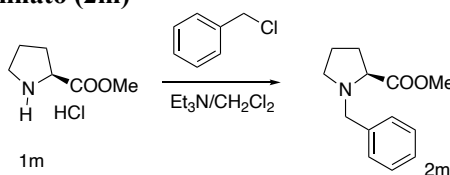
disolución 2 fue añadida a la disolución 1 y se agitó vigorosamente. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 24 h y luego se envejeció a 80°C durante 24 h. La relación molar empleada en el gel de síntesis fue 1 [(1-x) TMOS + xPyrSyl] SiO₂: 0.017 P123: 3.42 NaCl: 0.0075 NH₄F: 166 H₂O: 0.03 HCl: 8.7 EtOH (x% SiO₂ mol). Los materiales sintetizados se extrajeron con etanol en condiciones de reflujo durante 24 h para eliminar las moléculas de agente director de estructura, P123. Después de la filtración, el sólido resultante se secó a 100°C durante la noche, obteniéndose un sólido blanco en forma de gránulos.

4.5.4. Preparación de materiales híbridos no ordenados NOH-Pyr.

Los materiales mesoporosos híbridos no ordenados, NOH-Pyr, se obtuvieron a partir de una mezcla formada por TMOS como precursor de sílice y la cantidad apropiada de precursor bisililado PyrSil, como silsesquioxano puente, en metanol.^[33] Después, a la disolución formada por los precursores, se le añadió una disolución acuosa de NH₄F, gota a gota, bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción final mostró la siguiente composición molar: 1 [(1-x) TMOS + xPyrSyl]: 4 MeOH: 4 H₂O: 0.00313 NH₄F (x% SiO₂ mol). La hidrólisis y condensación del precursor de silicio se llevó a cabo bajo agitación vigorosa en un vaso de vidrio a temperatura ambiente. La agitación continuó hasta que se produjo la gelificación. Posteriormente, el gel se envejeció durante 24 h a 36°C y, finalmente, se secó a 150°C durante otras 24 h. El sólido obtenido era un polvo marrón fino que se lavó exhaustivamente con etanol y agua en etapas consecutivas para eliminar las moléculas de disilano no incorporadas en la estructura del material. Finalmente, el sólido se secó a 60°C durante la noche.

4.5.5. Síntesis del precursor monosililado (MonoPyr).

Metil bencil-L-prolinato (2m)

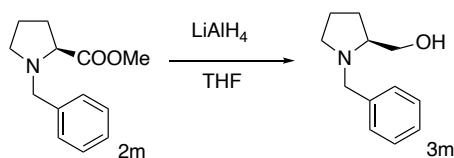


En primer lugar, al igual que en el precursor bisililado, se realizó la protección de la amina primaria del clorhidrato del metil L-Prolinato con cloruro de bencilo (Cl-Bnz). Para la síntesis del producto **2m** se utilizó un procedimiento adoptado de la literatura para pirrolidinas análogas.^[34] En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de N₂, se añadió gota a gota trietilamina (7.8 ml, 60.0 mmol) a una suspensión formada de clorhidrato de metil L-Prolinato (5.0 g, 30.2 mmol) en 25 mL de CH₂Cl₂ seco, siendo la mezcla de reacción agitada continuamente. Seguidamente, se añadió cloruro de bencilo (6.9 ml,

38.0 mmol) a la mezcla y la suspensión formada se agitó a reflujo durante una noche. Una vez el sustrato limitante fue consumido del todo (siguiéndolo por capa fina), se trató la reacción, añadiendo una disolución de hidróxido de sodio NaOH (2M) a la mezcla de reacción, hasta alcanzar pH= 2. Con posterioridad, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (15.0 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y, posteriormente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 17/1 como eluyente) para proporcionar **2m** como un líquido amarillo (3,9 g, 58%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.12 (m, 5H), 3.94 – 3.86 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 9.3 y 3 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.41 (dd, J = 16.5 y 9 Hz, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 2.03 – 1.85 (m, 2H), 1.79 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.57, 138.35, 129.21(x2), 128.16(x2), 127.08, 65.30, 58.71, 53.24, 51.66, 29.37, 23.00.

(S) - (1-bencilpirrolidin-2-il) metanol (3m)

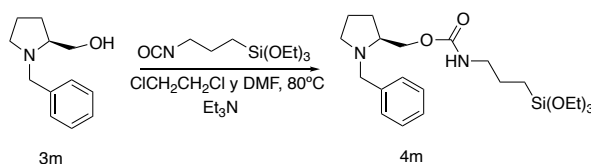


El segundo paso de la reacción fue la reducción del grupo éster de la pirrolidina protegida a grupo hidroxilo mediante el uso de una base fuerte. El producto **3m** se obtuvo modificando un procedimiento publicado en la literatura.^[35] En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de N_2 se realizó una suspensión de LiAlH_4 en THF con una concentración 1M (1.31g, 34.7 mmol en 34.7 mL de THF), la suspensión fue llevada a 0°C y, a continuación, se añadió el compuesto **2m** (3.8 g, 17.3 mmol) disuelto en THF gota a gota. La mezcla de reacción fue seguida por capa fina y finalizó a las 3 h de reacción. La mezcla de reacción fue tratada con una disolución saturada de NaHCO_3 a 0°C para neutralizar el LiAlH_4 (pasando la disolución de un color gris oscuro a gris claro). Una vez neutralizado, se filtraron las sales de litio sobre una capa de celite y a su vez se lavaron con DCM. Con posterioridad, se separaron las fases orgánicas y acuosas, extrayendo la fase acuosa tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo el producto **3m** sin purificación adicional. El producto se obtuvo con un rendimiento del 96% (3.2 g) como un líquido viscoso amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.29 (m, 5H), 3.99 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.5 y 3 Hz, 1H), 3.48 – 3.43 (dd, J = 12 y 3 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.01 – 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 139.37, 128.68(x2), 128.33(x2), 127.04, 64.28, 61.77, 58.55, 54.45, 27.79, 23.46.

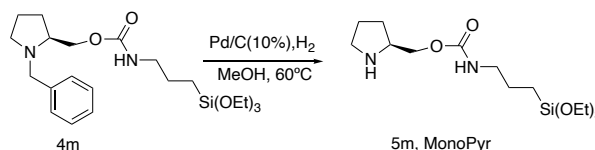
(S) - (1-bencilpirrolidin-2-il) metil (3- (trietoxisilil) propil) carbamato (4m)



El tercer paso de reacción fue la condensación del grupo hidroxilo con el isocianato funcionalizado con siloxanos terminales para formar el grupo uretano. En un matraz de dos bocas bajo atmosfera inerte se disolvió el producto **3m** (3.1g, 16.2 mmol) en 22 mL de dicloroetano y 1 mL de DMF anhidra. A continuación, se calentó a 80°C y el (trietoxisilil) propilisocianato se añadió gota a gota. La reacción se siguió por capa fina hasta conversión completa del producto de partida (48 h). La mezcla de reacción se lavó con salmuera tres veces y luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto **4m** se obtuvo por evaporación del disolvente sin purificación adicional, en forma de un líquido viscoso amarillo-naranja, con un rendimiento del 76% (5.4g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 4.19 – 3.98 (m, 2H), 3.89 – 3.72 (m, 6H), 3.40 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.25 (dd, $J = 15, 9$ Hz, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.31 – 1.14 (dt, $J = 13.8, 6.9$ y 3Hz, 9H), 0.72 – 0.53 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.63, 128.91, 128.48(x2), 128.16(x2), 126.84, 67.95, 62.33, 59.39, 58.42(x3), 54.38, 43.42, 28.24, 25.59, 22.83, 18.25(x3), 7.63.

(S)-pirrolidin-2-ilmetil (3-(trietoxisilil) propil) carbamato (5m, MonoPyr)



El producto final monosililado se obtuvo por desprotección del grupo bencilo mediante una reacción de hidrogenación. El sustrato **4m** (1.5g, 3.4 mmol) se disolvió con metanol (6.8 mL) y se introdujo en un autoclave, seguidamente se añadió Pd/C (10%) (182.1 mg, 1.7 mmol), con una presión de 30 bar de H_2 y se calentó a 60°C durante 24 h.

Cuando la reacción terminó, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó obteniendo el producto **5m, MonoPyr**, con un rendimiento del 97% (1.2 g) como un aceite amarillo. A diferencia del disilano, este producto se polimeriza muy rápidamente si se conserva completamente seco abierto a la atmósfera, por lo que para su manipulación y almacenaje es indispensable mantenerlo disuelto en metanol.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.95 (dd, $J = 13.5$ y 6.6 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 6H), 3.26 (m, 1H), 3.04 – 2.87 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.51 – 1.33 (m, 4H), 1.21 – 1.00 (dt, $J = 18$, 15.9 y 6.9 Hz 9H), 0.63 – 0.36 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.17, 66.21, 57.64(x3), 55.98, 48.53, 45.73, 27.75, 26.25, 24.56, 18.13(x3), 7.13.

4.5.6. Preparación de materiales silíceos M41S

Los materiales híbridos mesoporosos M41S puramente silíceos se sintetizaron por condensación del tetrametoxisilano (TMOS) como fuente de silicio, con un surfactante iónico como el bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB) como agente director de estructura, adaptando la síntesis convencional del material MCM-41.^[36] En concreto, en un baño de aceite a 80°C, se puso el agente director de estructura junto con una disolución de NaOH (2 M) y agua Milliq, agitándose hasta homogeneidad total de la disolución (3 h). Una vez se obtuvo la mezcla homogénea, se añadió la fuente de silicio (TMOS), observándose un cambio de color de incoloro a blanco por la formación de precipitado. La relación molar empleada en la síntesis fue 1 SiO₂ (TMOS): 0.12 CTAB: 0.31 NaOH (2 M): 1245 H₂O Milliq. La mezcla obtenida se dejó reaccionar durante 2 h a 80°C y seguidamente se enfrió en un baño de hielo a 0°C durante 30 min. A continuación, se filtró y se lavó con abundante agua. Por último, se secó en estufa a 100°C durante toda la noche. Finalmente, se procedió a la eliminación del agente director de estructura mediante calcinación de la muestra a 540°C (4 h bajo atmósfera de N₂ con un flujo de 3°C/min hasta alcanzar 540°C y, a continuación, en flujo de aire a 540°C durante 6 h), obteniéndose un polvo fino de color blanco.

4.5.7. Preparación de materiales silíceos SBA-15

Los materiales híbridos mesoporosos tipo SBA-15 puramente silíceos se sintetizaron por condensación conjunta de TMOS, como fuente de silicio, junto con el tribloque polimérico P123 como agente director de estructura.^[32] Se realizaron dos disoluciones, denominadas disolución 1 y 2. La disolución 1 estaba compuesta por P123, NaCl y NH₄F (0,25 M) junto con una disolución de HCl (0,1 M) y agua. La mezcla se homogeneizó mediante agitación a 40°C durante 3 h. Por otro lado, la disolución 2 estaba compuesta por TMOS disuelto en etanol. Posteriormente, la disolución 2 fue añadida a la disolución 1 y se agitó vigorosamente. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 20 h y luego se

envejeció a 80°C durante 24 h. La relación molar empleada en el gel de síntesis fue 1 SiO₂ (TMOS): 0.017 P123: 3.42 NaCl: 0.0075 NH₄F (0.25M): 166 H₂O: 0.03 HCl (0.1M): 8.7 EtOH. La mezcla envejecida se filtró y lavó con agua, posteriormente se dejó secar en estufa de 60°C durante toda la noche. Por último, el surfactante fue eliminado por calcinación de la muestra a 540°C (4 h bajo atmósfera de N₂ con un flujo de 3°C/min hasta alcanzar 540°C y, a continuación, en flujo de aire a 540°C durante 6 h), obteniéndose un polvo fino de color blanco.

4.5.8. Preparación de materiales silíceos no ordenados NOH.

Los materiales mesoporosos híbridos no ordenados, NOH, puramente silíceos, se obtuvieron con TMOS como precursor de sílice en metanol.^[33] A la disolución del precursor, se le añadió una disolución acuosa de NH₄F, gota a gota, bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción final mostró la siguiente composición molar: 1 SiO₂ (TMOS): 4 MeOH: 4 H₂O: 0.00313 NH₄F. La hidrólisis y condensación del precursor de silicio se llevó a cabo bajo agitación vigorosa en un vaso de vidrio a temperatura ambiente. La agitación continuó hasta que se produjo la gelificación. Posteriormente, el gel se envejeció durante 24 h a 36°C y, finalmente, se secó a 150°C durante otras 24 h. El sólido obtenido era un polvo fino de color blanco que se filtró y lavó exhaustivamente con etanol y agua. Finalmente, el sólido se secó a 60°C durante la noche.

4.5.9. Anclaje del precursor monosililado (MonoPyr) en diferentes materiales silíceos.

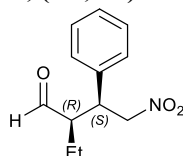
Para el anclaje del monosilano sobre los diferentes soportes, se utilizaron las mismas relaciones molares en todos los casos para la obtención de los materiales híbridos (NOH-a-Pyr, M41S-a-Pyr y SBA-15-a-Pyr), siendo 1 SiO₂ (soporte): 0.5 silano (MonoPyr): 0.5 Et₃N:10 Tolueno. En primer lugar, se deshidrató la sílice mesoporosa a 100°C y vacío durante 2 h. A continuación, se añadió el silano, MonoPyr, disuelto en tolueno sobre la sílice deshidratada, bajo atmósfera de N₂ durante 2 h a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadió trietilamina (Et₃N) junto con otra porción de tolueno y se incrementó la temperatura a 80°C durante 4 h. A continuación, se filtró el sólido y se lavó exhaustivamente con DCM. Finalmente, el sólido fue secado al aire y, posteriormente, en estufa a 100°C durante toda la noche.

Para los materiales NOH-a-5%-Pyr, M41S-a-5%-Pyr y SBA-15-a-5%-Pyr, se utilizó el mismo procedimiento anterior de síntesis, pero con las siguientes relaciones molares: 1 SiO₂ (soporte): 0.05 silano (MonoPyr): 0.5 Et₃N:10 Tolueno.

4.5.10. Condiciones generales de la reacción de Michael enantioselectiva

La reacción se realizó en un vial sellado de 3 ml con agitación magnética. β -Nitroestireno (0.1 mmol), 10% en moles de 4-nitrofenol (0.01 mmol) y 20% en moles de los distintos tipos de catalizadores híbridos quirales (0.02 mmol) se agregaron a la disolución de butanal (1.0 mmol) en DCM seco (1 mL). Después, la mezcla resultante se agitó a 15°C durante los distintos tiempos de reacción y los catalizadores híbridos quirales se recuperaron por filtración, lavándose varias veces con DCM y H₂O. Los catalizadores sólidos se secaron en la estufa a 100°C durante toda la noche. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida. Los aductos de Michael se obtuvieron como residuos de evaporación y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice en placas de TLC con Hexano: EtOAc = 3:1, como fase eluyente. Los datos espectroscópicos del producto obtenido estaban de acuerdo con los datos publicados.^[37] La reacción se controló mediante análisis GC. Los cálculos de los datos para el rendimiento, la selectividad y la conversión con respecto al reactivo limitante (derivado de nitroestireno) se determinaron a partir del análisis de GC (GC-2010-Ultra, Shimadzu, equipado con un FID). La caracterización de los aductos de Michael se realizó mediante GC-MS, ¹H y ¹³C RMN. El exceso enantiomérico (ee), la relación diastereoisomérica (rd) y la relación enantiomérica (re) se determinaron por HPLC en la mezcla de reacción purificada, usando una fase estacionaria quiral (columna Daicel Chiralpak IC).

Producto de la reacción de Michael, (2R, 3S) -2-etil-4-nitro-3-fenilbutanal.



El compuesto se preparó a partir del β -nitroestireno y butanal según el procedimiento general, con distintos rendimientos y tiempos de reacción según el tipo de catalizador utilizado. Todos los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.^[37]

$[\alpha]_{25}^D = +25.8$ (c = 1, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 4.70 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 12.9, 9.3 Hz, 1H), 3.72 (dt, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 2.61 (dddd, J = 9.9, 7.6, 5.3, 2.6 Hz, 1H), 1.54–1.37 (m, 3H), 0.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 203.1, 136.9, 129.1 (x2), 128.1, 128.00 (x2), 78.5, 55.1, 42.8, 20.4, 10.7.

HPLC: Columna Daicel Chiralpak IC, Hexano:i-PrOH (90:10), flujo: 1 mL/min, 210nm, $t_{R\text{minoritario}} = 31.2$ min y $t_{R\text{mayoritario}} = 35.0$ min.

4.6 Referencias bibliográficas

1. Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J.; Fröba, M., *Silica-Based Mesoporous Organic–Inorganic Hybrid Materials*. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (20), 3216-3251.
2. Song, C. E.; Lee, S.-g., *Supported Chiral Catalysts on Inorganic Materials*. *Chemical Reviews* **2002**, *102* (10), 3495-3524.
3. Alcón, M. J.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F., *New Mn(II) and Cu(II) chiral C2-multidentate complexes immobilised in zeolites (USY, MCM41): Reusable catalysts for selective oxidation reactions*. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2003**, *194* (1), 137-152.
4. Jiang, D.; Yang, Q.; Yang, J.; Zhang, L.; Zhu, G.; Su, W.; Li, C., *Mesoporous Ethane–Silicas Functionalized with trans-(1R,2R)-Diaminocyclohexane as Heterogeneous Chiral Catalysts*. *Chemistry of Materials* **2005**, *17* (24), 6154-6160.
5. Shea, K. J.; Loy, D. A.; Webster, O., *Arylsilsesquioxane gels and related materials. New hybrids of organic and inorganic networks*. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114* (17), 6700-6710.
6. Díaz, U.; Brunel, D.; Corma, A., *Catalysis using multifunctional organosiliceous hybrid materials*. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42* (9), 4083-4097.
7. Beck, J. S.; Vartuli, J. C.; Roth, W. J.; Leonowicz, M. E.; Kresge, C. T.; Schmitt, K. D.; Chu, C. T. W.; Olson, D. H.; Sheppard, E. W.; McCullen, S. B.; Higgins, J. B.; Schlenker, J. L., *A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates*. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114* (27), 10834-10843.
8. a) Zhao, D.; Feng, J.; Huo, Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D., *Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous Silica with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores*. *Science* **1998**, *279* (5350), 548-552; b) Zhao, D.; Huo, Q.; Feng, J.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D., *Nonionic Triblock and Star Diblock Copolymer and Oligomeric Surfactant Syntheses of Highly Ordered, Hydrothermally Stable, Mesoporous Silica Structures*. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120* (24), 6024-6036.
9. a) Asefa, T.; MacLachlan, M. J.; Coombs, N.; Ozin, G. A., *Periodic mesoporous organosilicas with organic groups inside the channel walls*. *Nature* **1999**, *402* (6764), 867-871; b) Inagaki, S.; Guan, S.; Fukushima, Y.; Ohsuna, T.; Terasaki, O., *Novel Mesoporous Materials with a Uniform Distribution of Organic Groups and Inorganic Oxide in Their Frameworks*. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (41), 9611-9614; c) Melde, B. J.; Holland, B. T.; Blanford, C. F.; Stein, A., *Mesoporous Sieves with Unified Hybrid Inorganic/Organic Frameworks*. *Chemistry of Materials* **1999**, *11* (11), 3302-3308.
10. Van Der Voort, P.; Esquivel, D.; De Canck, E.; Goethals, F.; Van Driessche, I.; Romero-Salguero, F. J., *Periodic Mesoporous Organosilicas: from simple to complex bridges; a comprehensive overview of functions, morphologies and applications*. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42* (9), 3913-3955.
11. P., K. M.; Qihua, Y.; Yasutomo, G.; Shinji, I., *Biphenylene Bridged Bifunctional Hybrid Mesoporous Silsesquioxanes with Sulfonic Acid Functionalities and Crystalline Pore Walls*. *Chemistry Letters* **2003**, *32* (10), 914-915.

12. Burleigh, M. C.; Markowitz, M. A.; Spector, M. S.; Gaber, B. P., *Direct Synthesis of Periodic Mesoporous Organosilicas: Functional Incorporation by Co-condensation with Organosilanes*. The Journal of Physical Chemistry B **2001**, *105* (41), 9935-9942.
13. Fukuoka, A.; Higuchi, T.; Ohtake, T.; Oshio, T.; Kimura, J.-i.; Sakamoto, Y.; Shimomura, N.; Inagaki, S.; Ichikawa, M., *Nanonecklaces of Platinum and Gold with High Aspect Ratios Synthesized in Mesoporous Organosilica Templates by Wet Hydrogen Reduction*. Chemistry of Materials **2006**, *18* (2), 337-343.
14. Baleizão, C.; Gigante, B.; Das, D.; Alvaro, M.; Garcia, H.; Corma, A., *Synthesis and catalytic activity of a chiral periodic mesoporous organosilica (ChiMO)*. Chemical Communications **2003**, (15), 1860-1861.
15. Álvaro, M.; Benitez, M.; Das, D.; Ferrer, B.; Garcia, H., *Synthesis of Chiral Periodic Mesoporous Silicas (ChiMO) of MCM-41 Type with Binaphthyl and Cyclohexadiyl Groups Incorporated in the Framework and Direct Measurement of Their Optical Activity*. Chemistry of Materials **2004**, *16* (11), 2222-2228.
16. Polarz, S.; Kuschel, A., *Preparation of a Periodically Ordered Mesoporous Organosilica Material Using Chiral Building Blocks*. Advanced Materials **2006**, *18* (9), 1206-1209.
17. Ide, A.; Voss, R.; Scholz, G.; Ozin, G. A.; Antonietti, M.; Thomas, A., *Organosilicas with Chiral Bridges and Self-Generating Mesoporosity*. Chemistry of Materials **2007**, *19* (10), 2649-2657.
18. Morell, J.; Chatterjee, S.; Klar, P. J.; Mauder, D.; Shenderovich, I.; Hoffmann, F.; Fröba, M., *Synthesis and Characterization of Chiral Benzylic Ether-Bridged Periodic Mesoporous Organosilicas*. Chemistry – A European Journal **2008**, *14* (19), 5935-5940.
19. Inagaki, S.; Guan, S.; Yang, Q.; Kapoor, M. P.; Shimada, T., *Direct synthesis of porous organosilicas containing chiral organic groups within their framework and a new analytical method for enantiomeric purity of organosilicas*. Chemical Communications **2008**, (2), 202-204.
20. Thomas, A., *Functional Materials: From Hard to Soft Porous Frameworks*. Angewandte Chemie International Edition **2010**, *49* (45), 8328-8344.
21. Kuschel, A.; Sievers, H.; Polarz, S., *Amino Acid Silica Hybrid Materials with Mesoporous Structure and Enantiopure Surfaces*. Angewandte Chemie International Edition **2008**, *47* (49), 9513-9517.
22. Beretta, M.; Morell, J.; Sozzani, P.; Fröba, M., *Towards peptide formation inside the channels of a new divinylaniline-bridged periodic mesoporous organosilica*. Chemical Communications **2010**, *46* (14), 2495-2497.
23. Garcia, R. A.; Grieken, R. v.; Iglesias, J.; Morales, V.; Villajos, N., *Facile one-pot approach to the synthesis of chiral periodic mesoporous organosilicas SBA-15-type materials*. Journal of Catalysis **2010**, *274* (2), 221-227.
24. Herron, N., *A cobalt oxygen carrier in zeolite Y. A molecular "ship in a bottle"*. Inorganic Chemistry **1986**, *25* (26), 4714-4717.
25. Sabater, J.M.; Corma, A.; Domenech, A.; Fornés, V.; Garcia, H., *Chiral salen manganese complex encapsulated within zeolite Y: a heterogeneous enantioselective catalyst for the epoxidation of alkenes*. Chemical Communications **1997**, (14), 1285-1286.
26. Ogunwumi, B.S.; Bein, T., *Intrazeolite assembly of a chiral manganese salen epoxidation catalyst*. Chemical Communications **1997**, (9), 901-902.

27. Corma, A.; Garcia, H., *Supramolecular Host-Guest Systems in Zeolites Prepared by Ship-in-a-Bottle Synthesis*. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2004**, 2004 (6), 1143-1164.
28. Yang, H.; Zhang, L.; Su, W.; Yang, Q.; Li, C., *Asymmetric ring-opening of epoxides on chiral Co(Salen) catalyst synthesized in SBA-16 through the "ship in a bottle" strategy*. *Journal of Catalysis* **2007**, 248 (2), 204-212.
29. MacQuarrie, S.; Thompson, M. P.; Blanc, A.; Mosey, N. J.; Lemieux, R. P.; Crudden, C. M., *Chiral Periodic Mesoporous Organosilicates Based on Axially Chiral Monomers: Transmission of Chirality in the Solid State*. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (43), 14099-14101.
30. Llopis, S.; García, T.; Cantín, Á.; Velty, A.; Díaz, U.; Corma, A., *Chiral hybrid materials based on pyrrolidine building units to perform asymmetric Michael additions with high stereocontrol*. *Catalysis Science & Technology* **2018**, 8 (22), 5835-5847.
31. Zamboulis, A.; Rahier, N. J.; Gehringer, M.; Cattoën, X.; Niel, G.; Bied, C.; Moreau, J. J. E.; Man, M. W. C., *Silica-supported l-proline organocatalysts for asymmetric aldolisation*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20 (24), 2880-2885.
32. Wang, P.; Liu, X.; Yang, J.; Yang, Y.; Zhang, L.; Yang, Q.; Li, C., *Chirally functionalized mesoporous organosilicas with built-in BINAP ligand for asymmetric catalysis*. *Journal of Materials Chemistry* **2009**, 19 (42), 8009-8014.
33. Díaz, U.; García, T.; Velty, A.; Corma, A., *Hybrid organic-inorganic catalytic porous materials synthesized at neutral pH in absence of structural directing agents*. *Journal of Materials Chemistry* **2009**, 19 (33), 5970-5979.
34. Gray, D.; Concellón, C.; Gallagher, T., *Kowalski Ester Homologation. Application to the Synthesis of β -Amino Esters*. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69 (14), 4849-4851.
35. Heindl, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P., *Enantiospecific synthesis and receptor binding of novel dopamine receptor ligands employing natural 4-hydroxyproline as a practical and flexible building block*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14 (20), 3153-3172.
36. Chen, C.-Y.; Li, H.-X.; Davis, M. E., *Studies on mesoporous materials: I. Synthesis and characterization of MCM-41*. *Microporous Materials* **1993**, 2 (1), 17-26.
37. Betancort, J. M.; Barbas, C. F., *Catalytic Direct Asymmetric Michael Reactions: Taming Naked Aldehyde Donors*. *Organic Letters* **2001**, 3 (23), 3737-3740.



CAPÍTULO 5

Catálisis básica en procesos de
química fina

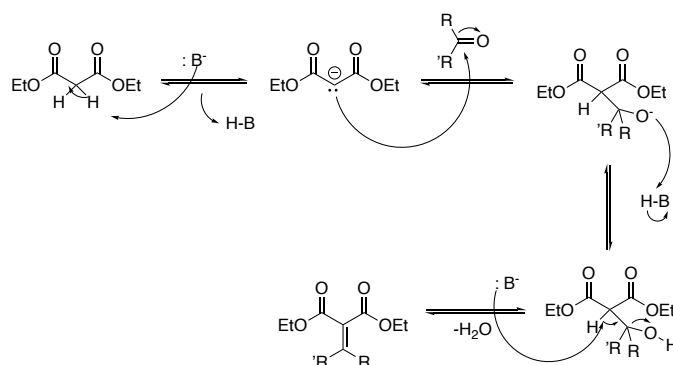


5.1 Introducción

En la actualidad, se sigue estudiando la introducción de centros quirales en la estructura de materiales soportados, siendo una funcionalidad difícil de estabilizar en espacios confinados, habiéndose avanzado en los últimos años en el caso de los materiales híbridos organosilíceos. En el presente capítulo, se va a evaluar la versatilidad catalítica de los materiales mesoporosos con unidades de pirrolidina bisililada incorporados en su estructura, para llevar a cabo reacciones con alta demanda de basicidad. Para ello, se abordarán reacciones catalíticas que permitirán evaluar el alcance del catalizador híbrido estudiado tales como: la reacción de Knoevenagel, Claisen-Schmidt, Henry y la formación de pirazoles.

5.1.1. Reacción de Knoevenagel

La condensación o reacción de Knoevenagel^[1] es una adición nucleofílica sobre un carbono activo, debido a la presencia de grupos aceptores de electrones, por resonancia, como son los átomos de carbono situados entre grupos dicarbonílicos o el carbonilo de un aldehído o cetona. Tras la adición nucleofílica se produce una deshidratación en la que se elimina una molécula de agua, obteniéndose un producto α,β -insaturado (Esquema 5.1.).

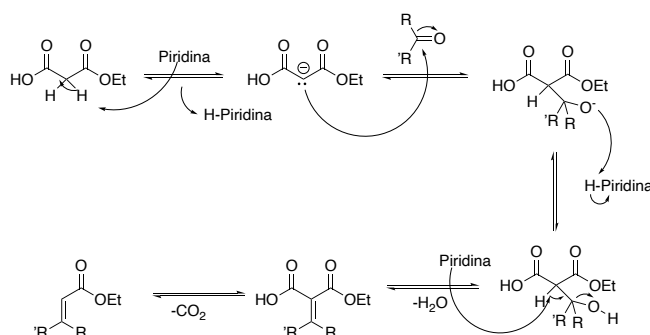


Esquema 5.1. Mecanismo de la reacción de condensación de Knoevenagel.

La condensación de Knoevenagel de compuestos carbonílicos que contienen grupos metilénicos altamente reactivos es una ruta de síntesis óptima para la preparación de derivados olefínicos, los cuales son de gran interés como productos finales o intermedios para la generación de sustancias de alto valor añadido en química fina (perfumes, productos farmacéuticos, polímeros).^[2] La cinética de la reacción de Knoevenagel ha sido ampliamente estudiada, determinándose que sigue una cinética de primer orden con respecto a cada reactante y al catalizador.^[3] Además, este tipo de reacción se ha empleado

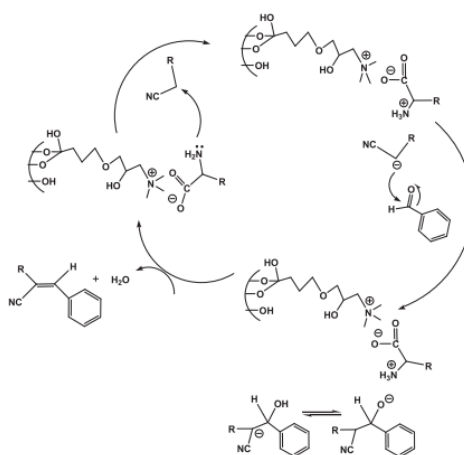
como reacción test para determinar tanto el número como la fortaleza de los centros básicos presentes en el catalizador utilizado. Una manera de medir la fuerza básica fue la empleada por Gaona y col.^[4] en la que se llevó a cabo la reacción de condensación entre el benzaldehído y sustratos con diferente pKa, es decir, diferentes grupos metilénicos activados, como son el malononitrilo (pKa≈7), cianoacetato de etilo (pKa≈9) y acetoacetato de etilo (pKa≈11).

Otra variante de la reacción de Knoevenagel, bastante extendida en la obtención de productos con alto valor añadido en química fina, es la que tiene lugar con compuestos con al menos un grupo ácido carboxílico en uno de los dos grupos aceptores de electrones. En este caso, la reacción tiene lugar utilizando piridina como disolvente que a su vez, durante la reacción, cataliza la descarboxilación del producto de la reacción de Knoevenagel por adición al doble enlace carbono-carbono, provocando una descarboxilación-eliminación concertada. Esta variante de la reacción de Knoevenagel en la que se obtiene el producto descarboxilado es conocida como modificación de Doebner^[5] o condensación Doebner-Knoevenagel (Esquema 5.2.).



Esquema 5.2. Mecanismo de reacción de la condensación Doebner-Knoevenagel.

La condensación de Knoevenagel ha implicado el uso de un elevado número de catalizadores tanto homogéneos como heterogéneos, en los que intervienen organocatalizadores o complejos metálicos para la obtención de los productos de la reacción. Entre los catalizadores heterogéneos destaca el estudio llevado a cabo por Hierro y col.^[6] en el que sintetizaron nanopartículas magnéticas de óxido de hierro estabilizados por líquidos iónicos en silanos que contienen hidróxido de colina o amino ácidos como funcionalidades incorporadas en los catalizadores sólidos. Estos materiales fueron activos en el proceso de condensación a temperatura ambiente para la reacción entre benzaldehído y cianoacetato de etilo (Esquema 5.3.).



Esquema 5.3. Reacción de Knoevenagel catalizada por moléculas orgánicas con funcionalidad básica heterogeneizadas sobre soportes silíceos junto con nanopartículas metálicas. [6]

Por otro lado, otros catalizadores que destacan para llevar a cabo reacciones de condensación y que, además, permiten la realización de dos o más reacciones, a través de un proceso tándem o cascada, son los catalizadores mesoporosos híbridos bifuncionales. Un ejemplo de este tipo de catalizadores fue introducido por Corma y col.,^[7] en el que sintetizaron materiales híbridos pilareados empleando láminas zeolíticas y disilanos como unidades estructurales. Posteriormente, realizaron una aminación post-síntesis de los pilares orgánicos, junto con los centros activos presentes en las láminas inorgánicas zeolíticas tipo MWW, obteniendo mediante esa metodología catalizadores bifuncionales ácido-base donde el carácter ácido correspondía a los bloques de construcción inorgánicos de naturaleza zeolítica y el carácter básico a la parte de la estructura orgánica funcionalizada tras la aminación. Los materiales híbridos bifuncionalizados llevaron a cabo una reacción en cascada que implicaba la hidrólisis del acetal catalizada por la funcionalidad ácida del material, es decir, dimetilacetalbenzaldehído se hidrolizaba para producir benzaldehído, como producto intermedio, el cual reaccionaba con malonitrilo mediante una reacción de condensación de Knoevenagel, catalizada por la funcionalidad básica del material para obtener como producto final bencilidenmalononitrilo (Figura 5.1.).

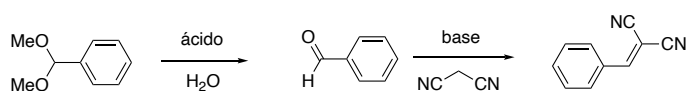


Figura 5.1. Reacción en cascada catalizada por un material híbrido bifuncional ácido-base. [7]

Otro ejemplo en el que el producto mayoritario observado es el producto descarboxilado, utilizando monoetil malonato y diferentes aldehídos aromáticos, fue el introducido por Lu y col.^[8] para la reacción de Doebner-Knoevenagel mediante el uso de un poliestireno funcionalizado con grupos 4-dimetilamino piridina (DMAP) y piperidina

como organocatalizadores. Los resultados confirmaron que al utilizar tanto DMAP como piperidina de forma individual obtenían peores rendimientos que cuando estaban ubicados conjuntamente anclados sobre el polímero orgánico, debido a los efectos sinérgicos que se establecen entre los dos grupos amina. La reacción que se estudió se llevó a cabo entre diferentes arilaldehídos y monoetil malonato, obteniendo el producto descarboxilado con una selectividad completa hacia el isómero (*E*) (Figura 5.2.).

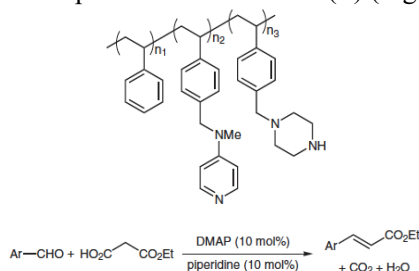
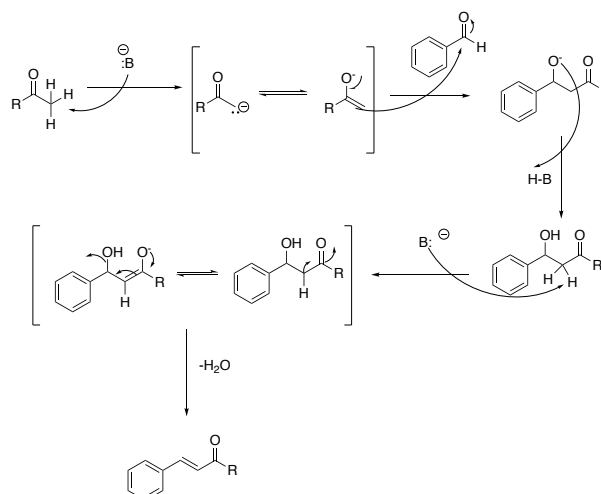


Figura 5.2. Reacción de descarboxilación Doebner-Knoevenagel empleando como catalizador un polímero orgánico que contiene dos grupos amina diferentes en la misma cadena principal del polímero.^[8]

5.1.2. Reacción de Claisen-Schmidt

La reacción de Claisen-Schmidt consiste, principalmente, en la producción de cetonas α,β -insaturadas a partir de una condensación aldólica cruzada entre una cetona que posee hidrógenos en alfa y un aldehído, sin posibilidad de llevar a cabo un proceso de auto-condensación. La acidez de los hidrógenos en alfa de las cetonas se debe a que se ubican en los átomos de carbono adyacentes al grupo carbonilo que, al perder dicho protón, produce un anión que se estabiliza por resonancia, de tal manera que su carga se deslocaliza. Por lo tanto, se generan dos estructuras de resonancia, estabilizando de esa forma la carga negativa generada por la aplicación de una base fuerte sobre la cetona. Este tipo de reacción carecería de sentido si fuese aplicada a dos grupos carbonilos con hidrógenos en alfa, ya que tendría lugar una mezcla de productos. Es por ello por lo que se utiliza una cetona con hidrógenos ácidos y un aldehído no condensable. En concreto, el mecanismo de la reacción comienza con la formación del enolato por el ataque nucleofílico de la base sobre los hidrógenos ácidos de la cetona, generándose el ion enolato que actuará como nucleófilo reaccionando con el átomo de carbono del aldehído no condensable. Tras el ataque nucleofílico, tiene lugar la condensación con la posterior obtención del producto de la reacción α,β -insaturado acompañado de la pérdida de una molécula de agua (Esquema 5.4.).



Esquema 5.4. Mecanismo de la condensación Claisen-Schmidt entre una cetona con hidrógenos ácidos en alfa y benzaldehído.

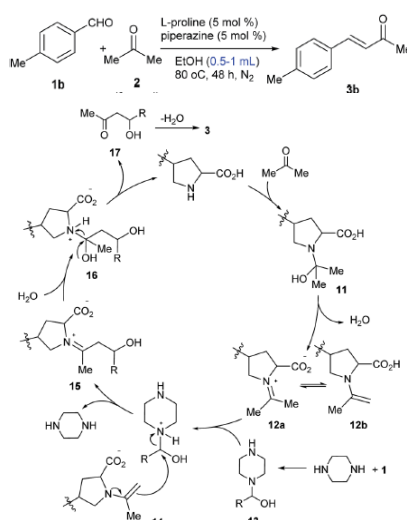
La condensación de Claisen-Schmidt es una excelente reacción, al igual que la reacción de Knoevenagel, para la generación de enlaces C=C en síntesis orgánica, permitiendo el crecimiento de la cadena de carbono en la construcción de moléculas más grandes y complejas.^[9] Las transformaciones llevadas a cabo con este proceso tienen un gran potencial a nivel industrial debido a que son procesos de alta economía atómica y el residuo que generan únicamente es agua.

Uno de los principales productos para los que son utilizadas este tipo de reacciones de condensación es para la generación de chalconas. Estos compuestos son bloques de construcción muy utilizados en química médica por el esqueleto atómico que poseen, compuesto por dos anillos de tipo fenilo separados por una enona puente con isomería *trans*.^[10] Las chalconas, según los sustituyentes que posea en los grupos fenilo, pueden ser empleadas como antiinflamatorios,^[11] antidepressivos,^[12] antioxidantes,^[13] anticancerígenos^[14] o también como herbicidas.^[15]

Ante la importancia de algunos de los productos de reacción obtenidos a través de esta reacción de condensación, se han realizado muchos estudios que tienen como objetivo encontrar rutas más eficientes y sostenibles para obtener productos de reacción que puedan ser empleados como precursores de principios activos con aplicaciones médicas. Entre todos estos métodos de reacción cabe destacar aquellos que se realizan mediante el uso de procesos catalíticos heterogéneos que permiten el reúso de los catalizadores utilizados sin pérdida de la reactividad de los mismos en sucesivos ciclos de reacción, reduciendo de esta forma los sub-productos que se generan en mayor volumen en procesos catalíticos en fase homogénea. Estos factores contribuyen al desarrollo de la denominada química verde, siendo progresivamente incorporados catalizadores heterogéneos

en procesos industriales más respetuosos con el medio ambiente basados en reacciones de Claisen-Schmidt.

Un ejemplo de ello es el polímero que desarrolló Zhang y col.^[16] en el que inmovilizaron L-prolina en poli(N-isopropilacrilamida). Los resultados obtenidos mostraron que la prolina inmovilizada era más efectiva que el correspondiente catalizador en fase homogénea en reacciones de condensación, tanto en la reacción de Claisen-Schmidt como en la de Knoevenagel. En concreto, el polímero modificado activó a los reactivos que se localizan alrededor de sus centros activos a través de enlaces por puente de hidrógeno, mejorando la concentración del reactivo limitante y facilitando las reacciones de condensación. El polímero utilizado como soporte demostró ser estable y reciclable sin observar desactivación en el mismo, permitiendo el uso directo de sustratos relacionados sin que sean necesarias etapas de protección-desprotección sucesivas, mejorando la eficiencia del proceso (Esquema 5.5.).



Esquema 5.5. Mecanismo propuesto para catalizadores basados en la L-prolina soportada en polímeros para la reacción de Claisen-Schmidt. ^[16]

Por otro lado, Gianotti y col.^[17] desarrollaron un híbrido mesoporoso basado en 1,8-bis (tetrametilguanidino) naftaleno (TMGN), siendo esta una base orgánica que combina las propiedades de la guanidina y las propiedades de las esponjas protónicas, siendo incorporada en una sílice mesoporosa no ordenada mediante una ruta sol-gel a pH neutro (Figura 5.3.). El material híbrido exhibió propiedades fuertemente básicas lo que permitió llevar a cabo diferentes tipos de reacción de carácter básico para la formación de enlaces C-C como la reacción de Knoevenagel, Henry y la de Claisen-Schmidt para la obtención de *trans*-chalconas a partir de benzaldehído y acetofenona. Además, el híbrido orgánico-inorgánico exhibió un mayor rendimiento catalítico en comparación con los organocatalizadores homogéneos debido a la presencia de grupos silanoles externos presentes en

las matrices silíceas que fueron capaces de activar los reactivos mediante efectos cooperativos con los centros activos.

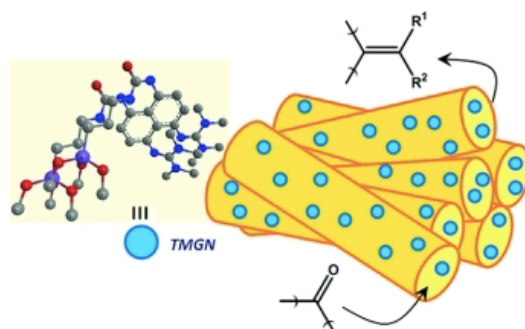


Figura 5.3. Material híbrido orgánico-inorgánico mesoporoso no ordenado que contiene unidades básicas (TMGN), utilizado para llevar a cabo reacciones de formación C-C con elevada selectividad y conversión. ^[17]

Otro ejemplo fue dado por Dhakshinamoorthy y col.,^[18] en el que se realizó la reacción de Claisen-Schmidt entre la acetofenona y el benzaldehído empleando un catalizador heterogéneo, basado en un MOF de hierro como es el Fe (BTC) (BTC = ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico). Los resultados mostraron que el empleo del MOF implicaba alcanzar un elevado rendimiento en la reacción de condensación aldólica para proporcionar chalconas. Este hecho se debió a que el catalizador sólido presentaba una combinación de iones de hierro que actúan como ácidos de Lewis junto con una elevada accesibilidad hacia los centros activos presentes en su estructura.

5.1.3. Síntesis de Pirazoles

Los pirazoles son heterociclos de cinco miembros compuestos por dos átomos de nitrógeno adyacentes, convirtiéndolos en esqueletos estructurales importantes, estando presentes en amplias variedades de productos naturales^[19] y compuestos sintéticos biológicamente activos,^[20] como la ciclooxigenasa-2 (Cox-2),^[21] proteínas tipo quinasa,^[22] e inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana),^[23] así como en compuestos antibacterianos y antifúngicos.^[24] Además, los pirazoles sustituidos también se han utilizado en agroquímica^[25] y como ligandos en reacciones de acoplamiento cruzado.^[26] En consecuencia, se han desarrollado una variedad de metodologías para la preparación de derivados de tipo pirazol.^[27] Entre las rutas de preparación destacan principalmente la ciclocondensación de compuestos 1,3-dielectrofilicos y la cicloadición 1,3-dipolar de dipolarófilos.

Para la ciclocondensación, cuando se utilizan hidrazinas sustituidas y sustratos 1,3-dicarbonílicos, los pirazoles se forman como mezclas de dos regioisómeros (Figura 5.4.). Por otra parte, aunque la reacción de cicloadición 1,3 dipolar podría proporcionar

pirazoles sustituidos con una mejor regioselectividad, es necesario el uso de reactivos peligrosos como es el caso de compuestos tipo diazo (Figura 5.5.). Además de las dos estrategias anteriormente introducidas, otra posibilidad para formar el anillo de pirazol será a partir de las hidrazonas, presentando la ventaja que no se forman regioisómeros durante la reacción y los sustratos requeridos son fácilmente preparados, mediante la condensación de una variedad de compuestos carbonílicos α,β -insaturados e hidrazinas (Figura 5.6.).

Los catalizadores en fase homogénea más utilizados para la obtención de pirazoles o derivados trisustituidos pueden ser bases fuertes como por ejemplo imidazol,^[28] hidróxido de sodio^[29] o ácidos fuertes como el H_2SO_4 ,^[30] siendo los catalizadores heterogéneos poco habituales. Esto se debe a que en muchos casos se utilizan condiciones de reacción más extremas con elevadas temperaturas y/o presiones que afectan a los materiales utilizados como catalizadores para llevar a cabo la reacción. Sin embargo, si que hay algunos ejemplos en la literatura, como el introducido por Ayran y col.^[31] en el que se inmovilizaban aminas secundarias (piperazina) dentro de los canales de un material mesoporoso tipo MCM-41 combinado con partículas magnéticas de Fe_2O_3 (α - Fe_2O_3 -MCM-41-piperazina). La inmovilización de catalizadores homogéneos en nanocompuestos magnéticos facilita la recuperación y el reciclaje de catalizadores de una forma fácil utilizando imanes externos. El catalizador mesoporoso magnético se utilizó en la síntesis de importantes bloques de construcción heterocíclicos de pirimidina a través de la reacción multicomponente de acetofenona, benzaldehído y derivados de amidina (Figura 5.7.).

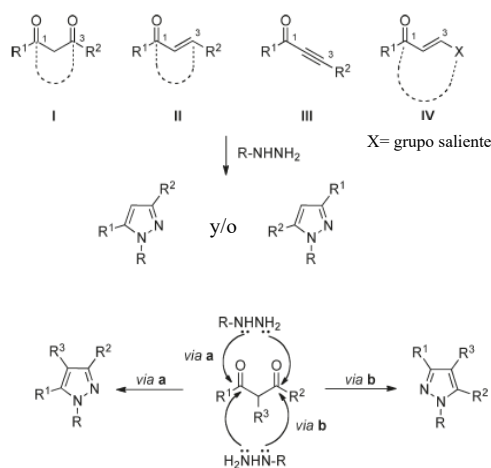


Figura 5.4. Síntesis de pirazoles mediante ciclocondensación de compuestos 1,3-dielectrofilicos.^[27a]

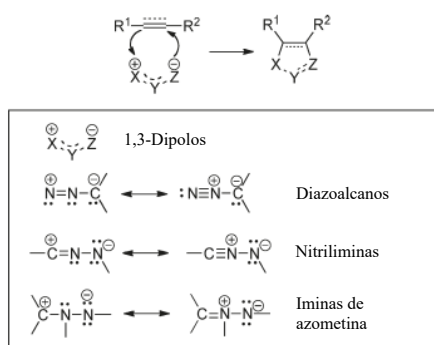


Figura 5.5. Síntesis de pirazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar.^[27a]

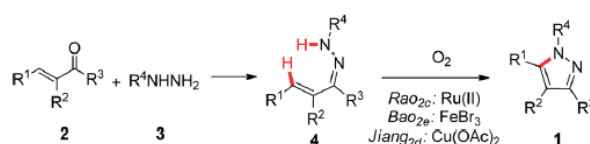


Figura 5.6. Enfoque sintético de pirazoles a partir de hidrazonas.^[32]

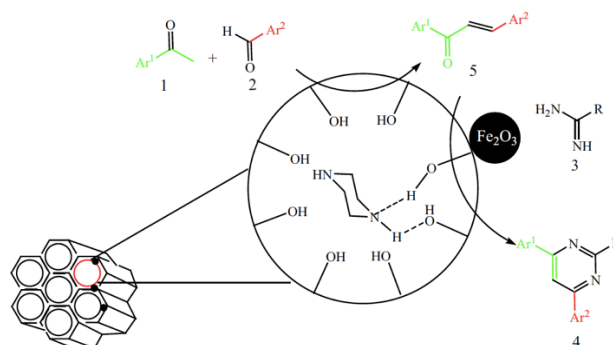


Figura 5.7. Mecanismo para la síntesis de derivados de pirimidina catalizados por α -Fe₂O₃-MCM-41-piperazina.^[31]

Otro ejemplo fue el introducido por Katla y col.^[33] en el que funcionalizaban cerio con moléculas de la L-prolina. Posteriormente, convirtieron el complejo de Ce(L-prolina) en un catalizador heterogéneo por la adición de una disolución de oxalato de sodio, formando el material [Ce(L-Pro)₂]₂ (Oxa), resultando ser este material reciclable y efectivo para la síntesis de pirazoles en etanol, en condiciones suaves de reacción a temperatura ambiente (Figura 5.8.).

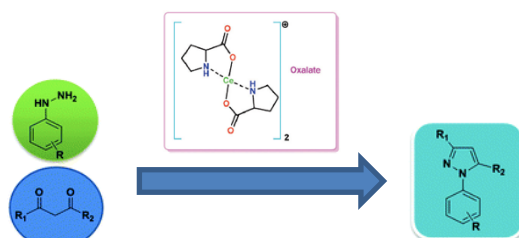
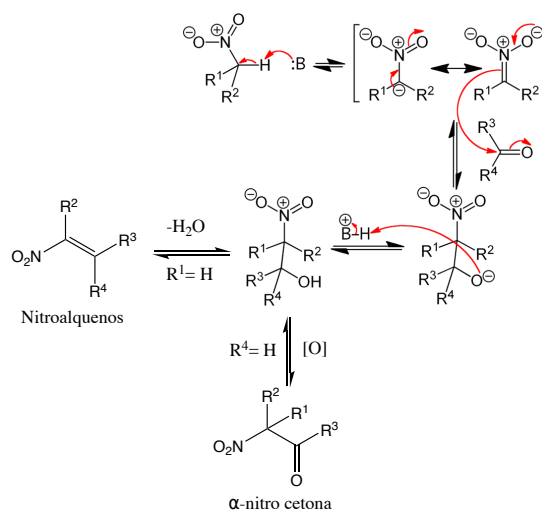


Figura 5.8. Síntesis de derivados de tipo pirazol mediante el uso del catalizador $[\text{Ce}(\text{L-Pro})_2(\text{Oxa})]$.^[33]

5.1.4. Reacción de Henry

La reacción de Henry, también conocida como reacción nitro-aldólica, es una reacción que se produce, generalmente, entre un aldehído o cetona y un nitroalcano secundario o primario. La reacción tiene lugar por la adición nucleofílica del nitroalcano, tras la desprotonación de sus hidrógenos ácidos, llevada a cabo por un catalizador básico sobre el aldehído o cetona. Posteriormente, se produce la protonación del alcóxido por medio del hidrógeno adquirido por la base, obteniendo así el β -nitro alcohol si el nitroalcano es secundario. Si este fuera primario se puede producir la deshidratación del β -nitro alcohol dando como producto un nitroalqueno. También es posible que tenga lugar la oxidación del grupo hidroxilo obtenido si se parte de un nitroalcano primario (Esquema 5.6.).



Esquema 5.6. Mecanismo de la reacción nitro-aldólica de Henry.

Como ya se ha introducido en capítulos anteriores, los productos nitrados son muy interesantes por su versatilidad a la hora de poder ser transformados en otros bloques de construcción que pueden actuar como precursores en muchas reacciones de química fina. Es por ello por lo que la reacción de Henry es una reacción muy demandada en la actualidad para la producción de sustratos nitrados para su posterior transformación. Ejemplos de ellos fueron los introducidos por Gianotti y col.^[34] que sintetizaron un catalizador mesoporoso bifuncional cuyos centros activos ácidos fueron derivados de grupos sulfónicos, procedentes del 3-mercaptopropiltrióxido de silano (MPTES), y los centros activos básicos derivados del 1,8-bis-(dimetilamino) naftaleno (DMAN), funcionalizados en forma de siloxanos, que se incorporan en la red mesoporosa. Estos catalizadores fueron empleados en la reacción de Henry con nitroalcanos primarios para la obtención, mediante una reacción “one-pot”, de nitroalquenos por la deshidratación del β-nitro alcohol generado (Figura 5.9.).

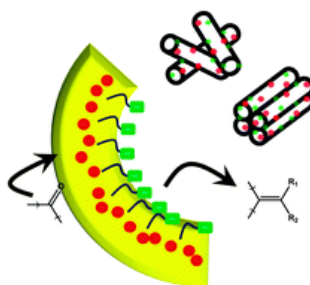


Figura 5.9. Representación de la reacción de Henry en los poros del material bifuncional. ^[34]

Otro ejemplo destacable fue el introducido por Nitabaru y col.^[35] que realizaron una reacción nitroaldólica asimétrica mediante el uso de un complejo heterogéneo bimetálico de niobio ($\text{Nb}_5\text{O}(\text{OiPr})_{13}$) con ligandos basados en grupos amida y hexametildisilazida de sodio (NaHMDS) que se obtenía por precipitación. Tras la centrifugación de la mezcla, el sólido precipitado conformaba el complejo heterogéneo bimetálico quiral que permitió la síntesis de productos de Henry en forma del isómero anti, obteniendo el compuesto β-nitro alcohol enantioselectivo, evitando la condensación (Figura 5.10.).

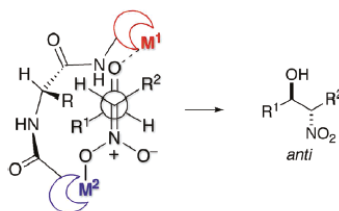


Figura 5.10. Esqueleto de amida como plataforma para el complejo bimetálico que actúa como catalizador efectivo en la reacción de Henry. ^[35]

Por otro lado, Biradar y col.^[36] llevaron a cabo la síntesis de un catalizador trifuncional que contenía aminas primarias, grupos sulfónicos y nanopartículas de Pd localizadas en los poros de un sólido mesoporoso tipo SBA-15 (Figura 5.11.). El catalizador realizaba una reacción en cascada que implicaba tres reacciones en un mismo paso, tales como desacetilación, reacción de Henry e hidrogenación, obteniendo hasta 100% de conversión y 92% de selectividad al producto final.

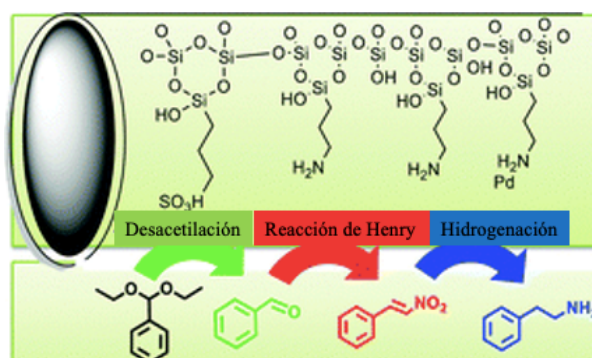


Figura 5.11. Reacción en cascada que implicaba tres reacciones en un mismo paso, es decir, desacetilación, reacción de Henry e hidrogenación, catalizada por un catalizador híbrido trifuncional. ^[36]

5.2 Objetivos

Hasta el momento se han evaluado los catalizadores sintetizados en reacciones enantioselectivas debido a la funcionalidad quiral que presentan los materiales híbridos. En este capítulo nos vamos a centrar en la capacidad básica que presentan los catalizadores híbridos que contienen unidades de pirrolidina en su estructura para la obtención de productos de elevado interés en química fina, mostrando su versatilidad al ser activos en una variedad de reacciones en diferentes condiciones de reacción. Por ello, los principales objetivos de este capítulo serán:

- Evaluación de la fuerza básica de los centros activos de los diferentes materiales híbridos obtenidos al intervenir como catalizadores en la reacción de condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y diferentes compuestos metilénicos activados tales como dietil malonato o cianoacetato de etilo.
- Elaboración de un estudio cinético de los distintos catalizadores híbridos empleados en la reacción de Knoevenagel.
- Los catalizadores híbridos más activos en la reacción de Knoevenagel, serán empleados para la formación de diferentes chalconas de interés, a través de la reacción de Claisen-Schmidt.
- Optimización de las condiciones de reacción ideales para la reacción de Claisen Schmidt y su posterior aplicación para la formación de una amplia variedad de chalconas de interés en química fina.
- Puesta a punto de métodos de síntesis de pirazoles de interés farmacéutico mediante el uso de chalconas y diferentes tipos de hidrazinas, en presencia del catalizador híbrido preparado.
- Empleo de la reacción nitro-aldólica de Henry para la obtención de compuestos nitrados y evaluación del alcance de la reacción para la preparación de una amplia variedad de productos, en presencia de los catalizadores híbridos que contienen unidades de pirrolidina como centros básicos.

5.3 Resultados y discusión

En este capítulo se va a determinar la actividad catalítica de los centros básicos (unidades de pirrolidina) que contienen en su estructura los materiales híbridos orgánico-inorgánicos, anteriormente estudiados y caracterizados, obtenidos a partir del derivado bisililado PyrSil. En concreto, fueron considerados materiales no ordenados, sintetizados en medio fluoruro y en ausencia de surfactantes (NOH-pyr-5%, 10% y 30%) y los materiales ordenados obtenidos mediante rutas micelares con diferentes tipos de surfactantes, con aminas neutras de cadena larga (M41S-pyr-5%, 10% y 30%) y bloques poliméricos (SBA15-pyr-5%, 10% y 30%).^[37] Estos materiales fueron evaluados en una de las reacciones más importantes en química orgánica para la formación de dobles enlaces carbono-carbono (C=C), como es la reacción de condensación de Knoevenagel. Así como para la síntesis de alquenos sustituidos, siendo estos compuestos de interés en procesos de química fina para la generación de productos o intermedios de alto valor añadido.

5.3.1. Reacción de Knoevenagel

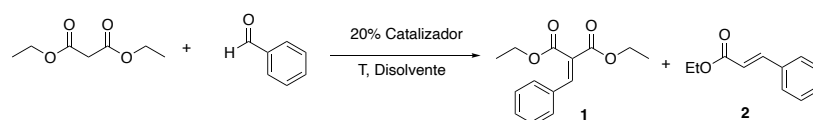
La reacción de Knoevenagel, a parte de productos de alto interés en química fina que se obtienen a través de la reacción de condensación entre un aldehído y sustratos dicarbonílicos, permite conocer dependiendo del nivel de activación del sustrato que contiene grupos metilénicos, la diferente actividad y fortaleza básica de los centros activos presentes en la estructura de los catalizadores que intervienen. Para evaluar el nivel de basicidad alcanzado por los diferentes tipos de catalizadores híbridos empleados se realizó un estudio de la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y diferentes grupos metilénicos activados con valores crecientes de pK_a . Para ello se utilizó en primer lugar el cianoacetato de etilo que presenta un pK_a de 9. Para este tipo de reacción se utilizaron condiciones previamente optimizadas,^[4] como fue un 20 % mol de catalizador (NOH-Pyr-5%), 1 mL de acetonitrilo, 1 mmol de cianoacetato de etilo y 1 mmol de benzaldehído a 60°C, obteniéndose conversiones completas del trans-cianocinnamato de etilo a las 3 h de reacción.

Como punto de partida en este estudio se utilizó el catalizador NOH-Pyr-5% debido a que había sido el catalizador más activo en las reacciones de adición asimétrica de Michael como se ha podido observar en los anteriores capítulos. Los resultados obtenidos para la reacción de condensación de Knoevenagel en la que interviene un compuesto metilénico que exhibe un pK_a moderado mostraron que la reacción se realizaba de una manera eficaz. Es por ello que se decidió continuar evaluando la fortaleza básica de los catalizadores mediante el uso de compuestos metilénicos con valores pK_a más elevados como el dietil malonato ($pK_a = 13$).

Se continuó el estudio con el catalizador NOH-Pyr-5% que había mostrado ser muy activo en la reacción con el cianoacetato de etilo y además era el catalizador con mayor área superficial, presentando una morfología mesoporosa no ordenada. En primer

lugar, se buscaron las condiciones ideales para llevar a cabo la reacción con dietil malonato y benzaldehído. Para ello, se utilizaron diferentes disolventes y temperaturas. Se probaron las condiciones de síntesis empleadas previamente para el cianoacetato de etilo, con acetonitrilo (ACN) como disolvente, pero solamente se obtuvo un 1 % de conversión tras 30 h de reacción (entrada 1, Tabla 5.1.). Así que se decidió probar con otros disolventes cuyo punto de ebullición fuera mayor lo que permitiría incrementar la temperatura de la reacción. En concreto, se probaron disolventes con alto punto de ebullición como dimetilsulfoxido (DMSO), tolueno, anisol, dioxano y benzonitrilo. Los resultados mostraron que a temperaturas entre 100-150 °C, tanto para DMSO como para anisol, se obtenían conversiones totales, en 44 h para el DMSO y 96 h para el anisol (entradas 2 y 4, Tabla 5.1.). Por otra parte, para disolventes como tolueno, dioxano y benzonitrilo no se observaban conversiones superiores al 70% en tiempos de reacción largos, 112 h para dioxano y benzonitrilo con conversiones del 47% y 39% respectivamente.

Tras confirmar la conveniencia de emplear temperaturas altas de reacción y disolventes con alto punto de ebullición como DMSO y anisol (189 y 154 °C respectivamente), se decidió probar la técnica de microondas (MW) para estudiar la posible disminución del tiempo de reacción, empleando los disolventes en los que se obtenían mejores conversiones. En este sentido, se probaron condiciones de reacción más extremas como las ejemplificadas en las entradas 7, 8 y 9 de la Tabla 5.1.. Los resultados obtenidos mostraron que a 200°C y empleando microondas (MW) los tiempos de reacción se acortaban de 96 h para anisol y tolueno a 3 h y 7 h de reacción, respectivamente, reduciendo para el DMSO de 44 h a 6 h. Tras llevar a cabo este proceso con microondas, se confirmó que la morfología del material se conservaba sin que se modificase. Además, se pudo observar que la reacción transcurría con la obtención de dos productos (producto 1 = producto correspondiente a la condensación de Knoevenagel y producto 2 = producto descarboxilado), confirmándose que, para el catalizador seleccionado, se obtenía una mayor preferencia por el producto descarboxilado. No obstante, cuando se utilizaba tolueno y benzonitrilo, se favorecía el producto de condensación.

Tabla 5.1. Resultados de la condensación de Knoevenagel para el catalizador NOH-Pyr-5%. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura de reacción.^a

Entrada	Disolvente	T(°C)	t(h)	Prod (%) 1	Prod (%) 2	Conv.(%)
1	ACN	80	30	1	0	1
2	DMSO	150	44	16	76	92
3	Tolueno	100	96	54	12	66
4	Anisol	100	96	14	86	100
5	Dioxano	100	112	19	28	47
6	Benzonitrilo	100	112	26	13	39
7	Tolueno	200(MW) ^b	7	40	46	85
8	Anisol	200(MW) ^b	3	11	83	94
9	DMSO	200(MW) ^b	6	33	63	96

^aCondiciones de reacción: dietil malonato (0.1 mmol), benzaldehído (0.12 mmol), 20% de catalizador (NOH-Pyr-5%), disolvente (1 ml).^bReacciones llevadas a cabo en microondas.

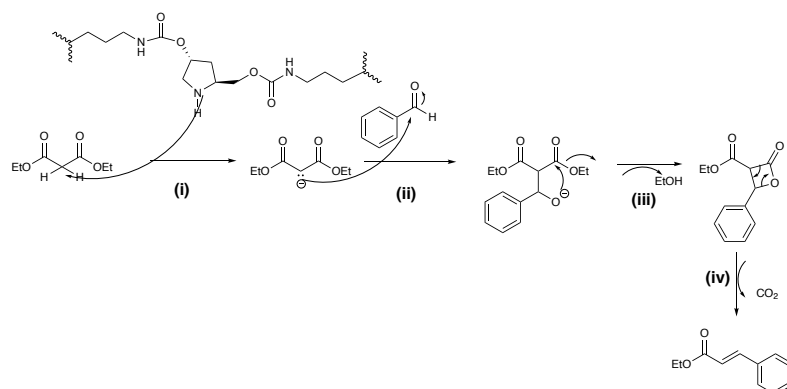
En vista de los resultados obtenidos, se optimizó la reacción con las condiciones empleadas en la entrada 8 de la Tabla 5.1. con las que se alcanzaban mayores conversiones en un menor tiempo de reacción. Las condiciones fueron 0.1 mmol de dietil malonato, 0.12 mmol de benzaldehído, 20% mol de catalizador a 200°C en microondas y 1 ml de anisol como disolvente de reacción. En concreto, se procedió a probar todas las familias de catalizadores sintetizados que incluían unidades de pirrolidina en su estructura (NOH, M41S y SBA-15) con diferentes porcentajes. Se comprobó que para todos los materiales híbridos con un 5% en moles de silicio como pirrolidina bisililada, en el interior de su estructura, la reacción alcanzaba conversiones completas entre 3 y 4 h de reacción. Se corroboró que los tiempos de reacción aumentaban a medida que se incrementaba la concentración de unidades de pirrolidina presentes en su estructura, siendo únicamente posible la reacción con la mayor concentración de unidades de pirrolidina (30% mol de Si como PyrSil) en los materiales ordenados (M41S y SBA-15). En concreto, se alcanzaban conversiones superiores al 90% tras 5 h y 7 h para los materiales M41S-Pyr-30% y SBA-15-Pyr-30% (entradas 6 y 9, Tabla 5.2.) respectivamente, mientras que para el catalizador NOH-Pyr-30% (entrada 3, Tabla 5.2.) se alcanzaba únicamente el 25% de conversión tras 4 h de reacción.

Los resultados confirmaron que las familias de materiales híbridos no ordenados, a excepción del caso que presentaba mayor concentración de pirrolidina (NOH-Pyr-

30%), y la familia de materiales ordenados tipo M41S alcanzaban conversiones más elevadas en la reacción de Knoevenagel, en tiempos ligeramente más cortos que los catalizadores híbridos tipo SBA-15. Este hecho podría deberse a que tanto los materiales NOH-Pyr como los M41S-Pyr presentan un tamaño de poro más pequeño que el de la SBA-15, por lo que los centros activos básicos estarían más próximos a los sustratos de la reacción que en el caso de los catalizadores híbridos tipo SBA-15 que tienen un poro más grande, donde el efecto de confinamiento estaría más atenuado.

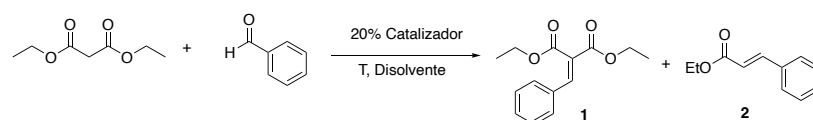
A su vez, se pudo observar que el producto mayoritario de la reacción era el producto monocarboxilado (**2**). Este producto se suele obtener cuando se realiza una modificación de la reacción de condensación de Knoevenagel, al utilizar un grupo ácido carboxílico junto con un grupo éster en un compuesto dicarboxilado. En este caso, tras la obtención del producto de Knoevenagel, se produce la descarboxilación, conociéndose esta variante de la reacción de Knoevenagel como modificación de Doebner. Sin embargo, en este caso observamos que a medida que hay menor accesibilidad en los poros, como en el caso de los materiales con mayor concentración de unidades de pirrolidina (30% mol de Si como PyrSil), solamente se observa selectivamente el producto monocarboxilado **2** (entradas 3,6 y 9 de la Tabla 5.2.). Este hecho se asociaría, *a priori*, con que la reacción de condensación de Knoevenagel compitiera con la reacción de ciclación intramolecular, produciéndose posteriormente una descarboxilación, favorecida sobre todo a altas temperaturas. Otra opción posible sería que ocurriera la hidrólisis del éster a ácido carboxílico seguida por la descarboxilación del producto de condensación de la reacción de Knoevenagel. No obstante, esta opción fue descartada ya que, al llevar a cabo el proceso, añadiendo el producto de la reacción de Knoevenagel más un equivalente de H₂O que se pierde en la condensación, el propio catalizador de la reacción al 20% mol y 1 mL de anisol a 200°C en microondas durante 2 h de reacción, no se observó el proceso de descarboxilación. Este resultado, descartó que una reacción de hidrólisis ocurriera asociada a la ligera acidez que podrían exhibir los materiales de naturaleza organosilíceica.

Por lo tanto, el mecanismo propuesto para la reacción de ciclación intramolecular sería el siguiente: (i) en primer lugar se produce la desprotonación del hidrógeno activo del dietil malonato, (ii) éste posteriormente realiza un ataque nucleofílico sobre el carbonilo del benzaldehído formando el enolato, (iii) el cual a altas temperaturas reacciona realizando una ciclación intramolecular, formando un anillo de cuatro carbonos, que es sometido finalmente a una (iv) descarboxilación, obteniendo así el producto **2** (Esquema 5.7.).



Esquema 5.7. Mecanismo propuesto para la obtención del producto descarboxilado a partir de dietil malonato y benzaldehído.

Tabla 5.2. Conversiones, selectividades y velocidades de reacción obtenidos en la condensación de Knoevenagel con los distintos tipos de catalizadores híbridos.^a



Ent.	Catal.	t(h)	Conv (%)	Prod. 1 (%)	Prod.2 (%)	r ₀ (mol/L* ^a h)	TOF (h ⁻¹)
1	NOH-Pyr-5%	3	94	11	83	0.3	12.7
2	NOH-Pyr-10%	3.5	95	35	60	0.1	9.2
3	NOH-Pyr-30%	4	21	0	21	-	0
4	M41S-Pyr-5%	3.5	100	21	79	0.2	12.8
5	M41S-Pyr-10%	3.5	95	16	79	0.5	11.9
6	M41S-Pyr-30%	5	93	3	89	0.2	3.1
7	SBA15-Pyr-5%	4	100	12	88	0.2	8.3
8	SBA15-Pyr-10%	4	100	19	81	0.1	5.3
9	SBA15-Pyr-30%	7	92	3	89	-	2.2

^aCondiciones de reacción: dietil malonato (0.1 mmol), benzaldehído (0.12 mmol), 20% de catalizador, anisol (1 ml) a 200°C en microondas (MW). r₀= velocidad inicial. TOF calculado para 0.083 h.

A continuación, se realizaron estudios cinéticos para las distintas familias de materiales híbridos mesoporosos que contienen unidades de pirrolidina en su estructura, permitiéndonos observar la diferente actividad catalítica a tiempos cortos de reacción. Los resultados confirmaron que los materiales de poro más pequeño (NOH y M41S) realizaban las reacciones en menor tiempo de reacción, a excepción del material con mayor concentración en unidades de pirrolidina no ordenado (Figura 5.12.)

Comparando todos los catalizadores, se observó que los dos mejores catalizadores que llevaron a cabo la reacción de Knoevenagel fueron NOH-Pyr-5% y M41S-Pyr-5%. Tanto en el material no ordenado como en el ordenado, se observó una gran selectividad hacia el producto monocarboxilado (**2**) frente al producto de condensación (**1**), siendo de un 83% para el no ordenado (NOH) y de un 79% para el catalizador ordenado con morfología tipo M41S. Comparando los datos obtenidos en las cinéticas, se confirmó que el material no ordenado presentaba una velocidad inicial del 0.3 (mol /L*h) frente a un 0.2 (mol /L*h) del material ordenado. Sin embargo, el TOF era ligeramente superior en el material ordenado 12.8 frente a 12.7 h⁻¹ tras los primeros cinco minutos de reacción. Como los resultados eran muy similares en ambos materiales, se decidió que el material con el que se seguiría el estudio sería NOH-Pyr-5%, ya que se conseguía realizar la reacción en menor tiempo. Además, este catalizador se puede preparar más fácilmente ya que no contiene grupos directores de estructura que hay que eliminar mediante un proceso de lavado y extracción como ocurre con los materiales ordenados. Otros factores que influyeron en su elección como catalizador más óptimo para continuar con el estudio para el resto de reacciones de carácter básico fue su mayor reactividad en procesos enantioselectivos (Capítulos 3 y 4), exhibiendo una mayor área superficial y, por lo tanto, mayor reactividad.^[38, 37]

Por último, se evaluó la estabilidad del catalizador NOH-Pyr-5% para la condensación de Knoevenagel entre dietil malonato y benzaldehído, realizando diferentes reusos del catalizador (Figura 5.13.), así como también para la reacción de Knoevenagel entre el cianoacetato de etilo y el benzaldehído (Figura 5.14.). Los resultados reflejaron que el catalizador podía reutilizarse durante cuatro ciclos consecutivos, apreciándose que el material permanecía inalterado, conservando la estructuración inicial del catalizador, y llevaba a cabo la reacción sin una pérdida significativa del rendimiento (ver los análisis elementales correspondientes a cada uso del catalizador en el Anexo C.5) Además, se realizaron pruebas de lixiviado al retirar el catalizador del medio de reacción, prosiguiendo la misma. Los resultados confirmaron que las especies activas no migraban fuera de la estructura del catalizador. Este hecho confirmaba la heterogeneidad del proceso estudiado (Figura 5.15.).

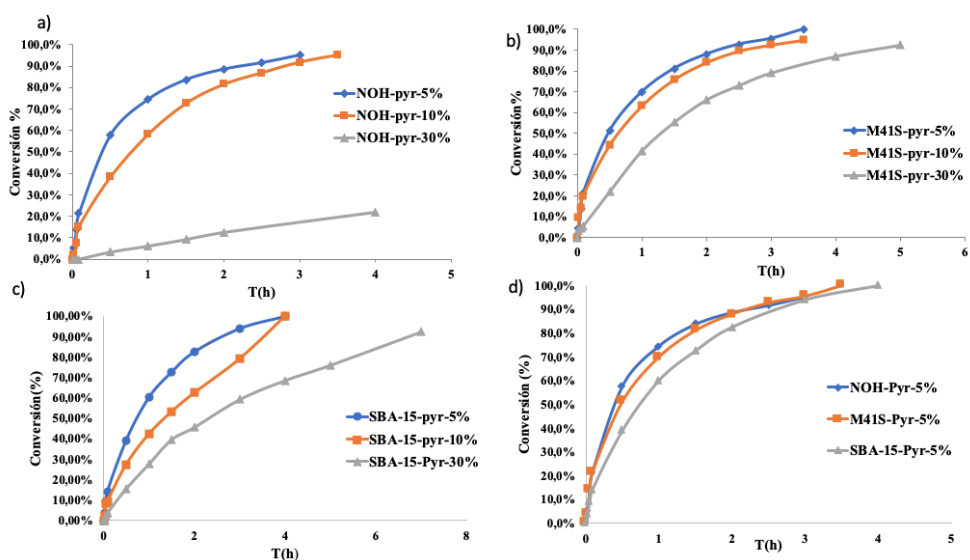


Figura 5.12. Cinéticas de reacción. (a) Materiales no ordenados (NOH), (b) materiales M41S, (c) materiales SBA-15 y (d) comparación de los materiales híbridos con un 5% de precursor bisilado, PyrSyl, en su estructura.

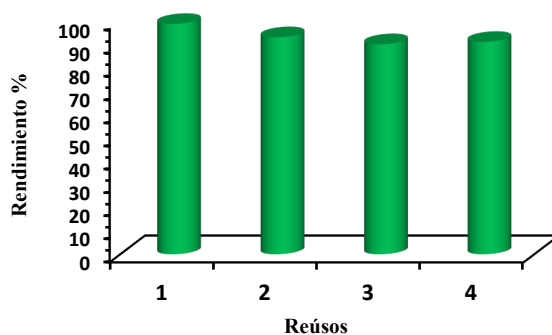


Figura 5.13. Reúso del catalizador híbrido NOH-Pyr-5% para la reacción entre el dietil malonato y el benzaldehído en anisole a 200°C empleando microondas (MW).

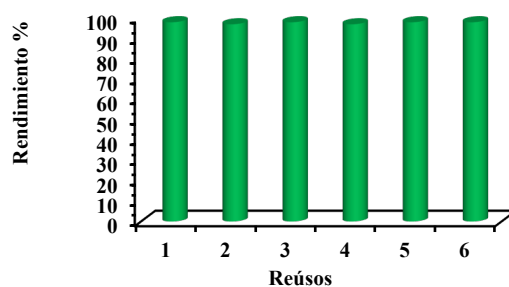


Figura 5.14. Reúso para la reacción de condensación de Knoevenagel entre el cianoacetato de etilo y el benzaldehído catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%.

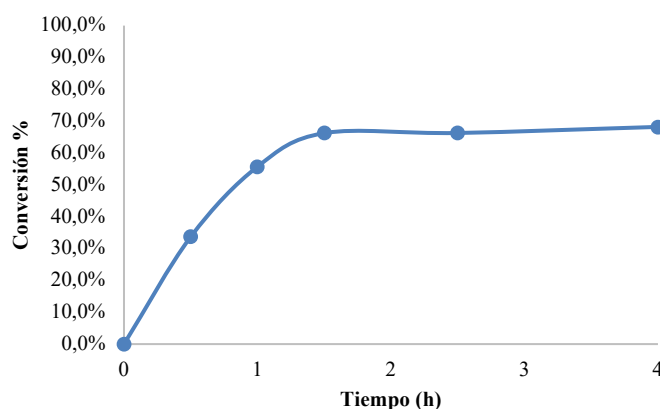


Figura 5.15. Estudio de lixiviado para la reacción de dietilmalonato y benzaldehído a 200°C catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5% utilizando microondas (MW) y retirando el catalizador sólido después de 1.5 h de reacción.

5.3.2. Reacción de Claisen Schmidt

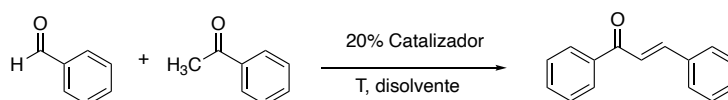
Confirmada la capacidad básica de los catalizadores híbridos que contienen fragmentos de pirrolidina en su estructura, se procedió a estudiar la reacción de Claisen-Schmidt para la síntesis de chalconas de gran interés por su empleo como unidades básicas de principios activos, con aplicaciones médicas y farmacológicas. La reacción de Claisen Schmidt, al igual que la de Knoevenagel, es considerada como uno de los procesos de reacción más importantes en química orgánica para la generación de dobles enlaces carbono-carbono.

Tras los resultados obtenidos en la reacción de Knoevenagel, se procedió a la preparación de chalconas, empleando el catalizador no ordenado sintetizado con el 5% de

moles de silicio en forma del disilano que contienen la pirrolidina a modo de puente (NOH-Pyr-5%). En primer lugar, se investigó el disolvente utilizado y las condiciones ideales de reacción. Como se ha visto anteriormente en las reacciones de Knoevenagel con dietil malonato, era necesario emplear altas temperaturas para llevar a cabo la reacción. Es por ello, que para la condensación de Claisen Schmidt se utilizaron condiciones similares, pero variando la carga catalítica de la reacción al 10% para comprobar si empleando una cantidad menor de centro activo la reacción procedía de manera efectiva. Los resultados mostraron que con el 10% mol del catalizador (NOH-Pyr-5%), en presencia de anisol a 150°C en 72 h de reacción, se alcanzaba la conversión completa (entrada 1 Tabla 5.3.) de acetofenona y benzaldehído a chalcona, sin ser detectadas reacciones secundarias, siendo la *trans*-chalcona el único producto obtenido.

A continuación, se cambió el disolvente por tolueno bajando la temperatura a 100°C, alcanzando una conversión casi completa (93%) a las 48 h de reacción con un 10% mol de carga catalítica (entrada 2, Tabla 5.3.). Tras observar que con esta carga catalítica no se alcanzaban elevadas conversiones con tiempos de reacción cortos, se decidió aumentar la carga de centros activos, 20% mol, incrementando la temperatura a 150°C. Con estas condiciones, se emplearon diferentes disolventes con alto punto de ebullición como benzonitrilo, DMF, anisol y tolueno. Los resultados reflejaban que al aumentar el número de centros activos en el proceso catalítico, el tiempo de reacción se acortaba. Es el caso del tolueno (entrada 2 y 7 de la Tabla 5.3.), donde con un 20% mol de catalizador a 150°C se alcanzaban un 98% de conversión tras 15 h de reacción, mientras que con un 10% eran necesarias 48 h para alcanzar un 93%.

Tras el estudio llevado a cabo, se comprobó que este tipo de reacción con el catalizador heterogéneo utilizado era dependiente de la temperatura y de la carga catalítica utilizada. Es por ello que se decidió utilizar el microondas, siendo posible aumentar la temperatura sin que se favorezcan reacciones secundarias, esperando acortar más el tiempo de reacción. En concreto, se decidió realizar la reacción con microondas a 200°C empleando los disolventes en los que se habían obtenido los mejores resultados en las reacciones en batch (entradas 8, 9 y 10 Tabla 5.3.). Los resultados reflejaron que al emplear un disolvente coordinante como DMF, la reacción en microondas alcanzaba una baja conversión del producto tras 5 h de reacción. En este caso, el disolvente DMF se coordina a través del carbonilo, ya que el par solitario del nitrógeno participa en la estructura resonante con el CO, favoreciendo la formación de especies $\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}-\text{O}^-$. Sin embargo, cuando se utilizaron disolventes como anisol y tolueno que en la reacción en batch ya mostraban los mejores resultados, al emplear la técnica del microondas se reducían considerablemente los tiempos de reacción, obteniendo en el caso del tolueno conversiones del 95% tras 5 h de reacción (entrada 8, Tabla 5.3.).

Tabla 5.3. Resultados catalíticos en la reacción entre benzaldehído y acetofenona para la obtención de chalconas.^a

Entrada	disolvente	T(°C)	t (h)	%Catalizador	Conv.(%)
1	Anisol	150	72	10	98
2	Tolueno	100	48	10	93
3	Dioxano	100	73	20	6
4	Benzonitrilo	100	88	20	58
5	DMF	150	25	20	16
6	Anisol	150	48	20	80
7	Tolueno	150	15	20	98
8	Tolueno	200(MW)	5	20	95
9	DMF	200(MW)	5	20	30
10	Anisol	200(MW)	5	20	75

^aCondiciones de reacción: Acetofenona (0.1mmol, 12.015 mg), benzaldehído (0.23, 24.41 mg), % catalizador y 0.4mL de disolvente. MW = microondas.

Por lo que respecta al mecanismo de la reacción, en primer lugar, se debe de producir la desprotonación de los hidrógenos en posición alfa del carbonilo de la acetofenona, obteniendo el enolato reactivo que ataca al aldehído no condensable (benzaldehído que no posee hidrógenos en alfa). Posteriormente, se produce la protonación del enolato y la pérdida de agua por condensación, para la obtención final del producto α,β -insaturado de Claisen Schmidt (Esquema 5.8.).

Tras observar que las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de condensación se alcanzaron de nuevo con el uso del microondas, empleando tolueno como disolvente a 200°C y 20% mol de catalizador, se decidió llevar a cabo un estudio cinético de la reacción entre la acetofenona y benzaldehído para evaluar la actividad catalítica. Se comprobó que el catalizador presentaba a tiempos cortos de la reacción, una velocidad inicial (r_0) 0.15 mol/L*h con un TOF a los cinco minutos de reacción de 3.3 h⁻¹ (Figura 5.16.).

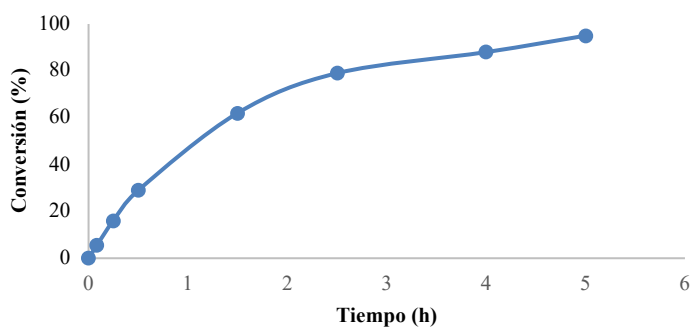
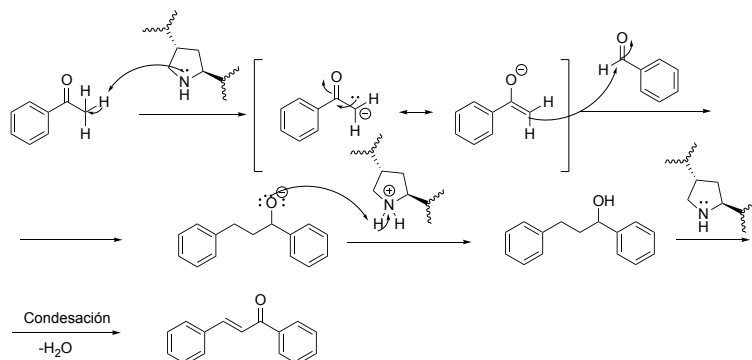
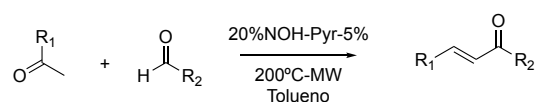


Figura 5.16. Cinética de reacción para la reacción entre acetofenona y benzaldehído catalizada por el catalizador NOH-Pyr-5%.

Tras observar la actividad catalítica mostrada por el catalizador, se decidió realizar un estudio de síntesis de chalconas de interés industrial mediante el uso de diferentes derivados de acetofenona y benzaldehído con estas condiciones de reacción. Los resultados obtenidos reflejaron que en derivados con grupos metoxi- e hidroxil- en el aldehído no condensable, los tiempos de reacción, aún utilizando microondas, eran bastante superiores a cuando se llevaba a cabo la reacción en ausencia de grupos sustituyentes en el anillo aromático del benzaldehído (entradas 2 y 3, Tabla 5.4.).

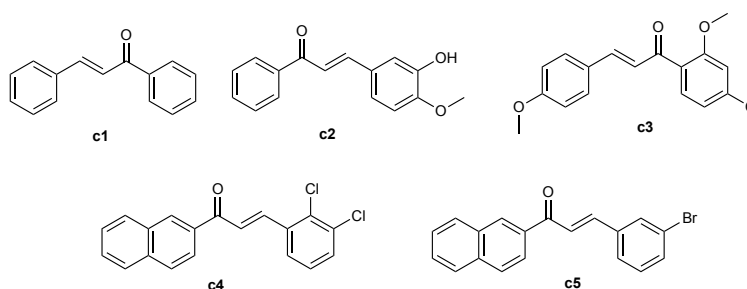


Esquema 5.8. Mecanismo propuesto de la reacción de Claisen Schmidt al emplear el catalizador NOH-Pyr-5%.

Tabla 5.4. Síntesis de chalconas de interés biológico con las condiciones de reacción más óptimas empleando NOH-Pyr-5% como catalizador^a.

Entr.	R ₁	R ₂	Chalcona	T(°C)	t(h)	Conv. (%)
1	Ph	Ph	c1	200(MW)	5	95
2	Ph	3-OH,4-MeO-fenilo	c2	200(MW)	12	36
3	Ph	3-OH,4-MeO-fenilo	c2	150	45	91
4	4-MeO-fenilo	3,4-diMeO-fenilo	c3	200(MW)	10	89
5	Naftaleno	2,3-diCl-fenilo	c4	200(MW)	8	93
6	Naftaleno	3-Br-fenilo	c5	200(MW)	8	89

^a Condiciones de reacción: Cetona (0.1 mmol, 12.015 mg), aldehído no condensable (0.23 mmol, 24.41 mg), 20% mol NOH-Pyr-5% y 0.4 mL de tolueno a 200°C en microondas (MW).

**Figura 5.17.** Productos de la reacción de Claisen Schmidt para los diferentes tipos de sustratos catalizados por el material híbrido NOH-Pyr-5%.

En concreto, cuando se utilizaron sustituyentes electrón dadores, como en los casos de las chalconas **c2** y **c3**, los tiempos de reacción aumentaron por la presencia de un anillo aromático enriquecido electrónicamente y por el efecto estérico de los sustituyentes. Para el caso de la chalcona **c2**, se obtuvieron conversiones del 36% después de 12 h de reacción, mientras que cuando la reacción se hizo en batch se obtuvieron conversiones del 90% después de 45 h de reacción (entradas 2 y 3 Tabla 5.4.). Sin embargo, para la chalcona **c3**, se obtuvo un 89% de conversión de la 2,4-dimetoxiacetofenona con el p-anisalaldehído tras 10 h de reacción (entrada 4, Tabla 5.4.).

Por otra parte, cuando se utilizaron grupos electrón atrayentes en el anillo aromático del aldehído no condensable y una cetona impedida por la presencia del naftaleno,

la reacción se produjo en un tiempo de reacción más corto que en las chalconas con grupos electrón dadores. Por lo tanto, para las chalconas más voluminosas, se obtuvieron conversiones del 93% y 89% tras 8 h de reacción empleando microondas, para las chalconas **c4** y **c5**, respectivamente (entradas 5 y 6, Tabla 5.4.).

En vista a los resultados obtenidos, se comprobó que el material NOH-Pyr-5%, realizaba la reacción de condensación de Claisen-Schmidt con diferentes sustratos, obteniéndose altas conversiones mediante el uso de las condiciones de reacción que se consideraron óptimas para realizar el estudio. A su vez, se pudo comprobar que el material permanecía estable en el medio de reacción, ya que mediante la prueba de lixiviado se comprobó que no se producía migración del centro activo al medio de reacción (Figura 5.18.), así como tampoco una pérdida sustancial de la actividad tras realizar tres ciclos de reacción consecutivos (Figura 5.19.).

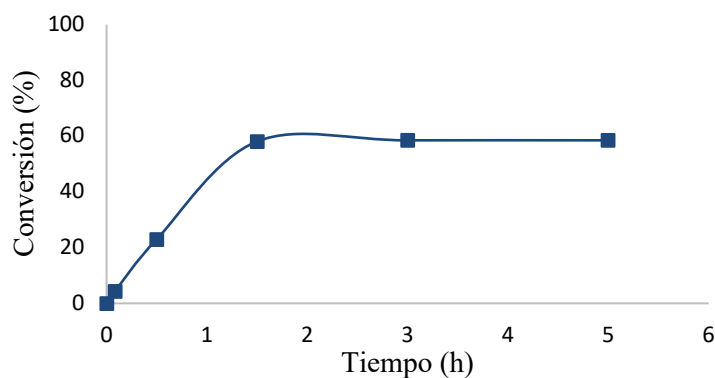


Figura 5.18. Prueba de lixiviado para la reacción entre benzaldehído y acetofenona catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%, retirado del medio de reacción tras 1,5 h.

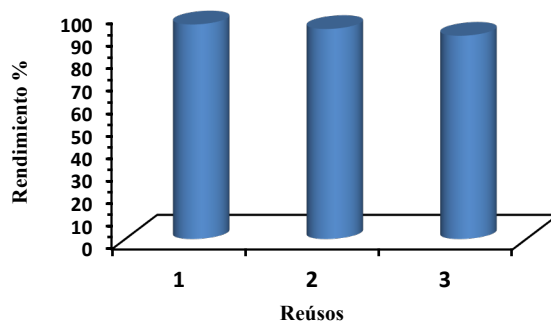


Figura 5.19. Reúso del catalizador híbrido NOH-Pyr-5% para la reacción entre acetofenona y benzaldehído en tolueno a 200°C, empleando microondas (MW).

5.3.3. Síntesis de pirazoles

Como se mostró en la introducción, los pirazoles son heterociclos de cinco miembros que están compuestos por dos átomos de nitrógeno adyacentes, convirtiéndolos en esqueletos estructurales importantes para la formación de productos de interés en química médica y agroquímica. Anteriormente, se han discutido varios métodos para la síntesis de pirazoles, siendo los más habituales los obtenidos mediante la ciclocondensación de compuestos 1,3-dielectrofilicos, donde se utilizan hidrazinas sustituidas, obteniéndose pirazoles con mezclas regioisoméricas. También se ha propuesto la obtención de pirazoles mediante la cicloadición 1,3-dipolar de dipolarófilos con dipolos apropiados que conducen a productos con mayor regioselectividad. No obstante, en estos casos, se utilizan sustratos de difícil manipulación por su excesiva reactividad como los diazo compuestos. Por todo ello, se propone realizar una síntesis regioselectiva sin el uso de los diazo compuestos,^[32] empleando cetonas α,β -insaturadas e hidrazinas sustituidas para la obtención de pirazoles, mediante el uso del catalizador híbrido no ordenado (NOH) que contiene grupos de pirrolidina (5% mol Si) en su estructura, el cual fue exitosamente utilizado para llevar a cabo las reacciones de condensación de Knoevenagel y Claisen Schmidt.

En primer lugar, se realizó la búsqueda de las mejores condiciones de reacción para realizar el proceso entre una cetona α,β -insaturada, como es la chalcona que actúa como electrófilo, y la fenilhidrazina para la obtención de pirazoles trisustituídos de gran interés en química médica. Se realizaron reacciones a 150°C empleando distintos disolventes como anisol y tolueno. La reacción fue seguida por GC y RMN, observándose dos señales a medida que se iba consumiendo el reactivo electrofilico de partida, es decir, la chalcona. Estas dos señales fueron identificadas como pirazol e hidropirazol.

En la bibliografía es frecuente encontrarse el hidropirazol como sustrato de partida en la síntesis de pirazoles trisustituídos. En estos casos, este compuesto se transforma en pirazol mediante el empleo de agentes oxidantes como por ejemplo: nitrato de zirconio ($Zr(NO_3)_4$),^[39] oxígeno sobre carbono activado,^[40] Pd/C/ácido acético,^[41] diacetato de yodobenceno ($PhI(OAc)_2$),^[42] oxígeno molecular en cantidad catalítica de N-hidroxifalimida (NHPI) y acetato de cobalto,^[43] pentóxido de yodo (I_2O_5) o ácido yodódico (HIO_3) en agua^[44] y $AcOH/NaNO_2$ ó $NaNO_3/MW$.^[45] Con estos precedentes en la generación de la aromaticidad en los pirazoles mediante el empleo de un oxidante, se realizó un estudio con el catalizador híbrido NOH-Pyr-5% para la síntesis de pirazoles trisustituídos a partir de *trans*-chalcona y fenilhidrazina, con el empleo de N_2 y O_2 como atmósfera inerte y oxidante, respectivamente (Entradas 1-4, Tabla 5.5.).

Los resultados evidenciaron que cuando se utilizaba una atmósfera inerte, se obtenían mezclas de productos del 1,3,5-pirazol trisustituído e hidropirazol. En concreto, se obtuvo una selectividad del 43% hacia el pirazol y de un 45% hacia el hidropirazol para una conversión del 88% tras 40 h de reacción, exhibiendo una estequiometría 1:1

del producto y el intermedio de reacción (Entrada 1, Tabla 5.5.). A continuación, se decidió probar una atmósfera oxidante desde el inicio de la reacción, obteniéndose una conversión del 74%, presentando una selectividad del 66% atribuida al 1,3,5-pirazol y una selectividad del 8% al intermedio de reacción hidrogenado (Entrada 2, Tabla 5.5.), para el mismo tiempo de reacción 40 h y anisol también como disolvente.

Cuando se cambió el disolvente por tolueno, en las mismas condiciones de reacción, se observaron conversiones similares pero con tiempos de reacción relativamente menores, pasando de 40 h a 15 h. Tras observar el efecto que producía el uso de una atmósfera u otra, se decidió combinarlas entre sí, es decir, utilizar una atmósfera inerte para la obtención mayoritaria del intermedio hidrogenado y, posteriormente, aplicar una atmósfera oxidante para la generación del producto deseado. Se comprobó que tras 15 h de reacción a 150°C en tolueno con una atmósfera de N₂ se obtenía una selectividad del 61% para el hidropirazol. Sin embargo, cuando se empleaban 5 h adicionales de reacción con 1 atm de O₂ se producía la oxidación del hidropirazol para dar lugar al pirazol 1,3,5 trisustituido, debido a la recuperación de la aromaticidad en el anillo del pirazol al emplear oxígeno molecular (Entrada 4, Tabla 5.5.). Este hecho evidenció que mediante el empleo de una atmósfera de reacción combinada N₂/O₂ (inerte/oxidante), en presencia del catalizador NOH-Pyr-5%, se favorecía la selectividad hacia la formación del pirazol 1,3,5 trisustituido aromático, sin la necesidad de emplear ningún agente oxidante adicional.

Al igual que en las reacciones de condensación anteriormente expuestas, se valoró la posibilidad de utilizar la técnica de microondas para acortar los tiempos de reacción. Se comprobó que cuando se utilizó este método los tiempos de reacción se reducían considerablemente con todos los disolventes utilizados, obteniéndose elevadas conversiones en periodos de reacción cortos. Al igual que los procesos de reacción en batch que fueron llevados a cabo en atmósfera inerte, se observó una mayor selectividad hacia el intermedio de reacción hidrogenado, el hidropirazol (entradas 5-8, Tabla 5.5.). Por otro lado, cuando se combinaron N₂ y O₂ en el proceso de reacción, se obtenía una conversión final del 97%, con una selectividad del 88% hacia el producto aromático, pirazol 1,3,5-trisustituido, tras 2.5 h de reacción (Entrada 9, Tabla 5.5.).

Por otro lado, también se estudió la reacción *tándem* (Figura 5.20.) para la formación de la *trans*-chalcona, obtenida en la condensación de Claisen Schmidt entre benzaldehído y acetofenona con el catalizador NOH-Pyr-5%. Para ello, se aprovecharon las condiciones de reacción ya estudiadas, empleando tolueno como disolvente a 200°C y utilizando microondas. Tras la conversión total de la *trans*-chalcona, se añadió a la reacción la cantidad correspondiente de fenilhidrazina, obteniéndose finalmente una conversión final del 89% con una selectividad del 74% hacia el pirazol 1,3,5-trisustituido tras 4 h de reacción, en la que durante tres horas se sometió el proceso a una atmósfera inerte seguida de una hora adicional bajo atmósfera oxidante (Entrada 11, Tabla 5.5.). Estos resultados, demostraron la reactividad, versatilidad y estabilidad del catalizador híbrido seleccionado para el estudio (NOH-Pyr-5%), en una reacción *tándem* en la que tiene lugar dos reacciones diferentes con alta demanda de basicidad de los centros activos del

catalizador, además, de la combinación de dos de atmósferas para la obtención selectiva del producto.

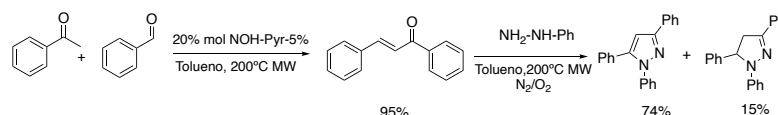
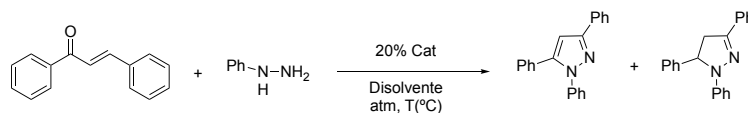


Figura 5.20. Esquema de reacción tándem que implica la reacción de condensación de Claisen-Schmidt seguida de una ciclación intramolecular catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%.

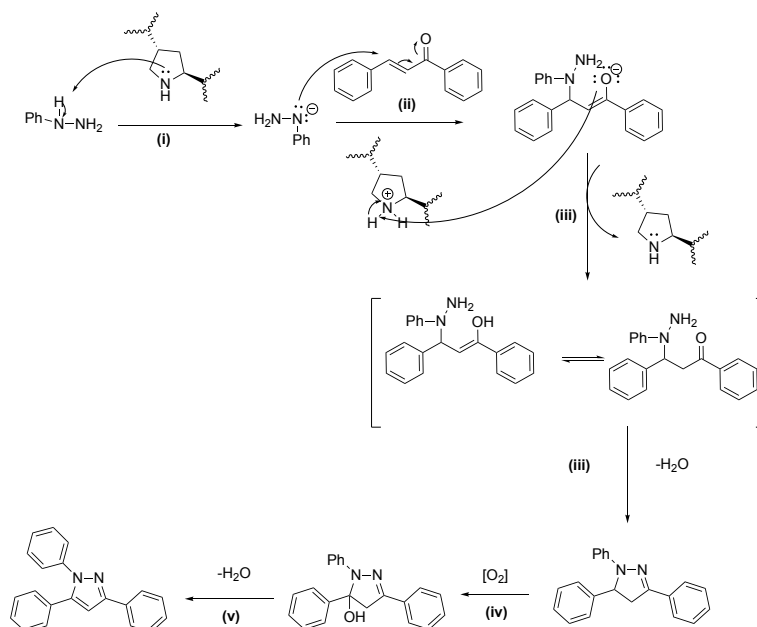
Con los resultados obtenidos se propuso el siguiente mecanismo para la síntesis de pirazoles 1,3,5-trisustituídos, utilizando el catalizador híbrido que contiene unidades de pirrolidina en su estructura mesoporosa, basado en las siguientes etapas: (i) en primer lugar, el catalizador desprotonaba la fenilhidrazina convirtiendo a ésta en un nucleófilo, (ii) el cual atacaba mediante una adición 1,4, a la cetona α,β -insaturada electrofílica (chalcona), (iii) posteriormente, se producía una ciclación intramolecular obteniendo el hidropirazol, (iv) que era sometido a una atmósfera oxidante, provocando tras un proceso de condensación (v) la obtención del pirazol 1,3,5-trisustituído al recuperar la aromaticidad del anillo (Esquema 5.9.).

Tabla 5.5. Resultados catalíticos en la síntesis de pirazoles 1,3,5-trisustituídos, utilizando el catalizador NOH-Pyr-5%.^a



Ent.	Disol.	T(°C)	Atm	t(h)	Conv(%)	Pirazol (%)	[H]Pirazol (%)
1	Anisol	150	N ₂	40	88	43	45
2	Anisol	150	O ₂	40	74	66	8
3	Tolueno	150	N ₂	15	87	27	61
4	Tolueno	150	N ₂ /O ₂	20	95	90	5
5	Tolueno	180(MW)	N ₂	1.1	93	32	49
6	Anisol	180(MW)	N ₂	2	92	41	45
7	iPrOH	180(MW)	N ₂	1.5	86	21	64
8	ACN	200(MW)	N ₂	1.25	62	26	36
9	Tolueno	200(MW)	N ₂ /O ₂	2.5	97	88	9
10	DMF	200(MW)	N ₂ /O ₂	5.5	75	75	-
11 ^b	Tolueno	200(MW)	N ₂ /O ₂	4	89	74	15

^aCondiciones de reacción: (*E*)-Chalcona (0.1 mmol), fenilhidrazina (1.23 mmol), 20% mol NOH-Pyr-5% y 1 mL de disolvente. ^bReacción tándem: Acetofenona (0.1 mmol), benzaldehído (0.23 mmol), 20% mol NOH-Pyr-5%, 0.4 mL tolueno a 200°C MW, seguido de fenilhidrazina (1.23 mmol) y 0.6 mL de tolueno a 200°C MW, combinando atmósferas (N₂/O₂). MW = microondas.



Esquema 5.9. Mecanismo propuesto para la obtención de pirazoles 1,3,5-trisustituídos, empleando el catalizador híbrido NOH-Pyr-5%.

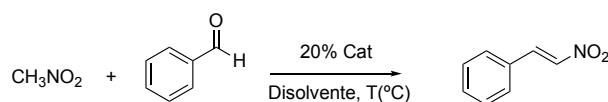
5.3.4. Reacción de Henry

Confirmada la efectividad del catalizador NOH-Pyr-5% en reacciones de alta demanda de basicidad, se llevó a cabo la evaluación catalítica de la reacción nitroaldólica de Henry con el catalizador no ordenado (NOH) que incluye unidades de pirrolidina en su entramado estructural. La reacción de Henry también es una de las más utilizadas en química orgánica para la generación de enlaces C=C, siendo por ello de gran interés. Los productos obtenidos en este proceso son de alto valor sintético como precursores primarios para reacciones posteriores, ya que contienen grupos nitro que son considerados de gran valor que pueden transformarse en multitud de funcionalidades, dependiendo de la reacción llevada a cabo *a posteriori* en la que intervienen.^[46]

En este estudio, se probaron distintas condiciones de reacción empleando los disolventes que fueron más efectivos para llevar a cabo las reacciones básicas mostradas en los apartados anteriores. Es por ello que se realizó la reacción entre benzaldehído y nitrometano con diferentes temperaturas, utilizando tolueno y anisol como disolventes, así como diclorometano, buscando encontrar condiciones de reacción más suaves. Los resultados obtenidos mostraron que en pocas horas de reacción (3 h) se alcanzaba con-

versión completa del reactivo limitante al producto de la reacción, siendo solamente observable el isómero *trans* del nitrocompuesto obtenido en la reacción de Henry. Se comprobó que tanto con anisol como con tolueno se obtenían resultados similares, llegando a conversiones completas tras 5 h de reacción a 110°C (entradas 1 y 3, Tabla 5.6.). Cuando la reacción se realizaba a 150°C con tolueno se alcanzaron conversiones completas a las 3 h de reacción (entradas 2 y 4, Tabla 5.6.). Sin embargo, cuando se utilizó diclorometano como disolvente a 45°C, el tiempo de reacción se extendió a 20 h con una conversión del 83% (entrada 5, Tabla 5.6.).

Tabla 5.6. Resultados catalíticos para la reacción de Henry empleando el catalizador NOH-Pyr-5%.^a



Entrada	Disolvente	T(°C)	t (h)	Conversión %
1	Anisol	110	5	100
2	Anisol	150	3.5	100
3	Tolueno	110	5	100
4	Tolueno	150	3	100
5	DCM	45	20	83

^aCondiciones de reacción: benzaldehído (0.1 mmol), nitrometano (0.4 mmol), 20% mol NOH-Pyr-5% y 1 mL de disolvente.

Tras los resultados obtenidos, se constató que la reacción de Henry procedía con relativa rapidez, obteniéndose un único producto de reacción para las condiciones estudiadas (entrada 4, de la Tabla 5.6). Además, se evaluó la actividad catalítica mediante un estudio cinético (Figura 5.21.), observándose que la reacción procedía con una velocidad inicial (r_0) de 0.22 mol/L*h y un TOF para los 10 primeros minutos de reacción de 23.2 h⁻¹.

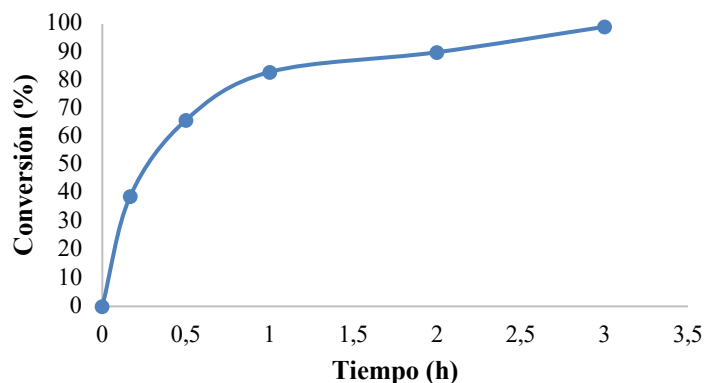
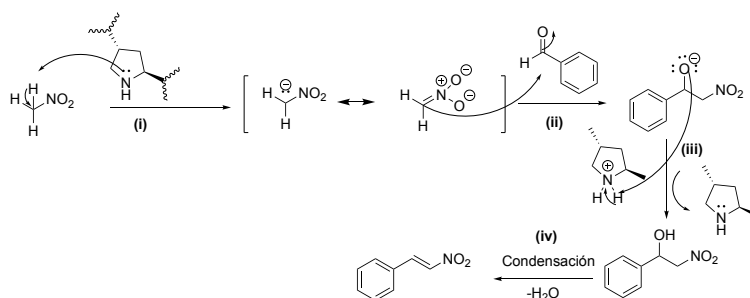


Figura 5.21. Estudio cinético de la reacción de Henry entre el nitrometano y el benzaldehído en tolueno a 150°C catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%.

A continuación, se propuso el siguiente mecanismo de reacción, el cual es ampliamente aceptado para la reacción de Henry basados en las siguientes etapas: (i) en primer lugar, el catalizador básico actúa desprotonando al nitro compuesto, activándolo como nucleófilo, posteriormente, (ii) el nitrocompuesto desprotonado ataca al electrófilo (benzaldehído), para formar el nitro-enolato, (iii) el cual se protona con el hidrógeno extraído por la base del nitrocompuesto sufriendo, finalmente, (iv) el β -nitroaldol una reacción de condensación, obteniéndose el nitro compuesto α,β -insaturado (Esquema 5.10.).



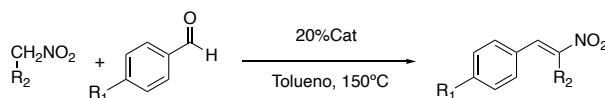
Esquema 5.10. Mecanismo propuesto para la reacción de Henry catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%.

Seguidamente, se evaluó el alcance de la reacción de Henry, empleando las condiciones más óptimas, con diferentes derivados del benzaldehído que contienen en las posiciones *para* del anillo aromático distintos grupos funcionales (Tabla 5.7.), tanto electrón dadores (-OMe, -Me, entradas 2, y 4, Tabla 5.7.), como electrón atrayentes (-Br, -NO₂, entradas 3, y 5, Tabla 5.7.). Los resultados obtenidos para los distintos productos (Figura 5.22.) mostraron que las reacciones se llevaron a cabo en tiempos de reacción

relativamente cortos (3-9 h). Los procesos más rápidos ocurrieron cuando el grupo sustituyente era un grupo aceptor ó dador de electrones que estabilizaba la estructura mediante un efecto inductivo, obteniéndose los mejores resultados para el -Br con un 97% de rendimiento tras 4 h de reacción y para el -Me con 88% de rendimiento tras 6 h de reacción (entradas 2 y 3, Tabla 5.7.). Mientras que cuando se utilizaban sustituyentes, tanto electrón dadores como aceptores que estabilizan la estructura mediante efecto resonante, se observaban tiempos de reacción más altos (9 h) y rendimientos del 86% para el -OMe y 88% para el -NO₂ (entradas 4 y 5, Tabla 5.7.).

Posteriormente, se estudió también cómo podía influir la presencia de sustituyentes en el nitrometano en los tiempos de reacción, alcanzándose para el nitroetano un 90% de rendimiento tras 4 h de reacción (entrada 6, Tabla 5.7.). Estos datos indicaron que la presencia de sustituyentes en el anillo aromático influía más en el tiempo de reacción que la presencia de sustituyentes en el nitroalcano. A su vez, se observó que el catalizador llevaba a cabo la reacción de Henry con elevada actividad en un tiempo de reacción corto para los diversos sustratos estudiados, alcanzándose buenos rendimientos con un 100% de selectividad hacia el producto *trans*, en todos los casos.

Tabla 5.7. Alcance de la reacción de Henry para distintos sustratos catalizada por NOH-Pyr-5%.



Entrada	R ₁	R ₂	t (h)	Rendimiento %
1	H	H	3	100
2	Me	H	6	88
3	Br	H	4	97
4	OMe	H	9	86
5	NO ₂	H	9	87.6
6	H	CH ₃	4	90

Condiciones de reacción: derivado del benzaldehído (0.1 mmol), derivado del nitrometano (0.4 mmol), 20% mol NOH-Pyr-5% y 1 mL de tolueno a 150°C.

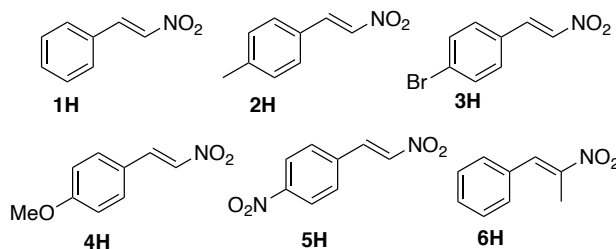


Figura 5.22. Productos de la reacción de Henry catalizada por NOH-Pyr-5%.

5.4 Conclusiones

- Se evaluaron los diferentes materiales híbridos, tanto ordenados como no ordenados, con distinta concentración de unidades de pirrolidina en su estructura para llevar a cabo la reacción de Knoevenagel, empleando diferentes sustratos metilénicos con variable pK_a , en los que la demanda de basicidad para el centro activo del catalizador es distinta.
- Cuando se utilizó el dietilmalonato como sustrato metilénico en la condensación de Knoevenagel, se observaron dos productos de reacción: el producto de condensación y el producto descarboxilado (fruto de una ciclación intramolecular con posterior descarboxilación). Se confirmó que todos los materiales fueron más selectivos hacia el producto descarboxilado. Se observó en los estudios catalíticos que los materiales NOH-Pyr-5% y M41S-Pyr-5% presentaban una mayor actividad catalítica.
- Se realizaron pruebas de lixiviado y reúsos del material híbrido NOH-Pyr-5% que mostraron la estabilidad del catalizador, siendo posible realizar cuatro ciclos seguidos para la reacción con dietilmalonato y seis ciclos seguidos para la reacción con cianoacetato, sin observar pérdidas apreciables de la actividad de los centros activos.
- Tras confirmar la basicidad de los centros activos presentes en los materiales híbridos empleados como catalizadores se procedió al análisis de otras reacciones con demanda de centros básicos mediante el uso del catalizador NOH-Pyr-5% que había resultado ser el más activo en la condensación de Knoevenagel, manteniendo una elevada accesibilidad y siendo obtenido a través de un proceso más simple. En concreto, se analizaron los siguientes procesos de reacción:
 - a) En el proceso de Claisen Schmidt para la síntesis de chalconas de gran interés farmacológico, se sintetizaron cinco tipos distintos de chalconas de alto valor mediante las condiciones de reacción optimizadas para la reacción entre acetofenona y benzaldehído en tolueno como disolvente y a 200°C, empleando microondas.
 - b) La síntesis de pirazoles 1,3,5-trisustituídos entre chalcona y fenilhidrazina, confirmó la influencia de llevar a cabo la reacción bajo una mezcla de N_2/O_2 combinando atmósferas inertes y oxidantes. Se confirmó que mediante una atmósfera inerte se favorecía la selectividad hacia el producto hidrogenado, mientras que cuando se aplicaba una atmósfera oxidante, mediante el empleo del oxígeno molecular junto al catalizador, se producía la aromatización del producto, obteniéndose selectivamente el pirazol 1,3,5-trisustituído.

- c) La reacción *tándem* Claisen Schmidt-Ciclación Intramolecular para la obtención del pirazol 1,3,5-trisustituido, a partir de la acetofenona, benzaldehído y fenilhidrazina catalizado por el material híbrido NOH-Pyr-5% se llevó a cabo con muy buenos resultados en cuanto a selectividad y conversión alcanzada.
 - d) Con la reacción nitroaldólica de Henry entre distintos tipos de sustratos, se obtuvieron seis productos nitrados diferentes con un 100% de selectividad hacia el producto *trans*- de alto valor añadido.
- A modo de conclusión general, los catalizadores híbridos tanto ordenados como no ordenados, demostraron poseer centros activos básicos capaces de realizar reacciones de alta demanda básica, siendo el material híbrido NOH-Pyr-5% el catalizador más activo. Este material demostró ser un catalizador robusto y estable, sin mostrar pérdida aparente de actividad tras varios ciclos de reacción, manteniendo la heterogeneidad de los centros básicos en el seno de la estructura de la matriz porosa en la que se integran.

5.5 Parte experimental

5.5.1. Información general

La identificación de los compuestos de los productos de reacción vino predicha por los resultados observados en el GC-MS (Shimadzu, GCMS QP2010 Ultra), siendo confirmada por los espectros de RMN de líquidos. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker 300 y los desplazamientos químicos se dieron en ppm en relación con las señales residuales de disolvente protónico. Los datos para los espectros de RMN de ^1H se dieron de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ , ppm), multiplicidad (s= singlete, d= doblete, t= triplete, q= cuadruplete, m= multiplete, dd= doble doblete, dddd= doble doblete doblado), constante de acoplamiento e integración. Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera inerte de N_2 salvo que se indicara lo contrario, así como todos los disolventes utilizados fueron de forma anhidra, mediante el uso del sistema de purificación de disolventes (SPS) MBraun 800. Para las reacciones llevadas a cabo por microondas, se utilizó el microondas Biotage Initiator+.

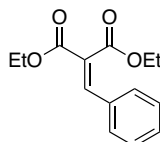
5.5.2. Condiciones experimentales de la reacción de Knoevenagel

5.5.2.1 Reacción con cianoacetato de etilo ($pK_a= 9$)

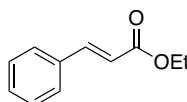
La reacción se realizó en un vial sellado de 3 mL con agitación magnética. Se añadió el cianoacetato de etilo (1 mmol) junto con benzaldehído (1 mmol) con 20% mol de catalizador NOH-Pyr-5% a 60°C , en 1 mL de acetonitrilo durante 3 h de reacción, obteniéndose así el *trans*-cianocinamato de etilo como único producto de la reacción.

5.5.2.2 Reacción con dietil malonato ($pK_a= 13$)

La reacción se llevo a cabo en viales de microondas de 5 mL de tipo cónico sellados y con presencia de agitadores magnéticos en el microondas Biotage Initiator+. En el vial de reacción se añadió dietil malonato (0.1 mmol), junto benzaldehído (0.12mmol) con 20% mol de catalizador híbrido que contiene unidades de pirrolidina en su estructura, en 1 mL de anisol a 200°C en microondas. Los productos obtenidos fueron aislados mediante placas de sílice con una fase eluyente (20:1) de hexano:acetato de etilo. Los productos resultantes fueron observados por GC y comprobados por GCMS y RMN de líquidos por su dificultad a la hora de diferenciarlos.

Bencilidenemalonato de dietilo (1)

La síntesis del producto (1) fue realizada mediante el uso de las condiciones de reacción descritas para la reacción de condensación de Knoevenagel con el dietil malonato como sustrato. El producto fue separado por columna de cromatografía en sílice, obteniéndose un líquido incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 4.33 (dq, $J = 8.7, 7.2$ Hz, 4H), 1.32 (dt, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.44, 163.75, 141.63, 132.93, 130.50, 129.43(x2), 128.77(x2), 126.38, 61.62(x2), 14.13, 13.87.

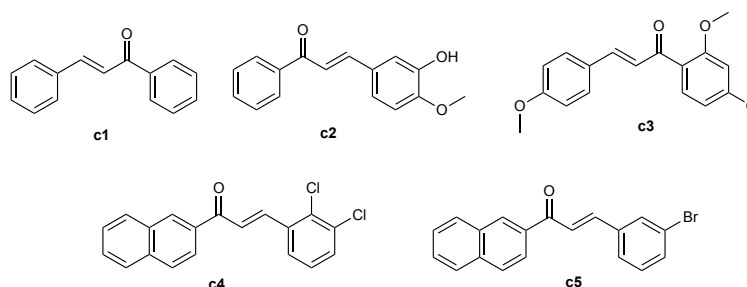
Cinamato de etilo (2)

La síntesis del producto (2) fue realizada mediante el uso de las condiciones de reacción descritas para la reacción de condensación de Knoevenagel con el dietil malonato como sustrato. El producto fue separado por columna de cromatografía en sílice, obteniéndose un líquido incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 6.46 – 6.38 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.79, 144.47, 134.46, 128.83 (x2), 128.01(x2), 118.29, 60.36, 14.29.

5.5.3. Condiciones experimentales de la reacción de Claisen Schmidt

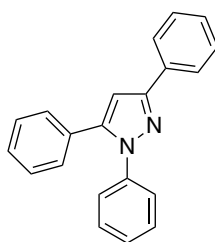
La reacción se llevó a cabo en viales de microondas de 5 mL de tipo cónico sellados y con presencia de agitadores magnéticos en el microondas Biotage Initiator+. La producción de chalconas se realizó mediante la mezcla de una cetona aromática (derivados de acetofenona) (0.1 mmol) y un aldehído no condensable (derivados de benzaldehído) (0.23 mmol) con un 20% mol de NOH-Pyr-5% como catalizador en 0.4 mL de tolueno y en microondas a 200°C. Las chalconas obtenidas (**c1**, **c2**, **c3**, **c4** y **c5**) fueron identificadas por GC-MS (Shimadzu, GCMS QP2010 Ultra) tras diluir las muestras,

siendo las conversiones calculadas en función del área de los productos identificados en relación con la desaparición del reactivo limitante.



5.5.4. Condiciones experimentales de la síntesis de pirazoles 1,3,5-trisustituidos

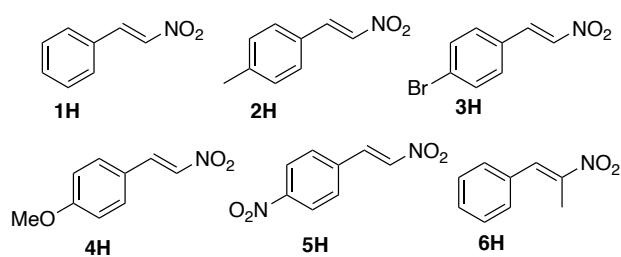
La reacción se llevó a cabo en viales de microondas de 5 mL de tipo cónico sellados y con presencia de agitadores magnéticos en el microondas Biotage Initiator+. En el vial de reacción se añadió (*E*)-chalcona (0.1 mmol) junto con la fenilhidrazina (1.23 mmol) con 20% mol de NOH-Pyr-5% como catalizador y 1 mL de tolueno en atmósfera inerte de N₂ durante 2 h a 200°C en microondas. La reacción fue seguida por GC y a conversiones del 90% se cambiaba la atmósfera de gas inerte (N₂) a oxidante (O₂), tras la adición de 1 atm de O₂ durante 1 h adicional a 200°C y microondas. El catalizador fue filtrado y la mezcla fue tratada con una disolución de NaHCO₃ (saturada) y el compuesto extraído con acetato de etilo (tres veces). La fase orgánica fue secada con MgSO₄ anhidro y, posteriormente, concentrada en rotavapor y purificado por columna de cromatografía de sílice con una fase eluyente (30:1) (hexano:AcOEt), para la obtención del 1,3,5-trifenilpirazol, en forma de un sólido de color blanco.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (m, 2H), 7.41 – 7.14 (m, 13H), 6.75 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.99, 144.41, 140.19, 133.09, 130.63, 128.91(x2), 128.77(x2), 128.65(x2), 128.49(x2), 128.30(x2), 127.99, 127.42, 125.83(x2), 125.32(x2), 105.22

5.5.5. Condiciones experimentales de la reacción de Henry

La reacción se llevó a cabo en viales de 3 mL sellados y con presencia de agitadores magnéticos en placas calefactoras. En el vial de reacción se añadieron derivados de benzaldehído (0.1 mmol) y de nitrometano (0.4 mmol) en 20% mol de NOH-Pyr-5% como catalizador a 150°C y tolueno como disolvente. La reacción fue monitorizada por GC y los productos aislados mediante placas de sílice con una fase eluyente (4:1) (hexano:AcOEt), para los productos 1H, 2H,3H,4H,5H,6H.



5.6 Referencias bibliográficas

1. Knoevenagel, E., *Condensation von Malonsäure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft **1898**, 31 (3), 2596-2619.
2. a) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Epping, K.; Velty, A., *Increasing the basicity and catalytic activity of hydrotalcites by different synthesis procedures*. Journal of Catalysis **2004**, 225 (2), 316-326; b) Rodríguez, I.; Iborra, S.; Rey, F.; Corma, A., *Heterogenized Brønsted base catalysts for fine chemicals production: grafted quaternary organic ammonium hydroxides as catalyst for the production of chromenes and coumarins*. Applied Catalysis A: General **2000**, 194-195, 241-252.
3. Prout, F. S.; Beaucaire, V. D.; Dyrkacz, G. R.; Koppes, W. M.; Kuznicki, R. E.; Marlewski, T. A.; Pienkowski, J. J.; Puda, J. M., *Knoevenagel Reaction. Kinetic study of the reaction of (+)-3-methyl-cyclohexanone with malononitrile*. The Journal of Organic Chemistry **1973**, 38 (8), 1512-1517.
4. Gaona, A.; Díaz, U.; Corma, A., *Functional Acid and Base Hybrid Catalysts Organized by Associated (Organo)aluminosilicate Layers for C–C Bond Forming Reactions and Tandem Processes*. Chemistry of Materials **2017**, 29 (4), 1599-1612.
5. Doebner, O., *Synthese der Sorbinsäure*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft **1900**, 33 (2), 2140-2142.
6. del Hierro, I.; Pérez, Y.; Fajardo, M., *Silanization of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles with ionic liquids based on amino acids and its application as heterogeneous catalysts for Knoevenagel condensation reactions*. Molecular Catalysis **2018**, 450, 112-120.
7. Corma, A.; Díaz, U.; García, T.; Sastre, G.; Velty, A., *Multifunctional Hybrid Organic–Inorganic Catalytic Materials with a Hierarchical System of Well-Defined Micro- and Mesopores*. Journal of the American Chemical Society **2010**, 132 (42), 15011-15021.
8. Jinni Lu, P. H. T., *Organocatalytic Decarboxylative Doebner-Knoevenagel Reactions between Arylaldehydes and Monoethyl Malonate Mediated by a Bifunctional Polymeric Catalyst*. Synlett **2011**, 12, 1723-1726.
9. a) Winter, C.; Caetano, J. N.; Araújo, A. B. C.; Chaves, A. R.; Ostroski, I. C.; Vaz, B. G.; Pérez, C. N.; Alonso, C. G., *Activated carbons for chalcone production: Claisen-Schmidt condensation reaction*. Chemical Engineering Journal **2016**, 303, 604-610; b) Yu, L.; Han, M.; Luan, J.; Xu, L.; Ding, Y.; Xu, Q., *Ca(OH)₂-Catalyzed Condensation of Aldehydes with Methyl ketones in Dilute Aqueous Ethanol: A Comprehensive Access to α,β -Unsaturated Ketones*. Scientific Reports **2016**, 6 (1), 30432.
10. Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R., *Privileged scaffolds for library design and drug discovery*. Current opinion in chemical biology **2010**, 14 (3), 347-361.
11. a) Herencia, F.; Ferrándiz, M. L.; Ubeda, A.; Guillén, I.; Dominguez, J. N.; Charris, J. E.; Lobo, G. M.; Alcaraz, M. J., *Novel anti-inflammatory chalcone derivatives inhibit the induction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in mouse peritoneal*

- macrophages*. FEBS Letters **1999**, *453* (1), 129-134; b) Won, S.-J.; Liu, C.-T.; Tsao, L.-T.; Weng, J.-R.; Ko, H.-H.; Wang, J.-P.; Lin, C.-N., *Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents*. European Journal of Medicinal Chemistry **2005**, *40* (1), 103-112.
12. Özdemir, Z.; Kandilci, H. B.; Gümüşel, B.; Çalış, Ü.; Bilgin, A. A., *Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives*. European Journal of Medicinal Chemistry **2007**, *42* (3), 373-379.
13. a) Nowakowska, Z., *A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones*. European Journal of Medicinal Chemistry **2007**, *42* (2), 125-137; b) Vogel, S.; Ohmayer, S.; Brunner, G.; Heilmann, J., *Natural and non-natural prenylated chalcones: Synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity*. Bioorganic & Medicinal Chemistry **2008**, *16* (8), 4286-4293.
14. a) Lawrence, N. J.; Patterson, R. P.; Ooi, L.-L.; Cook, D.; Ducki, S., *Effects of α -substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2006**, *16* (22), 5844-5848; b) Modzelewska, A.; Pettit, C.; Achanta, G.; Davidson, N. E.; Huang, P.; Khan, S. R., *Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives*. Bioorganic & Medicinal Chemistry **2006**, *14* (10), 3491-3495.
15. Bitencourt, H. R.; Santos, L. S.; Souza Filho, A. P. S., *Allelopathic activity of synthetic chalcone, its precursors and of related ketones and aldehydes*. Planta Daninha **2007**, *25* (4), 747-753.
16. Zhang, H.; Han, M.; Chen, T.; Xu, L.; Yu, L., *Poly(*N*-isopropylacrylamide-co-l-proline)-catalyzed Claisen–Schmidt and Knoevenagel condensations: unexpected enhanced catalytic activity of the polymer catalyst*. RSC Advances **2017**, *7* (76), 48214-48221.
17. Gianotti, E.; Diaz, U.; Veltz, A.; Corma, A., *Strong Organic Bases as Building Blocks of Mesoporous Hybrid Catalysts for C–C Forming Bond Reactions*. European Journal of Inorganic Chemistry **2012**, *2012* (32), 5175-5185.
18. Dhakshinamoorthy, A.; Alvaro, M.; Garcia, H., *Claisen–Schmidt Condensation Catalyzed by Metal–Organic Frameworks*. Advanced Synthesis & Catalysis **2010**, *352* (4), 711-717.
19. Kumar, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K., *Pyrazole containing natural products: Synthetic preview and biological significance*. European Journal of Medicinal Chemistry **2013**, *69*, 735-753.
20. Adnan, A. B.; Ariaya, H.; Alaa El-Din, A. B.; Ashenafi, D.; Hassan, Y. A.-E., *Pyrazoles as Promising Scaffold for the Synthesis of Anti-Inflammatory and/or Antimicrobial Agent: A Review*. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry **2010**, *10* (11), 1014-1033.
21. Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T., *Design, synthesis and biological evaluation of some pyrazole derivatives as anti-inflammatory-antimicrobial agents*. Bioorganic & Medicinal Chemistry **2004**, *12* (8), 1935-1945.
22. Wyatt, P. G.; Woodhead, A. J.; Berdini, V.; Boulstridge, J. A.; Carr, M. G.; Cross, D. M.; Davis, D. J.; Devine, L. A.; Early, T. R.; Feltell, R. E.; Lewis, E. J.; McMenamin, R. L.; Navarro, E. F.; O'Brien, M. A.; O'Reilly, M.; Reule, M.; Saxty, G.; Seavers, L. C. A.; Smith, D.-M.; Squires, M. S.; Trewartha, G.; Walker, M. T.; Woolford, A. J. A., *Identification of *N*-(4-Piperidinyl)-4-(2,6-dichlorobenzoylamino)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (AT7519), a Novel Cyclin Dependent Kinase Inhibitor Using Fragment-Based*

- X-Ray Crystallography and Structure Based Drug Design*. Journal of Medicinal Chemistry **2008**, *51* (16), 4986-4999.
23. Mowbray, C. E.; Burt, C.; Corbau, R.; Gayton, S.; Hawes, M.; Perros, M.; Tran, I.; Price, D. A.; Quinton, F. J.; Selby, M. D.; Stuppel, P. A.; Webster, R.; Wood, A., *Pyrazole NNRTIs 4: Selection of UK-453,061 (lorsivirine) as a Development Candidate*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2009**, *19* (20), 5857-5860.
24. a) Hassan, S. Y., *Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Some New Pyrazoline and Pyrazole Derivatives*. Molecules **2013**, *18* (3), 2683-2711; b) Mert, S.; Kasimoğulları, R.; İca, T.; Çolak, F.; Altun, A.; Ok, S., *Synthesis, structure-activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives*. European Journal of Medicinal Chemistry **2014**, *78*, 86-96.
25. Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Bueno, J.; Villanova, S., *Synthesis of New Fluorinated Tebufenpyrad Analogs with Acaricidal Activity Through Regioselective Pyrazole Formation*. The Journal of Organic Chemistry **2008**, *73* (21), 8545-8552.
26. Ojwach, S. O.; Darkwa, J., *Pyrazole and (pyrazol-1-yl)metal complexes as carbon-carbon coupling catalysts*. Inorganica Chimica Acta **2010**, *363* (9), 1947-1964.
27. a) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A., *From 2000 to Mid-2010: A Fruitful Decade for the Synthesis of Pyrazoles*. Chemical Reviews **2011**, *111* (11), 6984-7034; b) Harigae, R.; Moriyama, K.; Togo, H., *Preparation of 3,5-Disubstituted Pyrazoles and Isoxazoles from Terminal Alkynes, Aldehydes, Hydrazines, and Hydroxylamine*. The Journal of Organic Chemistry **2014**, *79* (5), 2049-2058; c) Li, F.; Nie, J.; Sun, L.; Zheng, Y.; Ma, J.-A., *Silver-Mediated Cycloaddition of Alkynes with CF₃CHN₂: Highly Regioselective Synthesis of 3-Trifluoromethylpyrazoles*. Angewandte Chemie International Edition **2013**, *52* (24), 6255-6258; d) Prasanna, P.; Perumal, S.; Menéndez, J. C., *Chemodivergent, multicomponent domino reactions in aqueous media: l-proline-catalyzed assembly of densely functionalized 4H-pyrano[2,3-c]pyrazoles and bispyrazolyl propanoates from simple, acyclic starting materials*. Green Chemistry **2013**, *15* (5), 1292-1299; e) Suri, M.; Jousseau, T.; Neumann, J. J.; Glorius, F., *An efficient copper-catalyzed formation of highly substituted pyrazoles using molecular oxygen as the oxidant*. Green Chemistry **2012**, *14* (8), 2193-2196; f) Wang, Q.; Zhang, Z.; Du, Z.; Hua, H.; Chen, S., *One-pot synthesis of 2H-phenanthro[9,10-c]pyrazoles from isoflavones by two dehydration processes*. Green Chemistry **2013**, *15* (4), 1048-1054.
28. Siddekha, A.; Nizam, A.; Pasha, M. A., *An efficient and simple approach for the synthesis of pyranopyrazoles using imidazole (catalytic) in aqueous medium, and the vibrational spectroscopic studies on 6-amino-4-(4'-methoxyphenyl)-5-cyano-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole using density functional theory*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy **2011**, *81* (1), 431-440.
29. Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V., *A Novel One-Pot Method for the Preparation of Pyrazoles by 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazo Compounds Generated in Situ*. The Journal of Organic Chemistry **2003**, *68* (13), 5381-5383.
30. Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D., *Synthesis of fluorinated heterocycles*. Journal of Fluorine Chemistry **2002**, *118* (1), 135-147.

31. Aryan, R.; Beyzaei, H.; Nojavan, M.; Dianatipour, T., *Secondary amines immobilized inside magnetic mesoporous materials as a recyclable basic and oxidative heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of trisubstituted pyrimidine derivatives*. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, *42* (5), 4417-4431.
32. Zhang, X.; Kang, J.; Niu, P.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J., *I₂-Mediated Oxidative C–N Bond Formation for Metal-Free One-Pot Synthesis of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Pyrazoles from α,β -Unsaturated Aldehydes/Ketones and Hydrazines*. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (21), 10170-10178.
33. Katla, R.; Chowrasia, R.; Manjari, P. S.; da Silva, C. D. G.; dos Santos, B. F.; Domingues, N. L. C., *[Ce(l-Pro)₂]₂ (Oxa) as a heterogeneous recyclable catalyst: synthesis of pyrazoles under mild reaction conditions*. *New Journal of Chemistry* **2016**, *40* (11), 9471-9476.
34. Gianotti, E.; Diaz, U.; Velty, A.; Corma, A., *Designing bifunctional acid–base mesoporous hybrid catalysts for cascade reactions*. *Catalysis Science & Technology* **2013**, *3* (10), 2677-2688.
35. Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M., *anti-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction via a Heterobimetallic Heterogeneous Catalyst*. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (38), 13860-13869.
36. Biradar, A. V.; Patil, V. S.; Chandra, P.; Doke, D. S.; Asefa, T., *A trifunctional mesoporous silica-based, highly active catalyst for one-pot, three-step cascade reactions*. *Chemical Communications* **2015**, *51* (40), 8496-8499.
37. Llopis, S.; Velty, A.; Díaz, U., *Influence of the Framework Topology on the Reactivity of Chiral Pyrrolidine Units Inserted in Different Porous Organosilicas*. *Catalysts* **2019**, *9* (8), 654.
38. Llopis, S.; García, T.; Cantín, Á.; Velty, A.; Díaz, U.; Corma, A., *Chiral hybrid materials based on pyrrolidine building units to perform asymmetric Michael additions with high stereocontrol*. *Catalysis Science & Technology* **2018**, *8* (22), 5835-5847.
39. Gowravaram Sabitha*, G. S. K. K. R., Ch. Srinivas Reddy, Narjis Fatima, J. S. Yadav, *Zr(NO₃)₄: A Versatile Oxidizing Agent for Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines*. *Synthesis* **2003**, *8*, 1267-1271.
40. Natsuki Nakamichi, Y. K., Masahiko Hayashi*, *Activated Carbon-Promoted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines Using Molecular Oxygen*. *Synthesis* **2004**, *7*, 1015-1020.
41. Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M., *Oxidative Aromatization of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines and Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Pd/C in Acetic Acid*. *Organic Letters* **2002**, *4* (22), 3955-3957.
42. Singh, S. P.; Kumar, D.; Prakash, O.; Kapoor, R. P., *Hypervalent Iodine Oxidation of 1, 3, 5-Trisubstituted Pyrazolines: A Facile Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles*. *Synthetic Communications* **1997**, *27* (15), 2683-2689.
43. Han, B.; Liu, Z.; Liu, Q.; Yang, L.; Liu, Z.-L.; Yu, W., *An efficient aerobic oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and 1,3,5-trisubstituted pyrazolines*. *Tetrahedron* **2006**, *62* (11), 2492-2496.
44. Chai, L.; Zhao, Y.; Sheng, Q.; Liu, Z.-Q., *Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and 1,3,5-trisubstituted pyrazolines with HIO₃ and I₂O₅ in water*. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (52), 9283-9285.

45. Azarifar, D.; Maleki, B.; Sahraei, M., *Microwave-promoted oxidation of 1,3,5-trisubstituted 4,5-dihydro-1H-pyrazoles by in-situ generation of NO⁺ and NO respectively from sodium nitrite and sodium nitrate in acetic acid*. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2008**, 45 (2), 563-565.
46. Berner, Otto M.; Tedeschi, L.; Enders, D., *Asymmetric Michael Additions to Nitroalkenes*. *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, 2002 (12), 1877-1894.



CAPÍTULO 6

Estructuras metal-orgánicas (MOFs)
con quiralidad asociada



6.1 Introducción

A lo largo de este capítulo se tratarán otros tipos de materiales híbridos, diferentes a los materiales organosilíceos mesoporosos quirales tratados anteriormente, centrándose en introducir funcionalidades quirales en el entorno estructural de materiales metal-orgánicos (MOFs). Este tema, continúa desarrollándose en nuestro grupo de investigación, siendo presentados los primeros avances obtenidos.

6.1.1. Materiales Metal-Orgánicos (MOFs)

Los materiales metal-orgánicos (MOFs) inicialmente conocidos como polímeros de coordinación o redes de coordinación,^[1] hasta la implantación actual del término “*Metal organic framework (MOF)*” atribuido a Yaghi y col.,^[2] agrupa un conjunto de materiales orgánicos-inorgánicos que exhiben elevada cristalinidad, porosidad y homogeneidad estructural debido a las interacciones metal-ligando que se establecen.^[3] Estos sólidos híbridos han atraído una gran atención durante la última década, por su síntesis, diseño y aplicaciones.

Por lo que respecta a la estructuración de los MOFs, estos están compuestos por la combinación de bloques inorgánicos de naturaleza metálica, considerados unidades de construcción secundaria (“*Secondary Building Unit*”, SBU,) y de espaciadores orgánicos que actúan, normalmente, como ligandos mono o bidentados que se coordinan con las unidades inorgánicas. Los bloques inorgánicos compuestos de metales actúan como nodos uniéndose entre sí a través de espaciadores o ligandos orgánicos, pudiendo generar estructura cristalinas mono- (1D), bi- (2D) ó tridimensionales (3D) (Figura 6.1.). Por lo que hace referencia a la parte inorgánica (cationes o clústeres metálicos), se han podido incorporar en forma de SBUs una gran variedad de átomos metálicos en estados de oxidación estables de diversa naturaleza, como por ejemplo alcalinos, alcalino-térreos, metales de transición, tierras raras y metales de los grupos principales. Cada SBU presenta formas y composiciones particulares debido a los diferentes puntos de conexión que establecen con los espaciadores orgánicos, desde puntos de conexión más simples a otros más complejos.^[2]

Por lo que respecta a los ligandos orgánicos, la mayor parte de los estudios se han concentrado en el tipo de conectividad que se establece entre los átomos de oxígeno de los grupos carboxílicos terminales. Siendo estas unidades las más empleadas a la hora de formar estructuras tipo MOF, como por el ejemplo el ácido tereftálico que se ha revelado como uno de los espaciadores más versátiles en la preparación de MOFs.^[4] Es importante mencionar que no solo está limitada la formación de MOFs al uso de los compuestos que contienen ácidos carboxílicos sino que también pueden formar materiales híbridos metal-orgánicos los ácidos fosfónicos y fenólicos.^[5]

Además, a parte de las estructuras basadas en uniones estables Metal-Oxígeno (M-O), también existe un elevado número de materiales que emplean otros tipos de ligandos conectados a través de diferentes enlaces de unión con el metal, como pueden ser piridilos e imidazoles^[6] que se forman mediante la unión Metal-Nitrógeno (M-N), así como otro tipo de enlace mediante los ligandos sulfonato^[7] formando una unión Metal-Azufre (M-S). También es posible observar mezclas de ligandos que ofrecen la posibilidad de establecer más de un tipo de enlace de coordinación a la red estructural.

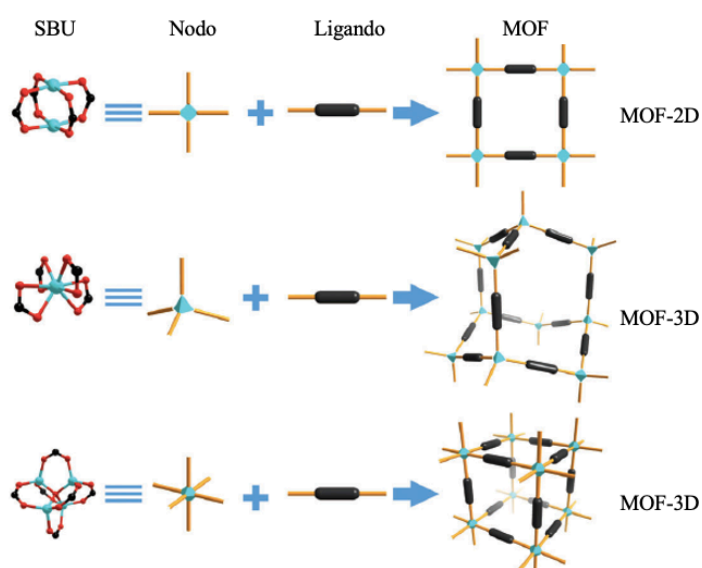


Figura 6.1. Esquema gráfico de las distintas formas de unión de las unidades estructurales presentes en los materiales tipo MOF.^[8]

Teniendo en cuenta las principales características y cualidades de los MOFs, existe la posibilidad de incorporar funcionalidades en su red híbrida a partir del empleo de una amplia variedad de nodos estructurales inorgánicos y una selección muy numerosa de ligandos orgánicos que actúan como grupos puente en la síntesis de las estructuras metal-orgánicas. Por lo que respecta al método de síntesis de los MOFs, no existe una ruta general de preparación, debido a la gran variedad de unidades estructurales existentes y a su capacidad de asociación. Aun así, el método más empleado para la síntesis de MOFs es el solvotermal, el cual consiste en disolver el ligando orgánico junto con el precursor metálico, en agua o en otro disolvente orgánico, sometiéndolos a un tratamiento térmico en un recipiente cerrado. Uno de los inconvenientes de esta metodología radica en la duración de la misma, la cual puede oscilar desde horas hasta semanas.

Por otro lado, una característica negativa que acompaña a estas estructuras ordenadas metal-orgánicas, se debe a que los enlaces de coordinación metal-ligando pueden llegar a ser relativamente débiles, exhibiendo una menor estabilidad térmica y química

en comparación con otros sólidos inorgánicos porosos tradicionales, como serían las zeolitas. Este hecho hace que puedan ser menos efectivos como catalizadores heterogéneos selectivos en comparación con zeolitas microporosas en procesos llevados a cabo a alta temperatura, como son los procesos catalíticos seguidos para la obtención de productos petroquímicos que van desde la mejora de la calidad de la gasolina hasta la producción de detergentes.^[9]

Sin embargo, por lo que respecta a la catálisis heterogénea enantioselectiva que supone la síntesis de moléculas ópticamente activas y de gran interés en la industria farmacéutica, se ha visto que este tipo de reacciones asimétricas no pueden ser catalizadas en su mayoría por zeolitas, debido a la falta de estructuras quirales atribuible, principalmente, a que el método de síntesis que emplea agentes directores de estructura que deben ser eliminados mediante procesos de calcinación a temperaturas superiores a 500 °C.^[10] Se han intentado sintetizar zeolitas quirales a partir de plantillas (“*templates*”) quirales. Pero, desafortunadamente, las altas temperaturas empleadas para eliminar las moléculas orgánicas destruyen la conformación quiral de dichas estructuras para dar como resultado mezclas aquirales o racémicas. Solamente son conocidos unos pocos ejemplos de zeolitas quirales como son la Zeolita β que es una combinación de dos o tres polimorfos, en el que el polimorfo A es quiral, mientras que los polimorfos B y C son aquirales. No obstante, aún no ha sido posible obtener el polimorfo A puro de la zeolita beta.^[11] Otros ejemplos son el titanosilicato ETS-10^[12] y la IQT-37.^[13]

El número reducido de catalizadores heterogéneos quirales, hace pensar que los materiales metal-orgánicos, debido a la gran variedad de ligandos orgánicos y nodos inorgánicos que pueden ser utilizados en su preparación, sin la necesidad de emplear elevadas temperaturas que puedan afectar a la quiralidad estructural del material híbrido, puedan ser empleados con éxito en la obtención de catalizadores quirales. En estos materiales se combinarían, tanto las ventajas que ofrecen los catalizadores heterogéneos (fácil separación y recuperación del catalizador, alta estabilidad y fácil manejo), como las ofrecidas por sus homólogos homogéneos (distribución regular de los centros activos, reproducibilidad, selectividad y empleo en condiciones suaves de reacción). Por todo ello, los MOFs quirales podrían tener una participación importante en la producción selectiva de compuestos ópticamente puros, expandiendo potencialmente la utilidad de los materiales porosos híbridos, orgánicos-inorgánicos, en el ámbito de procesos catalíticos asimétricos.

6.1.2. Preparación de MOF quirales

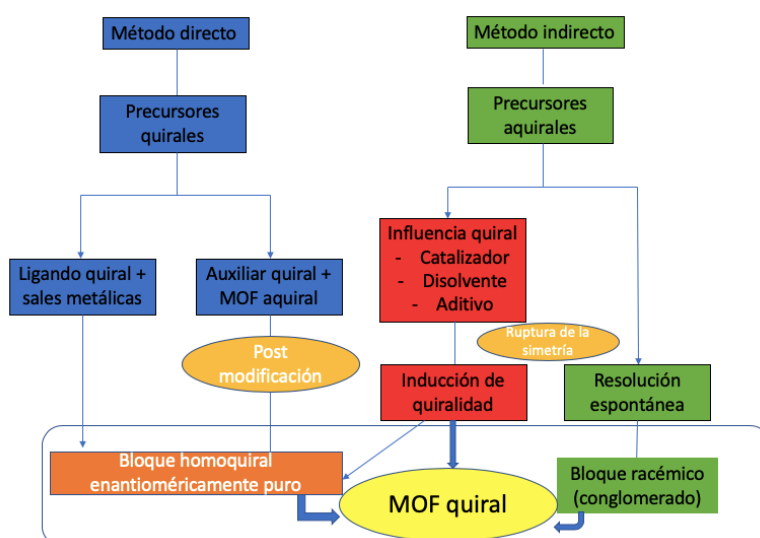
Hay principalmente dos métodos de introducir quiralidad en los MOF, directos o indirectos. Los **métodos directos** para la obtención de MOFs homoquirales vienen dados por el uso de **precursores quirales** que se emplean, a su vez, en dos tipos de procesos de preparación:

- 1) Utilización de ligandos quirales combinados con sales metálicas.

- 2) Post-modificación de MOFs aquirales con auxiliares quirales.

Por otro lado, existen los **métodos indirectos** para la obtención de MOFs quirales a partir de **precursores aquirales** que pueden sufrir una resolución espontánea:

- 1) Durante el proceso de cristalización, obteniendo de esa manera un material metal-orgánico quiral.
- 2) Mediante el uso de precursores aquirales en presencia de agentes inductores de quiralidad, como son aditivos quirales, disolventes quirales o catalizadores quirales que generarían MOFs con quiralidad asociada (Esquema 6.1.).



Esquema 6.1. Resumen de los métodos directos e indirectos conocidos para la obtención de MOFs quirales.

A continuación, se detallarán este tipo de procesos para la obtención de MOFs quirales.

(a) Métodos Indirectos

1. Resolución espontánea

Los MOFs quirales obtenidos mediante este método, se obtienen a partir de componentes totalmente aquirales mediante la auto-resolución, durante el crecimiento de los

crisales, en el proceso de síntesis. Dicha estrategia ofrece grandes ventajas al no utilizar componentes quirales durante la preparación, evitando así síntesis laboriosas de compuestos quirales y costes elevados si se emplean componentes quirales comerciales. Por otro lado, a menudo se dice que los MOF homoquirales preparados tras procesos de auto-resolución suelen obtenerse en forma racémica ya que contienen un conglomerado de ambos enantiomorfos, en proporciones iguales.

Eso se debe a que la mayor parte de la sustancia cristalizada, a menudo llamado conglomerado, contiene proporciones iguales de ambos tipos de enantiomorfos. En un reducido número de casos, se produce la ruptura de simetría durante el proceso de cristalización, obteniéndose un mayor rendimiento de un enantiomorfo sobre otro. Tal fenómeno se conoce como resolución espontánea de segundo orden.^[14] En este caso, Ezuhara y col.^[15] obtuvieron un MOF homoquiral, $\text{Cd}(\text{apd})(\text{NO}_3)_2\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{EtOH}$ (1), basados en nodos de Cd^{2+} aquirales y un ligando tipo puente compuesto de 5-(9-antracencil)pirimidina (apd). El compuesto (1) cristalizaba con el grupo espacial $P2_1$, surgiendo la quiralidad de la matriz helicoidal formada de la pirimidina- Cd^{2+} (Figura 6.2.). Se observó mediante el uso de la espectroscopía de dicroísmo circular de estado sólido que los cristales del material (1) crecían radialmente desde el primer núcleo que aparecía. Posteriormente, se sembró el crecimiento del cristal, obteniendo un MOF homoquiral a partir de componentes totalmente aquirales.

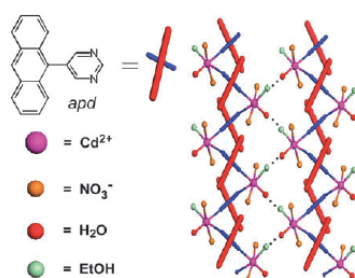


Figura 6.2. Estructura cristalina del MOF $\text{Cd}(\text{apd})(\text{NO}_3)_2\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{EtOH}$ (1).^[15]

Por otro lado, Sporer y col.^[16] demostraron que la cristalización del ferrocenil bis(nitróxido de nitronitrilo) con manganeso (II) bis-(hexafluoroacetilacetato) daba lugar a una resolución espontánea de un polímero de coordinación. Dicha quiralidad era producida por la interacción adecuada de las dos unidades precursoras que se extendían a lo largo de la cadena metal-orgánica, generándose un sólido compuesto por dos cristales enantiomorfos (Figura 6.3.).

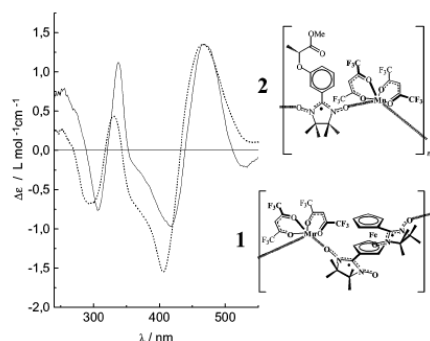
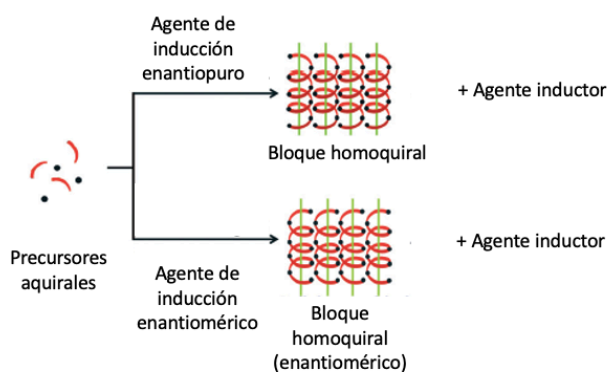


Figura 6.3. Espectro del dicroísmo circular de ambos cristales enantiomorfos basados en nodos de Mn(II).^[16]

2. Inducción de quiralidad

La resolución espontánea, como se ha introducido anteriormente, suele producir conglomerados racémicos irresolubles debido a la quiralidad compensada observada en los materiales metal-orgánicos obtenidos. Sin embargo, un conjunto de materiales tipo MOF que exhiben una quiralidad dominante se pueden sintetizar mediante una cristalización selectiva a partir de bloques de construcción aquirales en presencia de agentes de inducción de quiralidad adecuados (Esquema 6.2).^[17] La presencia de agentes de inducción quirales durante el proceso de síntesis, en presencia de precursores aquirales no solo ofrece una estrategia prometedora para la preparación de MOFs homoquirales, sino que también es considerada una opción de futuro para la obtención de estructuras híbridas quirales, debido a su potencial a la hora de influir en el proceso de preparación.



Esquema 6.2. Representación de la inducción quiral sobre precursores aquirales con el empleo de agentes de inducción quirales.^[17]

En concreto, la inducción asimétrica, es un campo bien conocido en química orgánica sintética, siendo utilizada más recientemente para la preparación de sólidos homoquirales. La inducción quirale en sólidos se puede dividir en dos categorías: aquellas que utilizan un **disolvente quirale** y aquellas que utilizan **aditivos quirales** para lograr el efecto deseado.

2.1 Inducción de quiralidad empleando disolvente quirales

Por lo que respecta a los **disolventes quirales**, se puede destacar que tienen la capacidad de discriminar entre posibles especies enantioméricas en disolución y conducir a una cristalización preferencial de uno de los enantiómeros del material metal-orgánico. Esta preferencia entre un enantiomorfo u otro podría ser debida a procesos termodinámicos o cinéticos durante el proceso de síntesis. Estudios de cristalización enantioselectiva de compuestos orgánicos han indicado que los efectos cinéticos son quizás los más influyentes.^[18] Un disolvente quirale puede producir un ambiente asimétrico durante el proceso de cristalización, ocurriendo la enantioselectión ya sea por la nucleación inhibida, por la acción del disolvente, o bien por favorecer el crecimiento de los cristales de un enantiómero, debido a las interacciones diastereoméricas que se establecen entre los núcleos. Un factor para tener en cuenta a la hora de la elección del disolvente quirale son las condiciones de síntesis, ya que en la mayoría de MOFs se utilizan altas temperaturas de síntesis durante el proceso de preparación. Por lo tanto, la interacción entre el disolvente quirale y los núcleos formados deberá ser bastante específica y mantenida durante el proceso de nucleación para lograr una buena enantioselectividad.

Una clase de disolvente que es considerado particularmente adecuado, para su uso como disolvente quirale en los procesos de inducción quirale, son los líquidos iónicos.^[19] Esto se debe a sus fuertes interacciones electrostáticas que se establecen con los núcleos formados. En el caso de un líquido iónico quirale, se establecen interacciones adecuadas que favorecen una distribución tridimensional, sin perder la quiralidad de los iones presentes.^[20] Estudios realizados por Lin y col. demostraron que la cristalización homoquirale de un MOF era posible mediante una configuración controlada, utilizando líquidos iónicos enantioméricos.^[21] En concreto, estudiaron que un líquido iónico quirale constituido por 1-butil 3-metilimidazolio y L-aspartato inducía quiralidad en la formación del material SIMOF-1 ((BMIm)₂[Ni(TMA-H)₂(H₂O)₂]). Se observó al final del proceso de síntesis que las moléculas de L-aspartato del líquido iónico quirale no se incorporaban en el sólido final, justificando la inducción de quiralidad producida por el disolvente quirale (Figura 6.4.). Además, también estudiaron que cuando se reemplazaba el aspartato por un bromuro aquirale, se obtenía una estructura aquirale, mientras que cuando se cambiaba por el D-aspartato se generaba el otro enantiomorfo del material SIMOF-1. Tal efecto ilustra con precisión el potencial de utilizar disolventes homoquirales como agentes de inducción asimétricos, destacando el efecto que tiene el anión de un líquido iónico en el proceso de síntesis ionotérmica en el que interviene.^[22]

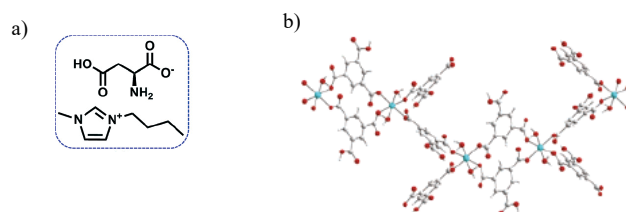


Figura 6.4. a) líquido iónico quiral utilizado como inductor quiral en la síntesis del material SIMOF-1. b) Estructura cristalina del material SIMOF-1 quiral.^[21]

2.2 Inducción de quiralidad empleando aditivos quirales

Los **aditivos quirales**^[23] son la alternativa a un disolvente quiral que a su vez afecta tanto a la nucleación como al crecimiento de los cristales, durante la preparación de una estructura metal-orgánica. Conceptualmente, el efecto de aditivos quirales no son muy diferentes del empleo de disolventes quirales, a excepción de la naturaleza de las interacciones que se establecen entre las moléculas quirales y los bloques de construcción aquirales. A diferencia del efecto del disolvente, en el que las unidades de construcción de la estructura se encuentran en un entorno quiral, donde las interacciones débiles pueden ser suficientes para inducir quiralidad, en la inducción quiral por aditivos se produce un entorno predominantemente aquiral. Por lo tanto, para lograr una inducción quiral efectiva, en general, debería haber interacciones relativamente fuertes entre los aditivos quirales y los bloques de construcción aquirales presentes en el gel de síntesis.

Los aditivos quirales pueden actuar de dos maneras distintas en el proceso de síntesis. Como es conocido, el propósito de la inducción quiral es dirigir un proceso de cristalización para obtener un cristal enantioenriquecido. Así pues, el caso más simple de inducción quiral implicaría un proceso de cristalización que, en ausencia de un aditivo quiral, produciría los mismos cristales quirales, pero en forma de un conglomerado racémico. El papel del aditivo quiral, en este caso, sería favorecer enantioselectivamente una de las formas quirales de la misma estructura cristalina. Sin embargo, existe otra posibilidad en la que un proceso de cristalización puede dar estructuras cristalinas totalmente diferentes, dependiendo de si los aditivos quirales están presentes o no. En este caso, el aditivo quiral no solo controlaría el exceso enantiomérico, sino que también contribuiría a la formación de una fase cristalina concreta. En este caso, el aditivo quiral no actuaría como promotor de un enantiomorfo sobre el otro, sino como director de la fase cristalina quiral que se forma.

Uno de los primeros ejemplos de inducción quiral descritos en la bibliografía, mediante el uso de aditivos quirales fue el introducido por Zhang y col.,^[24] mediante el uso del alcaloide de la cinchona para la formación de un MOF homquiral con estructura tetraédrica aniónica, $\{(Me_2NH_2)[In(thb)_2] \cdot x(DMF)\}$ (ATF-1), utilizando el ácido tiofeno-2,5-dicarboxílico (thb) como ligando rígido. Donde la (-)-cinchonidina inducía la

cristalización de los enantiomorfos P, mientras que la (+)-cinchonidina inducía el enantiomorfo opuesto M. Se observó que sin la presencia de un derivado de la cinchona quiral, se obtenía un conglomerado racémico. Por lo tanto, se demostró que la presencia de la (+) / (-) cinchonidina producía una cristalización homoquiral, favoreciendo selectivamente a un enantiomorfo sobre el otro, en función del enantiómero utilizado como inductor quiral. Es de destacar que este tipo de MOF representó un ejemplo peculiar dentro de las estructuras metal-orgánicas ya que su estructura porosa es aniónica y su geometría tetraédrica alrededor de los centros de In^{3+} , similar a los tetraedros de Si presentes en las zeolitas mesoporosas (Figura 6.5).

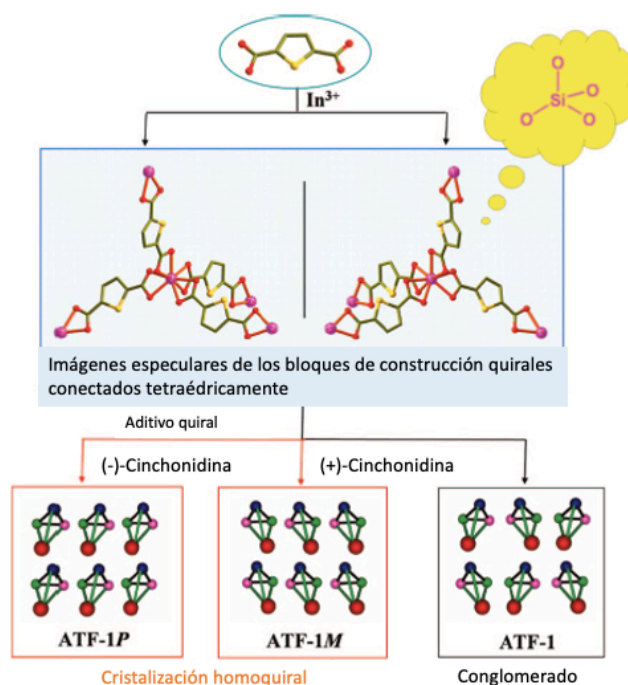


Figura 6.5. Representación esquemática de la generación del MOF ATF-1 y de la cristalización homoquiral inducida por el aditivo quiral (-) / (+)-cinchonidina a partir de bloques de construcción quirales.^[24]

Por otro lado, considerando la otra forma de actuar de los inductores quirales, en los que la inducción quiral probablemente implique la unión entre los nodos metálicos de la estructura y el aditivo quiral, Zhang y col.^[25] introdujeron el ejemplo de un MOF 3D de Mn, $[\text{Mn}_3(\text{HCOO})_4]^{2+}$, que exhibía quiralidad en los ejes de rotación 3_1 o 3_2 , sin contener ningún bloque de construcción quiral. Las hélices quirales del MOF pueden formar dos fases cristalinas que tienen estructuras casi idénticas mediante la coordinación a un grupo dicarboxilato, utilizando las posiciones coordinativas que quedaban li-

bres del Mn^{2+} . La unión de un ligando enantiopuro como el ácido L o D-canfórico, formaba una de las estructuras $\text{Mn}_3(\text{HCOO})_4(\text{D-cam})$ o $\text{Mn}_3(\text{HCOO})_4(\text{L-cam})$.^[25b] En este caso la quiralidad absoluta del complejo estaría determinada por la quiralidad del ácido L o D-canfórico. Este hecho, a diferencia del ejemplo anterior, no es estrictamente un efecto de inducción quiral, sería más correcto denominarlo un **efecto auxiliar del ligando quiral**. Prueba de ello fue cuando se combinó el ácido L o D-canfórico con el ácido adamantano-1,3-dicarboxílico (H_2adc), en el que el complejo $[\text{Mn}_3(\text{HCOO})_4]^{2+}$ obtenido no formaba cristales con el ácido L o D-canfórico sino que se combinaba con el carboxilato del adamantano (adc), para dar una estructura $\text{Mn}_3(\text{HCOO})_4(\text{adc})$ quiral.^[25a] A diferencia del ácido L o D-canfórico, el ácido dicarboxílico del adamantano es aquiral y, por lo tanto, no puede controlar el sentido de quiralidad del complejo de manganeso. Este hecho confirmó que el ácido L o D-canfórico no competía favorablemente cuando el ligando derivado del adamantano (adc) estaba presente. No obstante, la quiralidad absoluta del $\text{Mn}_3(\text{HCOO})_4(\text{adc})$ dependía en gran medida de la quiralidad del ácido L o D-canfórico presente, ya que en su ausencia se obtenía una sal aquiral de $\text{Mn}(\text{adc})$. Para obtener el material metal-orgánico racémico del $\text{Mn}_3(\text{HCOO})_4(\text{adc})$, fue necesario el uso del ácido LD-canfórico, es decir, el racémico del ácido canfórico. Por lo tanto, este efecto difiere del anteriormente expuesto en el que la quiralidad venía precedida por una inducción quiral del aditivo hacia un enantiomorfo. En este caso, el aditivo quiral actúa realmente como auxiliar quiral en la síntesis del material metal-orgánico (Figura 6.6.).

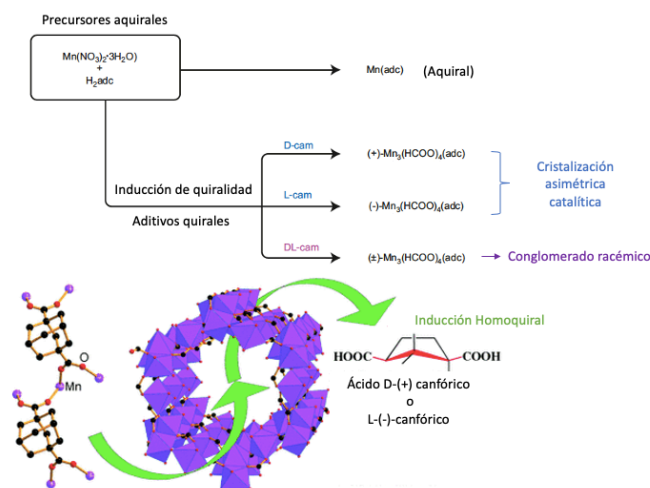


Figura 6.6. Esquema y representación del efecto del aditivo quiral que actúa como auxiliar quiral en la síntesis del MOF $\text{Mn}_3(\text{HCOO})_4(\text{adc})$.^[25a]

(b) Métodos directos

El método directo para sintetizar MOF quirales implica el uso de bloques de construcción enantiopuros, generalmente enlazadores orgánicos, que trasladan su quiralidad inherente en la estructura final resultante mediante un proceso que se podría denominar de "conservación de la quiralidad".

1. Empleo de ligandos quirales

El uso de ligandos enantioméricos dan como resultado que se obtenga una absoluta homoquiralidad en las redes estructurales formadas tras su combinación con nodos metálicos aquirales (Figura 6.7.). Esto se debe a que la red de ensamblaje resultante solo ofrecerá ligandos con la rotación hacia el mismo sentido, es decir, si el ligando enantiopuro es levógiro, se producirá un ensamblaje levógiro de la red estructural al igual que para el caso del ligando enantiomérico dextrógiro.



Figura 6.7. Combinación de un ligando orgánico quiral y un nodo metálico aquiral.^[17]

Utilizando una estequiometría adecuada, esta técnica directa para la obtención de MOFs quirales se puede llevar a cabo a través de una síntesis en un solo paso (*One-Pot*), al emplear precursores metálicos aquirales y los ligandos enantioméricos adecuados. Un ejemplo de precursores quirales utilizados en este tipo de síntesis son los aminoácidos.^[26] Estas moléculas exhiben una elevada funcionalidad, ya que poseen múltiples puntos de enlace con el metal tanto por la parte amino como por el carboxilato, siendo posible establecer un número alto de interacciones para lograr la generación de quiralidad en la estructura metal-orgánica obtenida. Además, existen ejemplos en los que se emplean transformaciones orgánicas de los aminoácidos para ejercer una conectividad modulada.^[27] Es por ello que hay un gran número de MOFs homoquirales que provienen de aminoácidos o sus derivados.^[28]

Otros MOFs quirales obtenidos a partir de moléculas enantioméricamente puras provienen del empleo de moléculas derivadas del 1,1'-binaftilo. Este tipo de compuestos son considerados como puentes quirales que pueden contener gran variedad de grupos funcionales. Por ejemplo, el grupo de Lin y col.^[29] funcionalizaron muchas moléculas quirales a partir del 1,1'-bifnaftilo para obtener 1,1'-binaftaleno-2,2'-diol (BINOL) y

2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), con ligandos tipo puente exo-bidentados o exo-multidentados con los que se obtuvieron una gran variedad de MOFs homquirales (Figura 6.8.). Esto se debe a que la estructura del 1,1'-binaftilo es de particular interés debido a su capacidad para ser funcionalizada selectivamente en diferentes posiciones de los anillos con otros grupos como piridilo, carboxilo y ácido fosfónico. Además, estos grupos pueden incorporarse en la estructura del 1,1'-binaftilo a través de diferentes conectores para proporcionar ligandos tipo puente quirales con la misma geometría, pero con dimensiones moleculares variadas. Dichas familias de ligandos son importantes en la construcción de MOF quirales con tamaños de poro, topología en sus canales internos y superficie específica modulable.

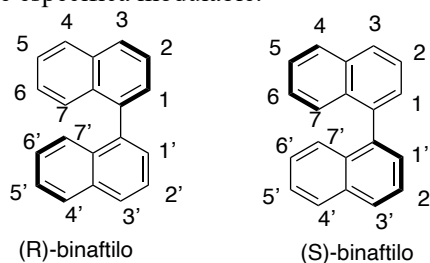


Figura 6.8. Representación de las posiciones funcionalizables del esqueleto quiral del ligando binaftilo.

2. Combinación de ligandos quirales y aquirales

Otra manera de obtener MOFs quirales de forma directa es mediante la **combinación de ligandos quirales y aquirales** al interactuar con nodos metálicos aquirales (Figura 6.9.).

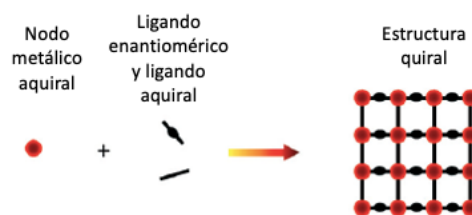


Figura 6.9. Combinación de ligandos quirales y aquirales con nodos metálicos aquirales para la formación de MOF homquirales.^[17]

Un ejemplo de ello fue introducido por Seo y col.^[30] para la obtención de un MOF bidimensional (2D) homquiral compuesto por carboxilatos de metales trinucleares con puentes oxo (μ_3 -oxígeno), en el que tres iones zinc se mantienen unidos por seis grupos carboxilato y un grupo oxo. Cada una de las unidades secundarias de construcción (SBU) posee seis grupos piridilo, dos de ellos protonados y tres involucrados en la coordinación

con iones de zinc. En este caso concreto, los SBU $Zn_3(\mu_3-O)(\text{carboxilato})_6$ están conectados por ligandos quirales derivados del ácido D-tartárico (L_1) para generar sub-dominios 2D con una topología hexagonal, presentando el MOF homoquiral una composición $[Zn_3(\mu_3-O)(L_1-H)_6] \cdot 2H_3O \cdot 12H_2O$ (Figura 6.10.).

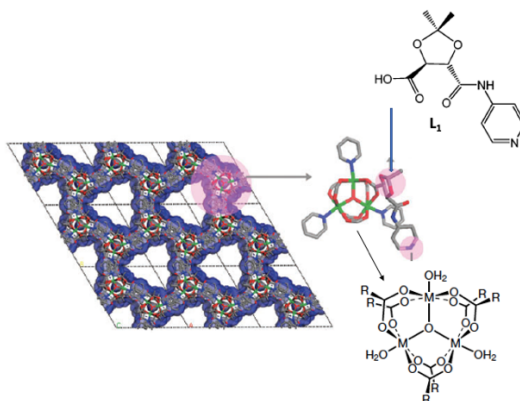


Figura 6.10. Estructura cristalina y representación del derivado quiral del aminoácido D-tartárico (L_1), mostrando el puente oxo de grupos carboxilatos conectados con el metal trinuclear de zinc divalente.^[30]

Una variante de este tipo de síntesis directa en la que intervienen ligandos quirales y aquirales proviene de la combinación de un ion metálico aquiral con un ligando orgánico homoquiral, para formar SBUs homoquirales en una primera etapa del proceso de síntesis “one-pot”. A continuación, se conectarían dichas unidades homoquirales con espaciadores rígidos para formar finalmente MOFs quirales (Figura 6.11.).

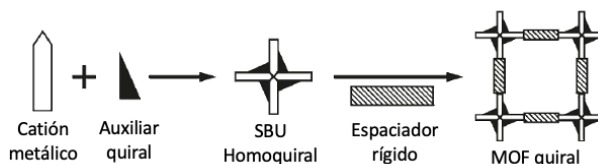


Figura 6.11. Combinación de un catión metálico junto con un ligando quiral con posterior unión a un espaciador aquiral para la formación de MOF 3D quirales de estructura abierta.^[31]

En este caso se preparó, por ejemplo, un MOF tridimensional 3D con fórmula $[Zn_2(\text{bdc})(\text{l-lac})(\text{dmf})] \cdot (\text{DMF})$ ($1 \cdot \text{DMF}$), donde el nodo estructural proviene del nitrato de zinc, $Zn(\text{NO}_3)_2$, siendo el ligando quiral el ácido láctico (H-l-lac) y el espaciador rígido el ácido 1,4-bencenodicarboxílico (H_2bdc). La estructuración viene dada cuando el ligando lactato se coordina a los iones Zn^{2+} en la estructura como un dianión, favorecido por la desprotonación del grupo hidróxido, habiendo dos iones divalentes (Zn^{2+}) crista-

lográficamente independientes en la estructura polimérica. Ambos están pentacoordinados y en un entorno de coordinación trigonal-bipiramidal. El primer ion Zn^{2+} está coordinado por un grupo hidróxido desprotonado (oxo-anión) proveniente de un ligando lactato, por un átomo de oxígeno del carboxilato de otro ligando lactato y por el átomo de oxígeno proveniente de una molécula de DMF. El segundo ion Zn^{2+} estaría quelado por un ligando lactato (tanto por los átomos de oxígeno carboxílico e hidróxido) y por un átomo de oxígeno carboxílico de otro ligando lactato. Además, los dos iones Zn^{2+} están conectados entre sí por dos ligandos rígidos bencenodicarboxilato. En general, cada diación lactato conecta cuatro iones Zn^{2+} formando cadenas quirales unidimensionales (1D) que actúan a modo de sub-dominios estructurales quirales, los cuales se interconectan con los espaciadores bencenodicarboxilato en las otras dos direcciones del espacio para formar un MOF homoquiral tridimensional (3D) con estructura abierta (Figura 6.12.).

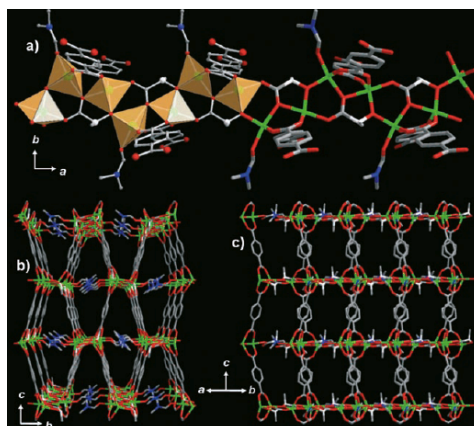


Figura 6.12. (a) Representación de las sub-dominios estructurales 1D, (b) vista de la estructura a lo largo del eje a, y c) vista en el plano (100) de la estructura metal-orgánica.^[31]

3. Procesos de Post-modificación (PSM) para la obtención de MOFs quirales

Otra metodología para obtener MOF homoquirales de forma directa es mediante la **post-modificación (PSM)** de estructuras metal-orgánicas, previamente obtenidas. Esta alternativa puede evitar ciertas limitaciones que podían ser observadas en los métodos anteriores para la obtención de MOF quirales, ya que, en este enfoque, los MOF son modificados químicamente después de que el material cristalino se haya formado (Figura 6.13.). Para aplicar esta alternativa es necesario que los MOFs sean suficientemente robustos y estables como para permitir transformaciones químicas post-sintéticas, manteniendo su integridad estructural y cristalinidad. Este enfoque permite la incorporación de una gran variedad de grupos funcionales en la estructura cristalina del MOF, introduciendo quiralidad.

Además, los procesos post-síntesis presentan ventajas adicionales: ^[32]

- Al modificar directamente los sólidos cristalinos metal-orgánicos, la purificación y aislamiento de los sólidos modificados son más fáciles que en una ruta sintética.
- Se pueden obtener MOFs quirales topológicamente idénticos con diferentes centros activos.
- La introducción de múltiples unidades funcionales en una misma estructura cristalina de manera combinada, mediante el control sobre el tipo de sustituyente y el grado de modificación, permite la obtención de MOFs quirales con más de una funcionalidad activa.

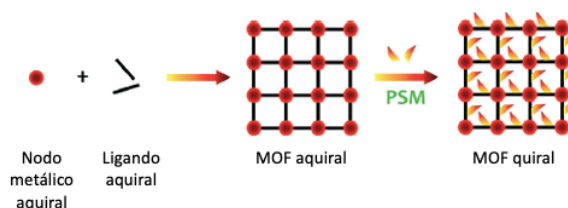


Figura 6.13. Formación de una estructura aquiral con post-modificación con auxiliares quirales para la obtención de un MOF quiral.^[17]

Dentro de las distintas post-modificaciones que pueden llevarse a cabo se pueden distinguir diferentes alternativas en función del tipo de interacciones que se producen sin modificar la estructura metal-orgánica, siendo posible establecer interacciones no covalentes, de coordinación o covalentes

3.1. PSM a través de interacciones no covalentes

En el caso de las interacciones no covalentes, destacan los procesos de eliminación o intercambio de moléculas huésped (“*guest*”) o iones confinados en su espacio interno. Mientras que el intercambio iónico está necesariamente restringido a estructuras metal-orgánicas cargadas, la eliminación o el intercambio de moléculas huéspedes son más habituales. En muchos casos, la eliminación de especies confinadas que ocupan el espacio libre del entramado estructural provoca el colapso de las estructuras porosas de los MOFs. Sin embargo, algunos sistemas mantienen su cristalinidad al realizar el intercambio simultáneo con otros huéspedes.^[33] Hasta el momento, no se conocen MOFs quirales que se hayan descrito a través de esta metodología. No obstante, un ejemplo de la post-modificación mediante enlaces no covalentes que se podría adecuar a la funcionalidad quiral es el aportado por Yaghi y col.^[34], en el que un MOF 2D de Co(II) BTC (BTC = 1,3,5-bencenotricarboxilato), se mantenía estable tras la pérdida de moléculas

de piridina huésped de su interior. Tras su eliminación, el MOF era capaz de absorber selectivamente moléculas aromáticas tales como benceno, nitrobenceno, cianobenceno y clorobenceno, pero no acetonitrilo, nitrometano o dicloroetano, demostrando de esa forma la posible post-funcionalización del MOF, tras la eliminación de moléculas huésped y la incorporación selectiva de otros compuestos orgánicos sin variar su estructura cristalina.

3.2 PSM a través de interacciones coordinativas

Por lo que respecta a las interacciones no covalentes realizadas durante los procesos de post-modificación, existen dos enfoques diferentes en las interacciones metal-ligando. Hay que tener en cuenta que, en muchos casos, los ligandos empleados presentaban una elevada capacidad de coordinación, siendo difícil modificar o incorporar nuevas funcionalidades mediante el método directo de síntesis de MOFs. Por ello, resulta conveniente en este tipo de casos sintetizar previamente el material metal-orgánico y realizar una post-modificación, incorporándole la funcionalidad quiral deseada.

Un ejemplo de ello es el introducido por Lin y col.^[29c] que desarrollaron un MOF 3D poroso quiral de cadmio (II) a través del empleo de un ligando puente quiral de tipo BINOL que contenía funcionalidades piridilo y dihidroxilo ortogonales. Mientras que los grupos piridilo se coordinaban con los nodos de Cd (II) como parte de la estructura principal del MOF, los sustituyentes hidroxilo no estaban involucrados en las interacciones coordinativas con el nodo inorgánico y, por lo tanto, eran accesibles para una funcionalización posterior. La estructura metal-orgánica se trató con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ que se coordinaba con las unidades BINOL y sus derivados para producir catalizadores ácidos de Lewis (Figura 6.14.). Los resultados obtenidos revelaron que el MOF tratado con isopropóxido de titanio catalizó la adición de ZnEt_2 a 1-naftaldehído, obteniéndose (R)-1-(1-naftil) propanol con conversión completa y 93% de exceso enantiomérico (ee). Este hecho confirmó que el proceso de post-modificación había sido exitoso, ya que sin la presencia del $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ no se obtienen tales resultados.

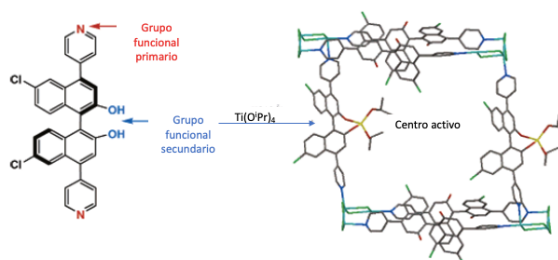


Figura 6.14. Representación de la post-funcionalización mediante interacciones de coordinación.^[29c]

3.3 PSM a través de interacciones covalentes

La post-modificación de MOFs mediante interacciones covalentes es uno de los objetivos principales en este tipo de tratamientos post-síntesis, ya que este tipo de uniones son, en general, más estables que los enlaces de coordinación. En los últimos años, se ha descrito un número elevado de MOFs modificados a través de interacciones covalentes, dando a entender que este enfoque es viable para la funcionalización quiral de MOFs. Diversos tipos de transformaciones covalentes han sido descritas a través de acoplamiento amida,^[35] condensaciones de imina,^[36] formación de urea,^[37] procesos de N-alquilación,^[30] bromación,^[38] reducción,^[36b] reacciones click^[39] y protonaciones,^[40] aplicadas con éxito a modificaciones post-sintéticas de estructuras metal-orgánicas.

Un ejemplo en el que se parte de un MOF aquiral y se convierte en un material quiral, tras una post-modificación covalente, fue realizado por Garibay y col.^[41] en el que mostraron que los grupos amino derivados del ácido aminotereftálico, presentes en un MOF isoreticular de zinc, reaccionaban con anhídridos quirales para mejorar la funcionalidad del ligando que contenía amidas quirales. Este hecho transformaba un MOF aquiral en uno con quiralidad asociada tras la funcionalización de grupos amidas (Figura 6.15.).

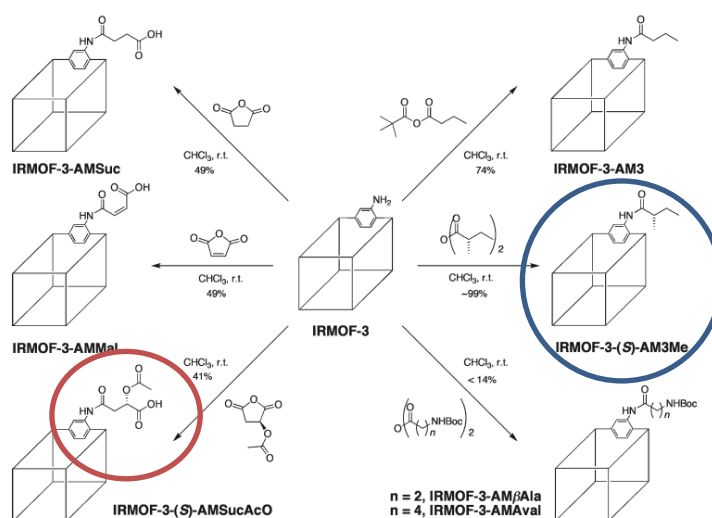


Figura 6.15. PSM covalente con el MOF isoreticular de Zn (IRMOF-3). En los círculos se muestran los anhídridos quirales que tras la PSM dotan de quiralidad a un MOF aquiral previamente obtenido.^[41]

Por otro lado, es de destacar otra metodología desarrollada por Rasero-Almansa y col.^[42] que utilizaron condensaciones de bases de Schiff para convertir la función amino incorporada en un MOF aquiral en iminas quirales mediante el tratamiento con

aldehídos enantiopuros cuidadosamente elegidos (Figura 6.16.). Esta estrategia permitió crear pincers-NNN con una estructura quiral que tras un proceso de metalación generaban catalizadores sólidos quirales activos en reacciones de hidrogenación asimétricas.

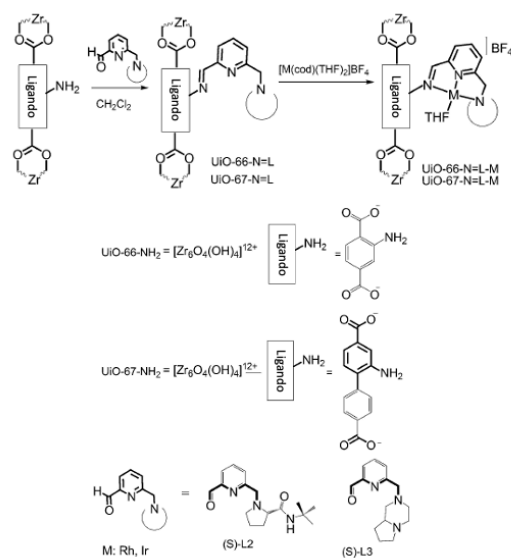


Figura 6.16. Post-modificación del MOF UiO-66-NH₂ con ligandos tipo pincer con complejos metálicos de Rh,Ir.^[42]

6.2 Objetivos

Como se ha podido comprobar en la introducción, en el presente capítulo se van a estudiar materiales híbridos metal-orgánicos en los que se introducirán centros quirales en su estructura con el fin de completar el estudio realizado en capítulos anteriores más centrados en organosilicas quirales. En este último apartado de la tesis, todavía en desarrollo, se va a estudiar la quiralidad introducida en materiales tipo MOF mediante la post-modificación por interacciones covalentes de estructuras metal-orgánicas. Los principales objetivos del presente capítulo serán los siguientes:

- Preparación de ligandos aquirales específicos con puentes de anclaje adecuados para la posterior interacción covalente con un organocatalizador. Tras la preparación del MOF aquiral se llevará a cabo su post-modificación covalente con organocatalizadores quirales adecuados.
- Preparación del organocatalizador quiral (MacMillan de primera generación) que será introducido posteriormente a través de procesos de post-modificación covalente en la estructura del MOF aquiral.
- Síntesis y caracterización de MOF aquirales que contienen espaciadores orgánicos con puntos de anclaje disponibles para su post-modificación covalente con organocatalizadores quirales modificados.
- Síntesis de diferentes estructuras metal-orgánicas quirales a través de procesos de post-modificación covalente con nodos inorgánicos de zirconio (Zr) y aluminio (Al), tipo UiO-66 y MIL-53.
- Análisis de la incorporación efectiva del organocatalizador quiral en las estructuras metal-orgánicas, así como también el grado de incorporación.
- Evaluación catalítica de los MOFs quirales en la reacción de α -aminación asimétrica entre aldehídos lineales y azodicarboxilatos.

6.3 Discusión y resultados

En primer lugar, se describirá la ruta sintética del organocatalizador quiral que se pretende incluir en la estructura cristalina de los MOFs previamente obtenidos, así como los precedentes por los que se ha considerado idóneo abordar este último capítulo de la tesis con la intención de incluir una molécula orgánica quiral derivada del organocatalizador de MacMillan, en la estructura de un sólido heterogéneo metal-orgánico.

6.3.1. Estado del arte del organocatalizador de MacMillan

La elección de una imidazolidinona como organocatalizador quiral se debe a que se trata de un catalizador versátil y funcional en el ámbito de la quiralidad en química orgánica, conocido como catalizador de MacMillan.^[43] Además, se ha utilizado en una amplia variedad de reacciones altamente enantioselectivas como la reacción de Diels-Alder,^[43] cicloadición 1,3-dipolar,^[44] alquilación de Friedel-Craft,^[45] ciclación reductiva de Michael,^[46] α -oxiaminación de aldehídos,^[47] reacción de aldolización,^[48] adición de índoles a aldehídos α,β -insaturados,^[49] reacciones tipo cascada organocatalíticas,^[50] etc. (Figura 6.17.)

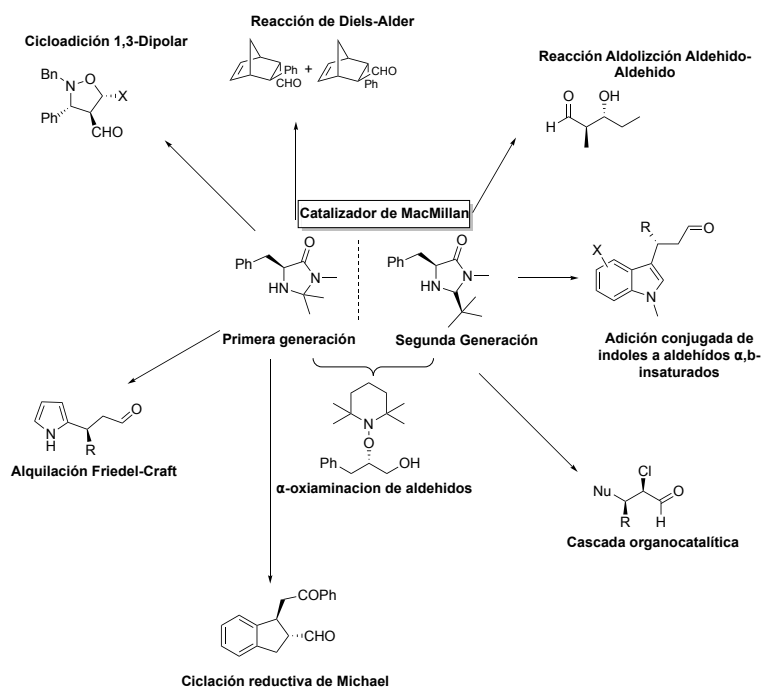
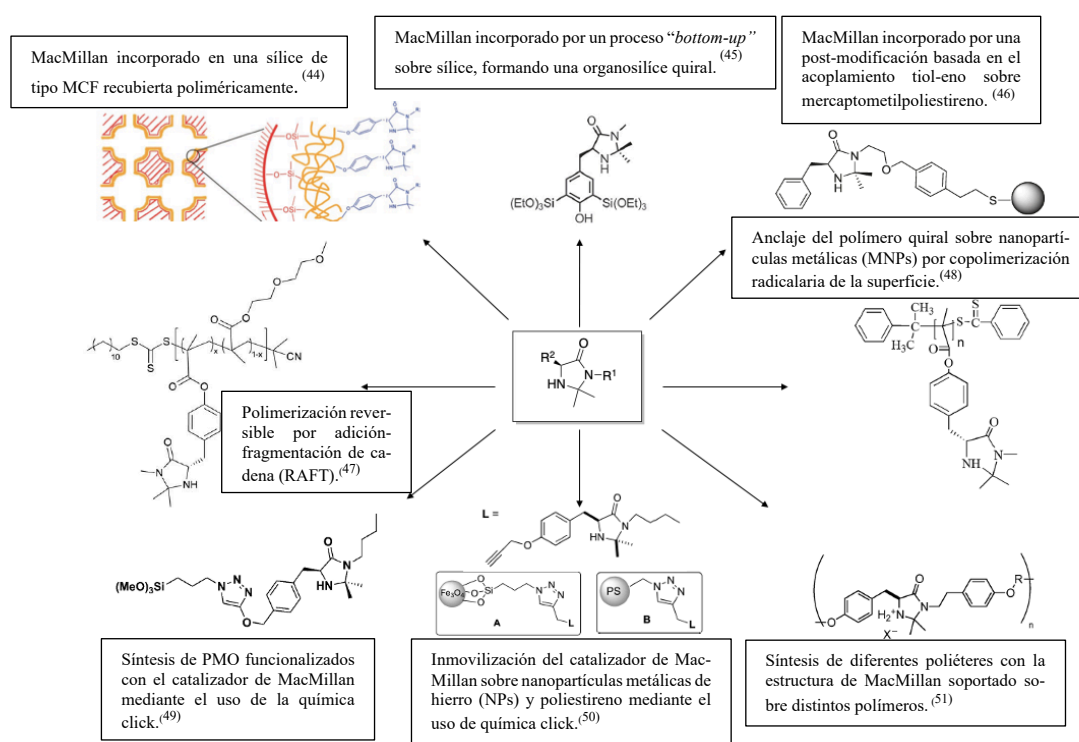


Figura 6.17. Diferentes tipos de reacciones enantioselectivas llevadas a cabo por el organocatalizador de imidazolidinona de MacMillan en procesos catalíticos homogéneos.

Sin embargo, la aplicación práctica de la organocatálisis asimétrica, generalmente, se ve obstaculizada debido al requisito de que son necesarias altas cargas de catalizador, añadiendo la dificultad para separar el catalizador del producto. En consecuencia, como se ha ido viendo en la presente tesis doctoral, existen distintos modos de incorporar un catalizador homogéneo mediante métodos de inmovilización de organocatalizadores sobre soportes sólidos, tales como polímeros,^[51] materiales porosos,^[52] o nanopartículas magnéticas.^[53] Estos métodos se han empleado para lograr catalizadores heterogéneos que contengan el catalizador de MacMillan con aplicaciones en catálisis asimétrica. En el Esquema 6.3.^{[54],[55],[56],[57],[58],[59],[60],[61]} se resumen los distintos sistemas catalíticos heterogéneos en los que se ha incorporado el catalizador de MacMillan de primera generación.



Esquema 6.3. Organocatalizador de MacMillan de primera generación incorporado en distintos soportes heterogéneos.

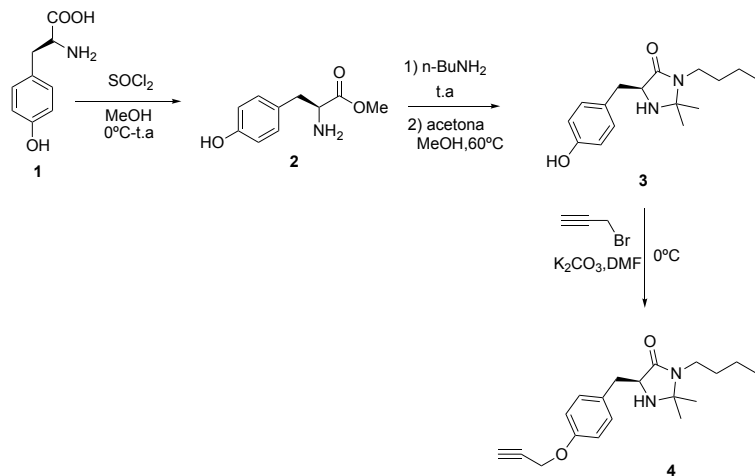
Por lo que respecta a todos los ejemplos del catalizador de MacMillan de primera generación inmovilizados sobre distintos soportes, todos tienen en común que llevan a cabo con éxito la reacción de Diels-Alder enantioselectiva, así como la reacción asimétrica de Friedel-Craft. Estos resultados muestran que el organocatalizador está incorpo-

rado en el entramado del catalizador sólido y se obtienen resultados similares a los obtenidos con el catalizador de MacMillan en fase homogénea, con la ventaja de ser recuperado y poder ser utilizado de nuevo.

En nuestro caso, se va a llevar a cabo la incorporación del catalizador de MacMillan de primera generación sobre un material híbrido heterogéneo metal-orgánico, sin realizar ninguna etapa previa de modificación en la estructura del soporte sólido. La inmovilización se realizará mediante un proceso de química click que ocurrirá entre el triple enlace terminal del organocatalizador de MacMillan funcionalizado y el sustituyente azida presente en el ligando que forma parte de la estructura del MOF empleado como soporte. A continuación, el sistema catalítico quiral creado se evaluará en la reacción asimétrica de α -aminación de aldehídos lineales con azodicarboxilatos, siendo este proceso novedoso para ser llevado a cabo por el catalizador de MacMillan de primera generación.

6.3.2. Síntesis del organocatalizador de MacMillan modificado

La ruta de síntesis del organocatalizador de MacMillan modificado con un triple enlace terminal que facilite su anclaje posterior sobre el entramado cristalino del MOF, previamente obtenido, mediante el uso de la química click, se muestra en el Esquema 6.4.:



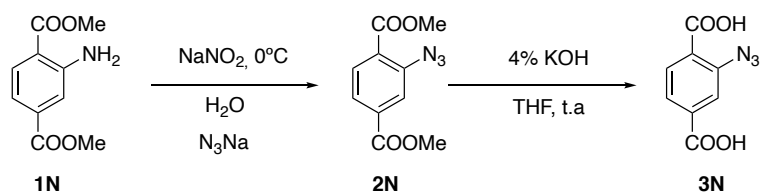
Esquema 6.4. Ruta sintética del catalizador de MacMillan modificado con un triple enlace terminal.

En primer lugar, se formó el grupo éster a partir del ácido de la D-tirosina (**1**), reaccionando con el cloruro de tionilo (SOCl_2) en metanol, para dar el L-tirosinato de metilo (**2**). Seguidamente, se realizó una reacción de dos pasos consecutivos en los que se utilizó, en primer lugar, un exceso de n-butilamina para la formación de la amida

correspondiente, que, posteriormente, realiza una ciclación por el uso de acetona y metanol anhidro, obteniéndose el (S)-3-butil-5-(4-hidroxibencil)-2,2-dimetilimidazolidin-4-ona (**3**). Por último, el grupo hidroxilo del anillo bencénico se funcionalizó con el bromuro de propargilo, tras la formación del anión del hidroxilo con el carbonato potásico, obteniéndose el compuesto (S)-3-butil-2,2-dimetil-5-(4-(prop-2-in-1-iloxi) bencil) imidazolidin-4-ona (**4**). Esta molécula contiene el organocatalizador de McMillan de primera generación con un triple enlace terminal válido, en principio, para ser incorporado en materiales metal-orgánicos con adecuados puntos de anclaje en sus ligandos o fragmentos orgánicos estructurales. En el anexo de este capítulo se muestran los distintos espectros para cada producto obtenido en las diferentes etapas de la ruta sintética, siendo el rendimiento total del proceso del 88% para las tres etapas de síntesis.

6.3.3. Síntesis del espaciador orgánico funcionalizado

El espaciador o ligando orgánico que se incorporará en la síntesis de los diferentes MOFs fue modificado con un sustituyente azida mediante la ruta sintética mostrada en el Esquema 6.5.:



Esquema 6.5. Ruta sintética del espaciador orgánico funcionalizado con un sustituyente azida.

Por ello, se partió del compuesto comercial 2-aminotereftalato de dimetilo (**1N**) y se hizo reaccionar, en primer lugar, con el nitrito de sodio (NaNO_2) a 0°C . A continuación, la mezcla formada se hizo reaccionar con la azida de sodio (N_3Na) para obtener el 2-azidotereftalato de dimetilo (**2N**). Por último, el compuesto **2N** fue tratado con una disolución acuosa al 4% de hidróxido de potasio (KOH) en THF para transformar los grupos éster en grupos ácidos carboxílico, obteniendo finalmente el ácido 2-azidotereftalico (**3N**) que será empleado como ligando en procesos solvotermales.

6.3.4. Síntesis y funcionalización de los MOFs UiO-66 y MIL-53.

Como se ha reflejado al principio de este capítulo, en los objetivos planteados, se emplearán dos soportes metal-orgánicos muy estables para la formación de dos tipos de MOFs (UIO-66 y MIL-53) para su posterior post-modificación con el organocatalizador

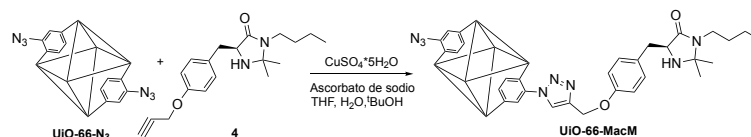
de MacMillan quirral modificado, transformando MOFs aquirales en estructuras híbridas quirales a través de un proceso de anclaje covalente post-síntesis.

Para ello, se sintetizaron dos tipos de soportes compuestos por dos metales diferentes en sus nodos estructurales, basados en zirconio y aluminio. En los dos MOFs sintetizados sería importante que el área superficial que presentasen fuese alta para poder incorporar sin problemas el organocatalizador quirral. Ambos MOFs se sintetizaron con el espaciador funcionalizado (**3N**) para obtener los materiales híbridos UiO-66-N₃^[62] y Al-MIL-53-N₃^[63] sobre los que se anclará el organocatalizador de MacMillan, gracias a los grupos azida que actuarán como puntos de anclaje, a modo de “*tethering*”.

Tras la síntesis y caracterización de los distintos soportes, se realizará un estudio y evaluación de sus propiedades a través de diferentes técnicas de caracterización que indicarán, si tras realizar el tratamiento post-síntesis, utilizando una química click entre la azida del material metal-orgánico y el triple enlace terminal del organocatalizador, se ha producido de manera efectiva la incorporación de las unidades MacMillan en la red del MOF. Igualmente, será importante determinar si se habrá producido el colapso de la estructura porosa metal-orgánica y en qué concentración se encuentra presente el organocatalizador en el interior del material. Para conocer estas propiedades se utilizará la espectroscopia infrarroja ya que la banda de los grupos azida (N₃) es muy representativa y, en función de cómo se presente, se podrá evaluar si la incorporación se ha producido de manera efectiva. También, a través del análisis elemental se podrá conocer el porcentaje de organocatalizador que se ha incorporado. Además, la adsorción de N₂ servirá para establecer como varía el área superficial del material tras el tratamiento post-síntesis y, por último, la difracción de Rayos X evaluará si la estructura cristalina del material ha sufrido alguna alteración tras la incorporación del organocatalizador de MacMillan.

6.3.4.1 Síntesis de materiales metal-orgánicos UiO-66-N₃ y UiO-66-MacMillan

En concreto, para llevar a cabo la incorporación del organocatalizador modificado de MacMillan, se llevó a cabo un proceso de post-modificación covalente, utilizando una química click entre el grupo azida del MOF aquiral UiO-66 de zirconio con el triple enlace terminal (Esquema 6.6.). Con este proceso se sintetizaron los materiales UiO-66-N₃ (espaciador orgánico = ácido 2-azidotereftálico (**3N**)) y UiO-66-MacM (PSM covalente del MOF UiO-66-N₃) y se compararon con el MOF convencional UiO-66 para comprobar la incorporación efectiva de las unidades de MacMillan activas en la estructura metal-orgánica.



Esquema 6.6. Post-modificación covalente haciendo uso de una química click entre UiO-66-N₃ y el organocatalizador modificado de MacMillan de primera generación.

En primer lugar, se compararon los espectros de difracción de Rayos X para los tres materiales obtenidos (Figura 6.18.), observándose que los difractogramas eran similares, lo que confirmaba que las estructuras tipo UiO-66 se mantenían en todos los casos. Se puede destacar que los nodos inorgánicos del MOF de Zr exhiben una estructura cúbica centrada en las caras (CCC), como describieron Lillerud y col.,^[64] consistiendo el entramado estructural en nodos internos de Zr₆O₄(OH)₄ en el que las caras triangulares del octaedro de Zr₆ están alternativamente coordinadas por grupos μ₃-O y μ₃-OH. Todos los bordes del poliedro se unen a través de grupos carboxilatos (-CO₂) formados a partir de los ácidos dicarboxílicos que actúan como ligandos, generando unidades estructurales Zr₆O₄(OH)₄(CO₂)₁₂. En detalle, cada átomo de Zr está coordinado con ocho átomos de oxígeno, favoreciendo una conformación antiprismática cuadrada, en la que una cara está formada por átomos de oxígeno provenientes de los grupos carboxilatos, mientras que en la otra cara provienen de los grupos μ₃-O y μ₃-OH. Como resultado se genera una estructura isoreticular con forma de estrella maltesa característica del MOF denominado UiO-66 (Figura 6.19.).^[64]

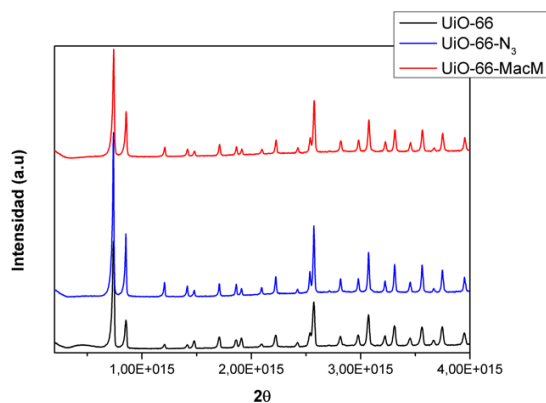


Figura 6.18. Patrones de difracción de Rayos X de los distintos materiales tipo UiO-66. En negro UiO-66, en azul UiO-66-N₃ y en rojo UiO-66-MacM.

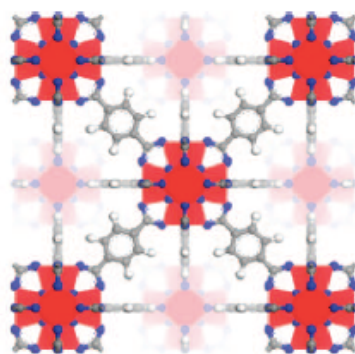


Figura 6.19. Representación gráfica de la celda unidad del MOF de Zr tipo UiO-66. ^[64]

Por lo que respecta al análisis químico obtenido tanto de los materiales UiO-66-N₃ como UiO-66-MacMillan, las relaciones C/N experimentales, eran similares a las relaciones C/N teóricas del organocatalizador puro, siendo 3.4 para el UiO-66-N₃ mientras que la teórica era 3.1. En el caso del sólido UiO-66-MacMillan, la relación C/N experimental era 6.7, siendo la teórica 6.3. En ambos casos, la similitud entre los valores teóricos y experimentales de la relación C/N implicaría que los fragmentos orgánicos derivados de la presencia de grupos azida, antes y después de la incorporación del organocatalizador de MacMillan, permanecen íntegros en los materiales metal-orgánicos. Además, a partir del análisis químico, se estimó que se había incorporado un 90% de organocatalizador en el MOF utilizado como soporte.

Esto también se vio reflejado en el área específica BET de los materiales obtenidos, ya que para el sólido UiO-66 se obtuvo un área BET de 1071 m²/g, mientras que cuando se incorporaba en su estructura sustituyentes azida al espaciador orgánico, el área BET disminuía a 901 m²/g. Tras el tratamiento post-síntesis para incorporar el organocatalizador de MacMillan, se observaba un descenso más pronunciado del área BET, alcanzándose 777 m²/g, debido a la presencia del organocatalizador en el material metal-orgánico con unidades quirales (Tabla 6.1.).

Tabla 6.1. Propiedades texturales de los materiales tipo UiO-66.

Catalizador	(m ² /g)		(cm ³ /g)			Ø _{Poros} (Å)	
	S _{BET}	S _{ext} ^a	S _{Micro}	V _{tot}	V _{Micro}		V _{BJH}
UiO-66	1071	13	1058	0.5	0.5	0.02	32
UiO-66-N ₃	901	35	866	0.6	0.4	0.05	45
UiO-66-MacM	777	30	747	0.6	0.4	0.04	47

^aS_{ext} = S_{BET} - S_{Micro}

A través de la espectroscopía infrarroja (Figura 6.20.), se observó la banda de absorción característica de los grupos azida (*stretching* asimétrico de las azidas $\nu(\text{N}_3)$ alrededor de 2100 cm^{-1}) en el espectro del material UiO-66- N_3 . Tras el tratamiento post-síntesis, en el espectro del material UiO-66-MacMillan, se apreció la desaparición de la banda característica de los grupos azida y la existencia de una señal ancha de vibración, más pronunciada, alrededor de 1420 cm^{-1} , correspondiente al *stretching* simétrico y asimétrico de los enlaces $\text{N}=\text{N}$. Además, en torno a $2900\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$, se observaron bandas pertenecientes al *stretching* simétrico y asimétrico de los grupos $-\text{CH}_2-$ asociados a las unidades de ciclopentano provenientes del catalizador de MacMillan. También, fueron apreciadas las bandas de vibración, tanto simétrica como asimétrica, de los grupos amina conectados a los grupos CH_2 presentes en el organocatalizador, $\nu(-\text{N}-\text{CH}_2-)$ centradas a 2897 y 2958 cm^{-1} . Por último, se detectó la banda de vibración ($\nu(\text{CO})$) perteneciente al grupo carbonilo de la imidazolidinona situado alrededor de $1750\text{-}1715\text{ cm}^{-1}$. Estos resultados confirmaron la efectividad del proceso de anclaje del organocatalizador quiral modificado de MacMillan en la estructura del MOF UiO-66, a través de su anclaje covalente con grupos azida que penden de sus espaciadores orgánicos.

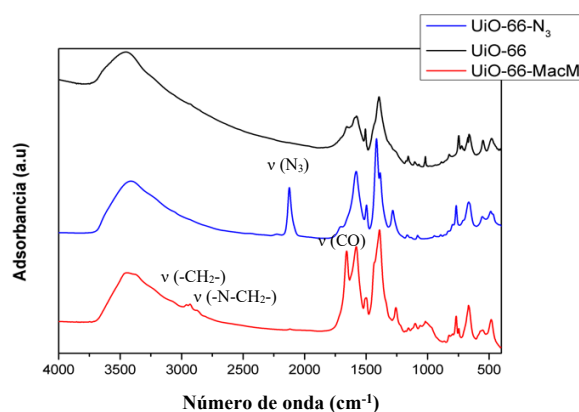


Figura 6.20. Espectro infrarrojo de los diferentes materiales de tipo UiO-66.

6.3.4.2 Síntesis de materiales metal-orgánicos Al-MIL-53- N_3 y Al-MIL-53-MacMillan

Para comprobar si la incorporación del organocatalizador de MacMillan modificado fue efectivamente incorporado mediante una post-modificación covalente utilizando química click, entre el grupo azida del MOF aquiral tipo MIL-53 y el triple enlace terminal, se sintetizaron tanto los materiales Al-MIL-53 (espaciador orgánico = ácido tereftálico), como Al-MIL-53- N_3 (espaciador orgánico = ácido 2-azidotereftálico (**3N**)).

En primer lugar, se compararon los espectros de difracción de Rayos X para los tres materiales obtenidos. Los datos de la bibliografía aportados por Loiseau y col.^[65] para el material Al-MIL-53, describían que dicho material estaba formado por cadenas infinitas, con geometría *trans* de octaedros $[\text{AlO}_4(\text{OH})_2]$, los cuales comparten esquinas a través de grupos hidroxilo a modo de puente. La reticulación de las cadenas adyacentes, a través de los ligandos 1,4-bencenedicarboxilato (BDC) provoca la formación de la estructura tridimensional del compuesto denominado Al-MIL-53 (Figura 6.21.).

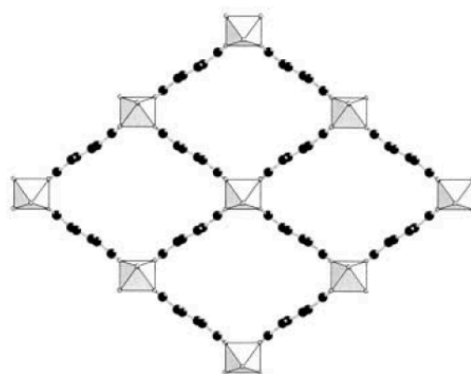


Figura 6.21. Esquema de la estructura 3D del material Al-MIL-53.^[65]

Los difractogramas de Rayos X de los materiales Al-MIL-53, Al-MIL-53- N_3 y Al-MIL-53-MacM (Figura 6.22.) fueron muy similares, confirmándose que la estructura tipo MIL-53, anteriormente descrita, se mantenía inalterada en gran medida. Este hecho corrobora que las moléculas BDC funcionalizadas con grupos azida (**3N**) servían como ligandos estructurales para la obtención del material Al-MIL-53- N_3 , sin alterar su estructura cristalina. Además, se observó que tras el tratamiento post-síntesis sobre el MOF Al-MIL-53- N_3 , empleando el organocatalizador quirral modificado de MacMillan, la estructura cristalina permanecía estable en el material Al-MIL-53-MacM.

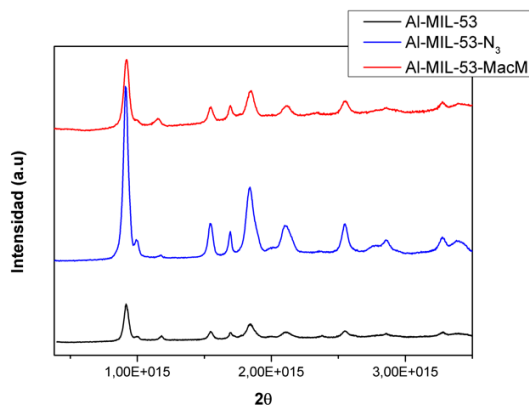


Figura 6.22. Patrones de difracción de Rayos X de los distintos materiales tipo Al-MIL-53.

Por lo que respecta al análisis químico obtenido para los materiales Al-MIL-53- N_3 y Al-MIL-53-MacM, se observó que las relaciones C/N experimentales, 3.1 y 5.1, se acercaban a las teóricas, 3.1 y 6.3. Este hecho confirmaba que razonablemente una fracción elevada del organocatalizador quirral habría sido incorporado finalmente en la estructura metal-orgánica tipo Al-MIL-53. Además, en función del análisis químico, se observó que aproximadamente se había incorporado un 60% del organocatalizador utilizado en el entramado estructural del MOF aquiral.

Se comprobó que a diferencia de lo que ocurría con los materiales de Zr-UiO-66, en los materiales tipo Al-MIL-53, la incorporación del organocatalizador en los espaciadores orgánicos presentes en la estructura influía mucho más en el área superficial de los materiales obtenidos. En concreto, el material el Al-MIL-53 sintetizado con ácido tereftálico exhibía un área específica BET de $1137 \text{ m}^2/\text{g}$, mientras que para el sólido Al-MIL-53- N_3 sintetizado con el ligando **3N** que contenía grupos azida, se reducía casi a la mitad, alcanzando $612 \text{ m}^2/\text{g}$. La posterior post-modificación covalente con el organocatalizador de MacMillan redujo el área superficial drásticamente hasta $105 \text{ m}^2/\text{g}$ debido a la presencia de los fragmentos quirales presentes en el entramado estructural (Tabla 6.2.).

Tabla 6.2. Propiedades texturales de los materiales de tipo Al-MIL-53.

Catalizador	(m ² /g)		(cm ³ /g)			Ø _{Pore} (Å)	
	S _{BET}	S _{ext} ^a	S _{Micro}	V _{tot}	V _{Micro}		V _{BJH}
Al-MIL-53	1137	46	1091	0.6	0.5	0.09	40
Al-MIL-53-N ₃	612	39	573	0.3	0.3	0.05	43
Al-MIL-53-MacM	105	20	85	0.2	0.04	0.04	75

$$^a S_{\text{ext}} = S_{\text{BET}} - S_{\text{Micro}}$$

A continuación, se realizó la comparativa entre los espectros infrarrojos para los tres materiales tipo MIL-53 obtenidos. En ellos se observó que no se había producido un anclaje completo tras la reacción click entre el material Al-MIL-53-N₃ y el organocatalizador de MacMillan modificado, ya que la banda característica de los grupos azida correspondiente a la vibración *stretching* asimétrica, ν (N₃), localizada alrededor de $\sim 2100 \text{ cm}^{-1}$, no desaparecía del todo tras el tratamiento post-síntesis, como sí que pasaba con los materiales tipo UiO-66. No obstante, sí que se observaban las bandas de vibración asociadas al *stretching* simétrico y asimétrico de los grupos -CH₂- provenientes del ciclopentano del organocatalizador de MacMillan, así como las bandas de vibración, de los grupos amina presentes en el organocatalizador ν (-N-CH₂-), localizados a 2897 y 2958 cm⁻¹. Además, se detectó la banda de vibración perteneciente al grupo carbonilo de la imidazolidinona, ν (CO), situada en torno a 1750-1715 cm⁻¹ que demostraba que, al menos parcialmente, el organocatalizador de MacMillan se incorporaba en la estructura metal-orgánica al reaccionar con algunos de los grupos azida que penden de sus ligandos o espaciadores orgánicos (Figura 6.23.).

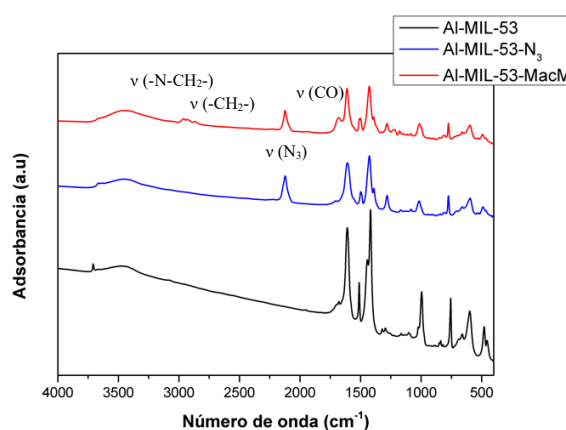


Figura 6.23. Espectro infrarrojo de los diferentes materiales tipo Al-MIL-53.

6.3.5. Catálisis enantioselectiva

La evaluación catalítica de los materiales metal-orgánicos que contenían el organocatalizador modificado de MacMillan fue realizada por medio de la reacción de α -aminación de aldehídos lineales a partir de azodicarboxilatos, para la obtención de α -amino aldehídos quirales por la creación de enlaces C-N, formándose un centro estereogénico en dicho enlace.^[66] Posteriormente, las moléculas de α -amino aldehídos quirales serán transformadas mediante una reacción *one-pot* a una N-amino oxazolidinona quiral como producto final (Figura 6.24.). La reacción de α -aminación es relevante debido a que permite la síntesis enantioselectiva de sustituyentes nitrogenados a través de la formación enlaces C-N, cuyas características estéricas y electrónicas tienen un fuerte efecto sobre su actividad, permitiendo crear nuevos candidatos de productos farmacéuticos.

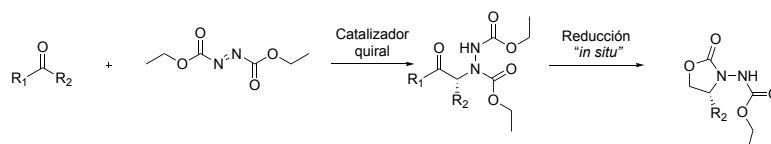


Figura 6.24. Esquema de reacción de la α -aminación enantioselectiva de aldehídos con azodicarboxilatos, con la obtención de la oxazolidinona quiral tras la reducción “*in situ*”.

Por lo que respecta a la reacción de α -aminación enantioselectiva puede ser catalizada tanto por ácidos o bases de Lewis quirales (Figura 6.25.).^[67] En el proceso catalítico llevado a cabo por un ácido de Lewis, hay dos modos de activación e inducción estereoquímica: (1) el complejo metálico quiral que actúa como ácido de Lewis genera un enolato (A) por enolización del carbonilo o por transmetalación de un enolato preformado, y (2) el ácido de Lewis quiral también sirve para activar el electrófilo mediante coordinación al par solitario de electrones del nitrógeno (B). Por otra parte, también es posible que el ácido de Lewis desempeñe ambos roles a la vez, formando un enolato de metal que luego pueda unirse y activar el electrófilo. Además, las bases quirales de Lewis también catalizan estas reacciones mediante la formación reversible de una enamina quiral (C). La asimetría se transfiere entre la enamina y el electrófilo, seguido de la hidrólisis de la imina del producto que permite la liberación del catalizador.

En nuestro caso, se intentó realizar una reacción bifuncional, donde la idea era que los nodos metálicos del material metal-orgánico activasen al electrófilo mediante la coordinación al par solitario del nitrógeno del azodicarboxilato (modelo B, Figura 6.25.). A su vez, se pretendió que la parte orgánica del material compuesta por el organocatalizador de MacMillan modificado, realizase la catálisis a través de la formación reversible de la enamina quiral (modelo C, Figura 6.25.) que, posteriormente, reaccionará con el electrófilo activado.

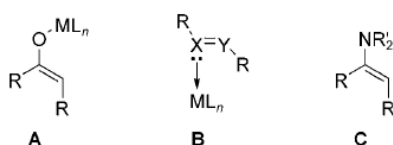


Figura 6.25. Modos de activación de la reacción de α -aminación con catalizadores ácido o base de Lewis. ^[67]

Para ello, en un inicio, se probaron las condiciones de reacción en las que la L-prolina había sido efectiva para este tipo de procesos, tal y como fue descrito por Jørgensen y col.^[66a]. En este caso, se empleaba una carga de catalizador quiral del 20% mol, utilizando diclorometano como disolvente a temperatura ambiente. A continuación, el producto de la reacción se reduce *in situ* con borohidruro de sodio (NaBH_4) y, por último, se aplicaba una base a la mezcla de reacción (NaOH (0.5M)) para la obtención final de N-amino oxazolidinona quiral.

Utilizando estas condiciones de reacción, en presencia del organocatalizador homogéneo de MacMillan funcionalizado con el triple enlace terminal (**4**), para los sustratos propanal y dietilazodicarboxilato (DEAD), se alcanzó un 100% de conversión del α -amino aldehído en tan solo 1 h de reacción. Posteriormente, el compuesto obtenido fue reducido al alcohol correspondiente seguido de la adición de una base, para la obtención del producto final (R)-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il) carbamato de etilo, con un rendimiento del 90%, tras ser aislado por cromatografía en columna, con un exceso enantiomérico del 99% (Entrada 1, Tabla 6.3.). Estos resultados eran incluso mejores que los descritos en bibliografía para el organocatalizador de MacMillan en fase homogénea para la misma reacción a través de rutas fotocatalíticas^[68]. Este hecho confirmaba la reactividad del organocatalizador quiral que, posteriormente, será introducido en matrices porosas metal-orgánicas. Además, se observó que al utilizar el compuesto N_3 -MacMillan como catalizador en fase homogénea en el proceso de reacción estudiado, obtenido tras realizar la química click entre el organocatalizador quiral de MacMillan y el compuesto **3N**, se obtenía un 92% de exceso enantiomérico tras 7 h de reacción (Entrada 2, Tabla 6.3.).

A continuación, se realizó la reacción con los catalizadores metal-orgánicos que contenían el organocatalizador de MacMillan introducido en sus estructuras, así como también con los materiales MOF similares sin el organocatalizador de MacMillan. En concreto, cuando se utilizaron tanto los materiales UiO-66 como UiO-66- N_3 se apreció que la reacción de formación del α -amino aldehído tenía lugar en un tiempo de 8 h para UiO-66 y de 3,5 h para UiO-66- N_3 (Entradas 3 y 4, Tabla 6.3.). Estos datos revelaban que tanto los nodos estructurales de zirconio como los grupos azida presentes en los ligandos orgánicos tomaban parte en el proceso catalítico de la reacción, pudiendo influir cuando se realizase la reacción con el MOF UiO-66-MacM, compitiendo ambos con el centro activo quiral. Más en detalle, cuando se realizó la reacción con el catalizador UiO-66-MacM, esta tuvo lugar en 5 h, presentando un exceso enantiomérico equivalente al

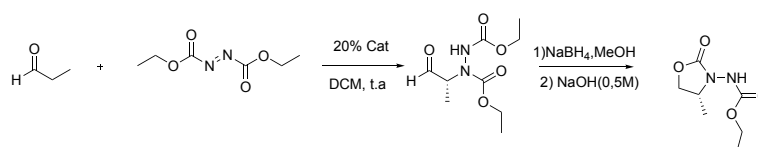
racémico, debido a la competencia existente entre los nodos de Zr y el centro activo del organocatalizador quiral anclado (Entrada 5, Tabla 6.3.). Además, se probaron distintas condiciones, como por ejemplo diferentes disolventes o la adición de un co-catalizador ácido, aunque el resultado final fue siempre la obtención del producto racémico (Entradas 6-11, Tabla 6.3.).

Posteriormente, se siguió el mismo procedimiento para el MOF de aluminio tipo Al-MIL-53. Los resultados mostraron que la reacción cuando se utilizaban los materiales Al-MIL-53 y Al-MIL-53-N₃ no tenía lugar para el sólido Al-MIL-53 tras 24 h de reacción, mientras que para el material Al-MIL-53-N₃ tenía lugar un 50% de conversión tras 24 h de reacción dando un producto racémico (Entradas 12 y 13, Tabla 6.3.). Este resultado evidenció que los nodos de Zr del MOF UiO-66 sí que intervenían en el proceso de reacción, como ácidos de Lewis, desempeñando ambos roles a la vez, formando un enolato de metal (A) que luego puede unirse y activar el electrófilo (B), como se introdujo anteriormente en los modos de activación (moléculas A y B a la vez, Figura 6.25.), a diferencia de los nodos de Al del MOF MIL-53 que solo actúan activando al electrófilo (B). Además, se observó en ambos tipos de MOF que los grupos azida sí que intervenían en el proceso catalítico. Seguidamente, se realizó la reacción con el catalizador Al-MIL-53-MacM, observándose que la reacción alcanzaba una conversión completa tras 6 h de reacción con un exceso enantiomérico del 48% (r.e =74:26) (Entrada 14, Tabla 6.3.). Al igual que en el MOF UiO-66 de zirconio se probaron otras condiciones de reacción (Entradas 15 y 16, Tabla 6.3.), aunque no se obtuvieron mejores resultados.

Estos últimos datos muestran que en el caso de la estructura metal-orgánica tipo MIL-53, el organocatalizador de MacMillan sí que parecía tener un efecto enantioselectivo en el proceso de reacción.

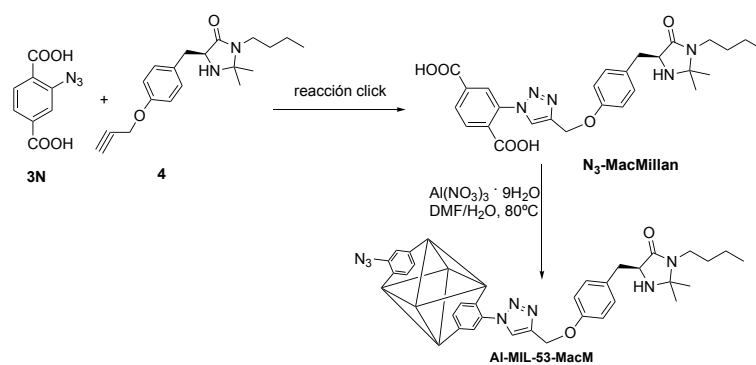
Así, como acciones futuras se podrían plantear:

- 1) Eliminar grupos azida libres presentes en la estructura de los MOFs, a través de una reacción click que incorpore algún grupo orgánico de pequeñas dimensiones, para así eliminar su competencia con el organocatalizador de MacMillan.
- 2) Incorporar en el proceso de síntesis el compuesto N₃-MacMillan, previamente formado, (Esquema 6.7.) el cual muestra reactividad enantiomérica en el proceso de reacción.

Tabla 6.3. Condiciones de la reacción de α -aminación asimétrica entre propanal y DEAD con los diferentes catalizadores metal-orgánicos.^a

Entrada	Catalizador	t(h)	Disolvente	Aditivo	Rdt (%) ^b	ee(%) ^c
1	MacM (4)	1	DCM	-	90	99
2	N ₃ -McM	7	DCM	-	95	92
3	UiO-66	8	DCM	-	85	-
4	UiO-66-N ₃	3.5	DCM	-	95	-
5	UiO-66-MacM	5	DCM	-	87	-
6	UiO-66-MacM	4	MeOH	-	93	-
7	UiO-66-MacM	12	Tolueno	-	78	-
8	UiO-66-MacM	8	THF	-	70	-
9	UiO-66-MacM	6	DCM	20% HCl	76	-
10	UiO-66-MacM	9.5	DCM	20%AcOH	88	-
11	UiO-66-MacM	12	DCM	20%TFA	60	-
12	Al-MIL-53	24	DCM	-	n.r	n.r
13	Al-MIL-53-N ₃	24	DCM	-	50	-
14	Al-MIL-53-MacM	6	DCM	-	95	48
15	Al-MIL-53-MacM	3	MeOH	-	99	48
16	Al-MIL-53-MacM	8	ACN	-	90	43

^aCondiciones de reacción: DEAD (0.3 mmol), propanal (0.45 mmol), aditivo (20% mol), catalizador (20% mol), disolvente (0.6 mL), T= 25°C. (b) Rendimiento determinado por el producto aislado. (c) Determinado por GC-quiral con columna β - Chiralsil-Dex. TFA: ácido triflico, AcOH: ácido acético, HCl: ácido clorhídrico. MacM: catalizador homogéneo de MacMillan.



Esquema 6.7. Ruta de síntesis alternativa del Al-MIL-53-MacM a partir del compuesto N₃-MacMillan.

6.4 Conclusiones

- Se llevó a cabo la síntesis de dos materiales híbridos metal-orgánicos con diferentes nodos inorgánicos de zirconio y aluminio, formando materiales tipo UiO-66 y MIL-53. Dichos sólidos fueron funcionalizados con grupos azida en el espaciador orgánico, para formar los correspondientes UiO-66-N₃ y Al-MIL-53-N₃.
- Se realizó una reacción post-síntesis covalente entre los MOFs UiO-66-N₃ y Al-MIL-53-N₃ y el organocatalizador de MacMillan modificado con un triple enlace terminal mediante una reacción click, para formar los materiales MOFs UiO-66-MacM y Al-MIL-53-MacM.
- Se evaluó la incorporación post-síntesis del organocatalizador modificado de MacMillan en las estructuras porosas metal-orgánicas mediante diferentes técnicas de caracterización.
- Se realizó la evaluación catalítica de los materiales sintetizados en la reacción de α -aminación enantioselectiva entre propanal y dietilazodicarboxilato, observándose diferentes comportamientos enantioselectivos de los materiales, según el nodo inorgánico del que estaba compuesto el material, siendo analizado también el papel reactivo de los grupos azida presentes en los ligandos de las estructuras metal-orgánicas.
- Los resultados evidenciaron que era posible mantener la reactividad del organocatalizador quiral de MacMillan cuando está presente en la estructura de catalizadores híbridos metal-orgánicos.
- Se está trabajando en un plan alternativo para mejorar la enantioselectividad de los materiales en la reacción de α -aminación enantioselectiva, para emular los excelentes resultados que se obtienen en fase homogénea.

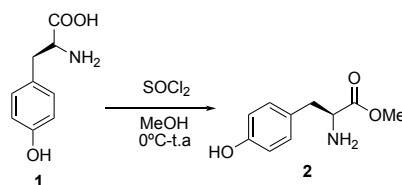
6.5 Parte experimental

6.5.1. Información general

Todos los reactivos se compraron a proveedores comerciales y se utilizaron sin más purificación, a excepción de los aldehídos que fueron purificados por destilación previo a su uso. Los disolventes empleados en las reacciones se purificaron utilizando un sistema de purificación de disolventes (SPS) MBraun 800. Las disoluciones orgánicas se concentraron a presión reducida en un evaporador rotativo Büchi. Las reacciones fueron seguidas por GC-FID (Shimadzu, GC Plus ultra 2010) y GC-MS (Shimadzu, GC-MS QP2010 Ultra). Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron con un espectrómetro Bruker 300 y los desplazamientos químicos se expresaron en ppm en relación con las señales residuales de disolvente protónico. Los datos para los espectros de RMN de ^1H se expresaron de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ , ppm), multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, dd = doble doblete, dddd = doble doblete doblado), constante de acoplamiento e integración. Los datos para los espectros de RMN de ^{13}C se dieron en términos de desplazamiento químico (δ , ppm). Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco P-2000, utilizando la línea amarilla de referencia a 589 nm y $[\alpha]_D^{20}$. Los contenidos de C, N y H se determinaron con un analizador elemental Carlo Erba 1106. Los análisis termogravimétricos y diferenciales (ATG-ATD) se realizaron en una corriente de aire con un analizador Mettler Toledo TGA / SDTA 851E. Las isotermas de adsorción de nitrógeno se obtuvieron a 77 K con un analizador de adsorción volumétrico Micromeritics ASAP 2010. Antes de la medición, la muestra se desgasificó durante 12 h a 80 ° C. El área superficial específica BET^[69] se calculó a partir de los datos de adsorción de nitrógeno en el rango de presión relativa de 0.04 a 0.2. El volumen total^[70] se obtuvo a partir de la cantidad de N_2 adsorbido a una presión relativa de aproximadamente 0,99. El área asignada a la superficie externa y el volumen microporoso se estimaron usando el método t-plot. El diámetro de poro y la distribución del tamaño de poro se obtuvieron usando el método Barrett-Joyner-Halenda (BJH)^[71] en la isoterma. Los espectros IR de los precursores orgánicos se registraron en discos de KBr a temperatura ambiente.

6.5.2. Síntesis del organocatalizador quiral de MacMillan modificado de primera generación.

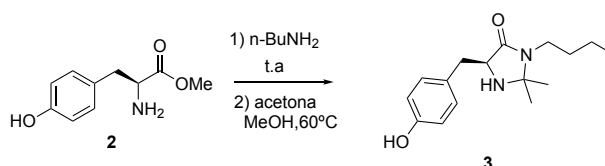
L-tirosinato de metilo (2)



El primer paso fue la esterificación del compuesto (**1**) siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.^[60] Específicamente, en un balón de dos bocas de 250 mL bajo atmósfera inerte, se disolvió la D-tirosina (**1**) (55.2 mmol, 10g) en metanol anhidro (110mL). A continuación, la mezcla de reacción se llevó a 0°C y, mediante el uso de una bomba perfusora, se añadió el cloruro de tionilo gota a gota (0.5 mL/min) (2.6 equiv, 143.5 mmol, 10.5 mL). Tras la adición se produce un cambio de color de blanco a amarillo, realizándose la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurridas 24 h, la mezcla de reacción fue concentrada con el rotavapor para la eliminación de los compuestos volátiles. Finalmente, se obtuvo un sólido de color blanco con trazas amarillas que fue redisolto con acetona dos veces (2 x 60 mL), manteniéndose la agitación durante 1 h adicional. Posteriormente, se filtró el sólido a vacío y se lavó con acetona hasta obtener un sólido de color blanco. El sólido se dejó secar a vacío durante 3 h obteniéndose 10.8 g de producto con un rendimiento del 99%.

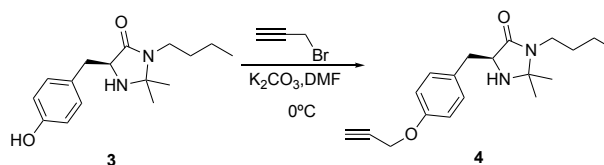
¹H NMR (300MHz, *d*₆-DMSO): δ 9.49 (br s, 1H), 8.66 (br s, 3H), 7.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 14.1 Hz, 5.7 Hz, 1H), 3.02-2.95 (dd, J = 14.1, 7.1, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO): δ 35.08, 52.51, 53.47, 115.43, 124.34, 130.36, 156.70, 169.44.

(S)-3-butyl-5-(4-hidroxibencil)-2,2dimetilimidazolidin-4-ona (**3**)



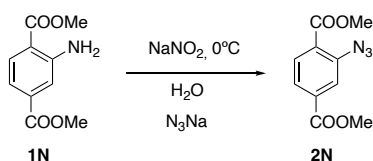
En un balón de dos bocas de 250 mL bajo atmósfera inerte, se disolvió el L-tirosinato de metilo (**2**) (25.6 mmol, 5g) con n-butilamina (8 equiv, 205 mmol, 20.35 mL) a temperatura ambiente durante 24 h con agitación vigorosa. El exceso de n-butilamina se eliminó por destilación (60°C, 250 psi) durante 1 h, obteniéndose un sólido blanco (8.3 g) que, posteriormente, fue disuelto en metanol (65.8 mL) y acetona anhidros (12 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. Posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna de sílice con una fase eluyente de Hexano:AcOEt (50:50), obteniéndose un sólido de color blanco (4.9g, 70% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.09-7.01(m, 2H), 6.79-6.69 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.31 (ddd, J = 13.9 Hz, 9.5 Hz, 6.1 Hz, 1H), 3.10- 2.96 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.279 (s, 3H), 1.179 (s, 3H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.96, 20.56, 26.52, 28.11, 31.58, 35.88, 40.63, 59.14, 76.55, 115.87, 127.81, 130.95, 155.63, 174.32.

(S)-3-butil-2,2-dimetil-5-(4-(prop-2-in-1-iloxi) bencil) imidazolidin-4-ona (4)

En un balón de dos bocas de 250 mL bajo atmósfera inerte, se disolvió el bromuro de propargilo (1.2 equiv, 15.2 mmol, 1.3 mL) y el carbonato de potasio anhidro (3 equiv, 38 mmol, 5.3 g) en DMF (10 mL). La mezcla se llevó a 0°C mediante el uso de un baño de hielo. Seguidamente, se añadió gota a gota el compuesto (**3**) (12.7 mmol, 3.5 g) disuelto en 15 mL de DMF y se dejó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez se había consumido el reactivo limitante, se paró la reacción y se trató con una disolución de NH₄Cl saturada (200 mL) y se agitó durante 2 h. Posteriormente, se añadieron 30 mL de AcOEt y se mantuvo la agitación durante 30 min. Por último, se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt. La fase orgánica se trató con 200 mL más de la disolución de NH₄Cl saturada (200 mL) y se agitó durante 2 h. Se separaron las fases de nuevo y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna de sílice con una fase eluyente de Hexano:AcOEt (1:1), obteniéndose un líquido amarillo viscoso (3.6 g, 94% rendimiento).

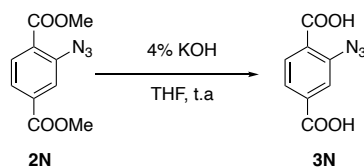
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.14 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.30 (ddd, J = 13.8 Hz, 9.4 Hz, 6.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 5.3 Hz, 2.3 Hz, 2H), 2.90 (ddd, J = 13.8 Hz, 9.4 Hz, 5.8 Hz, 1H), 2.50 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.58-1.37 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 173.80, 156.51, 130.68, 129.91, 114.99, 78.57, 76.02, 58.84, 55.86, 40.24, 36.00, 31.39, 28.07, 26.51, 20.32, 13.73.

6.5.3. Síntesis del espaciador orgánico funcionalizado**2-azidotereftalato de dimetilo (2N)**

El primer paso fue la formación del grupo azida a partir de la amina, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.^[72] En un balón de dos bocas de 500 mL bajo atmósfera inerte, se disolvió 2-aminotereftalato de dimetilo (**1N**) (15.1 mmol, 3.16 g) en 45 mL de agua y 45 mL de ácido clorhídrico concentrado. Posteriormente, la mezcla de reacción se llevo a 0°C y se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (2.4 equiv, 36 mmol, 2,5 g) disuelto en 45 mL de agua y se dejó reaccionar durante 30 min (disolución 1). En otro matraz bajo atmósfera inerte, se disolvió la azida de sodio (5.9 equiv, 89 mmol, 5.8 g) en 45 mL de H₂O a 0°C mediante un baño de hielo (disolución 2). Seguidamente, mediante el uso de una cánula, se añadió la disolución 1 sobre la disolución 2 gota a gota, y se dejó reaccionar durante toda la noche. Finalmente, el sólido obtenido fue filtrado y lavado con abundante agua. Se secó a vacío durante 3 h, obteniéndose un sólido de color beige (3.4g, 96% rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7.89-7.87 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J= 8.1, 1.4 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 165.4, 140.5, 134.6, 132.0, 126.4, 125.5, 121.0, 53.0, 52.9.

Ácido 2-azidotereftalico (**3N**).



En un balón de 250 mL, se disolvió el dimetil 2-azidotereftalato (**2N**) (11 mmol, 2.6 g) en 65 mL de THF. Seguidamente, se añadieron 67 mL de una disolución acuosa al 4% en peso de KOH y se dejó agitando durante 24 h. Posteriormente, se eliminaron los compuestos volátiles mediante presión reducida en el rotavapor. El sólido resultante fue tratado con una disolución de HCl (1M) (30 mL). Tras la adición del HCl se produjo la precipitación de un sólido que fue separado por filtración y lavado con agua fría y hexano. Se obtuvo un sólido de color beige que se secó a vacío durante toda la noche (2 g, 88% de rendimiento).

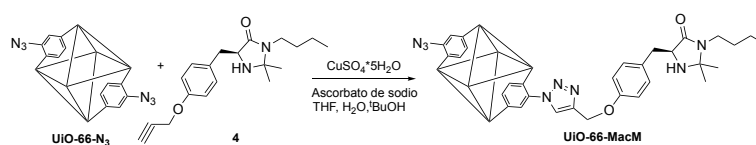
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz) 7.83(1H, d, J= 8.3 Hz), 7.76-7.74(2H, m). ¹³C RMN (75MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.8, 166.6, 139, 135, 132, 126, 122, 121.7.

6.5.4. Síntesis del material UiO-66-N₃

Para la síntesis del material UiO-66-N₃ se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía por Xue y col.^[62] En un balón de 250 mL, se disolvió el compuesto (**3N**) (3.6 equiv, 9.6 mmol, 2 g) en DMF (96 mL) y 15 mL de ácido acético. Seguidamente, se

añadió una disolución de tetracloruro de zirconio (1 equiv, 2.67 mmol, 622.4 mg) en 60 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 5 días. Posteriormente, se enfrió la reacción y el sólido fue purificado por centrifugación, lavándolo con DMF tres veces (2200 rpm de 60 min) y con etanol tres veces. Por último, el sólido se secó a vacío durante toda la noche, obteniéndose un sólido de color marrón.

6.5.5. Síntesis del material UiO-66-MacM

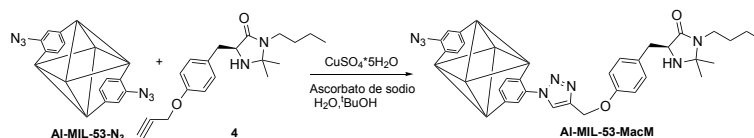


Para la reacción de post-modificación covalente mediante el uso de química click se siguió también el procedimiento descrito por Xue y col.^[62] En un tubo sellado bajo nitrógeno se realizó una suspensión del MOF UiO-66-N₃ (100 mg) en THF (1 mL) y ^tBuOH (1 mL). A continuación, se añadió el CuSO₄·5H₂O (0.5 equiv, 0.17 mmol, 42 mg) y ascorbato de sodio (0.5 equiv, 0.17 mmol, 34 mg) a la suspensión. Se dejó reaccionar durante 30 min y, seguidamente, se añadió el organocatalizador de MacMillan modificado (4) (1 equiv, 0.34 mmol, 107.4 mg) disuelto en 0.75 mL de THF y 0.75 mL de ^tBuOH. La mezcla de reacción fue agitada a 60°C durante 24 h. Posteriormente, se enfrió la reacción y se eliminaron los compuestos volátiles mediante presión reducida. El sólido resultante, fue purificado por centrifugación, lavándolo tres veces con DMF, luego tres veces con H₂O y, por último, tres veces con etanol. Finalmente, el sólido fue filtrado y secado a vacío durante toda la noche para obtener un sólido de color amarillo oscuro.

6.5.6. Síntesis del material Al-MIL-53-N₃

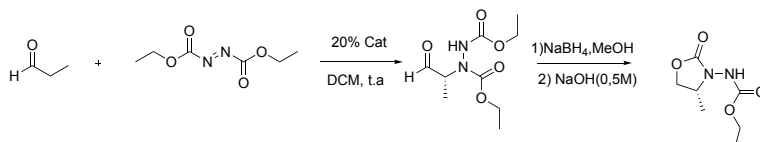
Para la síntesis del MOF Al-MIL-53-N₃ se siguió el procedimiento de la literatura descrito por Biswas y col.^[63] En un matraz de 100 mL se disolvió el compuesto (3N) (1equiv, 2.6 mmol, 554.5 mg) con Al(NO₃)₃·9H₂O (1 equiv, 2.6 mmol, 1 g) en 13 mL de DMF y 25 mL de H₂O. La mezcla se sónico durante 5 min y posteriormente, se introdujo en una estufa de 80°C y se dejó durante 24 h. Tras este periodo, se enfrió y el sólido obtenido fue filtrado y lavado con DMF, agua y acetona. Finalmente, se secó a 60°C durante toda la noche, obteniéndose un sólido de color marrón.

6.5.7. Síntesis del material Al-MIL-53-MacMillan



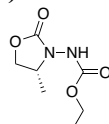
Para la reacción de post-modificación covalente mediante el uso de química click se siguió también el procedimiento descrito por Xue y col..^[62] En un tubo sellado bajo nitrógeno se realizó una suspensión del Al-MIL-53-N₃ (300 mg) en H₂O (5 mL) y ^tBuOH (5 mL). A continuación, se añadió el CuSO₄·5H₂O (0.5 equiv, 0.5 mmol, 125 mg) y ascorbato de sodio (0.5 equiv, 0.5 mmol, 99 mg) a la suspensión. Se dejó reaccionar durante 30 min y, seguidamente, se añadió el organocatalizador de MacMillan funcionalizado (**4**) (1 equiv, 1 mmol, 315 mg) disuelto en 5 mL de THF. La mezcla de reacción fue agitada a 60°C durante 24 h. Posteriormente, se enfrió la reacción y se eliminaron los compuestos volátiles mediante presión reducida. El sólido resultante fue purificado por centrifugación, lavándolo tres veces con DMF, seguido tres veces con H₂O y, por último, tres veces con etanol. Finalmente, el sólido fue filtrado y secado a vacío durante toda la noche para obtener un sólido de color amarillo oscuro.

6.5.8. Test catalítico: Procedimiento general en la α -aminación enantioselectiva de aldehídos y azadicarboxilatos.



La reacción se realizó en un vial sellado de 3 mL con agitación magnética. DEAD (0.3 mmol), 20% en moles de catalizador (organocatalizador MacMillan modificado) y propanal (0.45 mmol) fueron disueltos en 0.6 mL de DCM. La reacción fue seguida por GC y tras consumirse el reactivo limitante, el catalizador fue separado y recuperado por centrifugación. La disolución resultante fue tratada con NaBH₄ (78 mg) y 0.5 mL de MeOH y se dejó reaccionar durante 30 min. Posteriormente, se añadió una disolución de NaOH (0.5M) (0.75 mL) y se dejó reaccionar durante 3 h. A continuación, se separaron las fases, y la acuosa fue extraída tres veces con éter dietílico, siendo secada con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante presión reducida, obteniéndose el crudo de reacción que fue, posteriormente, purificado por cromatografía en columna de sílice con una fase eluyente Hexano:AcOEt (1:2).

(R) - (4-metil-2-oxooxazolidin-3-il) carbamato de etilo (1a)



El exceso enantiomérico fue determinado mediante el uso de un GC quiral equipado con la columna Chrompack CP-Chirasil β -Dex ($\tau_{\text{minor}} = 45.6$ min; $\tau_{\text{major}} = 53.4$ min).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (s, 1H), 4.47 (t, $J = 8.3$, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.88 (t, $J = 8.3$, 1H), 1.27 (d, $J = 7.1$, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 155.7, 68.7, 62.5, 52.9, 16.9, 14.3.

6.6 Referencias bibliográficas

1. a) Archer, R. D., *Preparative Inorganic Reactions. Volume 1*. Journal of the American Chemical Society **1965**, *87* (5), 1151-1152; b) Hoskins, B. F.; Robson, R., *Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments*. Journal of the American Chemical Society **1989**, *111* (15), 5962-5964; c) Hoskins, B. F.; Robson, R., *Design and construction of a new class of scaffolding-like materials comprising infinite polymeric frameworks of 3D-linked molecular rods. A reappraisal of the zinc cyanide and cadmium cyanide structures and the synthesis and structure of the diamond-related frameworks* $[N(CH_3)_4][CuI ZnII(CN)_4]$ and $CuI[4,4',4'',4''']$ -tetracyanotetraphenylmethane]BF₄.x C₆H₅NO₂. Journal of the American Chemical Society **1990**, *112* (4), 1546-1554.
2. Tranchemontagne, D. J.; Mendoza-Cortés, J. L.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M., *Secondary building units, nets and bonding in the chemistry of metal–organic frameworks*. Chemical Society Reviews **2009**, *38* (5), 1257-1283.
3. Rowsell, J. L. C.; Yaghi, O. M., *Metal–organic frameworks: a new class of porous materials*. Microporous and Mesoporous Materials **2004**, *73* (1), 3-14.
4. a) Carson, C. G.; Hardcastle, K.; Schwartz, J.; Liu, X.; Hoffmann, C.; Gerhardt, R. A.; Tannenbaum, R., *Synthesis and Structure Characterization of Copper Terephthalate Metal–Organic Frameworks*. European Journal of Inorganic Chemistry **2009**, *2009* (16), 2338-2343; b) Kaye, S. S.; Dailly, A.; Yaghi, O. M.; Long, J. R., *Impact of Preparation and Handling on the Hydrogen Storage Properties of Zn₄O(1,4-benzenedicarboxylate)₃ (MOF-5)*. Journal of the American Chemical Society **2007**, *129* (46), 14176-14177.
5. Mah, R. K.; Lui, M. W.; Shimizu, G. K. H., *Enhancing Order and Porosity in a Highly Robust Tin(IV) Triphosphonate Framework*. Inorganic Chemistry **2013**, *52* (13), 7311-7313.
6. Klein, N.; Hoffmann, H. C.; Cadiou, A.; Getzschmann, J.; Lohe, M. R.; Paasch, S.; Heydenreich, T.; Adil, K.; Senkowska, I.; Brunner, E.; Kaskel, S., *Structural flexibility and intrinsic dynamics in the M₂(2,6-ndc)₂(dabco) (M = Ni, Cu, Co, Zn) metal–organic frameworks*. Journal of Materials Chemistry **2012**, *22* (20), 10303-10312.
7. Zhang, G.; Wei, G.; Liu, Z.; Oliver, S. R. J.; Fei, H., *A Robust Sulfonate-Based Metal–Organic Framework with Permanent Porosity for Efficient CO₂ Capture and Conversion*. Chemistry of Materials **2016**, *28* (17), 6276-6281.
8. Lu, W.; Wei, Z.; Gu, Z.-Y.; Liu, T.-F.; Park, J.; Park, J.; Tian, J.; Zhang, M.; Zhang, Q.; Gentle Iii, T.; Bosch, M.; Zhou, H.-C., *Tuning the structure and function of metal–organic frameworks via linker design*. Chemical Society Reviews **2014**, *43* (16), 5561-5593.
9. Corma, A., *From Microporous to Mesoporous Molecular Sieve Materials and Their Use in Catalysis*. Chemical Reviews **1997**, *97* (6), 2373-2420.
10. Cundy, C. S.; Cox, P. A., *The Hydrothermal Synthesis of Zeolites: History and Development from the Earliest Days to the Present Time*. Chemical Reviews **2003**, *103* (3), 663-702.
11. Lu, T.; Yan, W.; Xu, R., *Chiral zeolite beta: structure, synthesis, and application*. Inorganic Chemistry Frontiers **2019**, *6* (8), 1938-1951.

12. Anderson, M. W.; Terasaki, O.; Ohsuna, T.; Philippou, A.; MacKay, S. P.; Ferreira, A.; Rocha, J.; Lidin, S., *Structure of the microporous titanosilicate ETS-10*. *Nature* **1994**, *367* (6461), 347-351.
13. Sun, J.; Bonneau, C.; Cantín, Á.; Corma, A.; Díaz-Cabañas, M. J.; Moliner, M.; Zhang, D.; Li, M.; Zou, X., *The ITQ-37 mesoporous chiral zeolite*. *Nature* **2009**, *458* (7242), 1154-1157.
14. Wang, P.-F.; Sheng, M.-G.; Wu, X.-S.; Wang, X., *Metal-directed and ligand-distorted assembly of chiral/achiral one-dimensional coordination polymers: Syntheses, structures and physical properties*. *Inorganica Chimica Acta* **2011**, *379* (1), 135-139.
15. Ezuhara, T.; Endo, K.; Aoyama, Y., *Helical Coordination Polymers from Achiral Components in Crystals. Homochiral Crystallization, Homochiral Helix Winding in the Solid State, and Chirality Control by Seeding*. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (14), 3279-3283.
16. Sporer, C.; Wurst, K.; Amabilino, D. B.; Ruiz-Molina, D.; Kopacka, H.; Jaitner, P.; Veciana, J., *Spontaneous resolution and absolute configuration of a coordination polymer formed by MnII and a ferrocene-based bisnitronyl nitroxide radical*. *Chemical Communications* **2002**, (20), 2342-2343.
17. Bisht, K. K.; Parmar, B.; Rachuri, Y.; Kathalikattil, A. C.; Suresh, E., *Progress in the synthetic and functional aspects of chiral metal-organic frameworks*. *CrystEngComm* **2015**, *17* (29), 5341-5356.
18. a) Tulashie, S. K.; Lorenz, H.; Hilfert, L.; Edelman, F. T.; Seidel-Morgenstern, A., *Potential of Chiral Solvents for Enantioselective Crystallization. 1. Evaluation of Thermodynamic Effects*. *Crystal Growth & Design* **2008**, *8* (9), 3408-3414; b) Tulashie, S. K.; Lorenz, H.; Seidel-Morgenstern, A., *Potential of Chiral Solvents for Enantioselective Crystallization. 2. Evaluation of Kinetic Effects*. *Crystal Growth & Design* **2009**, *9* (5), 2387-2392.
19. Reichert, W. M.; Holbrey, J. D.; Vigour, K. B.; Morgan, T. D.; Broker, G. A.; Rogers, R. D., *Approaches to crystallization from ionic liquids: complex solvents-complex results, or, a strategy for controlled formation of new supramolecular architectures?* *Chemical Communications* **2006**, (46), 4767-4779.
20. Del Pópolo, M. G.; Voth, G. A., *On the Structure and Dynamics of Ionic Liquids*. *The Journal of Physical Chemistry B* **2004**, *108* (5), 1744-1752.
21. Lin, Z.; Slawin, A. M. Z.; Morris, R. E., *Chiral Induction in the Ionothermal Synthesis of a 3-D Coordination Polymer*. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (16), 4880-4881.
22. a) Lin, Z.; Wragg, D. S.; Warren, J. E.; Morris, R. E., *Anion Control in the Ionothermal Synthesis of Coordination Polymers*. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (34), 10334-10335; b) Parnham, E. R.; Morris, R. E., *Ionothermal synthesis using a hydrophobic ionic liquid as solvent in the preparation of a novel aluminophosphate chain structure*. *Journal of Materials Chemistry* **2006**, *16* (37), 3682-3684.
23. Morris, R. E.; Bu, X., *Induction of chiral porous solids containing only achiral building blocks*. *Nature Chemistry* **2010**, *2* (5), 353-361.
24. Zhang, J.; Chen, S.; Wu, T.; Feng, P.; Bu, X., *Homochiral Crystallization of Microporous Framework Materials from Achiral Precursors by Chiral Catalysis*. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (39), 12882-12883.

25. a) Zhang, J.; Chen, S.; Nieto, R. A.; Wu, T.; Feng, P.; Bu, X., *A Tale of Three Carboxylates: Cooperative Asymmetric Crystallization of a Three-Dimensional Microporous Framework from Achiral Precursors*. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (7), 1267-1270; b) Zhang, J.; Chen, S.; Valle, H.; Wong, M.; Austria, C.; Cruz, M.; Bu, X., *Manganese and Magnesium Homochiral Materials: Decoration of Honeycomb Channels with Homochiral Chains*. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (46), 14168-14169.
26. a) Ingleson, M. J.; Bacsá, J.; Rosseinsky, M. J., *Homochiral H-bonded proline based metal organic frameworks*. *Chemical Communications* **2007**, (29), 3036-3038; b) Kathalikkattil, A. C.; Subramanian, P. S.; Suresh, E., *Structural diversity in two dimensional chiral coordination polymers involving 4,4'-bipyridine and l-cysteate as bridging ligands with Zn and Cd metal centres: Synthesis, characterization and X-ray crystallographic studies*. *Inorganica Chimica Acta* **2011**, *365* (1), 363-370.
27. a) Dubey, M.; Kumar, A.; Pandey, D. S., *Homochiral coordination polymeric gel: Zn²⁺-induced conformational changes leading to J-aggregated helical fibres formation*. *Chemical Communications* **2014**, *50* (14), 1675-1677; b) Xie, Y.; Yu, Z.; Huang, X.; Wang, Z.; Niu, L.; Teng, M.; Li, J., *Rational Design of MOFs Constructed from Modified Aromatic Amino Acids*. *Chemistry – A European Journal* **2007**, *13* (33), 9399-9405.
28. a) An, H.-Y.; Wang, E.-B.; Xiao, D.-R.; Li, Y.-G.; Su, Z.-M.; Xu, L., *Chiral 3D Architectures with Helical Channels Constructed from Polyoxometalate Clusters and Copper–Amino Acid Complexes*. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (6), 904-908; b) Gould, J. A.; Jones, J. T. A.; Bacsá, J.; Khimiyak, Y. Z.; Rosseinsky, M. J., *A homochiral three-dimensional zinc aspartate framework that displays multiple coordination modes and geometries*. *Chemical Communications* **2010**, *46* (16), 2793-2795; c) Kundu, T.; Sahoo, S. C.; Banerjee, R., *Variable Water Adsorption in Amino Acid Derivative Based Homochiral Metal Organic Frameworks*. *Crystal Growth & Design* **2012**, *12* (9), 4633-4640; d) Rebilly, J.-N.; Bacsá, J.; Rosseinsky, M. J., *1D Tubular and 2D Metal–Organic Frameworks Based on a Flexible Amino Acid Derived Organic Spacer*. *Chemistry – An Asian Journal* **2009**, *4* (6), 892-903.
29. a) Hu, A.; Ngo, H. L.; Lin, W., *Chiral Porous Hybrid Solids for Practical Heterogeneous Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones*. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125* (38), 11490-11491; b) Ngo, H. L.; Lin, W., *Chiral Crown Ether Pillared Lamellar Lanthanide Phosphonates*. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (48), 14298-14299; c) Wu, C.-D.; Hu, A.; Zhang, L.; Lin, W., *A Homochiral Porous Metal–Organic Framework for Highly Enantioselective Heterogeneous Asymmetric Catalysis*. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (25), 8940-8941.
30. Seo, J. S.; Whang, D.; Lee, H.; Jun, S. I.; Oh, J.; Jeon, Y. J.; Kim, K., *A homochiral metal–organic porous material for enantioselective separation and catalysis*. *Nature* **2000**, *404* (6781), 982-986.
31. Dybtsev, D. N.; Nuzhdin, A. L.; Chun, H.; Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P.; Fedin, V. P.; Kim, K., *A Homochiral Metal–Organic Material with Permanent Porosity, Enantioselective Sorption Properties, and Catalytic Activity*. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (6), 916-920.
32. Wang, Z.; Cohen, S. M., *Postsynthetic modification of metal–organic frameworks*. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (5), 1315-1329.

33. Gardner, G. B.; Venkataraman, D.; Moore, J. S.; Lee, S., *Spontaneous assembly of a hinged coordination network*. *Nature* **1995**, *374* (6525), 792-795.
34. Yaghi, O. M.; Li, G.; Li, H., *Selective binding and removal of guests in a microporous metal–organic framework*. *Nature* **1995**, *378* (6558), 703-706.
35. a) Tanabe, K. K.; Wang, Z.; Cohen, S. M., *Systematic Functionalization of a Metal–Organic Framework via a Postsynthetic Modification Approach*. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (26), 8508-8517; b) Wang, Z.; Cohen, S. M., *Postsynthetic Covalent Modification of a Neutral Metal–Organic Framework*. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (41), 12368-12369.
36. a) Haneda, T.; Kawano, M.; Kawamichi, T.; Fujita, M., *Direct Observation of the Labile Imine Formation through Single-Crystal-to-Single-Crystal Reactions in the Pores of a Porous Coordination Network*. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (5), 1578-1579; b) Morris, W.; Doonan, C. J.; Furukawa, H.; Banerjee, R.; Yaghi, O. M., *Crystals as Molecules: Postsynthesis Covalent Functionalization of Zeolitic Imidazolate Frameworks*. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (38), 12626-12627.
37. Dugan, E.; Wang, Z.; Okamura, M.; Medina, A.; Cohen, S. M., *Covalent modification of a metal–organic framework with isocyanates: probing substrate scope and reactivity*. *Chemical Communications* **2008**, (29), 3366-3368.
38. Wang, Z.; Cohen, S. M., *Tandem Modification of Metal–Organic Frameworks by a Postsynthetic Approach*. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (25), 4699-4702.
39. a) Gadzikwa, T.; Lu, G.; Stern, C. L.; Wilson, S. R.; Hupp, J. T.; Nguyen, S. T., *Covalent surface modification of a metal–organic framework: selective surface engineering via CuI-catalyzed Huisgen cycloaddition*. *Chemical Communications* **2008**, (43), 5493-5495; b) Goto, Y.; Sato, H.; Shinkai, S.; Sada, K., *“Clickable” Metal–Organic Framework*. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (44), 14354-14355.
40. Ingleson, M. J.; Barrio, J. P.; Bacsá, J.; Dickinson, C.; Park, H.; Rosseinsky, M. J., *Generation of a solid Brønsted acid site in a chiral framework*. *Chemical Communications* **2008**, (11), 1287-1289.
41. Garibay, S. J.; Wang, Z.; Tanabe, K. K.; Cohen, S. M., *Postsynthetic Modification: A Versatile Approach Toward Multifunctional Metal–Organic Frameworks*. *Inorganic Chemistry* **2009**, *48* (15), 7341-7349.
42. Rasero-Almansa, A. M.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F., *One-Pot Multifunctional Catalysis with NNN-Pincer Zr-MOF: Zr Base Catalyzed Condensation with Rh-Catalyzed Hydrogenation*. *ChemCatChem* **2013**, *5* (10), 3092-3100.
43. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C., *New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction*. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122* (17), 4243-4244.
44. Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C., *New Strategies for Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition*. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122* (40), 9874-9875.
45. Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C., *New Strategies in Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel–Crafts Alkylation*. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (18), 4370-4371.

46. Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B., *Catalytic Asymmetric Reductive Michael Cyclization*. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (43), 15036-15037.
47. Sibi, M. P.; Hasegawa, M., *Organocatalysis in Radical Chemistry. Enantioselective α -Oxyamination of Aldehydes*. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (14), 4124-4125.
48. Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C., *The Importance of Iminium Geometry Control in Enamine Catalysis: Identification of a New Catalyst Architecture for Aldehyde–Aldehyde Couplings*. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (48), 6722-6724.
49. Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C., *Enantioselective Organocatalytic Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis*. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (7), 1172-1173.
50. Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C., *Enantioselective Organo-Cascade Catalysis*. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (43), 15051-15053.
51. Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F., *Polymer-Supported Organic Catalysts*. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (9), 3401-3430.
52. Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J.; Fröba, M., *Silica-Based Mesoporous Organic–Inorganic Hybrid Materials*. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (20), 3216-3251.
53. Shylesh, S.; Schünemann, V.; Thiel, W. R., *Magnetically Separable Nanocatalysts: Bridges between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis*. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (20), 3428-3459.
54. Zhang, Y.; Zhao, L.; Lee, S. S.; Ying, J. Y., *Enantioselective Catalysis over Chiral Imidazolidin-4-one Immobilized on Siliceous and Polymer-Coated Mesocellular Foams*. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348* (15), 2027-2032.
55. Wang, C. A.; Zhang, Y.; Shi, J. Y.; Wang, W., *A Self-Supported Polymeric MacMillan Catalyst for Homogeneous Organocatalysis and Heterogeneous Recycling*. *Chemistry – An Asian Journal* **2013**, *8* (6), 1110-1114.
56. Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Campisciano, V.; Noto, R., *Polystyrene-supported organocatalysts for α -selenenylation and Michael reactions: A common post-modification approach for catalytic differentiation*. *Catalysis Communications* **2011**, *16* (1), 75-80.
57. Moore, B. L.; Lu, A.; Longbottom, D. A.; O'Reilly, R. K., *Immobilization of MacMillan catalyst via controlled radical polymerization: catalytic activity and reuse*. *Polymer Chemistry* **2013**, *4* (7), 2304-2312.
58. Li, X.; Zhang, S.; Yang, B.; Lv, C.; Jia, X.; Hu, Z., *Magnetic Fe₃O₄ nanoparticles supporting Macmillan with controlled shell structure as an efficient and reusable catalyst for asymmetric reaction*. *RSC Advances* **2016**, *6* (89), 86531-86539.
59. Shi, J. Y.; Wang, C. A.; Li, Z. J.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Wang, W., *Heterogeneous Organocatalysis at Work: Functionalization of Hollow Periodic Mesoporous Organosilica Spheres with MacMillan Catalyst*. *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (22), 6206-6213.

60. Riente, P.; Yadav, J.; Pericàs, M. A., *A Click Strategy for the Immobilization of MacMillan Organocatalysts onto Polymers and Magnetic Nanoparticles*. *Organic Letters* **2012**, *14* (14), 3668-3671.
61. Itsuno, S.; Oonami, T.; Takenaka, N.; Haraguchi, N., *Synthesis of Chiral Polyethers Containing Imidazolidinone Repeating Units and Application as Catalyst in Asymmetric Diels–Alder Reaction*. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, *357* (18), 3995-4002.
62. Nian, F.; Huang, Y.; Song, M.; Chen, J.-J.; Xue, J., *A novel fabricated material with divergent chemical handles based on UiO-66 and used for targeted photodynamic therapy*. *Journal of Materials Chemistry B* **2017**, *5* (31), 6227-6232.
63. Das, A.; Banesh, S.; Trivedi, V.; Biswas, S., *Extraordinary sensitivity for H₂S and Fe(III) sensing in aqueous medium by Al-MIL-53-N₃ metal–organic framework: in vitro and in vivo applications of H₂S sensing*. *Dalton Transactions* **2018**, *47* (8), 2690-2700.
64. Cavka, J. H.; Jakobsen, S.; Olsbye, U.; Guillou, N.; Lamberti, C.; Bordiga, S.; Lillerud, K. P., *A New Zirconium Inorganic Building Brick Forming Metal Organic Frameworks with Exceptional Stability*. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (42), 13850-13851.
65. Loiseau, T.; Serre, C.; Huguenard, C.; Fink, G.; Taulelle, F.; Henry, M.; Bataille, T.; Férey, G., *A Rationale for the Large Breathing of the Porous Aluminum Terephthalate (MIL-53) Upon Hydration*. *Chemistry – A European Journal* **2004**, *10* (6), 1373-1382.
66. a) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A., *Direct Organo-Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes—A Simple Approach to Optically Active α -Amino Aldehydes, α -Amino Alcohols, and α -Amino Acids*. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (10), 1790-1793; b) Kotrusz, P.; Alemayehu, S.; Toma, Š.; Schmalz, H.-G.; Adler, A., *Enantioselective Organocatalysis in Ionic Liquids: Addition of Aliphatic Aldehydes and Ketones to Diethyl Azodicarboxylate*. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, *2005* (22), 4904-4911; c) List, B., *Direct Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes*. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (20), 5656-5657; d) Macharia, J.; Wambua, V.; Hong, Y.; Harris, L.; Hirschi, J. S.; Evans, G. B.; Vetticatt, M. J., *A Designed Approach to Enantiodivergent Enamine Catalysis*. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56* (30), 8756-8760.
67. Janey, J. M., *Recent Advances in Catalytic, Enantioselective α Aminations and α Oxygenations of Carbonyl Compounds*. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (28), 4292-4300.
68. Cecere, G.; König, C. M.; Alleva, J. L.; MacMillan, D. W. C., *Enantioselective Direct α -Amination of Aldehydes via a Photoredox Mechanism: A Strategy for Asymmetric Amine Fragment Coupling*. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (31), 11521-11524.
69. Haul, R., *S. J. Gregg, K. S. W. Sing: Adsorption, Surface Area and Porosity. 2. Auflage, Academic Press, London 1982. 303 Seiten, Preis: \$ 49.50*. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie* **1982**, *86* (10), 957-957.
70. Sing, K. S. W., *Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity (Recommendations 1984)*. In *Pure and Applied Chemistry*, 1985; Vol. 57, p 603.

71. Barrett, E. P.; Joyner, L. G.; Halenda, P. P., *The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms*. Journal of the American Chemical Society **1951**, 73 (1), 373-380.
72. Kim, M.; Cahill, J. F.; Su, Y.; Prather, K. A.; Cohen, S. M., *Postsynthetic ligand exchange as a route to functionalization of 'inert' metal-organic frameworks*. Chemical Science **2012**, 3 (1), 126-130.



CAPÍTULO 7

Conclusiones Generales



Capítulo 7: Conclusiones Generales

En esta tesis se ha presentado la síntesis y aplicación catalítica de diferentes materiales híbridos quirales. Las conclusiones generales que se pueden obtener de este trabajo se pueden resumir de la siguiente manera:

- ⇒ Se ha sintetizado un derivado quiral de la pirrolidina bisililado (PyrSyl) mediante una ruta sintética eficaz.
- ⇒ Se han sintetizado tres familias diferentes de materiales híbridos mesoporosos a las que se les ha incorporado el precursor PyrSil. Las unidades de pirrolidina se han incorporado a la estructura en diferentes concentraciones mediante rutas de síntesis sol-gel y micelares con el uso de agentes directores de estructura (familias M41S y SBA-15) y en ausencia de agentes directores de estructura (familia NOH)
- ⇒ Todos los materiales sintetizados han sido caracterizados para confirmar la incorporación efectiva en la estructura mesoporosa silícea del precursor quiral bisililado.
- ⇒ Se ha sintetizado un derivado quiral de pirrolidina monosililado (MonoPyr) el cual fue incorporado en la superficie externa de diferentes soportes silíceos (NOH, M41S y SBA-15) con concentraciones variables (0,5 eq. y 0,05 eq.) mediante la técnica de anclaje post-sintético.
- ⇒ Todos los materiales quirales híbridos mesoporosos obtenidos con diferentes metodologías de síntesis y concentraciones de precursor (bisililado, PyrSil o monosililado, MonoPyr) han sido estudiados como catalizadores sólidos para la reacción de adición asimétrica de Michael entre aldehídos y nitroolefinas.
- ⇒ Se observó que el catalizador híbrido quiral más activo para la reacción de adición asimétrica de Michael fue el NOH-Pyr-5%. Así pues, se llevó a cabo un amplio alcance de la reacción utilizando diferentes aldehídos lineales y nitroestirenos, obteniendo excelentes rendimientos y enantioselectividades.
- ⇒ Tanto los catalizadores híbridos ordenados como no ordenados demostraron tener centros activos básicos capaces de realizar reacciones de alta demanda básica, siendo el material híbrido NOH-Pyr-5% el catalizador más activo.

Capítulo 7: Conclusiones Generales

- ⇒ En concreto, mediante la reacción de condensación de Knoevenagel se pudo constatar que el catalizador NOH-Pyr-5% era el más activo e ideal para llevar a cabo otras reacciones básicas como la síntesis de Claisen-Schmidt, Henry y pirazoles para obtener productos de alto valor añadido.

- ⇒ El organocatalizador MacMillan de primera generación funcionalizado con un triple enlace terminal ha sido sintetizado e incorporado en diferentes tipos de materiales híbridos estables tipo MOF compuestos por varios nodos metálicos y espaciadores orgánicos con sustituyentes azida, obteniéndose nuevas estructuras metal-orgánicas con quiralidad asociada.

- ⇒ El comportamiento catalítico de los diferentes MOF quirales se ha estudiado mediante la reacción asimétrica de α -aminación.



ANEXO I

Técnicas de caracterización



Técnicas de caracterización

A continuación, se describen los instrumentos empleados para llevar a cabo las medidas de caracterización de los diferentes materiales sintetizados en la presente Tesis Doctoral:

Difracción de Rayos X

La difracción de rayos X permite obtener información sobre la estructura cristalina de los materiales debido al efecto de la radiación^[1] de acuerdo con la ley de Bragg:

$$n\lambda = 2d_{(hkl)}\text{sen } \theta$$

donde n es un número entero, λ es la longitud de onda de la radiación incidente, d es la distancia entre los planos cristalinos y θ es el ángulo de incidencia del haz de rayos X sobre la muestra. De esta forma, se incide la muestra con el haz de rayos X y la intensidad de los rayos emergentes es recogida en función del ángulo de barrido (2θ). Por lo tanto, un difractograma está formado por una sucesión de picos, donde cada estructura cristalina posee un difractograma característico.

Las medidas de difracción de rayos X se llevaron a cabo sobre muestras en polvo, empleando un difractómetro *Phillips X'Pert* y una radiación monocromática $K\alpha$ -Cu ($\lambda_1 = 1.5406 \text{ \AA}$ y $\lambda_2 = 1.5444 \text{ \AA}$) con un voltaje de 45 kV e intensidad de 40 mA. El rango de medida es de 2.0° a 40° (2θ), con un paso de 0.020° (2θ) y un tiempo de medida de 35 segundos por paso. Las medidas se realizaron a 298 K, rotando la muestra a 0.5 revoluciones por segundo.

Análisis Elemental

La cantidad orgánica presente en los materiales híbridos sintetizados se midió a través de análisis elemental, empleando un analizador *Carlo Erba 1106*, utilizando sulfanilamida como estándar. Las muestras son tratadas a elevadas temperaturas en atmósfera de oxígeno, permitiendo la combustión de la carga orgánica presente en los materiales, analizando los elementos de salida a través de un detector de conductividad térmica que origina una señal proporcional a la concentración de los elementos detectados.

Análisis termogravimétrico (ATG) y termodiferencial (ATD)

El análisis termogravimétrico (ATG) permite conocer las pérdidas de peso que ocurren durante el tratamiento térmico que sufre la muestra, mientras que la naturaleza

del proceso (endotérmico o exotérmico) viene estimada por el análisis termodiferencial (ATD). Por todo ello, se pueden determinar las pérdidas de peso del material analizado (agua, DMF, metanol y espaciador orgánico). Dichos ensayos se realizaron en un equipo *Mettler Toledo TGA/SDTA851e*. El procedimiento de análisis consiste, principalmente, en introducir una cierta cantidad de la muestra (5-10 mg) y someterla a un proceso de calentamiento hasta 800 °C con una velocidad de 10 °C/min y con una corriente de aire de 20 mL/min.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica que proporciona información sobre el entorno de los átomos que componen las estructuras moleculares. Se basa en la interacción de los momentos magnéticos nucleares con un campo magnético externo, produciendo un desdoblamiento de los niveles energéticos de un núcleo de espín distinto de cero. Además, las frecuencias de resonancia de un elemento determinado se ven influenciadas por el entorno químico del átomo, analizándose la estructura molecular requerida. En concreto, la variación de la frecuencia de resonancia del núcleo, debido al apantallamiento por los electrones que lo rodean, denominado desplazamiento químico (δ), es característico del entorno químico del núcleo, identificándose el entorno ocupado por los átomos que se encuentran en el interior del material analizado. De esta manera se puede obtener la información directa de las frecuencias de resonancia, y gracias al acoplamiento de los grupos se puede llegar a obtener una estructura fina en el espectro obtenido. La extensión y naturaleza del acoplamiento proporciona información adicional sobre la estructura analizada. Por lo tanto, se obtienen los desplazamientos químicos (desplazamientos relativos frente a una sustancia de referencia, como TMS para ^1H RMN, haciéndose así independiente del campo) y las constantes de acoplamiento (J). De manera general las principales interacciones que se producen son:^[2]

- **Interacciones dipolares:** causadas por la interacción del núcleo con el campo magnético de los núcleos adyacentes. Pueden ser homonucleares o heteronucleares.
- **Interacciones cuadrupolares:** los núcleos con spin $I > 1/2$ presentan un momento cuadrupolar eléctrico, estando su carga nuclear distribuida asimétricamente, los cuales interaccionan con gradientes de campo eléctrico presentes en el material analizado.
- **Anisotropía del desplazamiento químico:** son las interacciones producidas entre el núcleo y los electrones próximos, determinando de esta forma la

magnitud del desplazamiento químico, la cual es dependiente de la orientación de la especie, generando dicha anisotropía.

Por lo que respecta a los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C en muestras líquidas se registraron en un espectrómetro Bruker 300 y los desplazamientos químicos se señalaron en ppm en relación con las señales residuales de disolvente protónico. Los datos para los espectros de RMN de ^1H se muestran de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ , ppm), multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, dd = doble doblete, dddd = doble doblete doblado), constante de acoplamiento e integración. Los datos para los espectros de RMN de ^{13}C se reflejan en términos de desplazamiento químico (δ , ppm). Particularmente, en el caso de muestras líquidas, el rápido movimiento de las moléculas hace que las interacciones nucleares se promedien, obteniéndose espectros con líneas muy definidas, empleándose el RMN de líquidos de ^1H y ^{13}C en la presente Tesis para estudiar los espaciadores orgánicos puros a través de su previa disolución.

Por el contrario, se encontraron espectros con líneas más anchas y con pérdida de resolución, al caracterizar los sólidos híbridos sintetizados (^{13}C), estando asociado el ensanchamiento de las bandas a las interacciones anteriormente descritas. Por ello, el giro de la muestra es de un ángulo de $54^\circ 44'$, *ángulo mágico (MAS, Magic Angle Spinning)*, respecto a la dirección del campo magnético externo aplicado (MAS-RMN), permitiendo disminuir la anchura de las líneas al eliminarse los efectos dipolares entre los núcleos y las interacciones cuadrupolares de primer orden, disminuyéndose las anisotropías del desplazamiento químico y las interacciones cuadrupolares de segundo orden^[3]. Además, se realizó la polarización cruzada (CP, *Cross Polarization*), que consigue minimizar la anchura de las líneas obtenidas y aumentar la sensibilidad de los espectros generados junto con la técnica MAS. Asimismo, la técnica de polarización cruzada, basada en interacciones dipolares heteronucleares, permite obtener información sobre la proximidad de los núcleos involucrados, de manera que la transferencia de polarización sea más efectiva cuanto más próximos estén. También se emplean otras técnicas como la rotación de ángulo dinámico, la rotación doble, la resonancia magnética nuclear de campo cero o de nutación cuadrupolar. Además, el empleo en sólidos de RMNs bidimensionales, permiten obtener información de la conectividad entre los distintos átomos. Siendo posible analizar las conectividades Si-O-Si en materiales que estén enriquecidos en ^{29}Si .

En relación con el ^{29}Si existe una correlación entre el desplazamiento químico y el número y tipo de átomos que estén coordinados tetraédricamente a un átomo de silicio a través de átomos de oxígeno puente, es decir, dependiendo de la primera esfera de coordinación de un tetraedro de SiO_4 determinado.^[4] Otro factor que afecta al desplazamiento químico es la geometría del enlace en torno al átomo de Si estudiado, es decir, los ángulos Si-O-T y las longitudes de enlace Si-O. Por lo tanto, se pueden distinguir posiciones cristalográficas no equivalentes, que pueden dar lugar a distintos desplazamientos químicos.

Las medidas de RMN de ^{13}C y ^{29}Si en sólido se llevaron a cabo en un espectrómetro *Bruker AV400*, empleando una frecuencia de giro de 5kHz.

Espectroscopía Infrarroja

La espectroscopía infrarroja se basa en la medida de la absorción de radiación infrarroja sobre la muestra. La radiación absorbida corresponde a la frecuencia de vibración de los enlaces que forman parte de los grupos funcionales presentes en los fragmentos o unidades moleculares que componen la muestra, a los cuales va asociada una variación del momento dipolar. Esta técnica de caracterización proporciona información estructural, superficial y de las propiedades ácido-base de los materiales en función de la región de frecuencias analizada, estando su uso muy generalizado en el estudio de materiales inorgánicos, ya que el número, la posición y la intensidad de las bandas están relacionados con la estructura, fortaleza del enlace y el número de especies activas en el rango infrarrojo.

La espectroscopía con transformada de Fourier (FT-IR) permite una mayor resolución que la espectroscopía infrarroja IR convencional. La técnica se fundamenta en las vibraciones que modulan el momento dipolar en las moléculas, ya que tiene lugar una absorción de radiación IR ($\lambda=750\text{-}105\text{ nm}$) debida a transiciones energéticas en ciertos niveles vibracionales de los enlaces químicos. A partir de un espectro infrarrojo se observan bandas específicas y vibraciones características de tensión (*stretching*) o flexión (*bending*) dependiendo de cada grupo funcional, siendo característicos en función de la intensidad y rango de frecuencias en las que se observan.

Los espectros de infrarrojo se llevaron a cabo a temperatura ambiente en un instrumento *Nicolet 710 FTIR*, en el que previamente al análisis se mezclaron 20 mg de muestra seca con 100 mg de bromuro potásico (KBr), homogeneizándose y prensándose para formar pastillas de dimensiones reducidas.

Determinación de las propiedades texturales

En el caso de materiales porosos es de especial relevancia conocer tanto el volumen y distribución del tamaño de poro, como el área específica. Para determinar estos parámetros se realizaron medidas de adsorción de nitrógeno (87 K) en un equipo volumétrico *Micromeritics ASAP 2420*, empleando alrededor de 200 mg de muestra, previamente desgasificada (60-100 °C).

La forma más utilizada para determinar el área específica de los materiales porosos es a través del empleo de la ecuación obtenida por Brunauer, Emmet y Teller,

conocida como ecuación BET.^[5] Dicha ecuación se emplea a partir de la medición de isothermas de adsorción/desorción de nitrógeno. El cálculo del área específica se basa en el área que ocupa una monocapa de adsorbato. De esta forma, se deduce el área total conociendo el modo de empaquetamiento y el área molecular proyectada por el gas adsorbido. La ecuación BET es una herramienta muy útil para comparar el área de distintos materiales, y se rige por la siguiente expresión:

$$\frac{P}{V \cdot (P_0 - P)} = \frac{1}{V_m \cdot c} + \frac{c - 1 \cdot P}{V_m \cdot c \cdot P_0}$$

donde, V es la cantidad de gas adsorbido a la presión P , V_m el volumen de gas que se requiere para cubrir la monocapa, P la presión de equilibrio, P_0 la presión de saturación del adsorbato y c una constante relacionada con el valor de adsorción y condensación del adsorbato.

La representación gráfica de los datos de adsorción $P/V \cdot (P_0 - P)$ frente a P/P_0 , permite conocer el volumen de gas necesario para completar la monocapa (V_m), a partir de la pendiente y la ordenada en el origen. Conocido este valor se puede calcular la superficie específica en $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ a través de la siguiente expresión:

$$S_{BET} = \frac{V_m \cdot N_A \cdot A_m}{M}$$

donde A_m es el área que ocupa una molécula de nitrógeno, N_A es el número de Avogadro y M es el volumen que ocupa un mol de gas de adsorbato en condiciones ideales.

Además, se puede obtener el volumen, tamaño y distribución de la porosidad en el rango de microporo, empleándose el modelo analítico y semiempírico descrito por G. Hörvath y K. Kawazoe en 1983.^[6]

Se pueden distinguir tres tipos de poros según su diámetro. La clasificación A.S.T.M. (American Section of the International Association for Testing Materials) propone:

- Microporo: menor de 20 Å.
- Mesoporo: entre 20 y 600 Å.
- Macroporo: mayor de 600 Å.

El área y el volumen de microporo se pueden calcular a partir de los datos de adsorción de nitrógeno, utilizando el procedimiento desarrollado por de Boer,^[7] denominado “método de la curva t”, más conocido como t-plot y que consiste en

representar el volumen de nitrógeno adsorbido frente al espesor estadístico de una capa adsorbida en una superficie no porosa a una determinada presión relativa (t). El valor de t puede obtenerse a partir de la presión relativa utilizando la ecuación de Harkins y Jura^[8]:

$$t(\text{Å}) = \left(\frac{13.99}{0.034 - \log(P - P_0)} \right)^{1/2}$$

La introducción de mesoporos^[9] en un sistema microporoso, como ocurre en los materiales pilareados, implica un desvío creciente en la recta t -plot para altos valores de t . La intersección con el eje x , que mide la cantidad adsorbida, proporciona la contribución del volumen microporoso, mientras que la pendiente en la zona lineal de la curva es proporcional al área debida a mesoporos más el área externa de las partículas.

Las isothermas de adsorción-desorción de N_2 se registraron a -196°C en un equipo Micrometrics ASAP 2000. La muestra previamente calcinada es pastillada y tamizada para obtener un tamaño de partícula entre 0.59-0.84 mm. Posteriormente, se pre-trata a 100°C y vacío durante toda una noche, dependiendo de si el sólido contiene fragmentos orgánicos en su red estructural, dejándose enfriar finalmente a temperatura ambiente, para determinar exactamente el peso de muestra sobre el que se realizará la adsorción. Para los análisis con N_2 se utilizaron 150 mg aproximadamente.

Microscopía electrónica

Una de las técnicas microscópicas empleadas en la presente Tesis es el **Microscopio Electrónico de Transmisión** (*TEM, Transmission Electron Microscopy*). Esta técnica se fundamenta en los fenómenos que se producen cuando un haz de electrones atraviesa una muestra. Dicho haz de electrones al colisionar con la muestra, en función de su grosor y del tipo de átomos que la forman, una parte serán dispersados y otros atravesarán la misma. De esta forma, se obtiene información sobre la morfología y tamaño de cristal, estudiando en profundidad la estructura de los materiales medidos. Las micrografías obtenidas por esta técnica y mostradas en la presente Tesis, se analizaron en un microscopio *Philips CM10* que opera a 100 kV. Las muestras se midieron en estado sólido o bien a través de su suspensión en un disolvente (DCM, etanol o dietiléter) y se trataron en ultrasonidos durante 20 minutos. En ambos casos, el sólido directamente o unas gotas de esta suspensión son depositadas sobre una rejilla de cobre, la cual está recubierta por una capa agujereada de carbono.

Otra de las técnicas de microscopía empleadas es la **Microscopía Electrónica de Barrido de Emisión de Campo** (*FESEM, Field Emission Scanning Electron Microscopy*), la cual ofrece información procedente de la superficie de la muestra con una gran resolución. Se basa en realizar un barrido con un haz de electrones sobre la

superficie de la muestra, mientras que en un monitor se puede visualizar la información a través de los detectores disponibles. Dicha técnica utiliza como fuente de electrones un cañón de emisión de campo que proporciona haces de electrones de alta y baja energía muy focalizados, lo que mejora notablemente la resolución espacial y permite trabajar a muy bajos potenciales (0.02-5 kV), minimizando el efecto de carga en muestras no conductoras y, por lo tanto, evitando daños en muestras sensibles al haz electrónico, como sería el caso de los materiales híbridos aquí estudiados por su alto contenido orgánico.

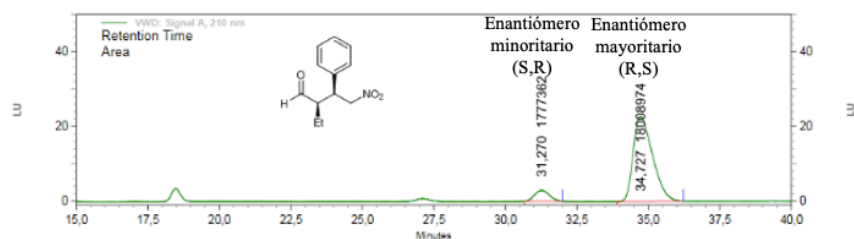
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

El cálculo de la quiralidad de las moléculas obtenidas como productos de reacción se realizó mediante el uso de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con un instrumento Agilent Technologies 1220 Infinity Series, utilizando una columna Daicel Chiralpak IC (4.6 × 250 mm).

Los parámetros calculados fueron el exceso enantiomérico (ee%) y la relación diastereomérica (r.d). Para ello, las muestras se prepararon con una concentración de 1 mg/mL empleando hexano y isopropanol como disolventes, seguido de una filtración con filtros de nylon para asegurar que no hubiese presencia de precipitado en la muestra.

El exceso enantiomérico se calculó en función del área que cada enantiómero mostraba en el espectro de HPLC.

$$ee\% = \frac{\text{Área}_{\text{enantiómero mayoritario}} - \text{Área}_{\text{enantiómero minoritario}}}{\sum \text{Áreas enantiómeros}} \times 100$$

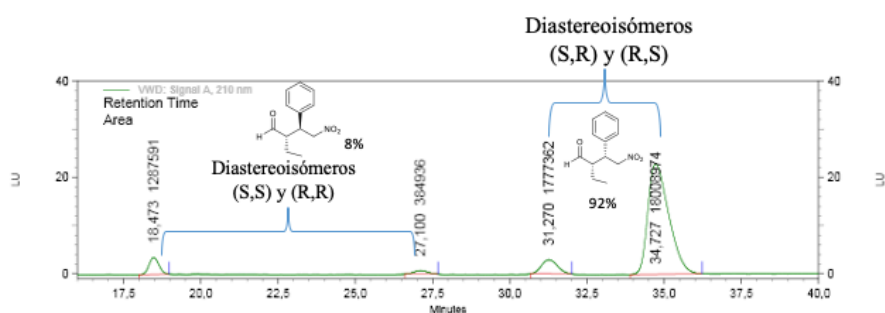


VWD: Signal A, 210 nm Results

PK #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	49086	31,270	1777362	8,983
2	384239	34,727	18008974	91,017
Totals			19786336	100,000

La relación diastereomérica se calculó en función de la suma de las áreas de los distintos diastereoisómeros que se obtenían en el espectro HPLC.

$$r. d = \frac{\sum \text{Áreas}_{\text{diastereoisómeros mayoritarios}}}{\sum \text{Áreas}_{\text{diastereoisómeros}}} \times 100$$



VWD: Signal A, 210 nm

Results			
Pk #	Retention Time	Area	Area Percent
1	18,473	1287591	6,000
2	27,100	384936	1,794
3	31,270	1777362	8,283
4	34,727	18008974	83,923
Totals		21458863	100,000

Rotaciones ópticas (α)

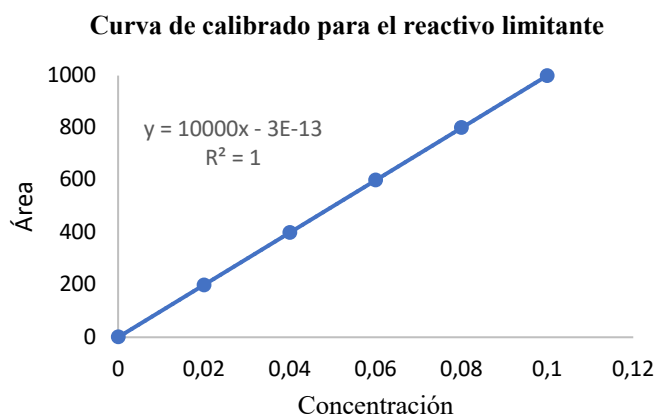
En función de la concentración de la muestra (c), se obtuvo la rotación específica (α) mediante la medida con el polarímetro Jasco P-2000, utilizando la línea amarilla a 589 nm se determinó la pureza óptica $[\alpha]_D^{20}$, en una celda de medida con la longitud del tubo (l) de 1dm.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{c \cdot l} \text{ (g/mL)}$$

Siendo la rotación específica (α) (+) para aquellos productos que “giran hacia la derecha” el plano polarizado de la luz y (-) los que “giran hacia la izquierda”.

Tratamiento de los productos obtenidos en las reacciones catalíticas.

En todas las reacciones, las muestras se tomaron de forma periódica y con la misma cantidad de muestra (50 µL de muestra diluidos en 100 µL de acetato de etilo). Las alícuotas de cada reacción fueron seguidas a través de cromatografía de gases conectado a un detector FID (Shimadzu, GC Plus ultra 2010). Cuando las muestras se analizaron por GC, la cuantificación de los componentes de reacción se llevó a cabo relacionando el área de los picos con concentraciones conocidas de cada componente. El área de cada componente se representó frente a sus concentraciones, obteniendo una línea recta con fórmula $\text{Área} = f(\text{concentración})$. En un ejemplo concreto, para el **reactivo limitante** se preparan cinco concentraciones (0.02, 0.04, 0.06, 0.08 y 0.1), a continuación, se miden en el GC, obteniendo las áreas correspondientes (200, 400, 600, 800 y 1000). Posteriormente, se representa el área frente la concentración, obteniendo así una curva de calibrado que permite calcular la concentración de las muestras tomadas en los experimentos catalíticos. Este mismo proceso es llevado a cabo para obtener la curva de calibrado para el producto.



Por tanto, a partir de los datos del GC y las curvas de calibración, se determinaron los valores de conversión (Conv %), rendimiento (Rend %) y selectividad (S %).

$$\text{Conv}(\%) = \left(\frac{[\text{Reactivo}]_{t=0} - [\text{Reactivo}]_{t=t}}{[\text{Reactivo}]_{t=0}} \right) \times 100$$

$$Rend(\%) = \left(\frac{[Producto]_{t=t}}{[Reactivo]_{t=0}} \right) \times 100$$

$$S(\%) = \left(\frac{Rend(\%)}{Conv(\%)} \right) \times 100$$

Por otro lado, también en algunos casos se cuantificó el rendimiento del compuesto aislado por columna cromatográfica. La identificación de los compuestos de los productos de reacción vino predicha por los resultados observados en el GC-MS (Shimadzu, GCMS QP2010 Ultra), siendo confirmada por los espectros de RMN de líquidos.

Cálculos cinéticos

La velocidad inicial en las reacciones fue calculada empleando la siguiente ecuación:

$$r_0 = \left(\frac{R_{t_0}}{t} \right) \times \left(\frac{mmoles_0}{V_T} \right)$$

Donde:

R_{t₀} = rendimiento al tiempo t (que es el considerado el tiempo inicial)

t = tiempo inicial

mmoles₀ = corresponden a los mmoles iniciales del reactivo limitante.

V_T = es el volumen total de la reacción previamente a la toma de alícuotas, es decir, reactivos + disolvente.

El “*Turnover Frequency*” (TOF),^[10] que se definiría como la cuantificación de la actividad específica de un centro catalítico para una reacción especial en condiciones de reacción definidas por el número de reacciones moleculares o ciclos catalíticos que ocurren en el centro por unidad de tiempo, y se calcularía como:

$$TOF = \left(\frac{mmoles_0 \cdot (Rto_t)}{gCat \cdot mmol_{centro\ activo/g}} \right) / t$$

Donde:

$mmoles_0$ = corresponden a los mmoles iniciales del reactivo limitante.

Rto_t = es el rendimiento de la reacción a un tiempo t.

$gCat$ = Es la cantidad de catalizador empleado en la reacción en gramos.

$mmoles_{centro\ activo/g}$ = son los mmoles de centro activo presentes por gramo de catalizador.

t = tiempo de la reacción.

El “*Turnover Number*” (TON),^[10] es el máximo uso que se puede realizar a un catalizador para una reacción en condiciones definidas por una serie de reacciones moleculares o ciclos de reacción que ocurren en el centro reactivo hasta la desactivación del mismo. Se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$TON = TOF_t \cdot t$$

Donde:

TOF_t = Turnover number a cierto tiempo de reacción (t).

t = tiempo de vida del catalizador.

Referencias Bibliográficas

1. R. Jenkis and R. Snyder, Wiley-VCH Verlag GmbH **2012**, 1-432.
2. Stöcker, M., Review on recent NMR Results. In *Studies in Surface Science and Catalysis*, Jansen, J. C., et al., Eds. Elsevier: 1994; Vol. 85, pp 429-507.
3. Lowe, I. J., *Free Induction Decays of Rotating Solids*. Physical Review Letters **1959**, 2 (7), 285-287.
4. Lippmaa, E.; Maegi, M.; Samoson, A.; Engelhardt, G.; Grimmer, A. R., *Structural studies of silicates by solid-state high-resolution silicon-29 NMR*. Journal of the American Chemical Society **1980**, 102 (15), 4889-4893.
5. Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E., *Adsorption of Gases in Multimolecular Layers*. Journal of the American Chemical Society **1938**, 60 (2), 309-319.
6. Horv; Aacute; Th, G.; Eacute; Za; Kawazoe, K., *Method for the calculation of effective pore size distribution in molecular sieve carbon*. Journal of Chemical Engineering of Japan **1983**, 16 (6), 470-475.
7. de Boer, J. H.; Lippens, B. C.; Linsen, B. G.; Broekhoff, J. C. P.; van den Heuvel, A.; Osinga, T. J., *Thet-curve of multimolecular N2-adsorption*. Journal of Colloid and Interface Science **1966**, 21 (4), 405-414.
8. Harkins, W. D.; Jura, G., *An Absolute Method for the Determination of the Area of a Fine Crystalline Powder*. The Journal of Chemical Physics **1943**, 11 (9), 430-430.
9. Kruk, M.; Jaroniec, M.; Sayari, A., *Adsorption Study of Surface and Structural Properties of MCM-41 Materials of Different Pore Sizes*. The Journal of Physical Chemistry B **1997**, 101 (4), 583-589.
- 10 Hagen J (2006). *Industrial Catalysis: A Practical Approach*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH.



ANEXO II

Índices de figuras, esquemas y tablas



Índice de figuras

Capítulo 1:

Figura 1.1. Fármacos comercializados en forma racémica en las que un enantiómero es teratógeno para el ser humano. a) S-(-)-talidomida ^[5] , b) S-(+)-benoxaprofeno ^[6]	4
Figura 1.2. Centro quiral o estereogénico.	4
Figura 1.3. Ejemplos de ejes de quiralidad.	5
Figura 1.4. Ejemplos de plano quiral ^[18]	6
Figura 1.5. Ejemplos de proquiralidad facial.	7
Figura 1.6. Ejemplos de proquiralidad de grupos o átomos. a) Grupos enantiotópicos y b) grupos diasterotópicos.	9
Figura 1.7. Catalizadores de Jørgensen–Hayashi inmovilizados en resinas de poliestireno con polietilenglicol funcionalizado con un grupo azida (MeOPEG-azida). ^[39]	15
Figura 1.8. Inmovilización de complejos metal-ligando quirales al soporte a través de a) enlaces por puente de hidrógeno y b) contraiones movilizadas en la superficie del soporte. ^[55]	20
Figura 1.9. Diagrama de un catalizador de fase acuosa soportado. ^[56]	21
Figura 1.10. Aza ciclopropanación enantioselectiva del estireno catalizada por el catalizador de cobre/bis(oxazilina) soportado electrostáticamente ^[61]	21
Figura 1.11. Inmovilización por encapsulación de un complejo de Salen quiral de Mn ³⁺ en los microporos de una zeolita de tipo Y. ^[63]	23
Figura 1.12. Complejo de dirodio incorporado coordinativamente por microencapsulación. ^[67]	24

Figura 1.13. Esquema de reacción en MOF quirales. ^[70]	25
Figura 1.14. Mecanismo de hidrogenación para catálisis tipo <i>tándem</i> del sistema Ni-ácido tartárico. a) sitio activo modificado, b) interacción con el β -cetoéster en la posición favorecida, para la obtención del diastereoisómero mayoritario, c) interacción con el β -cetoéster en la posición menos favorecida debido a la interacción repulsiva, generándose el diastereoisómero minoritario y d) impedimento por la presencia de grupos voluminosos. ^[77]	27
Figura 1.15. Modelo de adsorción para la reacción de hidrogenación de α -cetoésteres llevada a cabo por platino como soporte aquiral y cinconidina como modificador quiral. ^[81]	28
Figura 1.16. Modelo de protección o <i>shielding model</i> para la reacción de hidrogenación de α -cetoésteres catalizada por platino como soporte aquiral y cinconidina como modificador quiral. ^[82]	28
Figura 1.17. Modelo <i>zwitterionico</i> para la reacción de hidrogenación de α -cetoésteres catalizada por platino como soporte aquiral y cinconidina como modificador quiral. ^[83]	28
Figura 1.18. Mecanismos propuestos para la hidrogenación de cetonas α -funcionalizadas sobre paladio, utilizando cinconidina como modificador quiral. ^[77]	29
Figura 1.19. Hidrocianación enantioselectiva de aldehídos aromáticos con dipéptidos cíclicos como catalizadores. ^[85c]	30
Figura 1.20. Representación de los distintos tipos de dendrímeros quirales: (a) con un núcleo central quiral, (b) con unidades quirales en la superficie periférica, (c) con un núcleo aquiral acoplado a ramificaciones diferentes, (d) con unidades de ramificación quiral y (e) con unidades quirales en el núcleo, ramificaciones asimétricas y grupos periféricos en superficie. ^[93]	31
Figura 1.21. Representación de COFs quirales obtenidas mediante modificación post-síntesis. ^[97d]	32
Figura 1.22. Síntesis de COFs quirales con columnas capilares unidas. (a) Síntesis del monómero quiral (CTp) a partir del 1,3,5 triformilfloroglucinol (Tp) y el (+)-anhídrido diacetil-L-tartárico (Ac-L-Ta). (b) Síntesis de COF quirales a través de la condensación de CTp y 2,5-dimetil-p-fenilendiamina (Pa-RR ₁). (c) Vista gráfica del COF CTpPa-1. (d) Esquema de síntesis <i>in situ</i> de columnas capilares unidas a COF quirales ^[98]	33

Figura 1.23. Diseño del bloque de construcción quiral, que integra el esqueleto rígido y simétrico del COF con el grupo quiral-pirrolidina.^[97c]34

Figura 1.24. COF quiral a partir de moléculas de TADDOL.^[99]35

Figura 1.25. Modelos propuestos de crecimiento de un COF quiral mediante el uso de un inductor quiral como es el (R)- o (S)-1-feniletamina(1-PEA), el cual contribuye a una cristalización selectiva quiral.^[97b].....35

Capítulo 3:

Figura 3.1. Tipos de interacciones en materiales híbridos.^[1].....58

Figura 3.2. Representación de a) sílice amorfa y b) red polimérica con puentes polisilsesquioxanos obtenidas a través de procesos sol-gel.^[5]59

Figura 3.3. Representación de la integración de monosilanos y disilanos en matrices híbridas.^[1].....61

Figura 3.4. Organosiloxanos con unidades quirales utilizados en la formación de materiales híbridos descritos en el estado del arte.^[7].....62

Figura 3.5. Síntesis de un material PMO quiral a partir del precursor quiral (R)-(+)-1,2-bis (trimetoxisilil) feniletano mediante un tratamiento con ácido clorhídrico (HCl).^[12].....63

Figura 3.6. Representación de la reacción de amonólisis en los grupos que contienen boro para dar lugar a la formación de aminas quirales funcionalizadas en las paredes del PMO.^[13]64

Figura 3.7. Mecanismo de activación en reacciones sol-gel catalizadas por iones fluoruro.^[17]66

Figura 3.8. 1) Formación del disilano con unidades orgánicas quirales a modo de puente. 2) Imágenes SEM de las hélices dextrógiras (a,b) y levógiras (c,d) provocadas por los precursores (R, R) y (S, S), respectivamente.^[20]67

Figura 3.9. Formación de materiales híbridos a partir de disilanos que contienen unidades (R)-BINOL a modo de puente. ^[22]	67
Figura 3.10. Representación de la competencia que se establece entre los grupos silanoles del soporte con los grupos carboxílicos de la L-prolina soportada para llevar a cabo la reacción de aldolización asimétrica. ^[24a]	68
Figura 3.11. Curva termogravimétrica (ATG) y su correspondiente derivada (ADT) del material híbrido quiral mesoporoso no ordenado (HybPyr).	78
Figura 3.12. Espectro RMN MAS ¹³ C del material mesoporoso quiral no ordenado HybPyr.	79
Figura 3.13. Espectros de RMN/MAS ²⁹ Si del material mesoporoso quiral no ordenado (HybPyr) y asignación de las señales de tipo T y Q. a) Espectro RMN/MAS ²⁹ Si BD, b) RMN/MAS ²⁹ Si CP. Recuadro: Espectro de RMN ²⁹ Si del precursor bisililado, PyrSil.....	80
Figura 3.14. Espectro infrarrojo del material híbrido no ordenado, HybPyr.	81
Figura 3.15. Isotermas de adsorción de los materiales mesoporosos no ordenados, HybPyr y pura sílice.	82
Figura 3.16. Distribución del diámetro de poro del híbrido quiral mesoporoso no ordenado, HybPyr, y del sólido puramente silíceos estimados a partir del método BJH.	83
Figura 3.17. Imágenes TEM del material híbrido no ordenado quiral, HybPyr.	83
Figura 3.18. Evolución de ee% o el rendimiento del producto de la reacción frente al tiempo en la adición de Michael de propanal (1 mmol) a β-nitrostireno (0,1 mmol) que se realizó en DCM (1 ml), a 15 °C, con 10% mol de 4-nitrofenol y 20 %mol de catalizador HybPyr. La selectividad hacia los aductos de Michael fue > 99%.	92
Figura 3.19. Reúso del material HybPyr durante cuatro ciclos consecutivos en la adición de propanal a β-nitrostireno (β-nitrostireno (0,1 mmol), aldehído (1 mmol), 10% en moles de 4-nitrofenol, 1 ml de DCM y 20 mol % HybPyr), 8–10 h. La selectividad hacia los aductos de Michael fue > 99%.	92
Figura 3.20. Espectro de RMN de ²⁹ Si del material HybPyr, después de cuatro reúsos.	94

Figura 3.21. Espectro de RMN de ^{13}C del material HybPyr, después de cuatro reúsos.94

Capítulo 4:

Figura 4.1. Representación gráfica del método de anclaje.^[1]120

Figura 4.2. Anclaje de complejos metálicos con ligandos de simetría C_2 monosililados sobre soportes silíceos.^[3]121

Figura 4.3. Método de co-condensación para la obtención de materiales híbridos mesoporosos.^[1]122

Figura 4.4. Preparación del material mesoporoso quiral mediante procesos de co-condensación.^[4]123

Figura 4.5. Ejemplo de ruta sintética en materiales tipo PMO.^[10]124

Figura 4.6. Diferentes precursores quirales que dan lugar a PMOs quirales.^[20]126

Figura 4.7. Complejo de salen de vanadio incorporado en la estructura de un material híbrido mesoporoso con periodicidad M41S.^[14]127

Figura 4.8. Esquema sintético de incorporación de bloques de construcción del tipo binaftilo y ciclohexadiilo bisililados por anclaje en las paredes de un PMO.^[15]128

Figura 4.9. Introducción de quiralidad a través de un proceso post-síntesis de modificación.^[22]129

Figura 4.10. Representación de la reacción *one-pot* producida en la construcción de la estructura del material tipo ChiMO con periodicidad SBA-15.^[23]130

Figura 4.11. Encapsulación del complejo quiral de Co(salen) en el interior de los nanoporos del material SBA-16.^[28]131

Figura 4.12. Ejemplo de transferencia de quiralidad a través de un dopante quiral.^[29]132

Figura 4.13. Patrones de difracción de rayos X de dos familias diferentes de materiales híbridos con distintas concentraciones del precursor bisililado quiral, conteniendo en su estructura unidades de pirrolidina. a) Materiales híbridos con estructura M41S y b) Materiales híbridos con estructura SBA-15.139

Figura 4.14. Patrones de difracción de rayos X de los materiales ordenados puramente silíceos tipo M41S y SBA-15, tras realizar el anclaje del precursor monosilano quiral (MonoPyr). a) Materiales híbridos tipo M41S. b) Materiales híbridos tipo SBA-15.140

Figura 4.15. Imágenes de microscopía electrónica: (a) NOH-Pyr-5%, (b) M41S-Pyr-5% y (c) SBA15-Pyr-5%. Escalas de 80 nm para las imágenes (a) y (c) y de 100 nm para la imagen (b).141

Figura 4.16. Curvas termogavimétricas (ATG) y su correspondiente derivada (ATD) para los distintos materiales mesoporosos sintetizados. a) Materiales híbridos tipo SBA-15-Pyr-5%, M41S-Pyr-5% y NOH-Pyr-5%, b) materiales híbridos con fragmentos monosililados anclados en la superficie M41S-a-Pyr, SBA-15-a-Pyr, NOH-a-Pyr.146

Figura 4.17. Espectros de RMN de ^{13}C de los materiales híbridos mesoporosos de tipo no ordenados (NOH), M41S y SBA-15 (extraídos), que contienen un 5% del derivado bisililado quiral de la pirrolidina en la estructura de los materiales. *Corresponde a fragmentos de moléculas de surfactante presentes en los materiales híbridos.147

Figura 4.18. Espectros de RMN de ^{13}C de los materiales híbridos mesoporosos de tipo no ordenado, (NOH), M41S y SBA-15, con el derivado quiral de la pirrolidina monosililado anclado en la superficie de las paredes de los materiales híbridos. *Corresponde a tolueno utilizado como disolvente en el proceso de anclaje.148

Figura 4.19. a) Espectros de RMN de ^{29}Si BD y (b) RMN de ^{29}Si CP de los materiales híbridos obtenidos con la incorporación de un 30% del precursor bisililado de la pirrolidina quiral, con las asignaciones de átomos de silicio de tipo T y Q.149

Figura 4.20. (a) Espectros de RMN de ^{29}Si BD y (b) RMN de ^{29}Si CP de los materiales híbridos obtenidos a través de la incorporación del precursor monosililado de la pirrolidina quiral mediante anclaje post-síntesis, con las asignaciones de átomos de silicio de tipo T y Q.150

Figura 4.21. Espectros de infrarrojo de los materiales híbridos sintetizados con la mayor concentración de disilano PyrSil como precursor en las diferentes rutas de síntesis con su correspondiente asignación de bandas.152

Figura 4.22. Espectros de infrarrojo de los materiales obtenidos con la incorporación post-síntesis del monosilano MonoPyr por medio de anclaje en los materiales silíceos empleados como soporte y su correspondiente asignación de bandas. 152

Figura 4.23. (a) Isotermas de adsorción de N₂ y (b) distribución del diámetro de poro estimada a partir de método BJH de los materiales híbridos que contienen 5% mol Si de fragmentos orgánicos procedentes de la pirrolidina bisililada, PyrSil. 154

Figura 4.24. Isotermas de adsorción de N₂ de los materiales anclados con el monosilano que contiene unidades de pirrolidina, MonoPyr, en la superficie de los canales porosos. 155

Figura 4.25. Curvas de conversión para las tres familias de materiales híbridos ((♦) NOH-Pyr, (●) M41S-Pyr and (■) SBA-15-Pyr), con diferentes cantidades del disilano PyrSyl utilizado en el proceso de síntesis. (a) 5 mol%, (b) 10 mol% y (c) 30 mol%. 160

Figura 4.26. (a) TOFs calculados a 0.5 h para los materiales híbridos frente a su área BET. (b) ee% obtenido para los materiales híbridos frente a su área BET. 162

Figura 4.27. Rendimiento catalítico de los diferentes materiales híbridos tras varios ciclos de reacción. (a) NOH-Pyr-5%, (b) M41S-Pyr-5% y (c) SBA-15-Pyr-10%. 163

Capítulo 5:

Figura 5.1. Reacción en cascada catalizada por un material híbrido bifuncional ácido-base.^[7] 185

Figura 5.2. Reacción de descarboxilación Doebner-Knoevenagel empleando como catalizador un polímero orgánico que contiene dos grupos amina diferentes en la misma cadena principal del polímero.^[8] 186

Figura 5.3. Material híbrido orgánico-inorgánico mesoporoso no ordenado que contiene unidades básicas (TMGN), utilizado para llevar a cabo reacciones de formación C-C con elevada selectividad y conversión.^[17] 189

Figura 5.4. Síntesis de pirazoles mediante ciclocondensación de compuestos 1,3-dielectrofilicos.^[27a] 190

Figura 5.5. Síntesis de pirazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar. ^[27a]	191
Figura 5.6. Enfoque sintético de pirazoles a partir de hidrazonas. ^[32]	191
Figura 5.7. Mecanismo para la síntesis de derivados de pirimidina catalizados por α -Fe ₂ O ₃ -MCM-41-piperazina. ^[31]	191
Figura 5.8. Síntesis de derivados de tipo pirazol mediante el uso del catalizador [Ce(L-Pro) ₂] ₂ (Oxa). ^[33]	192
Figura 5.9. Representación de la reacción de Henry en los poros del material bifuncional. ^[34]	193
Figura 5.10. Esqueleto de amida como plataforma para el complejo bimetálico que actúa como catalizador efectivo en la reacción de Henry. ^[35]	193
Figura 5.11. Reacción en cascada que implicaba tres reacciones en un mismo paso, es decir, desacetilación, reacción de Henry e hidrogenación, catalizada por un catalizador híbrido trifuncional. ^[36]	194
Figura 5.12. Cinéticas de reacción. (a) Materiales no ordenados (NOH), (b) materiales M41S, (c) materiales SBA-15 y (d) comparación de los materiales híbridos con un 5% de precursor bisililado, PyrSyl, en su estructura.	202
Figura 5.13. Reúso del catalizador híbrido NOH-Pyr-5% para la reacción entre el dietil malonato y el benzaldehído en anisol a 200°C empleando microondas (MW).	202
Figura 5.14. Reúso para la reacción de condensación de Knoevenagel entre el cianoacetato de etilo y el benzaldehído catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%.	203
Figura 5.15. Estudio de lixiviado para la reacción de dietilmalonato y benzaldehído a 200°C catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5% utilizando microondas (MW) y retirando el catalizador sólido después de 1.5 h de reacción.	203
Figura 5.16. Cinética de reacción para la reacción entre acetofenona y benzaldehído catalizada por el catalizador NOH-Pyr-5%.	206

Figura 5.17. Productos de la reacción de Claisen Schmidt para los diferentes tipos de sustratos catalizados por el material híbrido NOH-Pyr-5%.207

Figura 5.18. Prueba de lixiviado para la reacción entre benzaldehído y acetofenona catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%, retirado del medio de reacción tras 1,5 h.208

Figura 5.19. Reúsos del catalizador híbrido NOH-Pyr-5% para la reacción entre acetofenona y benzaldehído en tolueno a 200°C, empleando microondas (MW).208

Figura 5.20. Esquema de reacción tándem que implica la reacción de condensación de Claisen-Schmidt seguida de una ciclación intramolecular catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%.211

Figura 5.21. Estudio cinético de la reacción de Henry entre el nitrometano y el benzaldehído en tolueno a 150°C catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%.214

Figura 5.22. Productos de la reacción de Henry catalizada por NOH-Pyr-5%.215

Capítulo 6:

Figura 6.1. Esquema gráfico de las distintas formas de unión de las unidades estructurales presentes en los materiales tipo MOF.^[8]232

Figura 6.2. Estructura cristalina del MOF Cd(apd)(NO₃)₂*H₂O*EtOH (1).^[15]235

Figura 6.3. Espectro del dicroísmo circular de ambos cristales enantiomorfos basados en nodos de Mn(II).^[16]236

Figura 6.4. a) líquido iónico quiral utilizado como inductor quiral en la síntesis del material SIMOF-1. b) Estructura cristalina del material SIMOF-1 quiral.^[21]238

Figura 6.5. Representación esquemática de la generación del MOF ATF-1 y de la cristalización homoquiral inducida por el aditivo quiral (-) / (+)-cinchonidina a partir de bloques de construcción quirales.^[24]239

Figura 6.6. Esquema y representación del efecto del aditivo quiral que actúa como auxiliar quiral en la síntesis del MOF $Mn_3(HCOO)_4(adc)$. ^[25a]	240
Figura 6.7. Combinación de un ligando orgánico quiral y un nodo metálico aquiral. ^[17] ..	241
Figura 6.8. Representación de las posiciones funcionalizables del esqueleto quiral del ligando binaftilo.	242
Figura 6.9. Combinación de ligandos quirales y aquirales con nodos metálicos aquirales para la formación de MOF homoquirales. ^[17]	242
Figura 6.10. Estructura cristalina y representación del derivado quiral del aminoácido D-tartárico (L_1), mostrando el puente oxo de grupos carboxilatos conectados con el metal trinuclear de zinc divalente. ^[30]	243
Figura 6.11. Combinación de un catión metálico junto con un ligando quiral con posterior unión a un espaciador aquiral para la formación de MOF 3D quirales de estructura abierta. ^[31]	243
Figura 6.12. (a) Representación de las sub-dominios estructurales 1D, (b) vista de la estructura a lo largo del eje a, y c) vista en el plano (100) de la estructura metal-orgánica. ^[31]	244
Figura 6.13. Formación de una estructura aquiral con post-modificación con auxiliares quirales para la obtención de un MOF quiral. ^[17]	245
Figura 6.14. Representación de la post-funcionalización mediante interacciones de coordinación. ^[29c]	246
Figura 6.15. PSM covalente con el MOF isorecticular de Zn (IRMOF-3). En los círculos se muestran los anhídridos quirales que tras la PMS dotan de quiralidad a un MOF aquiral previamente obtenido. ^[41]	247
Figura 6.16. Post-modificación del MOF UiO-66-NH ₂ con ligandos tipo pincer con complejos metálicos de Rh,Ir. ^[42]	248

Figura 6.17. Diferentes tipos de reacciones enantioselectivas llevadas a cabo por el organocatalizador de imidazolidinona de MacMillan en procesos catalíticos homogéneos.	250
Figura 6.18. Patrones de difracción de Rayos X de los distintos materiales tipo UiO-66. En negro UiO-66, en azul UiO-66-N ₃ y en rojo UiO-66-MacM.	255
Figura 6.19. Representación gráfica de la celda unidad del MOF de Zr tipo UiO-66. ^[64]	256
Figura 6.20. Espectro infrarrojo de los diferentes materiales de tipo UiO-66.	257
Figura 6.21. Esquema de la estructura 3D del material Al-MIL-53. ^[65]	258
Figura 6.22. Patrones de difracción de Rayos X de los distintos materiales tipo Al-MIL-53.	259
Figura 6.23. Espectro infrarrojo de los diferentes materiales tipo Al-MIL-53.	260
Figura 6.24. Esquema de reacción de la a-aminación enantioselectiva de aldehídos con azodicarboxilatos, con la obtención de la oxazolidinona quiral tras la reducción “ <i>in situ</i> ”.	261
Figura 6.25. Modos de activación de la reacción de a-aminación con catalizadores ácido o base de Lewis. ^[67]	262

Anexo Capítulo 4:

Figura A.4.1. Curvas termogravimétricas (ATG) y su correspondiente derivada (ATD) de (a) SBA-15-Pyr sin extraer el bloque polimérico (P123), (b) SBA-15-Pyr extraído, (c) M41S-Pyr sin extraer la hexadecilamina, (d) M41S-Pyr extraído, (e) NOH-Pyr y (f) M41S-a-5%-Pyr, NOH-a-5%-Pyr, SBA-15-a-5%-Pyr.	359
Figura A.4.2. Espectros de RMN de ¹³ C de (a) NOH-Pyr, (b) M41S-Pyr, (c) SBA-15-Pyr y (d) NOH-a-5%-Pyr, M41S-a-5%-Pyr, SBA-15-a-5%-Pyr.	361

Figura A.4.3. Espectros de infrarrojo (a) materiales no ordenados (NOH), (b) materiales tipo M41S sin extraer, (c) materiales tipo M41S extraídos, (d) materiales tipo SBA-15 sin extraer y (e) materiales tipo SBA-15 extraídos..... 369

Figura A.4.4. Espectros de RMN de ^{13}C de los diferentes materiales tras realizar diferentes ciclos consecutivos de la reacción de adición de Michael entre nitroestireno y butanal... 370

Figura A.4.5. Estudio de lixiviado para la reacción de adición de Michael asimétrica entre nitroestireno y butanal para los diferentes materiales, retirando el catalizador sólido después de 3h de reacción..... 372

Índice de esquemas

Capítulo 1: Introducción

Esquema 1.1. Metodologías de síntesis asimétrica para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.10

Esquema 1.2. Tipos de reacciones empleadas en catálisis asimétrica.11

Esquema 1.3. Síntesis del (S)-diamino-BINAP con diferentes isocianatos.^[41].....16

Esquema 1.4. Diferentes tipos de incorporación de organosilanos quirales en estructuras mesoporosas silíceas.^[49].....17

Esquema 1.5. Inmovilización con la formación previa del complejo *linker*-organocatalizador con la incorporación posterior del centro activo en el complejo soportado.^[50].....18

Esquema 1.6. Incorporación post-síntesis del organocatalizador al soporte.^[51].....19

Esquema 1.7. Ilustración de los distintos métodos de síntesis de MOF quirales; a) combinación de un metal aquiral y un ligando quiral, b) uso de un metal aquiral y una combinación de ligandos quirales y aquirales, c) uso de precursores metálicos quirales y ligandos aquirales, d) resolución espontánea durante la cristalización de precursores aquirales conduciendo a la formación de cristales homoquirales, e) obtención de materiales quirales por efecto de la inducción de quiralidad y f) modificación post-sintética del material aquiral.26

Capítulo 3:

Esquema 3.1. Proceso sol-gel para la obtención de xerogeles a partir de alcoxisilanos empleados como precursores.60

Esquema 3.2. Representación de las tres etapas implicadas en la reacción de Michael.....69

Esquema 3.3. Representación de los tres escenarios posibles en la obtención de un aducto de Michael quiral.	70
Esquema 3.4. Representación de la activación imínica y enamínica de compuestos carboxílicos. ^[27b]	72
Esquema 3.5. Representación de las diferentes reacciones en las que pueden ser empleados los aductos de Michael proviniendo de nitroalquenos. ^[36]	73
Esquema 3.6. Ruta sintética seguida para la preparación del disilano PyrSil.....	75
Esquema 3.7. Ruta sintética del material híbrido quiral mesoporoso no ordenado, HybPyr.	77
Esquema 3.8. Mecanismo propuesto de la reacción enantioselectiva de Michael para el catalizador HybPyr.....	88
Esquema 3.9. Interacción electrónica e impedimento estérico en los estados de transición con aproximación Si-Si entre el catalizador quiral, propanal y β -nitroestireno para la reacción de Michael asimétrica.	88

Capítulo 4:

Esquema 4.1. Ruta sintética del derivado quiral de la pirrolidina bisililado, PyrSil.	135
Esquema 4.2. Ruta sintética del derivado quiral de la pirrolidina monosililado.	136
Esquema 4.3. Procedimiento de síntesis a través de un proceso sol-gel en medio fluoruro para la obtención de materiales híbridos quirales mesoporosos no ordenados (NOH-Pyr) y rutas micelares para la obtención de materiales ordenados tipo M41S y SBA-15 mediante el uso de agentes directores de estructura.	137
Esquema 4.4. Procedimiento de síntesis de los diferentes tipos de estructuras ordenadas y no ordenadas puramente silíceas con posterior funcionalización tras el anclaje del precursor monosililado quiral con fragmentos terminales de pirrolidina.	138

Esquema 4.5. Mecanismo propuesto para la reacción de adición de Michael asimétrica entre butanal y β -nitroestireno catalizada por el derivado de la pirrolidina insertado en las distintas familias de materiales híbridos mesoporosos.....158

Capítulo 5:

Esquema 5.1. Mecanismo de la reacción de condensación de Knoevenagel.....183

Esquema 5.2. Mecanismo de reacción de la condensación Doebner-Knoevenagel.184

Esquema 5.3. Reacción de Knoevenagel catalizada por moléculas orgánicas con funcionalidad básica heterogeneizadas sobre soportes silíceos junto con nanopartículas metálicas. ^[6].....185

Esquema 5.4. Mecanismo de la condensación Claisen-Schmidt entre una cetona con hidrógenos ácidos en alfa y benzaldehído.....187

Esquema 5.5. Mecanismo propuesto para catalizadores basados en la L-prolina soportada en polímeros para la reacción de Claisen-Schmidt. ^[16].....188

Esquema 5.6. Mecanismo de la reacción nitro-aldólica de Henry.....192

Esquema 5.7. Mecanismo propuesto para la obtención del producto descarboxilado a partir de dietil malonato y benzaldehído.200

Esquema 5.8. Mecanismo propuesto de la reacción de Claisen Schmidt al emplear el catalizador NOH-Pyr-5%.206

Esquema 5.9. Mecanismo propuesto para la obtención de pirazoles 1,3,5-trisustituidos, empleando el catalizador híbrido NOH-Pyr-5%.212

Esquema 5.10. Mecanismo propuesto para la reacción de Henry catalizada por el material híbrido NOH-Pyr-5%.214

Capítulo 6:

Esquema 6.1. Resumen de los métodos directos e indirectos conocidos para la obtención de MOFs quirales.....	234
Esquema 6.2. Representación de la inducción quiral sobre precursores aquirales con el empleo de agentes de inducción quirales. ^[17]	236
Esquema 6.3. Organocatalizador de MacMillan de primera generación incorporado en distintos soportes heterogéneos.....	251
Esquema 6.4. Ruta sintética del catalizador de MacMillan modificado con un triple enlace terminal.	252
Esquema 6.5. Ruta sintética del espaciador orgánico funcionalizado con un sustituyente azida.	253
Esquema 6.6. Post-modificación covalente haciendo uso de una química click entre UiO-66-N ₃ y el organocatalizador modificado de MacMillan de primera generación.	255
Esquema 6.7. Ruta de síntesis alternativa del Al-MIL-53-MacM a partir del compuesto N ₃ -MacMillan.....	255

Índice de tablas

Capítulo 3:

Tabla 3.1. Propiedades texturales de los materiales híbridos mesoporosos, HybPyr y pura sílice.82

Tabla 3.2. Efecto del disolvente en la reacción de adición de Michael entre el isobutilaldehído y el β -nitroestireno catalizada por el HybPyr.^a.....86

Tabla 3.3. Efecto de la incorporación de un aditivo en la reacción enantioselectiva de Michael entre el isobutilaldehído y el β -nitroestireno catalizada por el HybPyr.^a.....87

Tabla 3.4. Efecto del disolvente sobre la reacción de adición de Michael entre propanal y β -nitroestireno catalizada por el material híbrido quiral, HybPyr.^a.....90

Tabla 3.5. Efecto de la incorporación de aditivos en la reacción de adición de Michael entre propanal y β -nitroestireno empleando el catalizador híbrido quiral, HybPyr.^a.....93

Tabla 3.6. Alcance de la reacción de adición asimétrica de Michael catalizada por el catalizador HybPyr.^a.....97

Capítulo 4:

Tabla 4.1. Análisis Elemental y relaciones C/N de los diferentes materiales híbridos sintetizados.143

Tabla 4.2. Pérdidas de peso observadas para cada material a partir de análisis termogravimétricos.....146

Tabla 4.3. Propiedades texturales de los diferentes materiales mesoporosos híbridos (no ordenados, M41S, SBA-15) obtenidos directamente a partir del disilano PyrSil o a través del anclaje post-síntesis del monosilano MonoPyr.156

Tabla 4.4. Resultados catalíticos para los diferentes catalizadores sintetizados con el precursor bisililado que contiene unidades de pirrolidina quiral con distintas concentraciones en su estructura.^a161

Tabla 4.5. Resultados catalíticos para los diferentes catalizadores obtenidos post-síntesis a través del anclaje del precursor monosililado que contiene unidades de pirrolidina quiral.165

Capítulo 5:

Tabla 5.1. Resultados de la condensación de Knoevenagel para el catalizador NOH-Pyr-5%. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura de reacción.^a192

Tabla 5.2. Conversiones, selectividades y velocidades de reacción obtenidos en la condensación de Knoevenagel con los distintos tipos de catalizadores híbridos.^a194

Tabla 5.3. Resultados catalíticos en la reacción entre benzaldehído y acetofenona para la obtención de chalconas.^a199

Tabla 5.4. Síntesis de chalconas de interés biológico con las condiciones de reacción más óptimas empleando NOH-Pyr-5% como catalizador^a.....201

Tabla 5.5. Resultados catalíticos en la síntesis de pirazoles 1,3,5-trisustituidos, utilizando el catalizador NOH-Pyr-5%.^a205

Tabla 5.6. Resultados catalíticos para la reacción de Henry empleando el catalizador NOH-Pyr-5%.^a207

Tabla 5.7. Alcance de la reacción de Henry para distintos sustratos catalizada por NOH-Pyr-5%.209

Capítulo 6:

Tabla 6.1. Propiedades texturales de los materiales tipo UiO-66.256

Tabla 6.2. Propiedades texturales de los materiales de tipo Al-MIL-53.....260

Tabla 6.3. Condiciones de la reacción de α -aminación asimétrica entre propanal y DEAD con los diferentes catalizadores metal-orgánicos.^a.....264

Anexo Capítulo 4:

Tabla A.4.1. Integración de los átomos de silicio para las señales tipo T y Q obtenidas para los diferentes materiales híbridos..... 362

Tabla A.4.2. Análisis elemental de los diferentes materiales después de varios ciclos catalíticos. 372

Anexo Capítulo 5:

Tabla. A.5.1. Análisis elemental para los reúso de la reacción de condensación de Knoevenagel entre dietil malonato y benzaldehído. 385



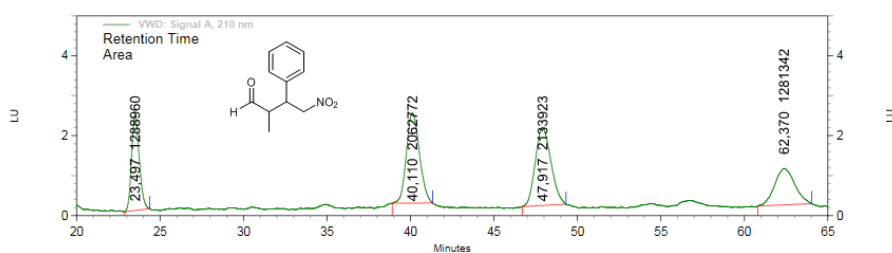
ANEXO

Capítulo 3



A. 3.1. Cromatogramas de HPLC, racémicos y quirales para los diferentes productos de Michael obtenidos.

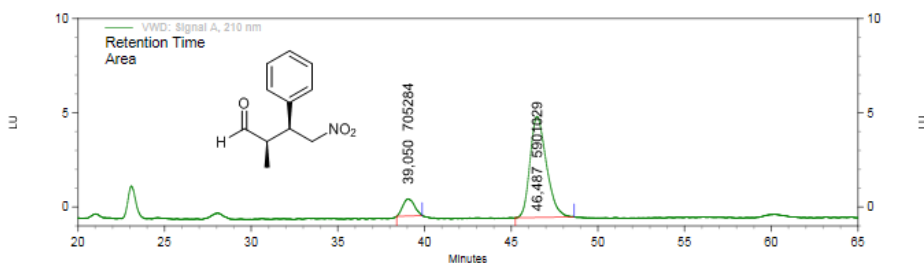
(2R, 3S) -2-metil-4-nitro-3-fenilbutanal (6a)



VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	39974	23,497	1288960	19,048
2	37887	40,110	2062772	30,483
3	32793	47,917	2133923	31,534
4	15261	62,370	1281342	18,935

Totals	125915		6766997	100,000
--------	--------	--	---------	---------

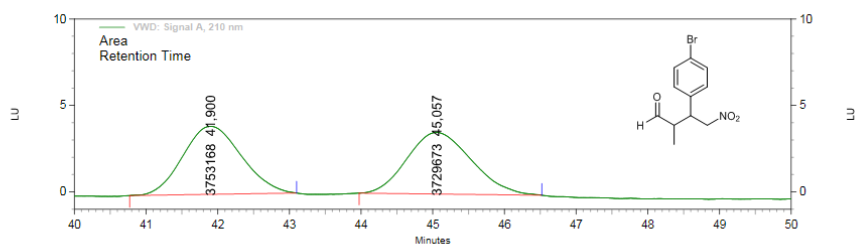


VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	15109	39,050	705284	10,676
2	89904	46,487	5901029	89,324

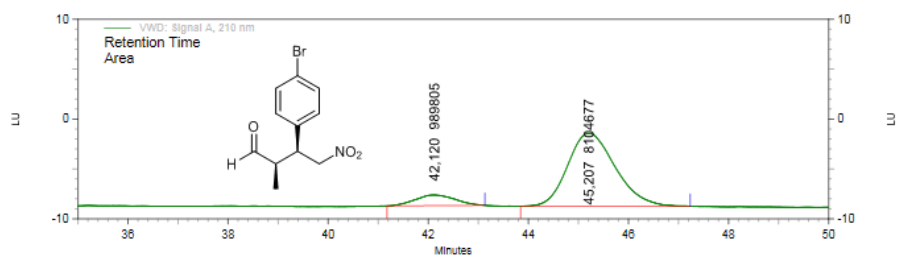
Totals	105013		6606313	100,000
--------	--------	--	---------	---------

(2R, 3S) -3- (4-bromofenil) -2-metil-4-nitrobutanal (6b)



VWD: Signal A, 210 nm Results

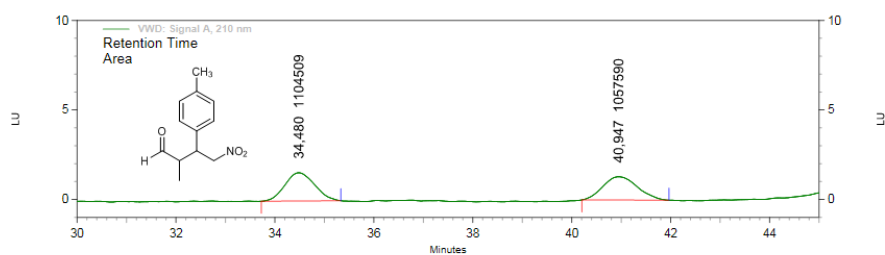
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	65983	41,900	3753168	50,157
2	59769	45,057	3729673	49,843
Totals			7482841	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

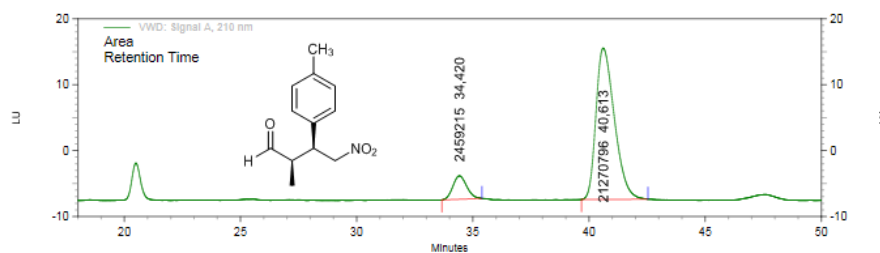
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	17897	42,120	989805	10,884
2	122729	45,207	8104677	89,116
Totals			9094482	100,000

(2R, 3S) -2-metil-4-nitro-3- (4-metilfenil) butanal (6c)



VWD: Signal A, 210 nm Results

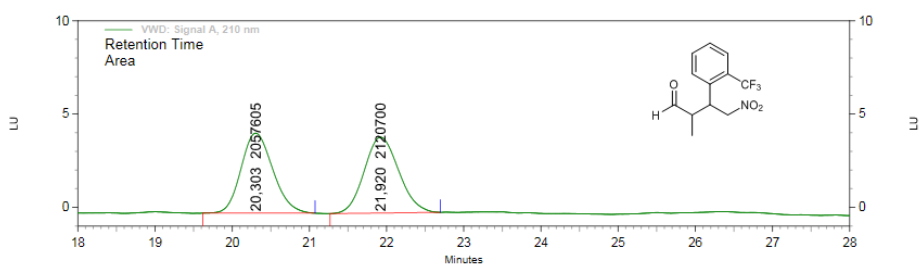
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	26473	34,480	1104509	51,085
2	21779	40,947	1057590	48,915
Totals			2162099	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

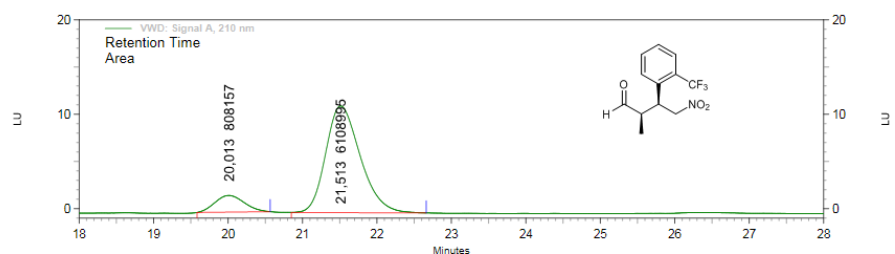
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	59647	34,420	2459215	10,363
2	385448	40,613	21270796	89,637
Totals			23730011	100,000

(2R, 3S) -2-metil-4-nitro-3- (2-trifluorometilfenil) -butanal (6d)



VWD: Signal A, 210 nm Results

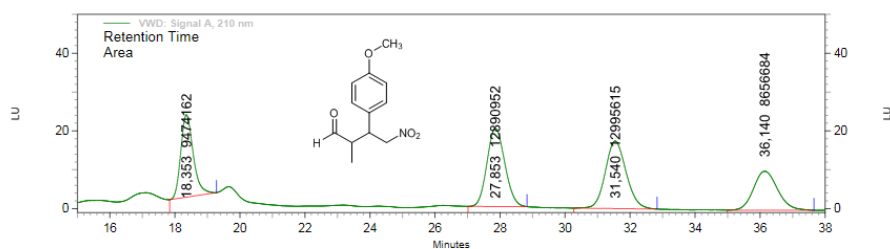
<i>Pk #</i>	<i>Height</i>	<i>Retention Time</i>	<i>Area</i>	<i>Area Percent</i>
1	71903	20,303	2057605	49,245
2	68204	21,920	2120700	50,755
Totals			4178305	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

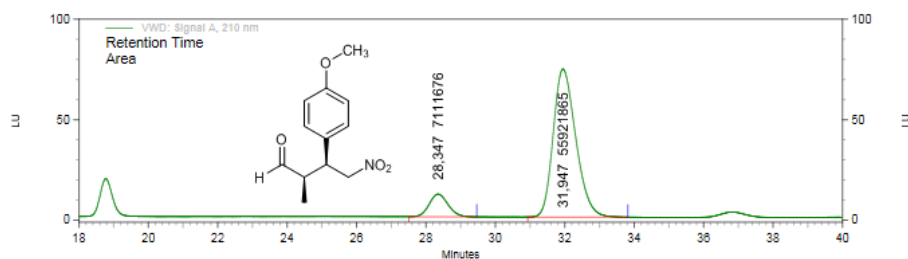
<i>Pk #</i>	<i>Height</i>	<i>Retention Time</i>	<i>Area</i>	<i>Area Percent</i>
1	29545	20,013	808157	11,683
2	189526	21,513	6108995	88,317
Totals			6917152	100,000

(2R, 3S) -2-metil-4-nitro-3- (4-metoxifenil) butanal (6e)



VWD: Signal A, 210 nm Results

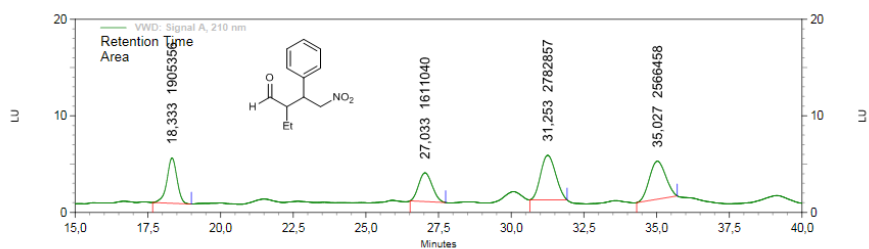
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	355506	18,353	9474162	21,524
2	337219	27,853	12890952	29,286
3	291811	31,540	12995615	29,524
4	168084	36,140	8656684	19,666
Totals			44017413	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

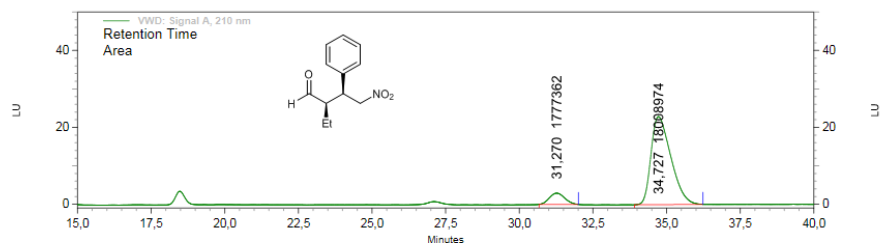
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	188560	28,347	7111676	11,282
2	1236103	31,947	55921865	88,718
Totals			63033541	100,000

(2R, 3S) -2-etil-4-nitro-3-fenilbutanal (7a)



VWD: Signal A, 210 nm Results

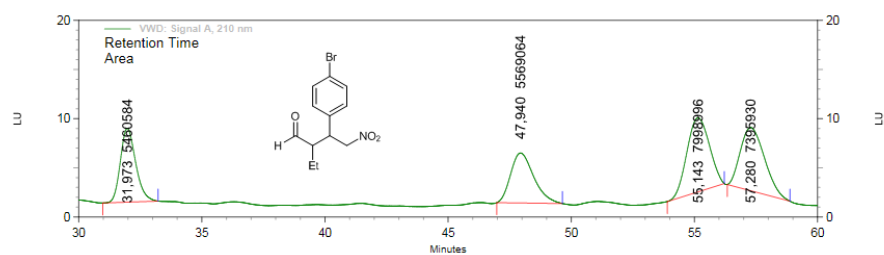
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	78781	18,333	1905356	21,491
2	49896	27,033	1611040	18,172
3	77354	31,253	2782857	31,389
4	65996	35,027	2566458	28,948
Totals			8865711	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	49086	31,270	1777362	8,983
2	384239	34,727	18008974	91,017
Totals			19786336	100,000

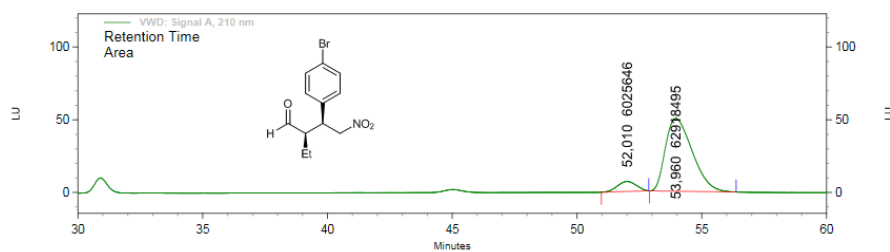
(2R, 3S) -3- (4-bromofenil) -2-etil-4-nitrobutanal (7b)



VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	126047	31,973	5460584	20,665
2	85272	47,940	5569064	21,075
3	126327	55,143	7998996	30,271
4	107744	57,280	7395930	27,989

Totals	445390		26424574	100,000
--------	--------	--	----------	---------

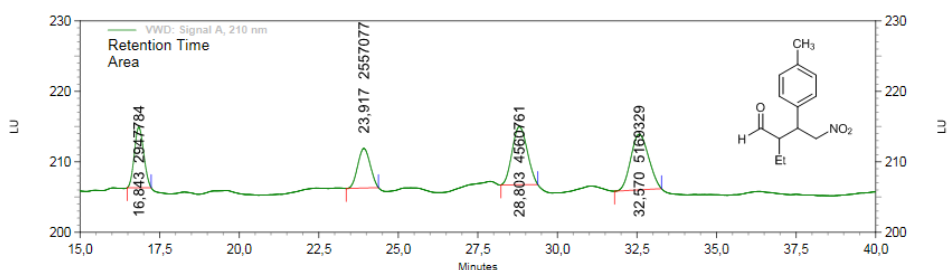


VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	115128	52,010	6025646	8,740
2	841328	53,960	62918495	91,260

Totals	956456		68944141	100,000
--------	--------	--	----------	---------

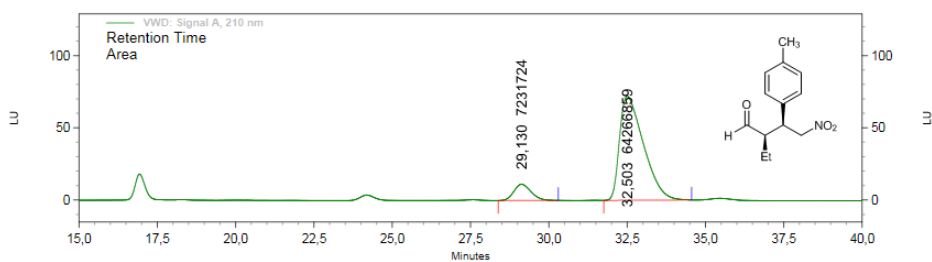
(2R, 3S) -2-etil-4-nitro-3-p-tolilbutanal (7c)



VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	143794	16,843	2947784	19,349
2	94207	23,917	2557077	16,784
3	138174	28,803	4560761	29,936
4	132499	32,570	5169329	33,931

Totals	508674		15234951	100,000
--------	--------	--	----------	---------

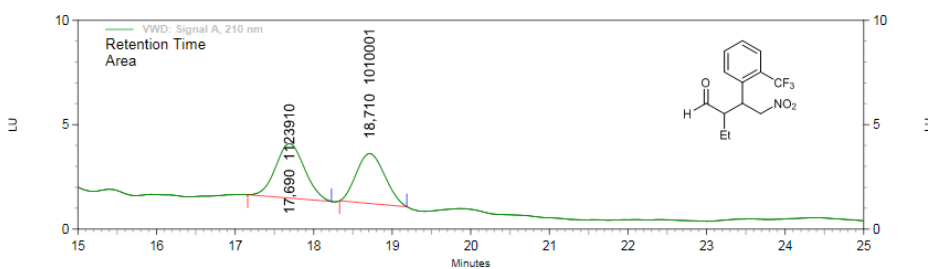


VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	188981	29,130	7231724	10,115
2	1208818	32,503	64266859	89,885

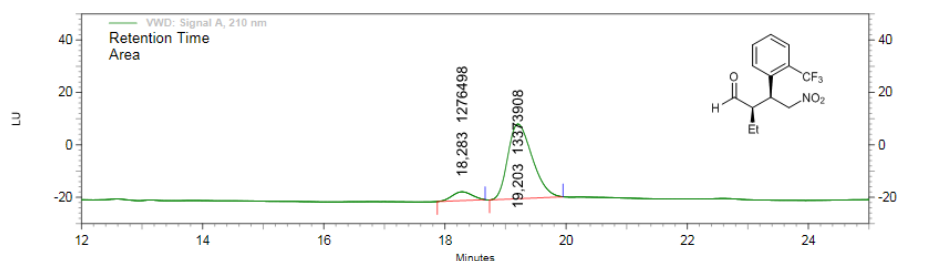
Totals	1397799		71498583	100,000
--------	---------	--	----------	---------

(2S, 3R) -2-etil-4-nitro-3- (2-trifluorometilfenil) butanal (7d)



VWD: Signal A, 210 nm Results

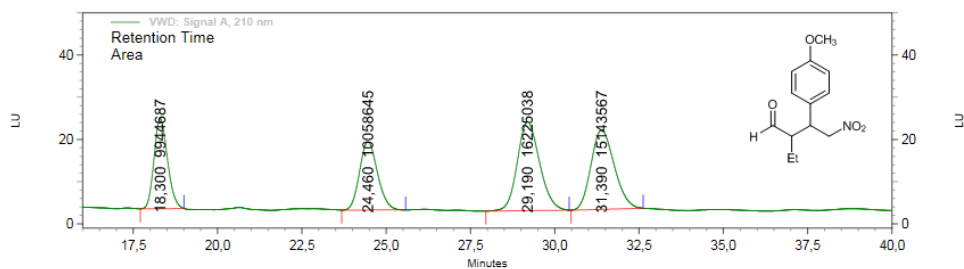
Retention Time	Area	Area Percent
17,690	1123910	52,669
18,710	1010001	47,331
Totals	2133911	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

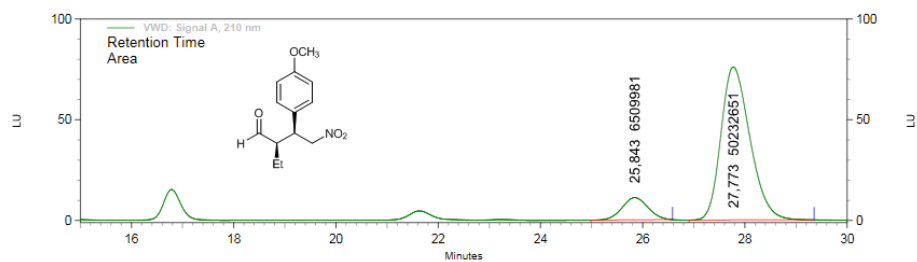
Retention Time	Area	Area Percent
18,283	1276498	8,713
19,203	13373908	91,287
Totals	14650406	100,000

(2S, 3R) -2-Etil-4-nitro-3- (4-metoxifenil) butanal (7e)



VWD: Signal A, 210 nm Results

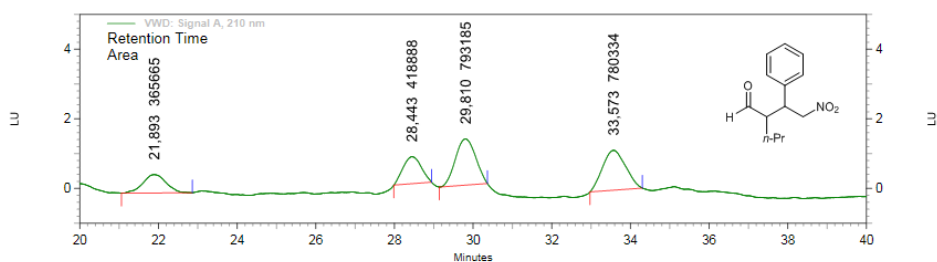
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	357907	18,300	9944687	19,358
2	271045	24,460	10058645	19,580
3	353738	29,190	16225038	31,583
4	315357	31,390	15143567	29,478
Totals			51371937	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

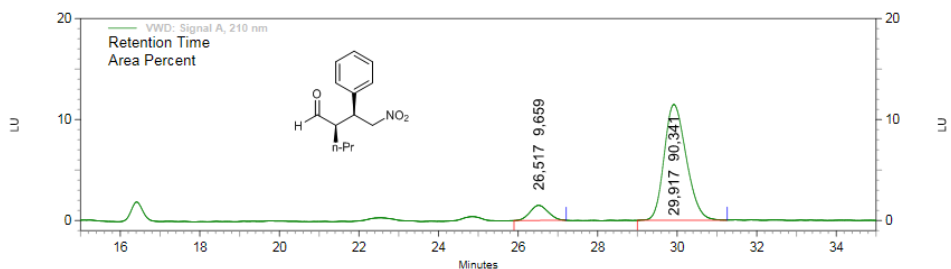
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	185203	25,843	6509981	11,473
2	1273766	27,773	50232651	88,527
Totals			56742632	100,000

(2R, 3S) -2-propil-4-nitro-3-fenilbutanal (8a)



VWD: Signal A, 210 nm Results

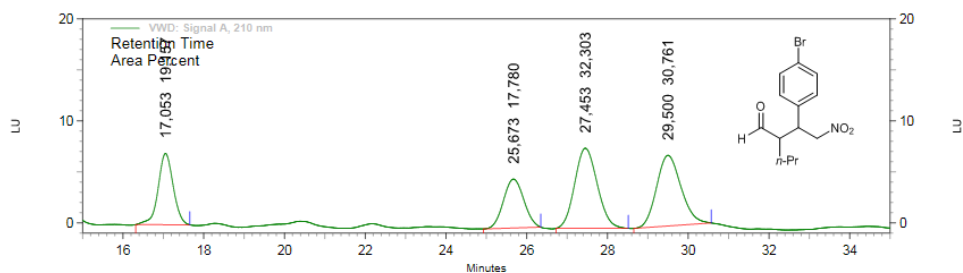
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	8845	21,893	365665	15,507
2	13007	28,443	418888	17,764
3	22213	29,810	793185	33,637
4	19205	33,573	780334	33,092
Totals			2358072	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

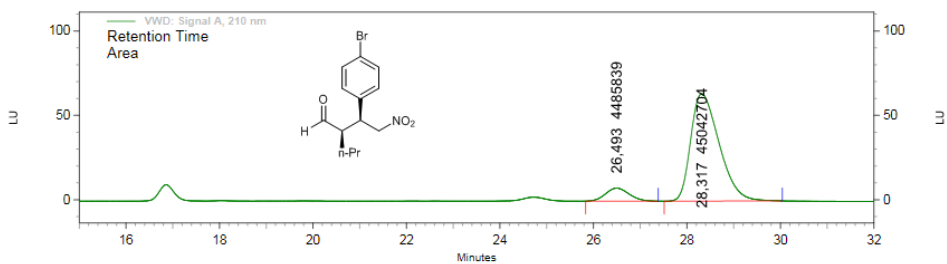
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	25090	26,517	794616	9,659
2	192335	29,917	7432411	90,341
Totals			8227027	100,000

(2R, 3S) -3- (4-bromofenil) -2-propil-4-nitrobutanal (8b)



VWD: Signal A, 210 nm Results

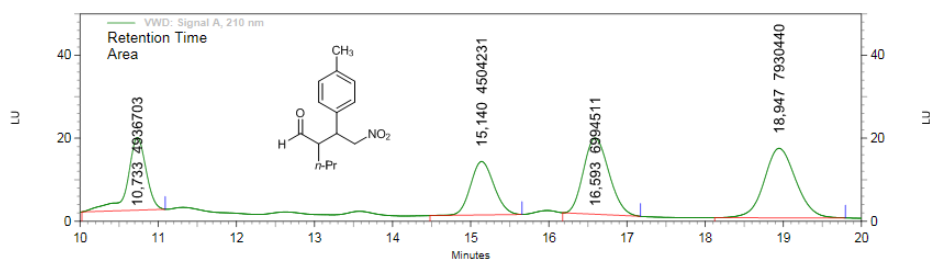
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
2	117176	17,053	3043669	19,157
3	80453	25,673	2824952	17,780
4	131788	27,453	5132322	32,303
5	116134	29,500	4887346	30,761
Totals			15888289	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	128662	26,493	4485839	9,057
2	1066470	28,317	45042704	90,943
Totals			49528543	100,000

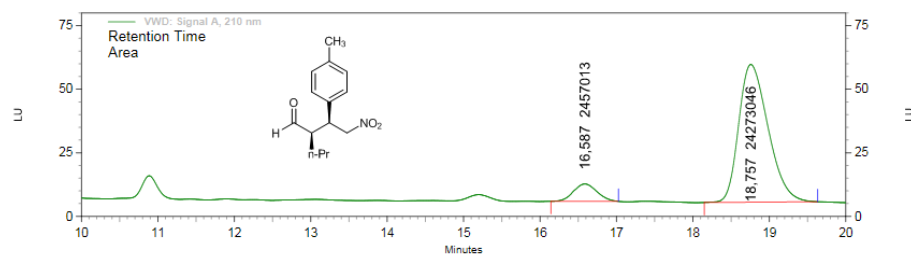
(2R, 3S) -3- (p-tolilo) -2-propil-4-nitrobutanal (8c)



VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	294047	10,733	4936703	20,261
2	216065	15,140	4504231	18,486
3	308165	16,593	6994511	28,706
4	281073	18,947	7930440	32,547

Totals	1099350		24365885	100,000
--------	---------	--	----------	---------

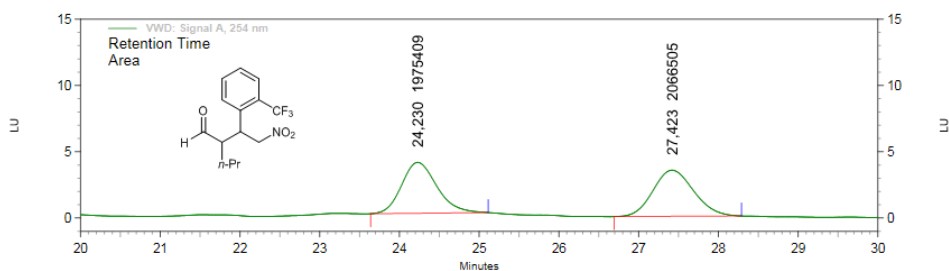


VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	114756	16,587	2457013	9,192
2	908223	18,757	24273046	90,808

Totals	1022979		26730059	100,000
--------	---------	--	----------	---------

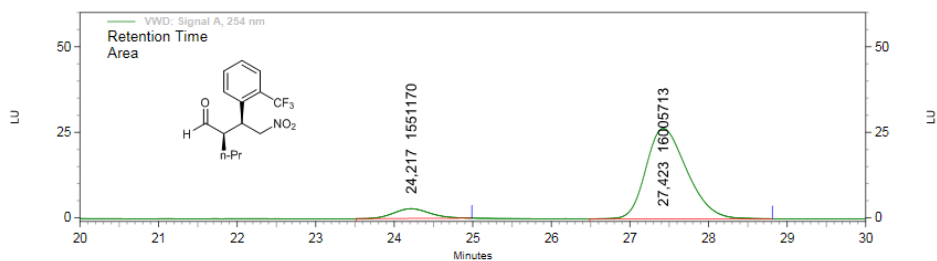
(2R, 3S) -3- (2-trifluorometilfenil) -2-propil-4-nitrobutanal (8d)



VWD: Signal A, 254 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	64364	24,230	1975409	48,873
2	58341	27,423	2066505	51,127

Totals	122705		4041914	100,000
--------	--------	--	---------	---------

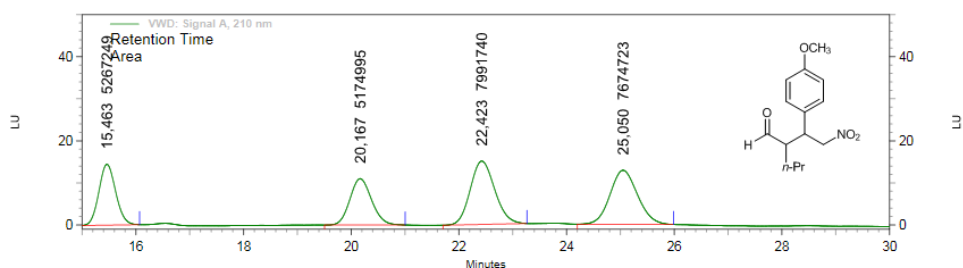


VWD: Signal A, 254 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	47732	24,217	1551170	8,835
2	442817	27,423	16005713	91,165

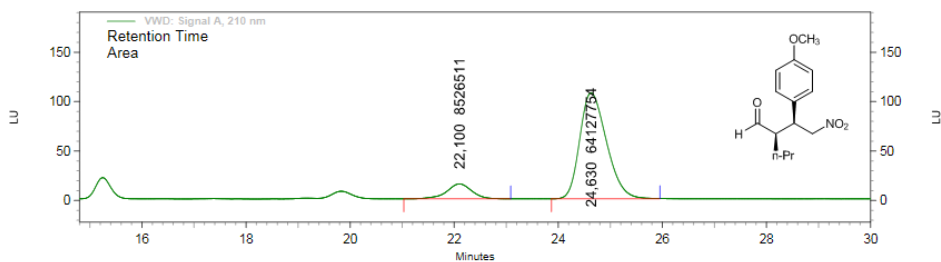
Totals	490549		17556883	100,000
--------	--------	--	----------	---------

(2S, 3R) -2-Propil-4-nitro-3- (4-metoxifenil) butanal (8e)



VWD: Signal A, 210 nm Results

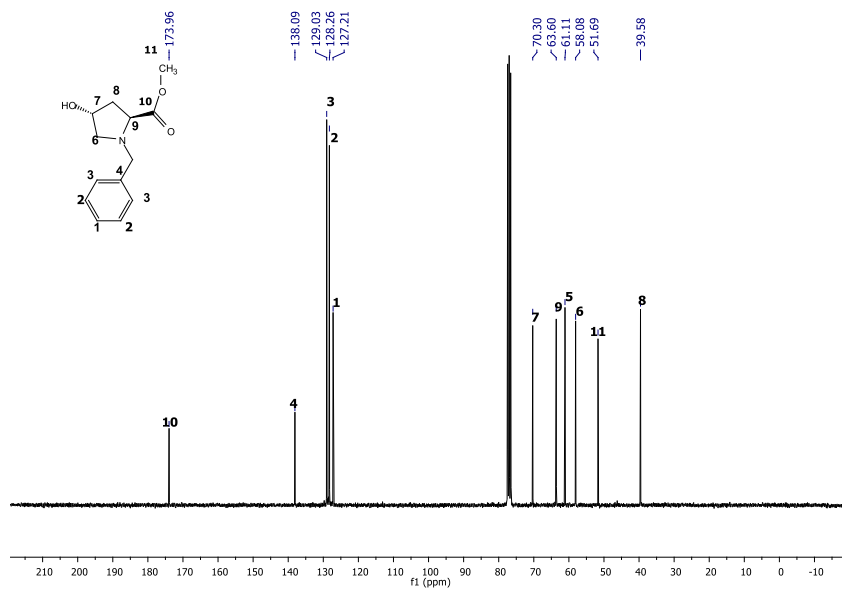
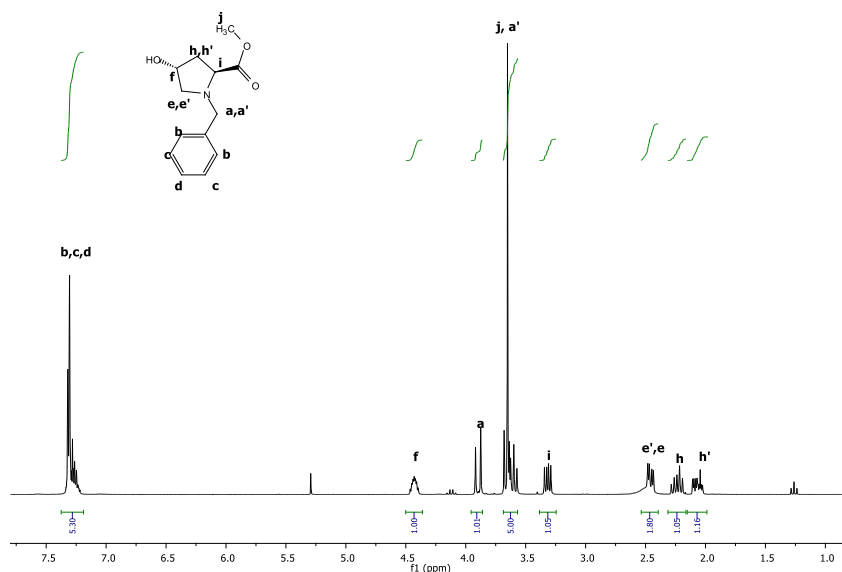
Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	242478	15,463	5267249	20,174
2	184660	20,167	5174995	19,821
3	252548	22,423	7991740	30,609
4	215562	25,050	7674723	29,395
Totals			26108707	100,000



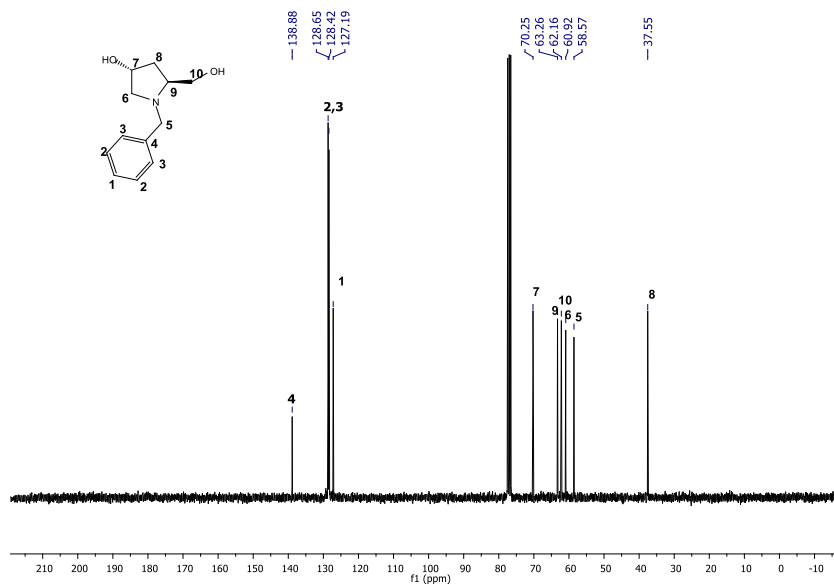
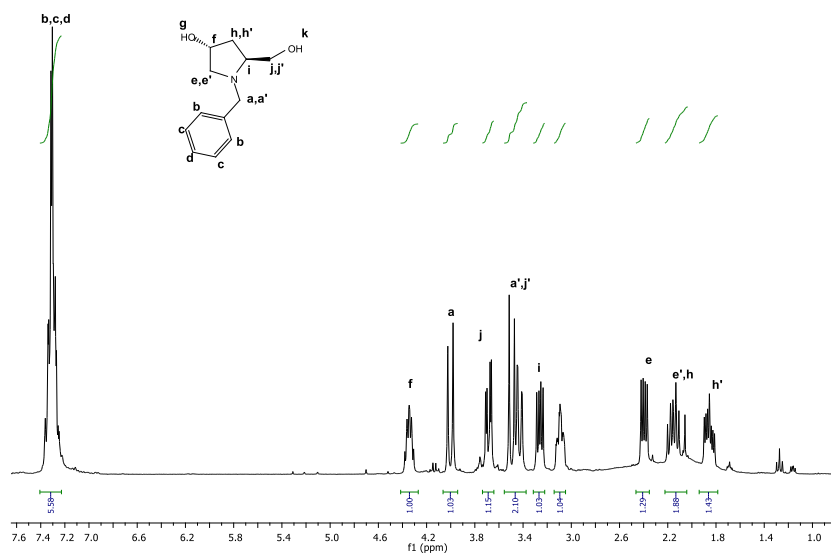
VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	253952	22,100	8526511	11,736
2	1797649	24,630	64127754	88,264
Totals			72654265	100,000

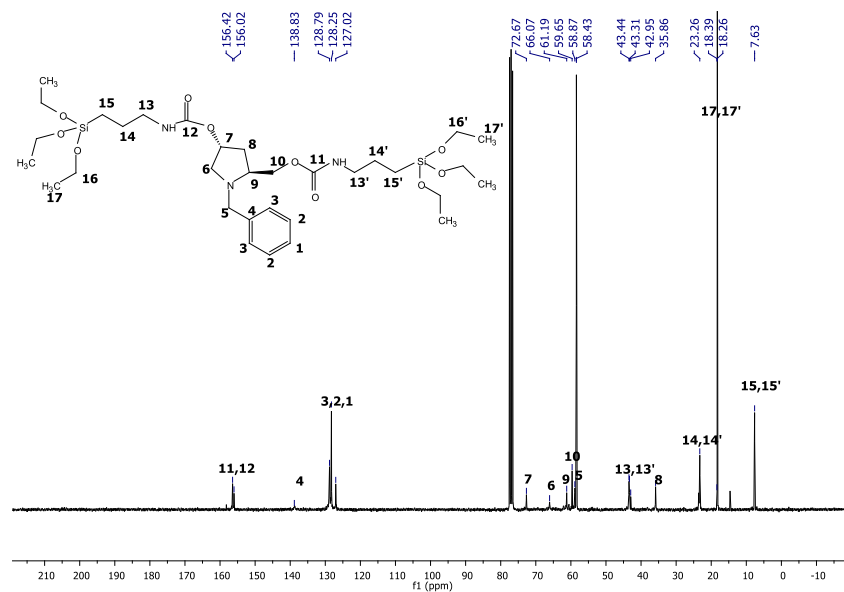
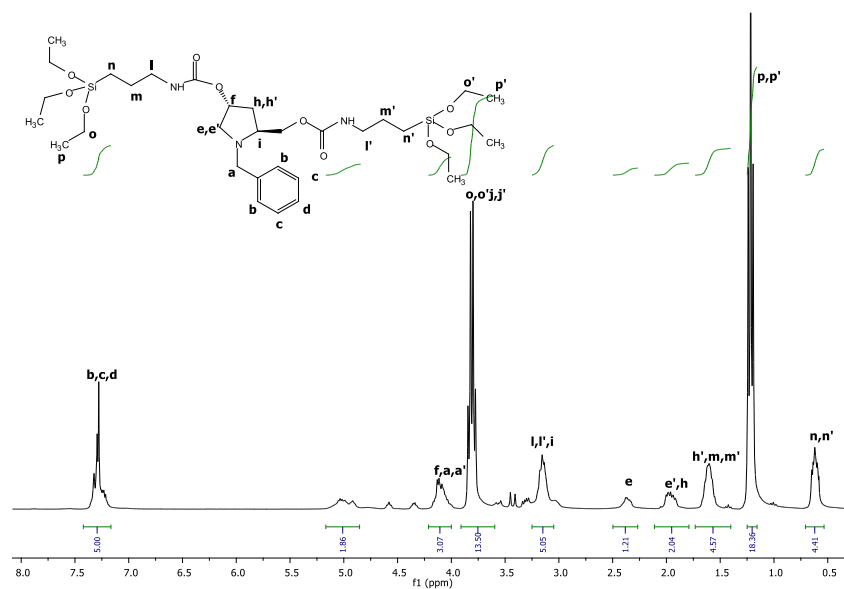
**A. 3.2. Espectros de RMN de los intermedios en la síntesis del PyrSil
(2S,4R)-N-1(Bencil)-4-hidroxi prolina-metiléster (2)**



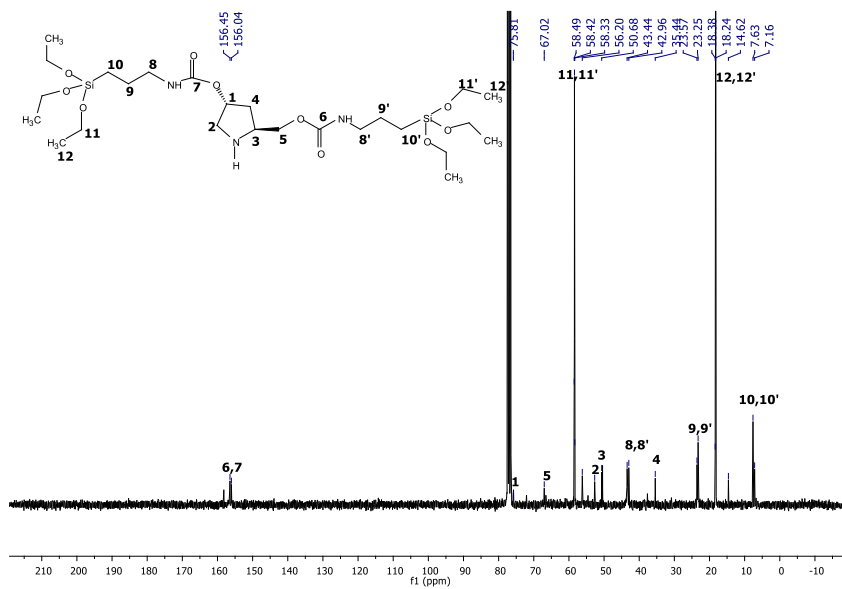
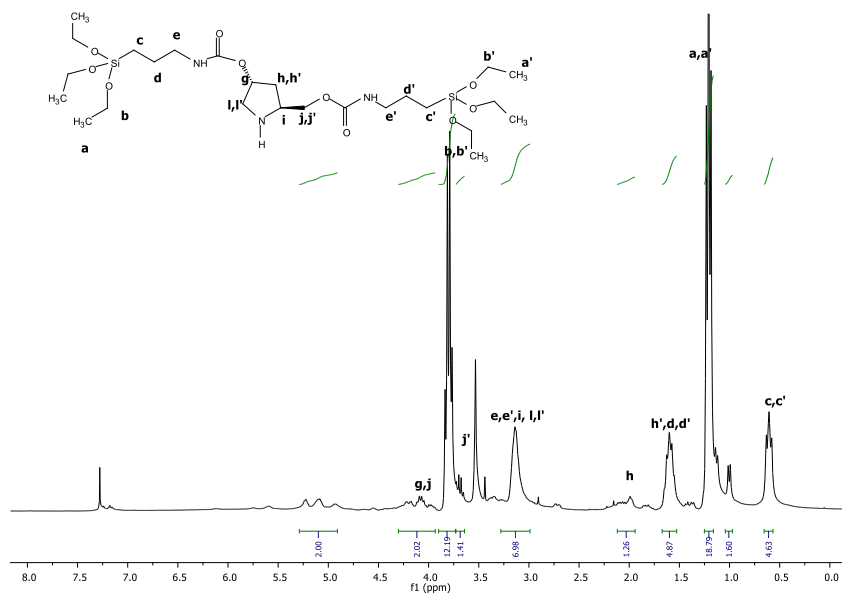
(3R, 5S) -1-bencil-5- (hidroximetil) pirrolidin-3-ol (3)



(3R,5S)-1-bencil-5-(8,8-dietoxi-3-oxo-2,9-dioxa-4-aza-8-silaundecil) pirrolidin-3-ilo-3-(trietoxisilil) propil) carbamato (4)



(3R,5S)-5-(8,8-Dietoxi-3-oxo-2,9-dioxa-4-aza-8-silaundecil)-pirrolidin-3-ilo-3-(trietoxisilil) propil carbamato, PyrSil, (5)





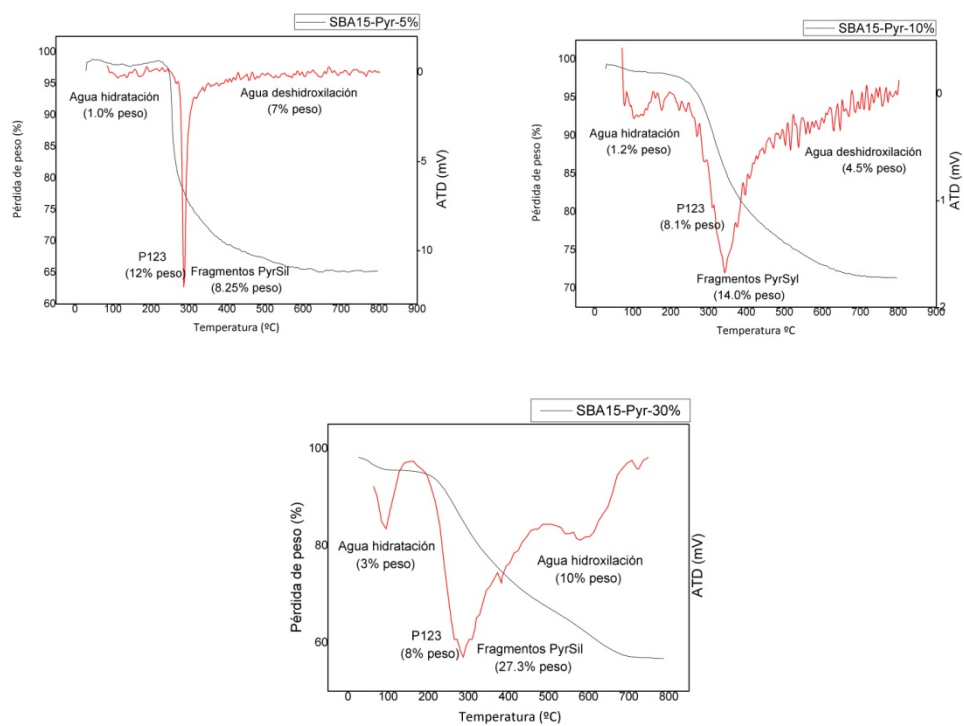
ANEXO

Capítulo 4

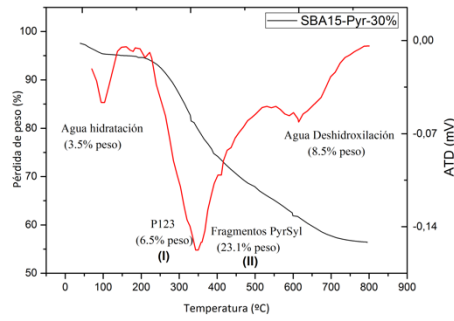
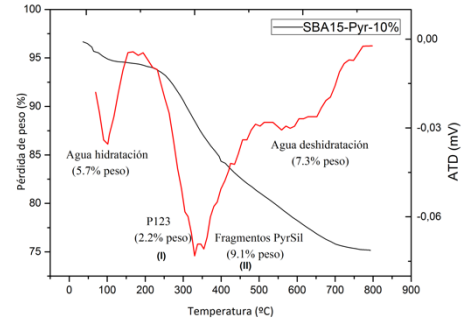
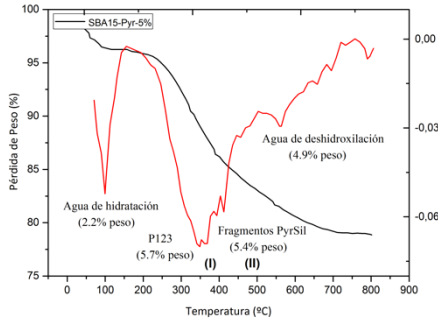


A. 4.1. Análisis Termogravimétricos de los materiales.

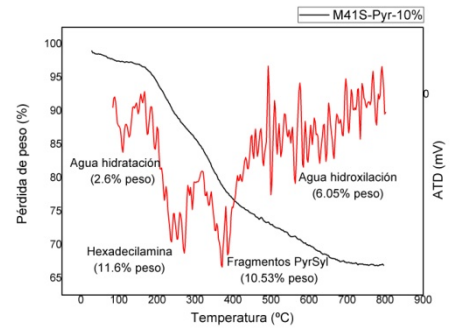
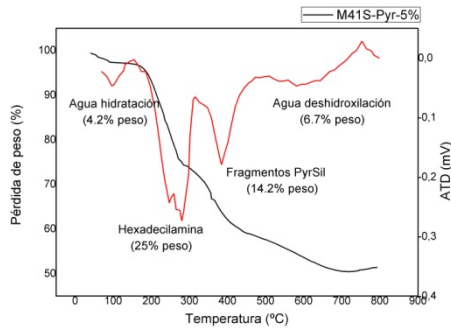
a)

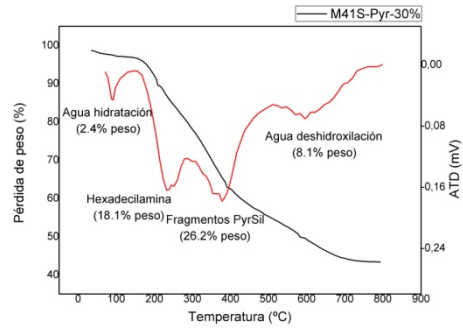


b)

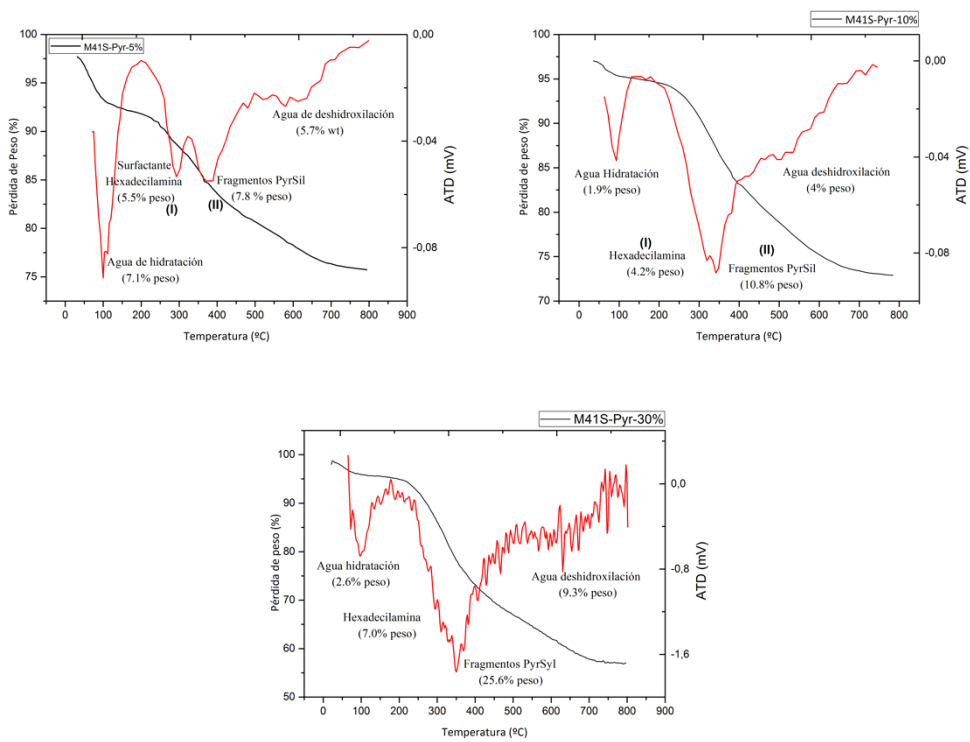


c)

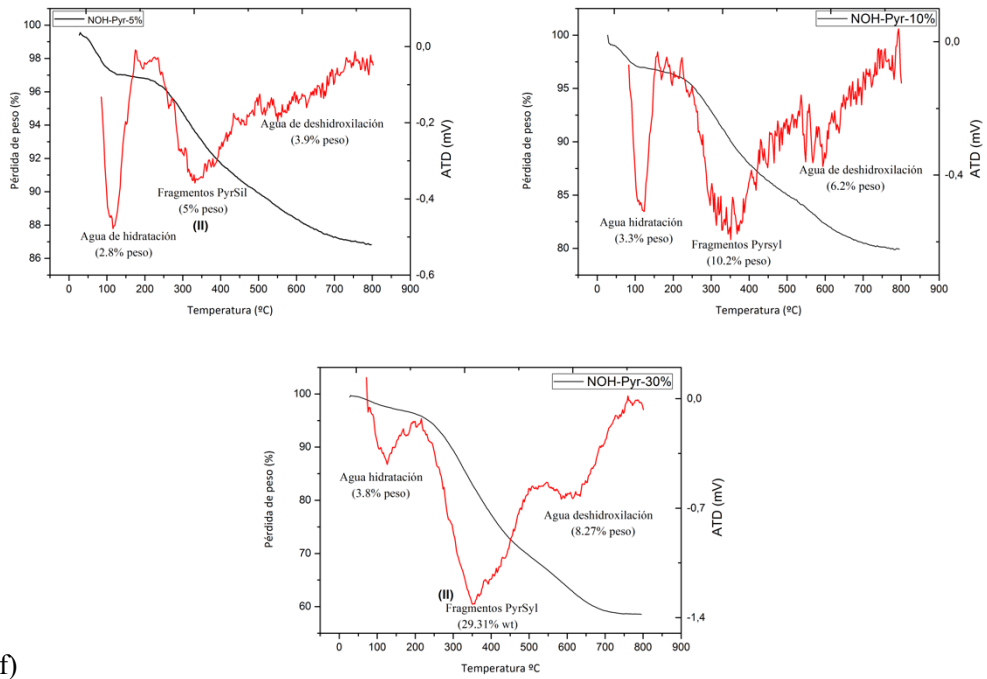




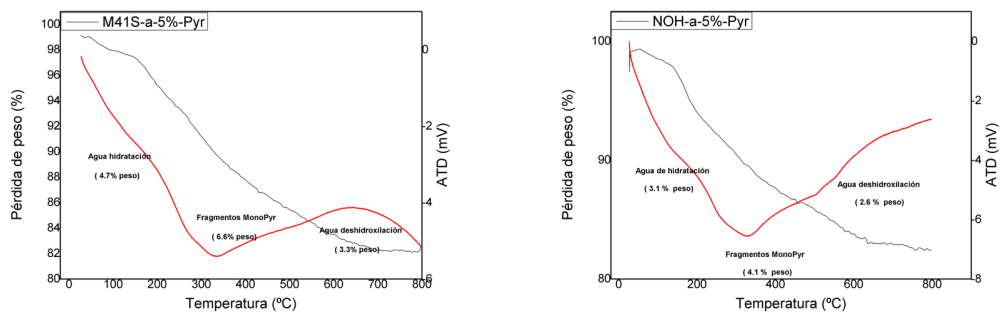
d)



e)



f)



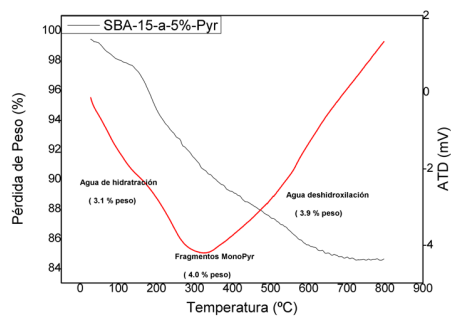
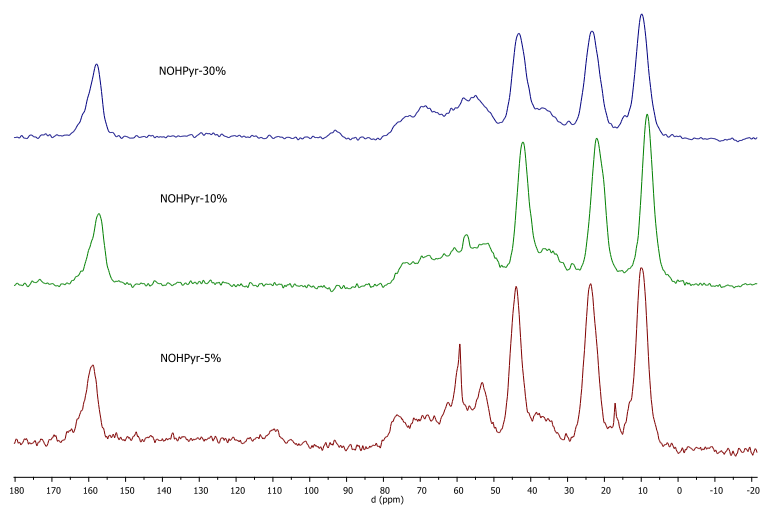


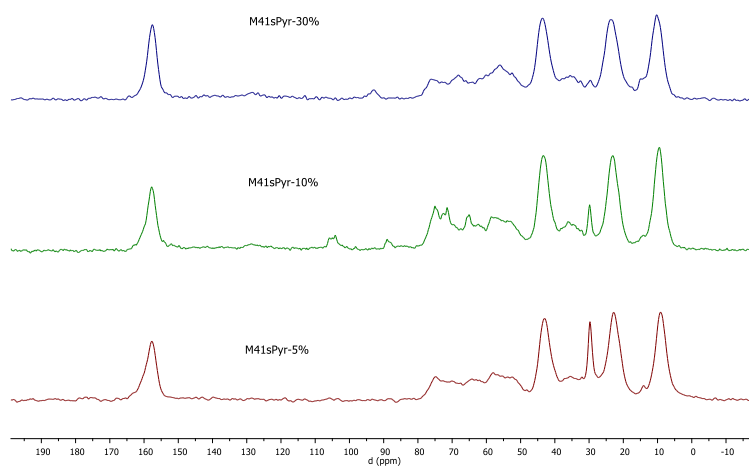
Figura A.4.1. Curvas termogravimétricas (ATG) y su correspondiente derivada (ATD) de (a) SBA-15-Pyr sin extraer el bloque polimérico (P123), (b) SBA-15-Pyr extraído, (c) M41S-Pyr sin extraer la hexadecilamina, (d) M41S-Pyr extraído, (e) NOH-Pyr y (f) M41S-a-5%-Pyr, NOH-a-5%-Pyr, SBA-15-a-5%-Pyr.

A. 4.2. Espectros de resonancia magnética nuclear de sólidos

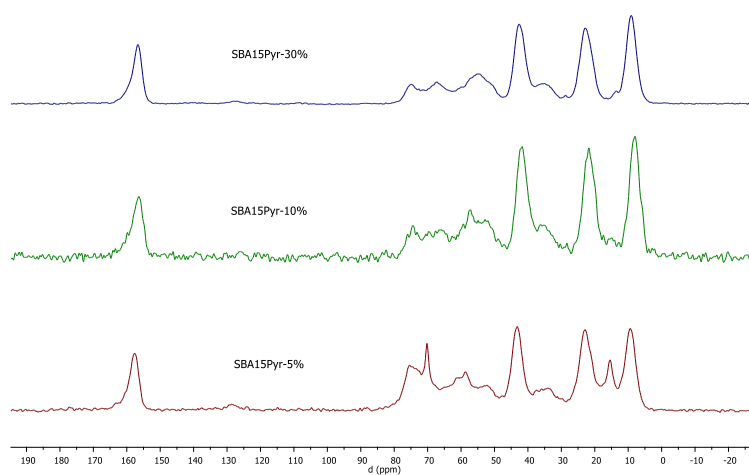
a)



b)



c)



d)

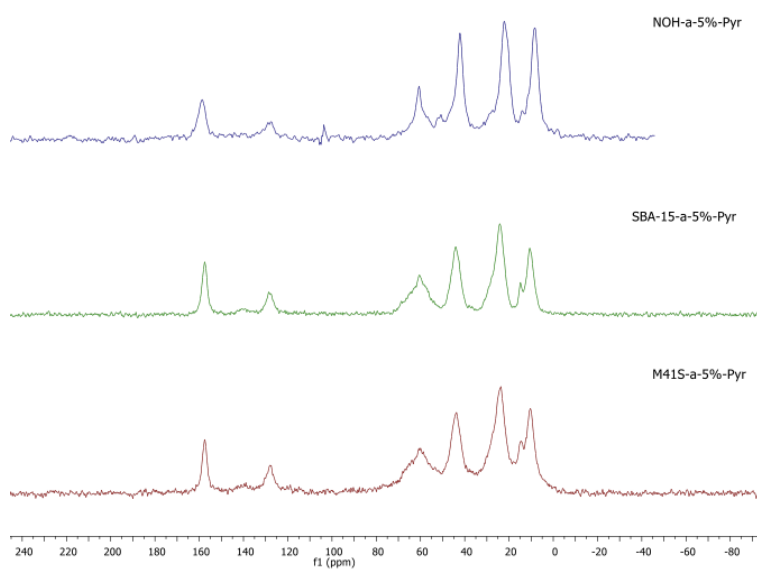


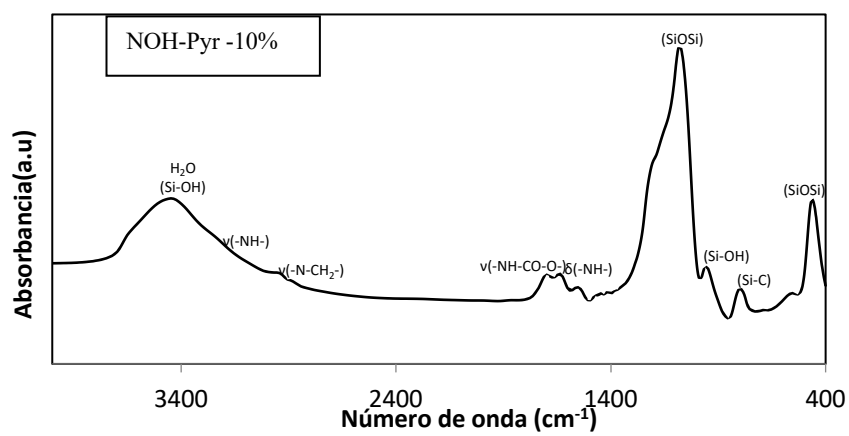
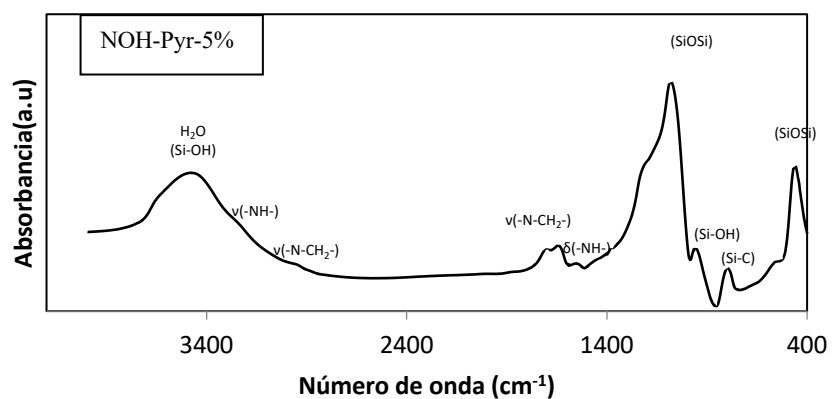
Figura A.4.2. Espectros de RMN de ^{13}C de (a) NOH-Pyr, (b) M41S-Pyr, (c) SBA-15-Pyr y (d) NOH-a-5%-Pyr, M41S-a-5%-Pyr, SBA-15-a-5%-Pyr.

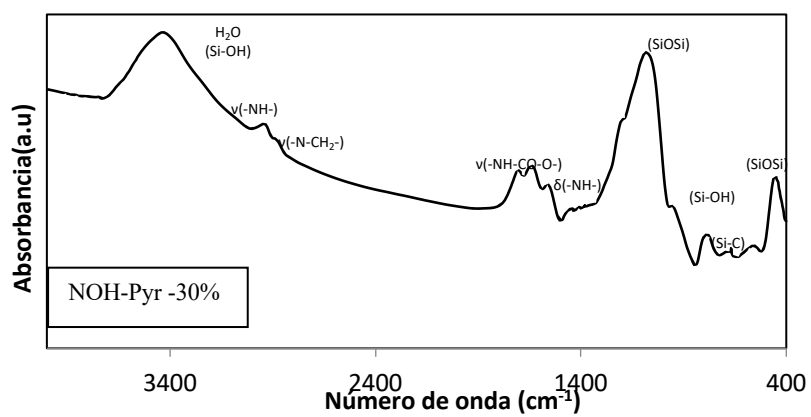
Tabla A.4.1. Integración de los átomos de silicio para las señales tipo T y Q obtenidas para los diferentes materiales híbridos.

Catalizador	T¹	T²	T³	Q²	Q³	Q⁴
NOH-Pyr-5%	0.00	0.01	0.03	0.04	0.37	0.56
NOH-Pyr-10%	0.01	0.02	0.07	0.04	0.27	0.54
NOH-Pyr-30%	0.02	0.07	0.22	0.03	0.23	0.45
M41S-Pyr-5%	0.00	0.01	0.03	0.03	0.30	0.54
M41S-Pyr-10%	0.00	0.01	0.03	0.01	0.28	0.79
M41S-Pyr-30%	0.02	0.09	0.20	0.04	0.24	0.41
SBA-15-Pyr-5%	0.00	0.01	0.02	0.01	0.35	0.59
SBA-15-Pyr10%-	0.01	0.02	0.07	0.01	0.21	0.53
SBA-15-Pyr-30%	0.01	0.05	0.28	0.02	0.17	0.47
NOH-a-Pyr	0.01	0.04	0.22	0.02	0.20	0.45
M41S-a-Pyr	0.01	0.10	0.24	0.01	0.15	0.50
SBA-15-a-Pyr	0.01	0.05	0.22	0.01	0.19	0.53
NOH-a-5%-Pyr	0.01	0.01	0.02	0.02	0.33	0.52
M41S-a-5%-Pyr	0.00	0.01	0.03	0.02	0.29	0.50
SBA-15-a-5%-Pyr	0.00	0.01	0.02	0.02	0.32	0.54

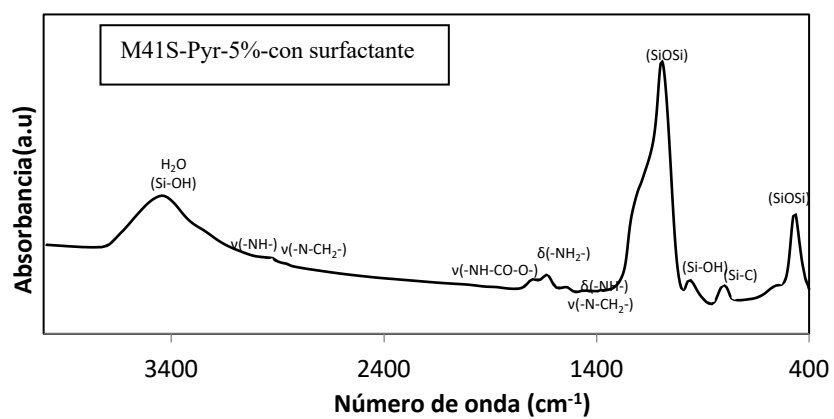
A. 4.3. Espectroscopía infrarroja.

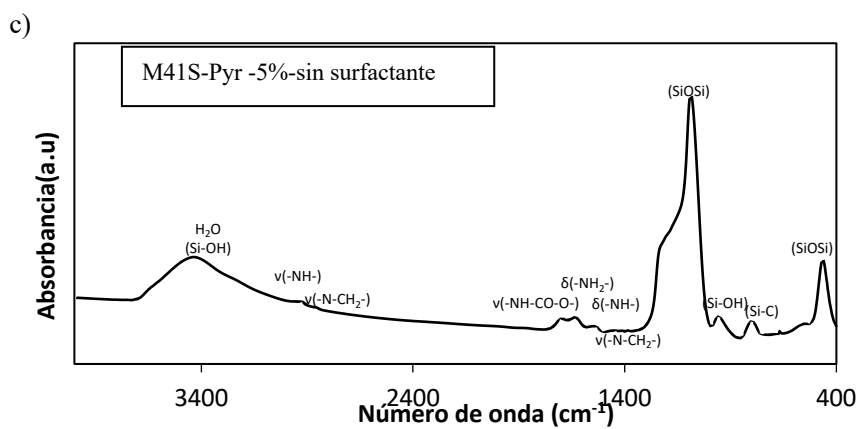
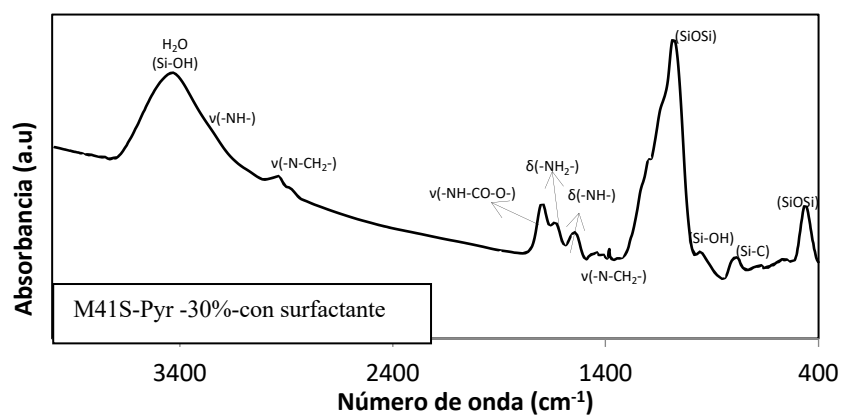
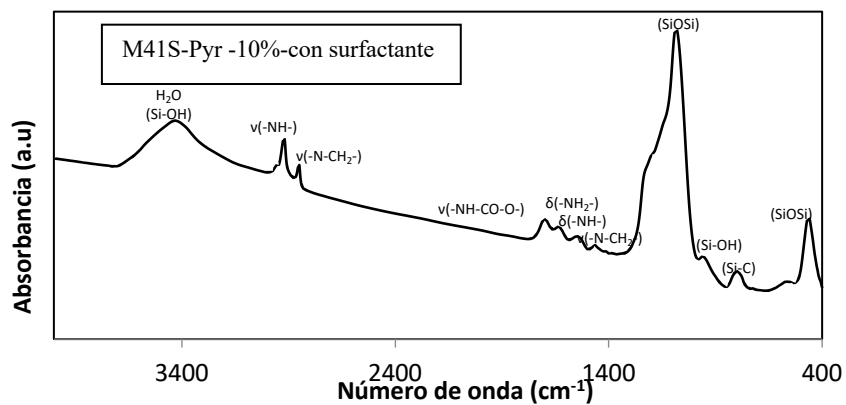
a)

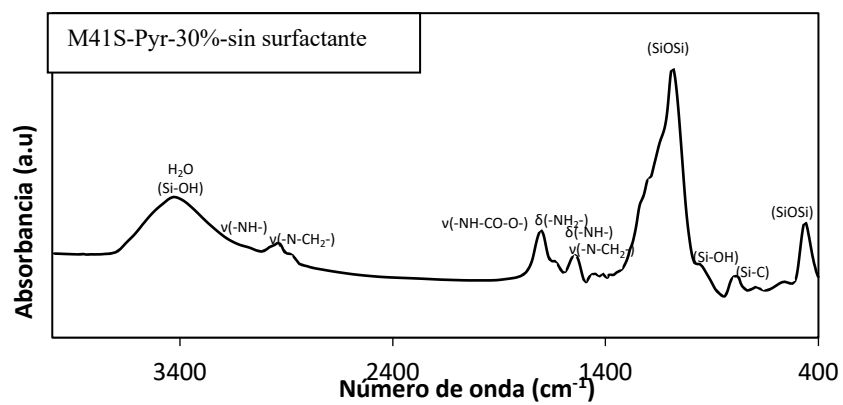
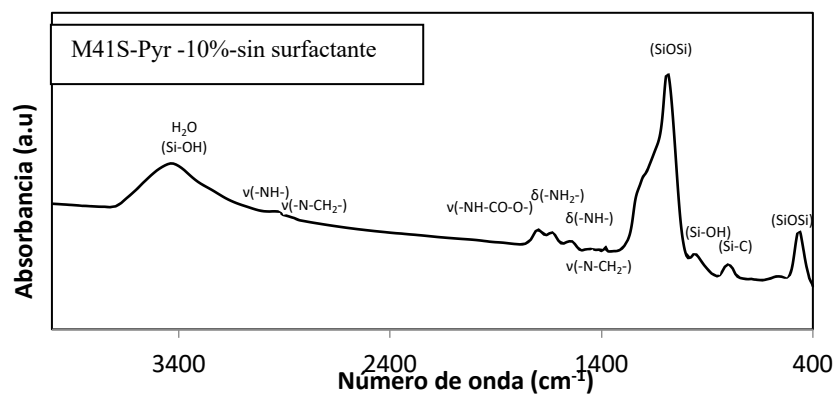


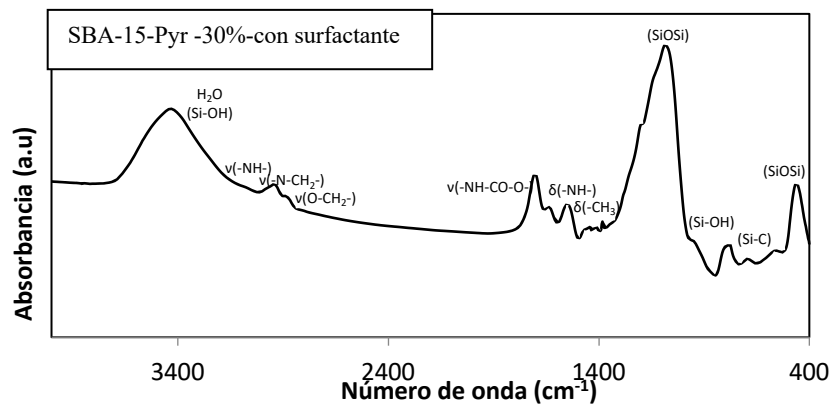
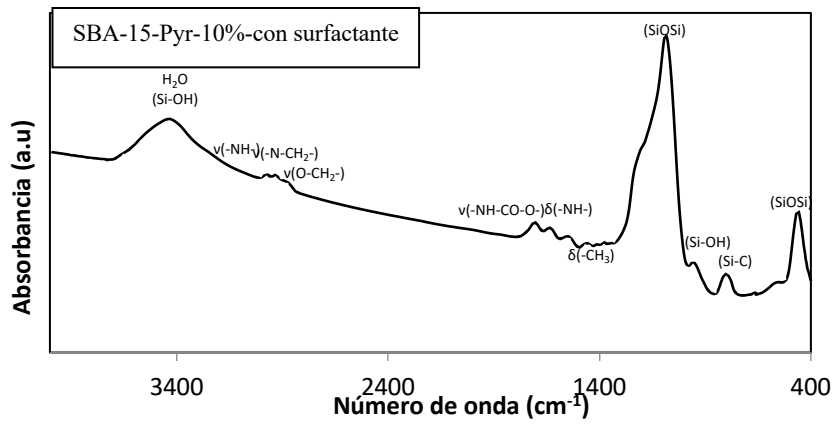
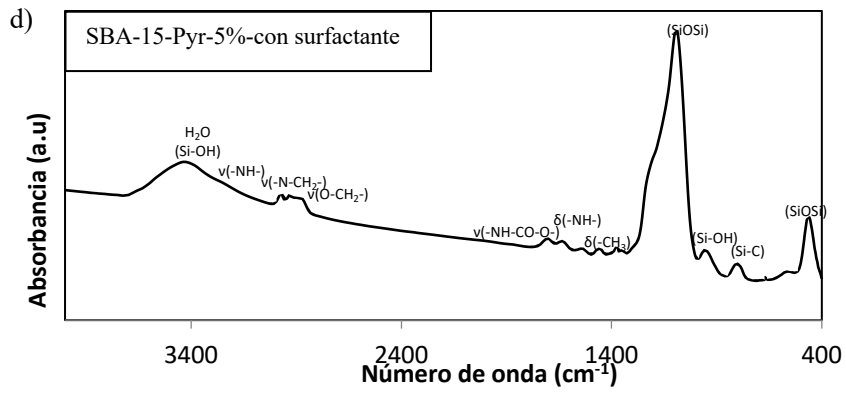


b)

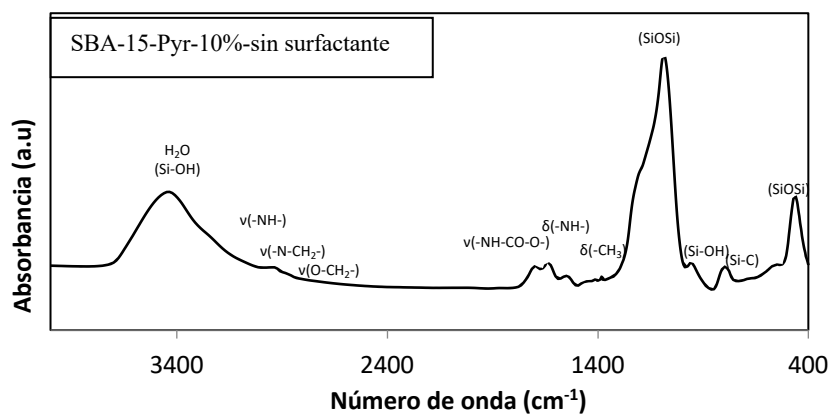
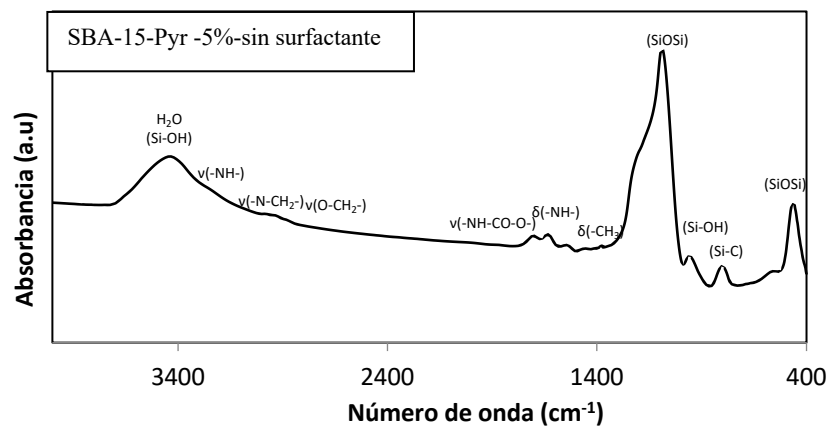








e)



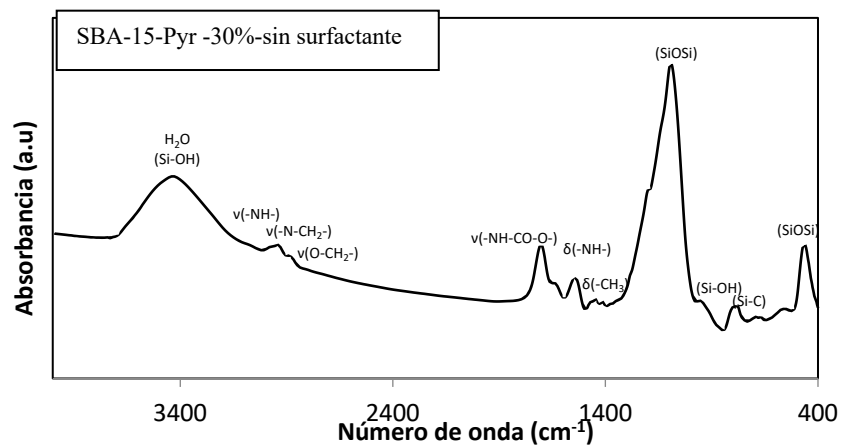


Figura A.4.3. Espectros de infrarrojo (a) materiales no ordenados (NOH), (b) materiales tipo M41S sin extraer, (c) materiales tipo M41S extraídos, (d) materiales tipo SBA-15 sin extraer y (e) materiales tipo SBA-15 extraídos.

A. 4.4. Pruebas de estabilidad de los catalizadores.

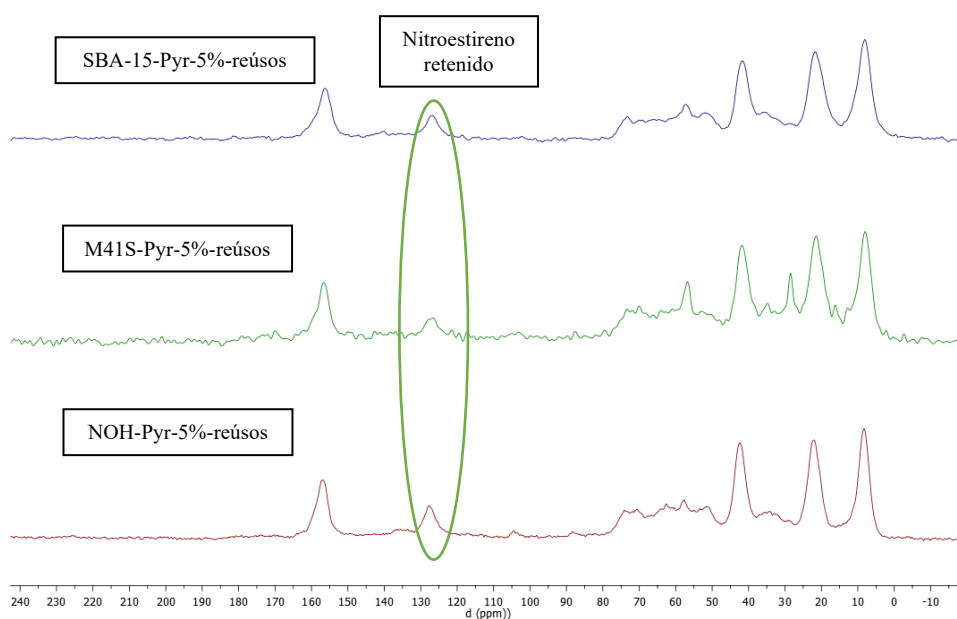
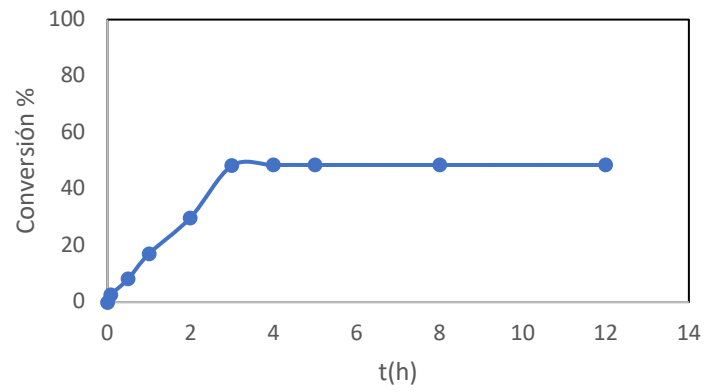
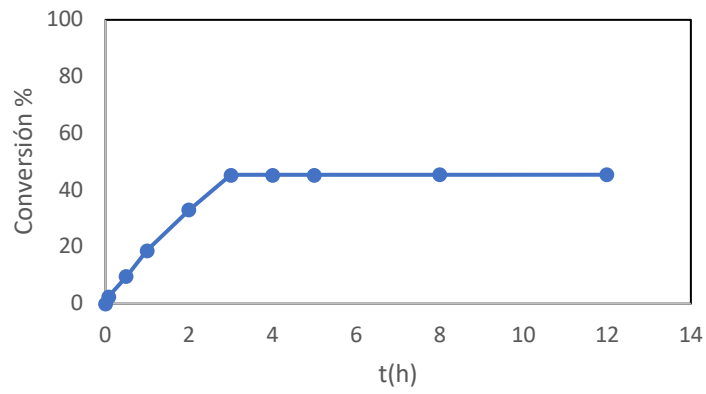


Figura A.4.4. Espectros de RMN de ^{13}C de los diferentes materiales tras realizar diferentes ciclos consecutivos de la reacción de adición de Michael entre nitroestireno y butanal.

Prueba de lixiviado-M41S-Pyr-5%



Prueba de lixiviado-SBA-15-Pyr-10%



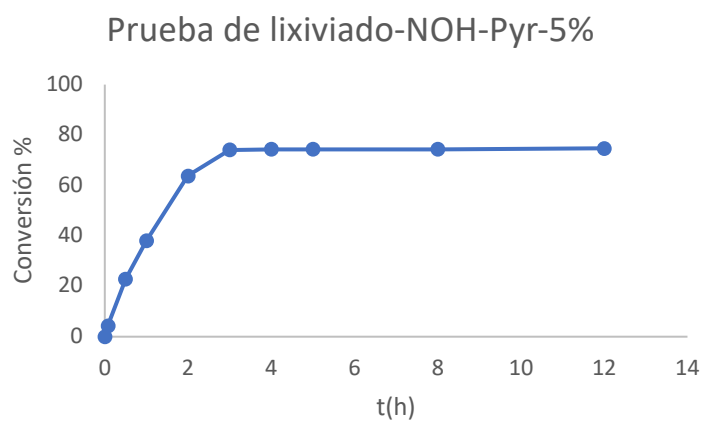


Figura A.4.5. Estudio de lixiviado para la reacción de adición de Michael asimétrica entre nitroestireno y butanal para los diferentes materiales, retirando el catalizador sólido después de 3h de reacción.

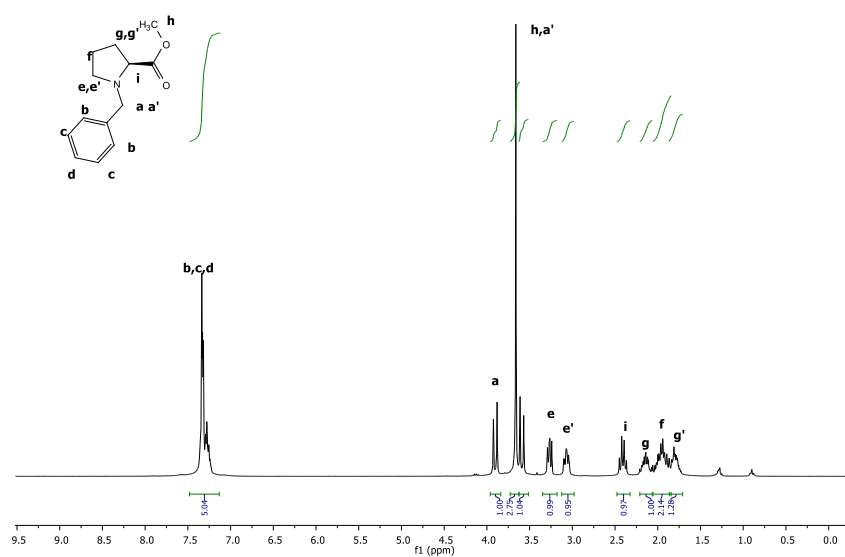
Tabla A.4.1. Análisis elemental de los diferentes materiales después de varios ciclos catalíticos.

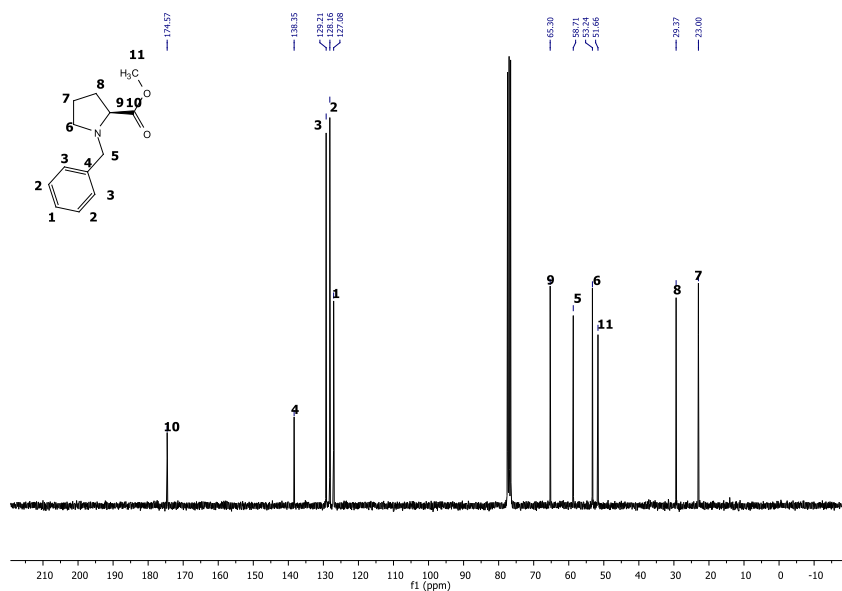
Usos	Catalizador	C%	N%	C/N
0	M41S-Pyr-5%	6.1	1.4	5.0
1	M41S-Pyr-5%	7.1	1.4	5.7
2	M41S-Pyr-5%	7.5	1.4	6.4
3	M41S-Pyr-5%	8.0	1.4	6.7
0	SBA-15-Pyr-10%	10.6	2.6	4.8
1	SBA-15-Pyr-10%	10.7	2.5	5.0
2	SBA-15-Pyr-10%	12.6	2.5	6.0
3	SBA-15-Pyr-10%	13.3	2.4	6.6
0	NOH-Pyr-5%	5.1	1.3	4.6
1	NOH-Pyr-5%	4.9	1.2	4.8
2	NOH-Pyr-5%	6.7	1.5	5.1
3	NOH-Pyr-5%	7.6	1.6	5.5
4	NOH-Pyr-5%	6.8	1.3	6.6

A. 4.5. Resonancia magnética nuclear (RMN) de líquidos

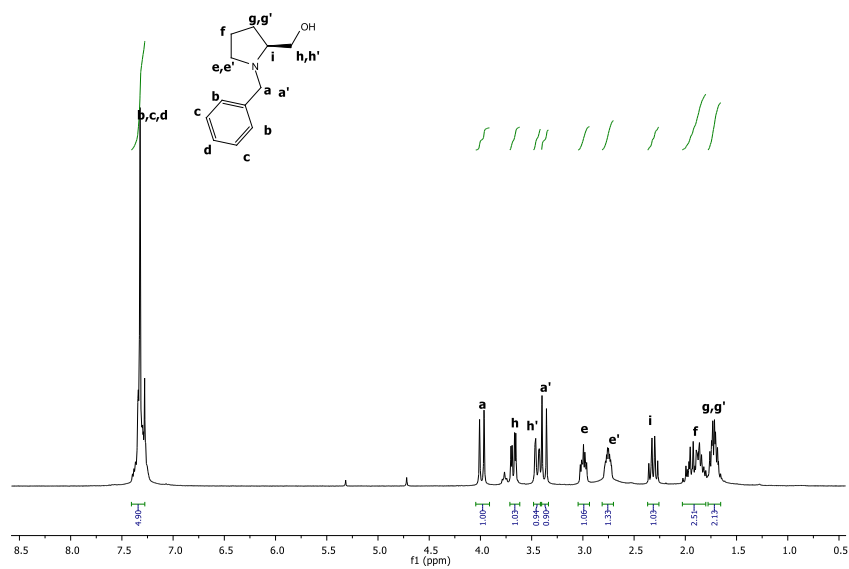
A. 4.5.1. Caracterización del monosilano, MonoPyr.

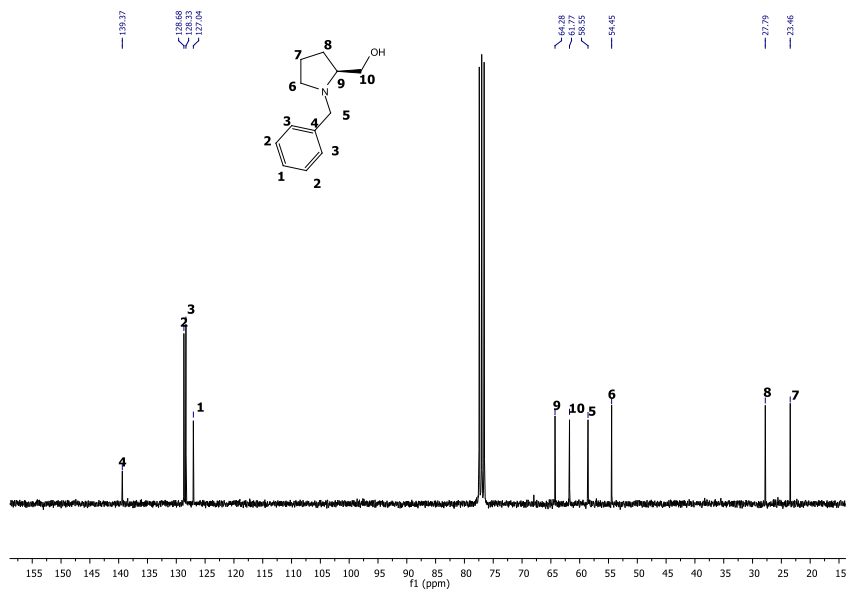
Metil bencil-L-prolinato (2m)



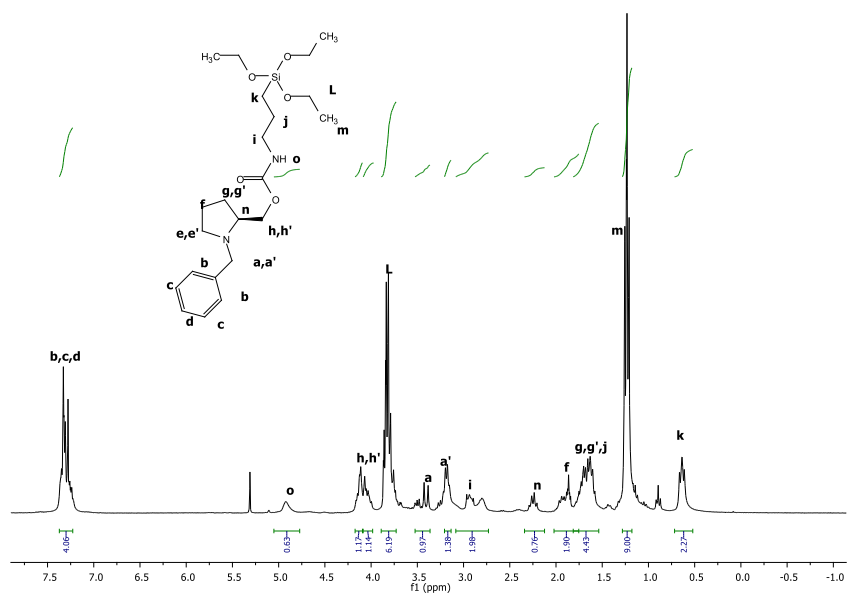


(S) - (1-bencilpirrolidin-2-il) metanol (3m)

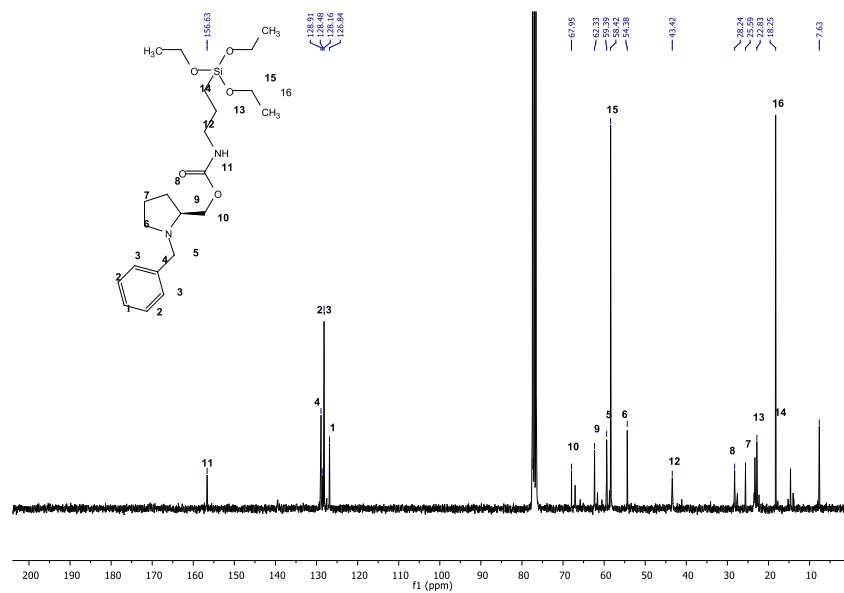




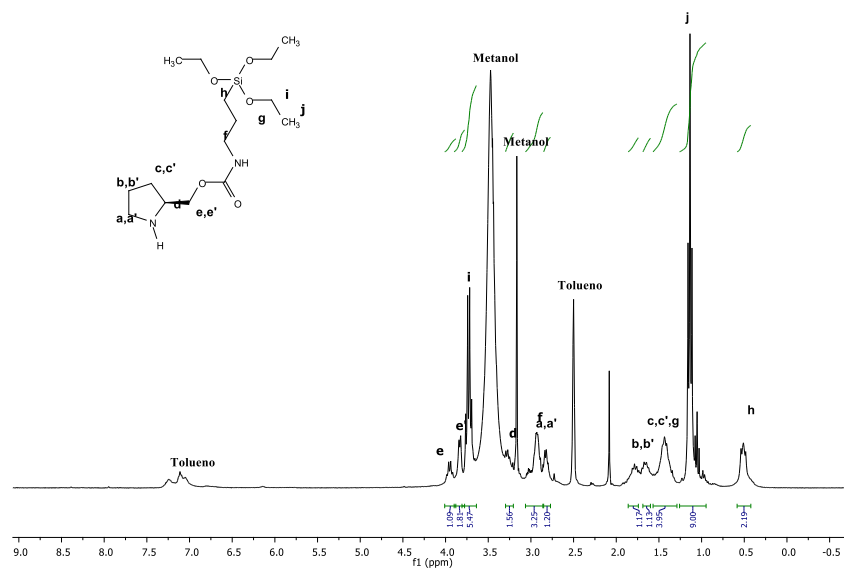
(S) - (1-bencilpirrolidin-2-il) metil (3- (trietoxisilil) propil) carbamato (4m)



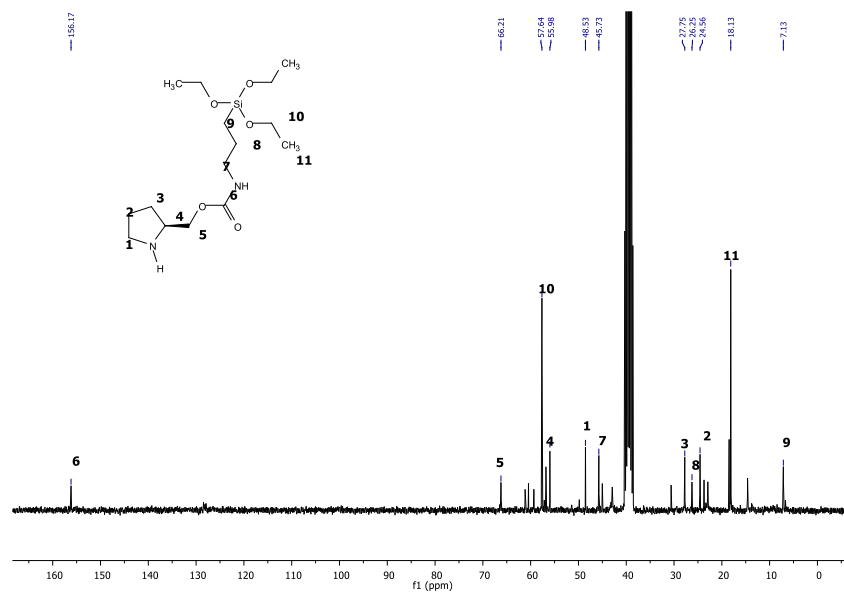
Anexo Capítulo 4



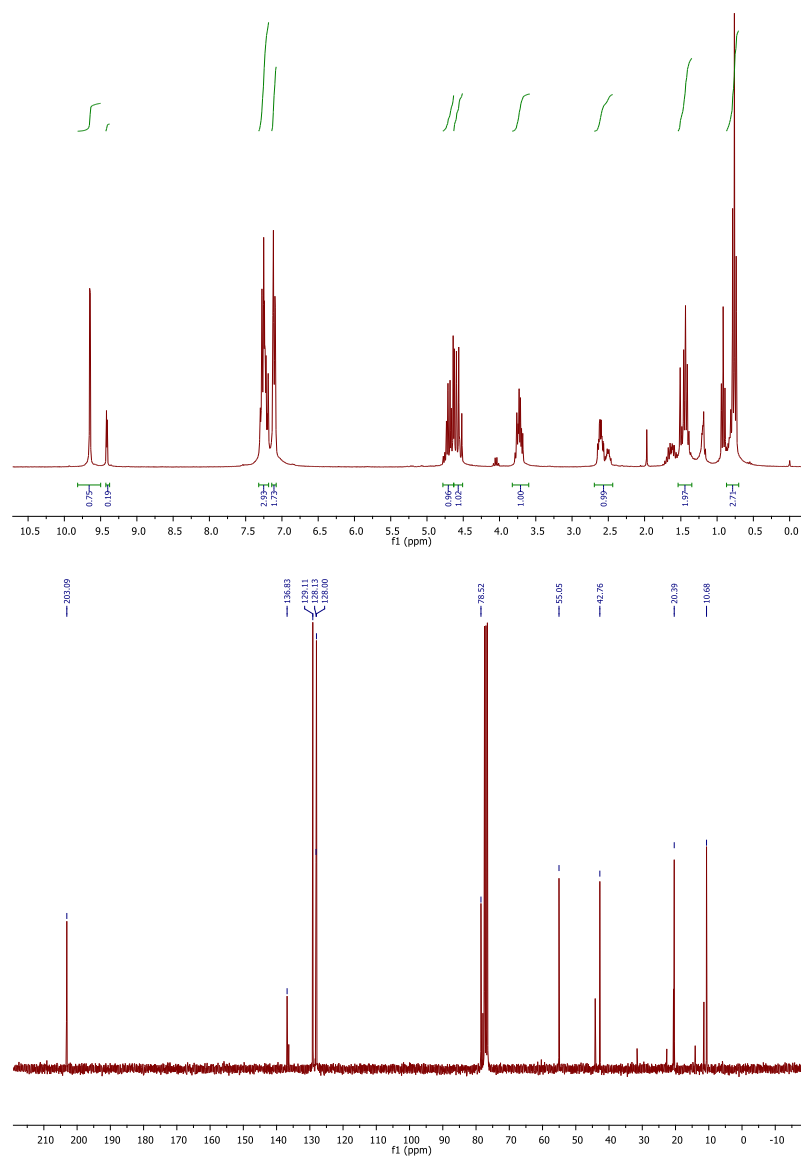
(S)-pirrolidin-2-ilmetil (3-(trietoxisilil) propil) carbamato (5m, MonoPyr)



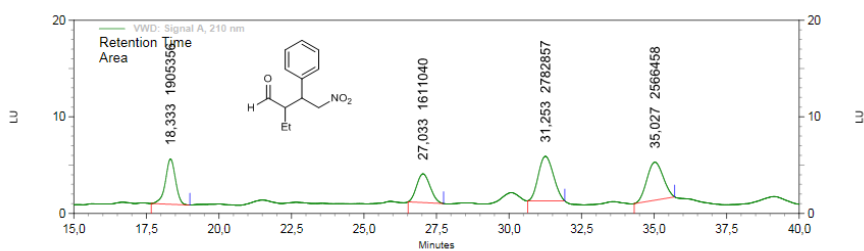
Anexo Capítulo 4



A. 4.5.2. Espectro producto de la reacción de Michael, (2R,3S)-2-etil-4-nitro-3-fenilbutanal.

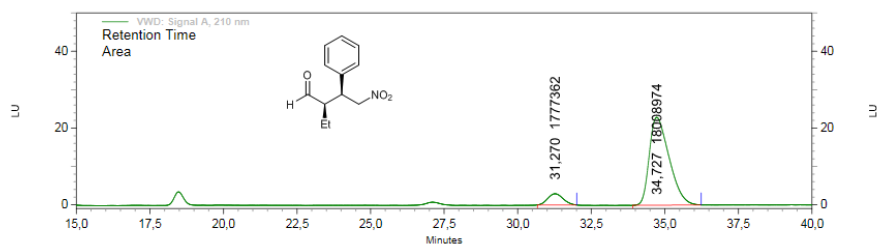


A. 4.6. Espectros de HPLC.



VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	78781	18,333	1905356	21,491
2	49896	27,033	1611040	18,172
3	77354	31,253	2782857	31,389
4	65996	35,027	2566458	28,948
Totals			8865711	100,000



VWD: Signal A, 210 nm Results

Pk #	Height	Retention Time	Area	Area Percent
1	49086	31,270	1777362	8,983
2	384239	34,727	18008974	91,017
Totals			19786336	100,000



ANEXO

Capítulo 5



A.5.1. Prueba de estabilidad del catalizador NOH-Pyr-5% en la condensación de Knoevenagel.

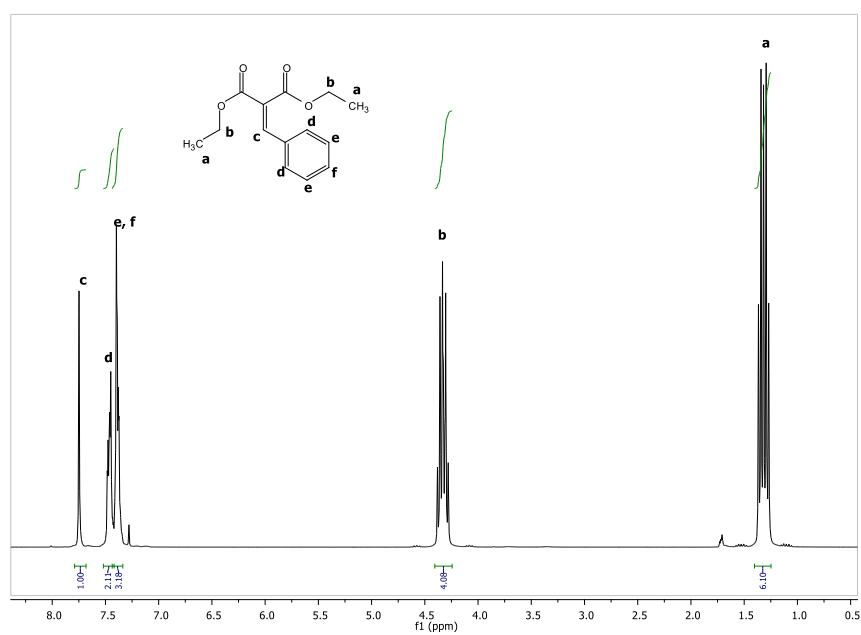
Tabla. A.5.1. Análisis elemental para los reúsos de la reacción de condensación de Knoevenagel entre dietil malonato y benzaldehído.

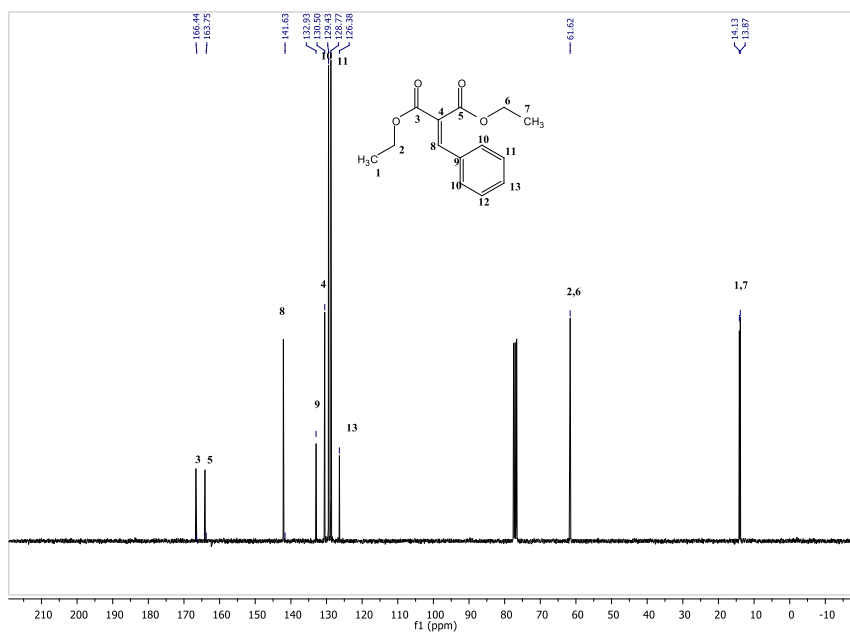
Usos	Catalizadores	C%	N%	C/N
0	NOH-Pyr-5%	5.1	1.3	4.6
1	NOH-Pyr-5%	5.8	1.4	4.8
2	NOH-Pyr-5%	6.5	1.4	5.4
3	NOH-Pyr-5%	6.8	1.3	6.1
4	NOH-Pyr-5%	7.5	1.4	6.4

A.5.2. Resonancia magnética nuclear de líquidos

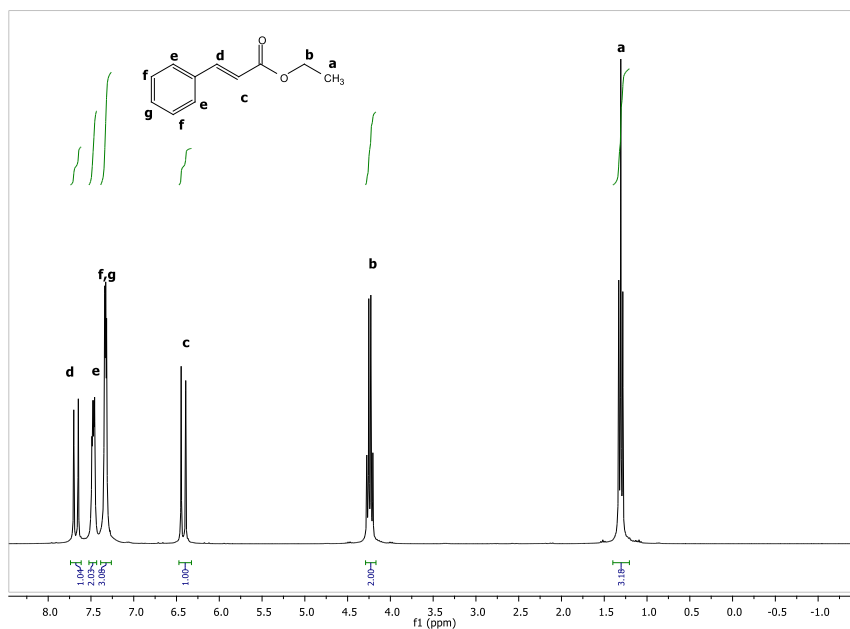
A. 5.2.1. Productos de la reacción de Knoevenagel

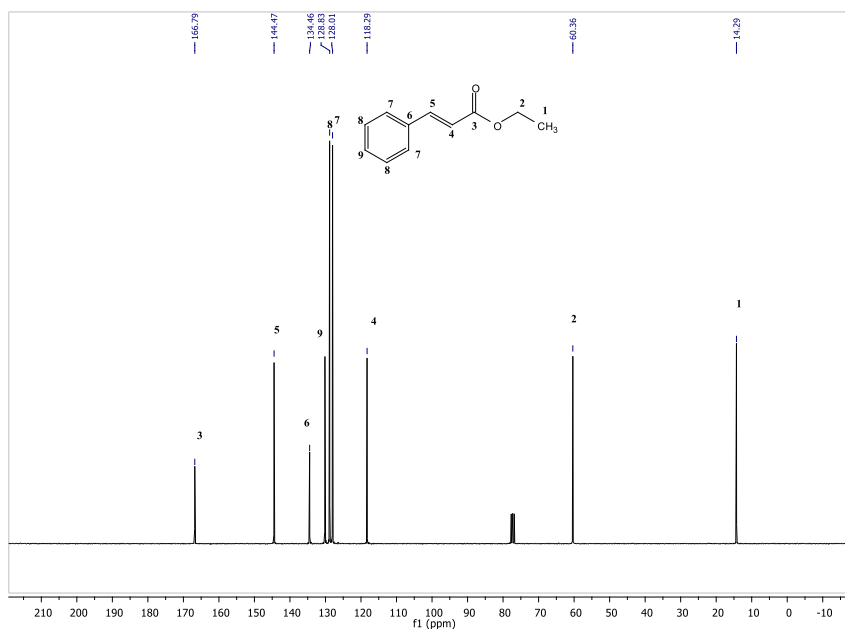
Bencilidenemalonato de dietilo (1)



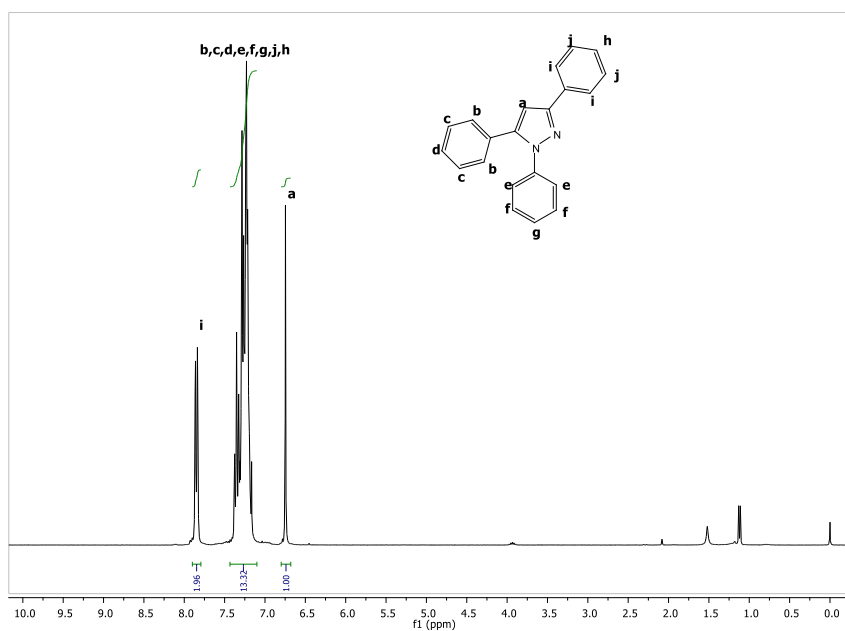


Cinamato de etilo (2)

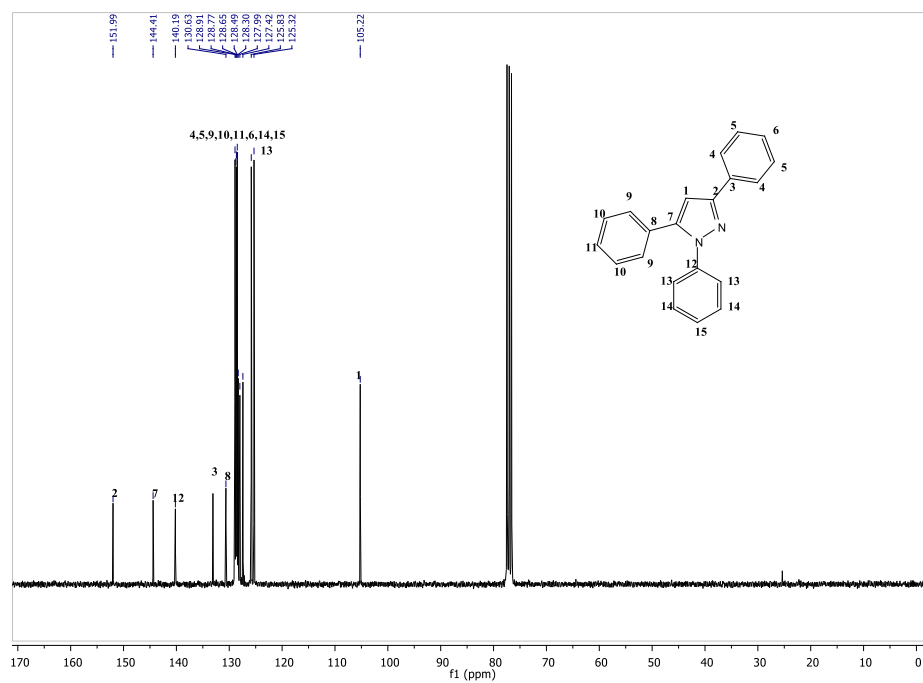


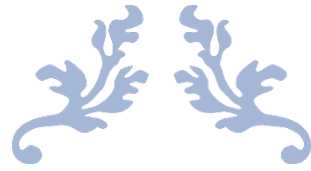


A. 5.2.2. Caracterización del Pirazol



Anexo Capítulo 5





ANEXO

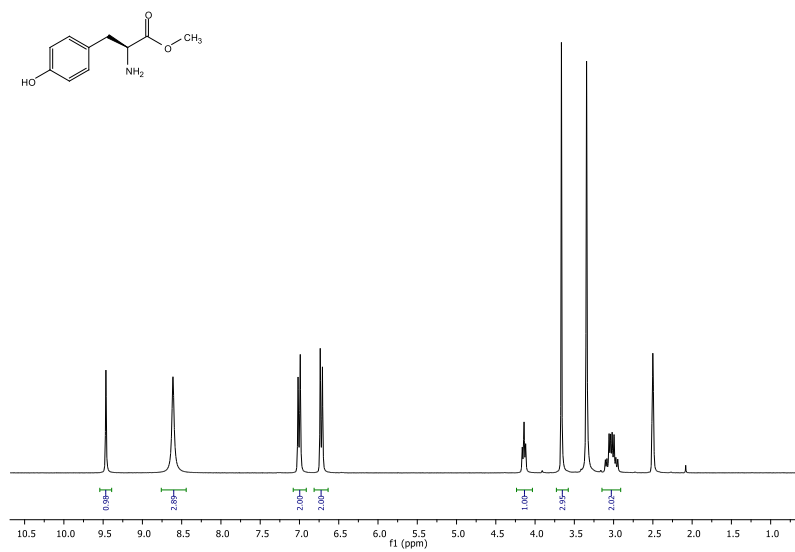
Capítulo 6

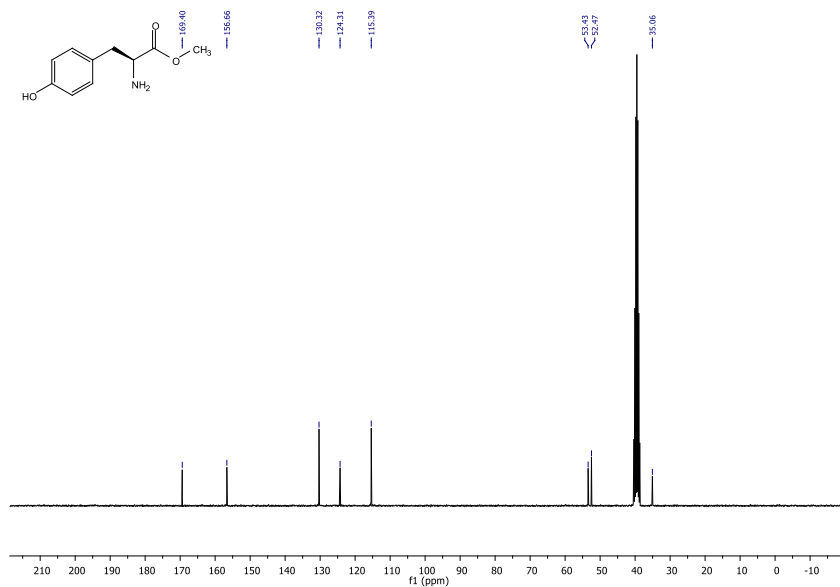


A.6.1. Resonancia magnética nuclear de líquidos

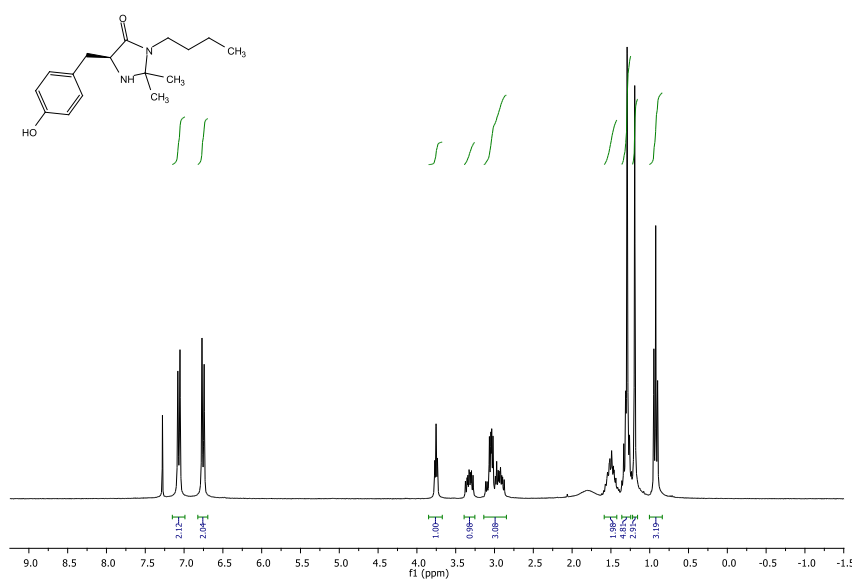
A. 6.1.1. Caracterización del catalizador de MacMillan modificado.

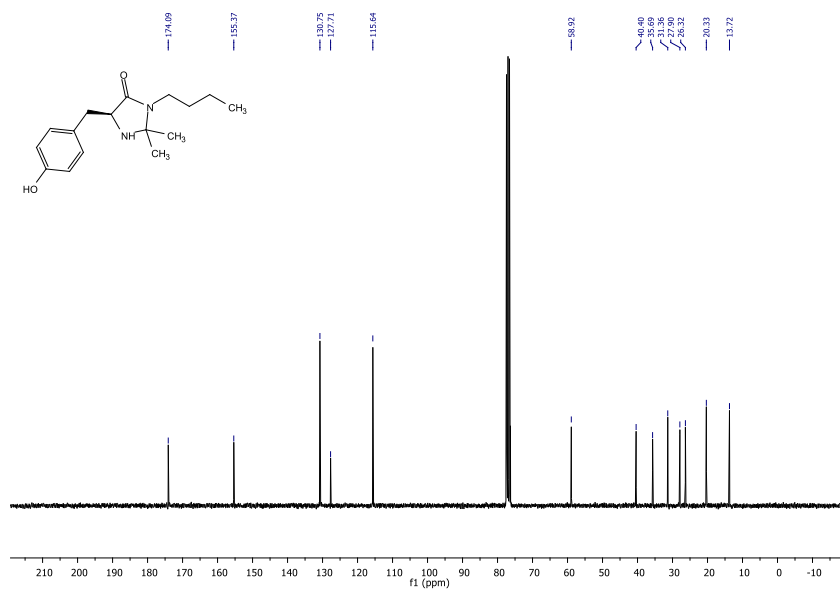
L-tirosinato de metilo (2)



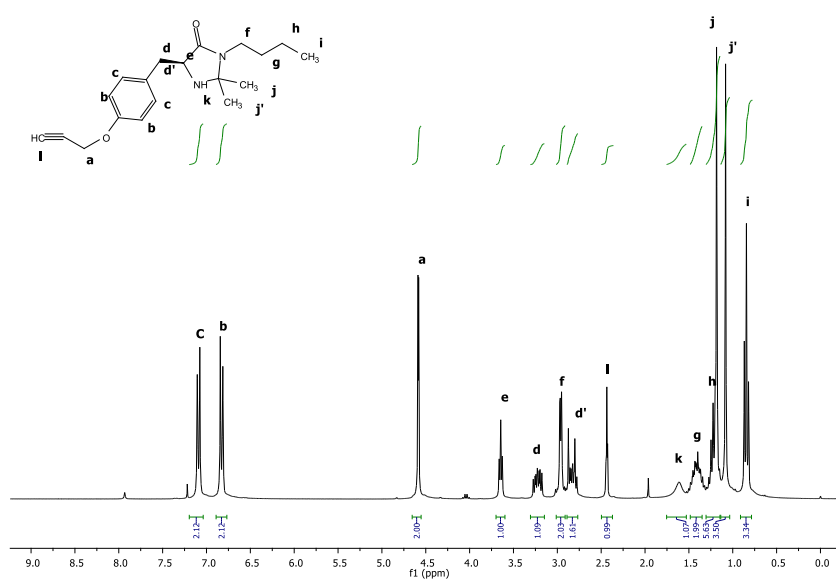


(S)-3-butyl-5-(4-hidroxi-bencil)-2,2-dimetilimidazolidin-4-ona (3)

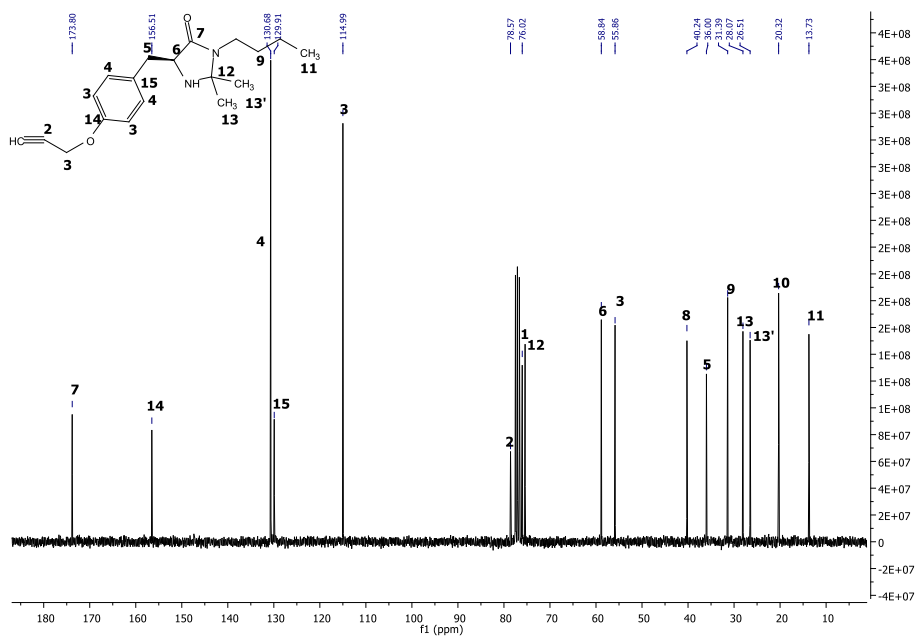




(S)-3-butil-2,2-dimetil-5-(4-(prop-2-in-1-iloxi) bencil) imidazolidin-4-ona (4)

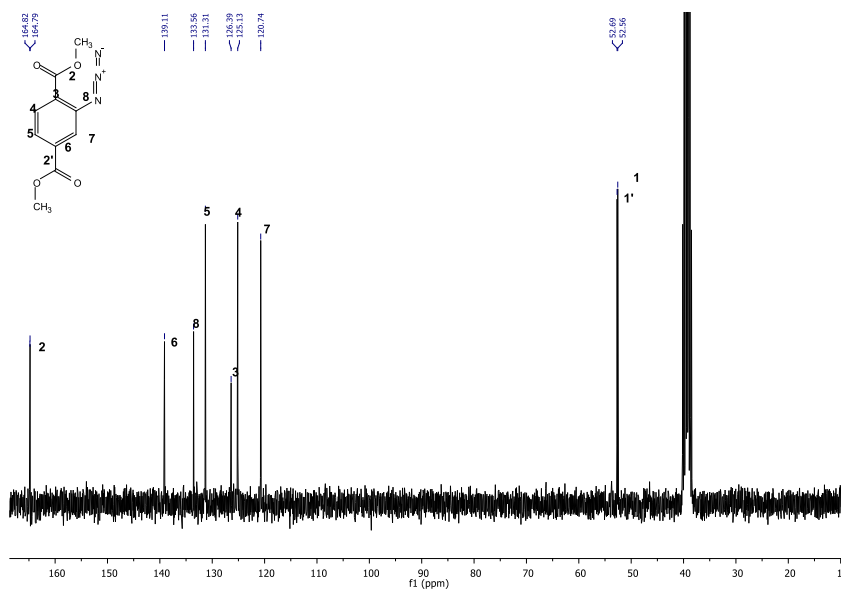
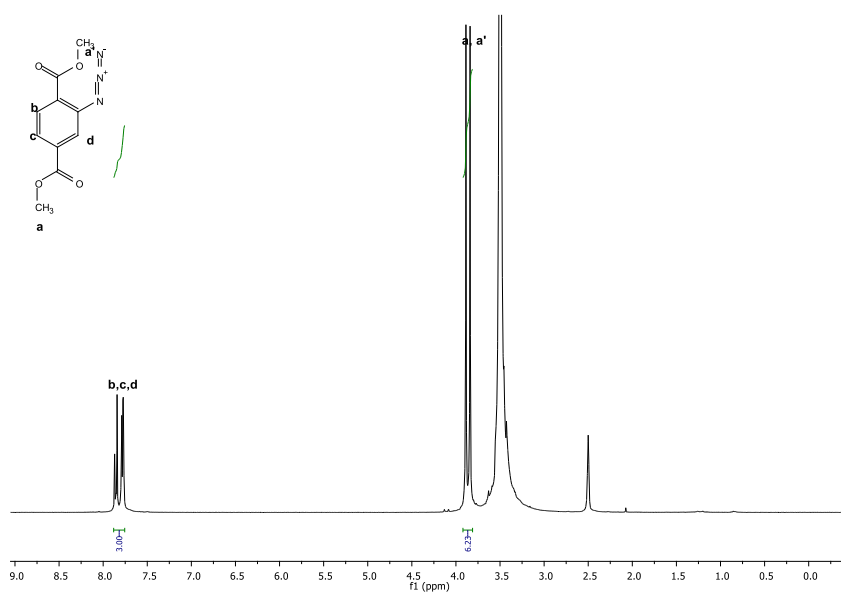


Anexo Capítulo 6

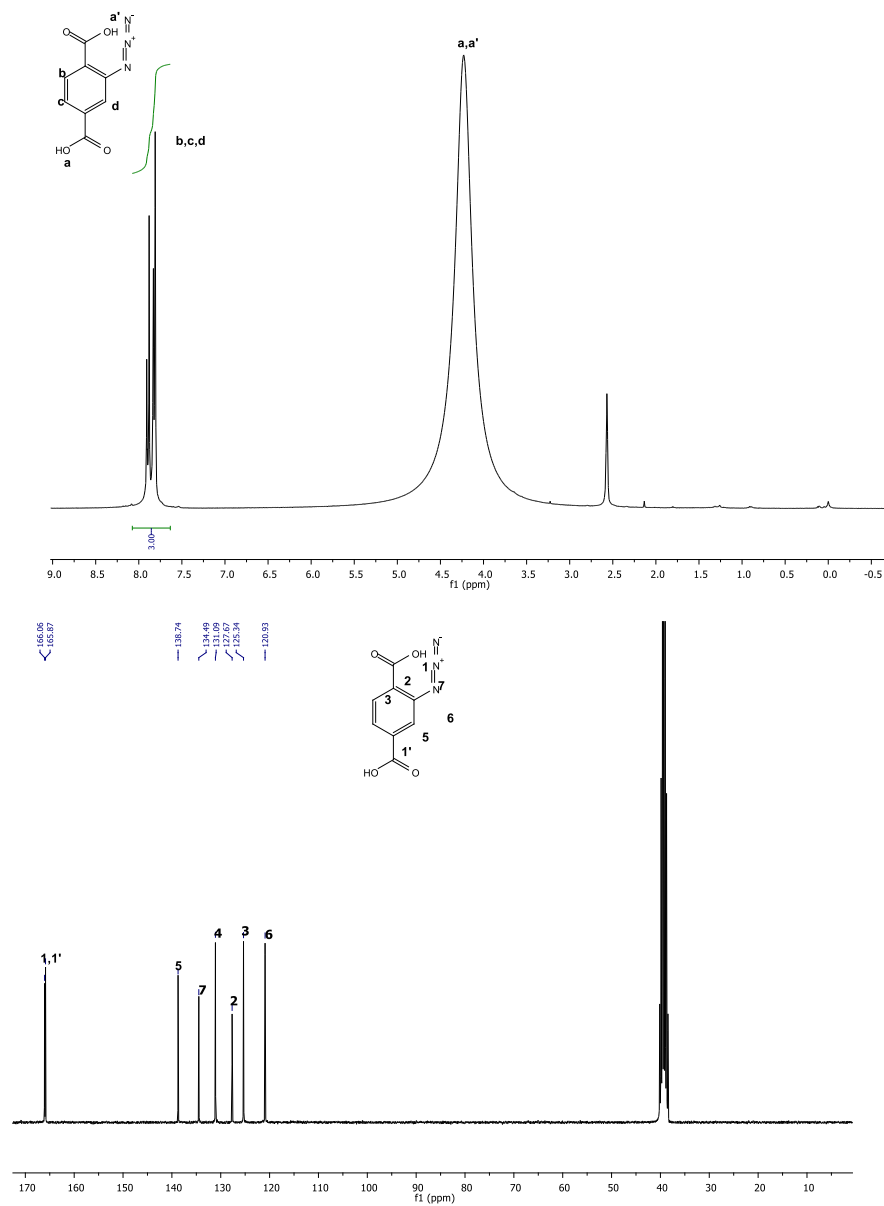


A. 6.1.2. Caracterización del espaciador orgánico funcionalizado.

2-azidotereftalato de dimetilo (2N)

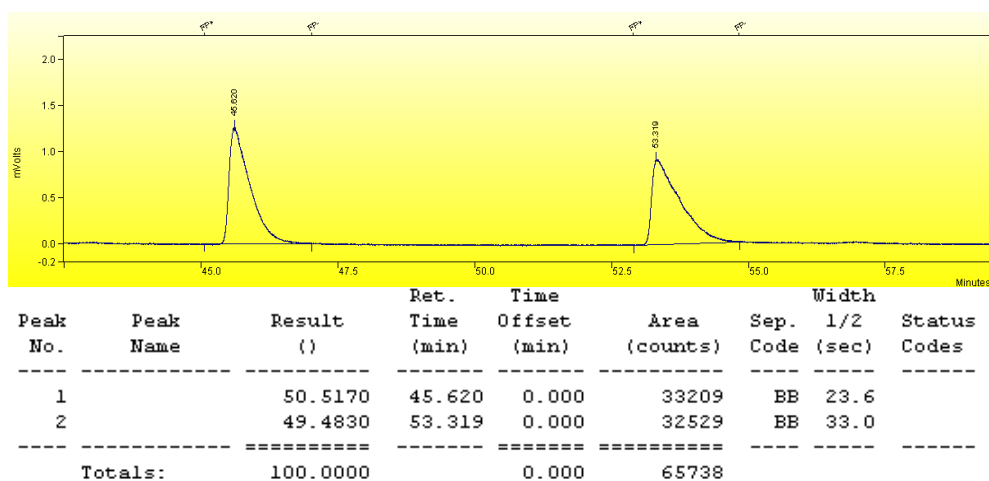


Ácido 2-azidotereftálico (3N).

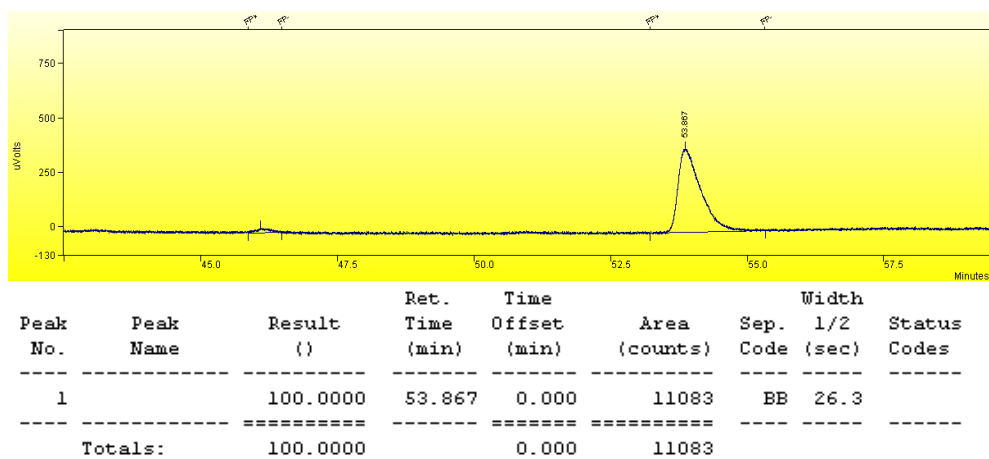


A.6.2. Medidas de la enantioselectividad con el cromatógrafo provisto de columna quiral

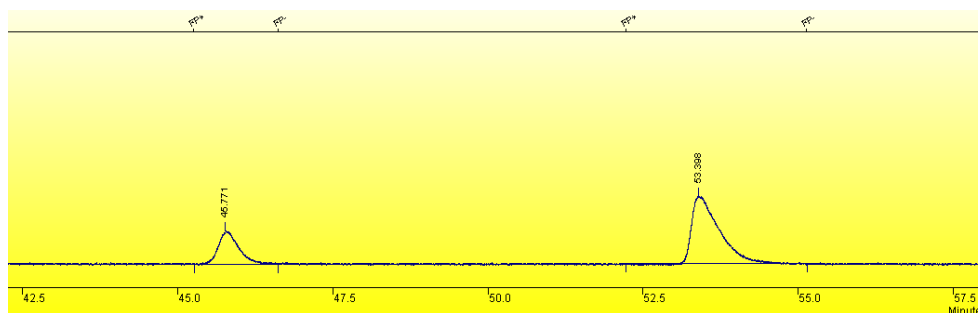
Mezcla racémica del (4-metil-2-oxooxazolidin-3-il) carbamato de etilo (**1a**)



(R)-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il) carbamato de etilo (**1a**) obtenido con catalizador homogéneo.



(R)-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il) carbamato de etilo (**1a**) obtenido con catalizador heterogéneo.



Peak No.	Peak Name	Result ()	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Sep. Code	Width 1/2 (sec)	Status Codes
1		26.7013	45.771	0.000	5598	BB	20.0	
2		73.2987	53.398	0.000	15367	BB	28.1	
Totals:		100.0000		0.000	20965			



ANEXO III

Abreviaciones y acrónimos



Anexo III- Abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
-R-	Unidad orgánica
(R'O)3-Si-R-Si-(OR')3	Polisilsesquioxanos puente
[α]	Rotación óptica
1-PEA	1-feniletilamina
1D	Unidimensional
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
Ac-L-Ta	(+)-anhídrido diacetil-L-tartárico
ACN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de Etilo
adc	Adamantano
AE	Análisis Elemental
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AL	Ácido de Lewis
apd	5-(9-antraceni)pirimidina
ATD	Curva derivada
ATG	Análisis termogravimétrico
bar	Unidad de presión
BDC	Ácido bencenodicarboxílico
BET	Brunauer, Emmett y Teller
BINAP	2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BINOL	1,1'-binaftaleno-2,2'-diol
BJH	Barret, Joyner y Halenda
Bph	1,4-bis (trietoxisilil) benceno
BTC	Ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico
BTEBp	4,4'-bis(trietoxisilil)-1,1'-bifenilo
BTME	1,2-bis (trimetoxisilil)
BTSE	1,2 bis-(trietoxisilil)etano
BuOH	Butanol

Anexo III- Abreviaturas y acrónimos

C-C	Enlaces carbono-carbono
C-X	Enlaces carbono-heteroátomo
C ₁₈ TMACl	Cloruro de octadeciltrimetilamonio
cam	Ácido canfórico
Cat	Catalizador
CCC	Cúbica centrada en las caras
CF ₃ -Tol	Trifluorotolueno
CHCl ₃	Cloroformo
CIP	Cahn, Ingold y Prelog
Cl-Bnz	Cloruro de benzoilo
COF	Covalent Organic Framework
Conv.	Conversión
Cox-2	ciclooxigenasa-2
d	Doblete
DCM	Diclorometano
dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete doblado
DEAD	Dietilazodicarboxilato
DMAN	1,8-bis-(dimetilamino) naftaleno
DMAP	4-dimetilamino piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difracción de Rayos X
dt	Doble triplete
<i>E</i>	Anti-
E ⁺	Electrófilo
ee	Exceso enantiomérico
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
EWG	Electron Withdrawing Groups

Anexo III- Abreviaturas y acrónimos

F ⁻	Anión fluoruro
FDA	Food and Drug administration
FTIR	Espectro infrarrojo
GC	Cromatógrafo de Gases
H-1-lac	Ácido láctico
H ₂ adc	Ácido adamantano-1,3-dicarboxílico
H ₂ bdc	Ácido 1,4-bencenodicarboxílico
H ₂ O	Agua
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HCl	Ácido clorhídrico
Hex	Hexano
HKR	Resolución cinética hidrolítica
HOMO	High Orbital Molecular Occupied
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HybPyr	Material híbrido orgánico-inorgánico mesoporoso no ordenado que contiene PyrSil en su estructura
i-PrOH	Isopropanol
IR	Infrarrojo
JandaJEL	1,4-bis (4-vinilfenoxi)butano
K	Constante de velocidad
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
KOH	Hidróxido de potasio
LiAlH ₄	Hidruro de aluminio litio
LUMO	Low Orbital Molecular Occupied
m	Multiplete
MCM	Mobil Composition Matter
MeOH	Metanol
MIL	Materials of Institut Lavoisier
MNPs	Nanopartículas metálicas
MOF	Metal Organic Frameworks

Anexo III- Abreviaturas y acrónimos

MonoPyr	Monosilano quirál de la Pirrolidina
MPTES	3-mercaptopropiltriétoxissilano
MW	Microondas
n-BuNH ₂	n-Butilamina
N ₃	Azida
N ₃ Na	Azida de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio anhídrido
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaF	Fluoruro de sodio
NaNO ₂	Nitrito de sodio
NaOCl	Hipoclorito de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NH ₄ F	Fluoruro de amonio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
NMN	N-metilmorfolina
NO ₂ -PhOH	4-nitrofenol
NOH	Material híbrido no ordenado
Nu ⁻	Nucleófilo
Ø _{Poros}	Diámetro de poro
<i>p</i>	Para-
P123	Pluronic 123
Pd/C	Paladio sobre carbono
PDMS	Polidimetilsiloxano
PF-127	Pluronic F-127
PhOH	Fenol
PMOs	Organosílicas periódicas Mesoporosas
ppm	Partes por millón
Prefijo Re	Sentido de las agujas del reloj
Prefijo Si	Sentido anti-horario
PS-PEG	Poliestireno-poli(etilenglicol)

Anexo III- Abreviaturas y acrónimos

PSM	Post-modificación
PyrSil	Pirrolidina quirál bisililada
q	Quadruplete
r_0	Velocidad inicial
rd	Relación diastereomérica
re	Relación enantiomérica
Rend.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RX	Rayos X
s	Singlete
SAPC	Catalizador de fase acuosa soportado
SBA-15	Santa Barbara Amorphous
USY	Ultrastabilized Zeolite
SBET	Superficie BET
SBU	Secondary Building Unit
Sext	Superficie externa
Si(OR) ₄	Tetralcoxisilanos
S _{Micro}	Superficie microporosa
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
t	Triplete
TADDOL	Tetraantil-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
TentaGel	Poliestireno-poli(etilenglicol-OC ₂ H ₄ -NHCO-C ₂ H ₅)
TEOS	Tetraetil ortosilicato
TFA	Ácido trifluoroacético
thb	Ácido tiofeno-2,5-dicarboxílico
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin Layer Chromatography
TMGN	1,8-bis (tetrametilguanidino) naftaleno

Anexo III- Abreviaturas y acrónimos

TMOS	Tetrametil ortosilicato
TOF	Turnover frequency
Tol	Tolueno
Tp	1,3,5 triformilfloroglucinol
t_R	Tiempo de retención
UiO	Universitete i Oslo
VBJH	Volumen BJH
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
V_{Micro}	Volumen microporoso
V_{tot}	Volumen total
Z	Sin-
δ	Desplazamiento químico
$\mu 3-O$	Puentes oxo
$\alpha-Fe_2O_3$	Hematita



RESUMEN

Resumen-Resum-Abstract



Resumen

La presente Tesis Doctoral se ha centrado en la síntesis de nuevos materiales híbridos en el ámbito de la quiralidad. Se ha estudiado como afecta la estructuración y disposición de los centros activos quirales en la composición y propiedades de los materiales híbridos mediante distintas técnicas de caracterización. Posteriormente, se han evaluado catalíticamente los diferentes materiales heterogéneos quirales en reacciones asimétricas para la obtención de productos enantioselectivos de interés, aplicando las ventajas de la química heterogénea, como son la reutilización y recuperación de los catalizadores híbridos con quiralidad asociada.

En el **Capítulo 1** se han detallado todos los elementos de quiralidad, como el centro estereogénico, plano de quiralidad y eje quiral. Así como los principales métodos de crear quiralidad que se conocen. A continuación, se ha hecho una revisión de los principales catalizadores heterogéneos quirales y sus distintas formas de introducir quiralidad en su entramado estructural.

En el **Capítulo 3** se ha diseñado un catalizador híbrido mesoporoso quiral, a partir de la síntesis de un precursor derivado de la pirrolidina bisililado con quiralidad asociada. Para ello, se ha utilizado una síntesis sol-gel catalizada por iones fluoruro para la obtención de un material híbrido organosilíceo con estructura no ordenada. Una vez sintetizado, el material se ha caracterizado para verificar que el precursor orgánico quiral forma parte del entramado estructural del material sólido. Tras la caracterización, el material híbrido quiral se ha evaluado catalíticamente en términos de rendimiento y enantioselectividad del producto obtenido mediante la reacción de adición asimétrica de Michael.

A continuación, en el **Capítulo 4**, para avanzar en el conocimiento de este tipo de materiales híbridos mesoporosos quirales organosilíceos, se han sintetizado distintas familias de materiales en los que se han incorporado concentraciones variables del precursor bisililado (5%, 10% y 30%) mediante diferentes métodos de síntesis, para la obtención de dos familias de materiales híbridos quirales ordenados tipo M41S y SBA-15 y una familia de materiales no ordenados, NOH. A su vez, para establecer una comparación entre materiales con centros activos quirales insertados en el entramado estructural o en su superficie externa, se ha sintetizado un precursor monosililado quiral de la pirrolidina, el cual ha sido incorporado en distintas concentraciones mediante procesos de anclaje. Además, para evaluar el efecto de la interacción del precursor orgánico sobre la superficie del material, se procedió a la sililación de los grupos silanoles superficiales. Los materiales sintetizados fueron caracterizados y evaluados catalíticamente en el ámbito de la quiralidad mediante la reacción de adición asimétrica de Michael entre el butanal y el nitroestireno.

Por otro lado, en el **Capítulo 5**, se ha evaluado la capacidad básica de los materiales híbridos sintetizados, con el objetivo de obtener productos de alto valor

añadido en química fina. Para ello se estudiaron los distintos materiales híbridos en la reacción de Knoevenagel. Esto permitió conocer, mediante estudios cinéticos, los materiales que contenían centros básicos más activos y accesibles. Posteriormente, los materiales más activos fueron utilizados como catalizadores en distintas reacciones con alta demanda de basicidad, tales como la condensación de Claisen-Schmidt, la síntesis de pirazoles y la reacción nitro-aldólica de Henry, mostrando su capacidad para ser empleados como efectivos catalizadores básicos.

Por último, en el **Capítulo 6**, se han estudiado otro tipo de materiales híbridos como son los materiales metal-orgánicos (MOFs) a los que se le ha incorporado quiralidad a través de un método de post-modificación covalente. Mediante el uso de la química click sobre la estructura de los MOFs UiO-66 y MIL-53 se introdujo el organocatalizador de MacMillan de primera generación. Los distintos MOFs sintetizados se han caracterizado y evaluado catalíticamente en reacciones de catálisis asimétrica, mostrando la capacidad existente para introducir organocatalizadores quirales en estructuras híbridas de diferente naturaleza.

Resum

La present Tesi Doctoral s'ha centrat en la síntesi de nous materials híbrids en el àmbit de la quiralitat. S'ha estudiat com afecta l'estructuració i disposició dels centres actius quirals en la composició i propietats dels materials híbrids mitjançant diverses tècniques de caracterització. Seguidament, s'ha avaluat catalíticament els diferents materials heterogenis quirals en reaccions asimètriques per l'obtenció de productes enantioselectius d'interès, aplicant les avantatges de la química heterogènica, com son el reutilitzat i recuperació del catalitzador híbrid amb quiralitat associada.

Al **Capítol 1**, s'han detallat tots els elements de quiralitat, com el centre estereogènic, pla de quiralitat i eix quiral. Així com els principals mètodes de crear quiralitat que es coneixen. A continuació, s'ha fet una revisió dels principals catalitzadors heterogenis quirals i les seves diferents formes d'introduir quiralitat al seu entramat estructural.

Al **Capítol 3**, s'ha dissenyat un catalitzador híbrid mesoporos quiral, partint de la síntesi d'un precursor derivat de la pirrolidina bisil·lilat amb quiralitat associada. En eixe sentit, s'ha utilitzat una síntesi sol-gel catalitzada per els ions fluorur per l'obtenció d'un catalitzador híbrid quiral mesoporos amb estructura no ordenada i de base silícia. Una vegada sintetitzat, el material s'ha caracteritzat per verificar que el precursor orgànic quiral forma part de l'entramat estructural del material sòlid. Després de la caracterització, el material híbrid quiral s'ha avaluat catalíticament en funció del rendiment i l'enantioselectivitat del producte obtingut mitjançant la reacció d'adició de Michael.

A continuació, al **Capítol 4**, per adonar un pas més en el coneixement de aquest tipus de materials híbrids mesoporosos quirals d'organosilici. S'ha sintetitzat diverses famílies de materials en els que s'ha incorporat concentracions variables del precursor bisil·lilat (5%,10% i 30%) mitjançant diferents mètodes de síntesi, per l'obtenció de dues famílies de materials híbrids quirals ordenats de tipus M41S i SBA-15 i una família de materials no ordenats, NOH. Al mateix temps, per establir una comparació entre materials amb centres actius quirals inserides al entramat estructural o a la superfície externa, s'ha sintetitzat un precursor monosil·lilat quiral de la pirrolidina, que ha sigut incorporat en diferents concentracions mitjançant processos de anellatge. A més a més, es va avaluar l'efecte de l'interacció del precursor orgànic sobre la superfície del material, per això es va sil·lilar els silanols presents a la superfície. Els materials sintetitzats varen ser caracteritzats i avaluats catalíticament en l'àmbit de la quiralitat mitjançant la reacció d'adició asimètrica de Michael entre el butanal i nitroestirè.

Per altra banda, al **Capítol 5**, s'ha avaluat la capacitat bàsica dels materials híbrids sintetitzats, amb l'objectiu d'obtenir productes d'alt valor afegit en química fina. Per eixe motiu, s'ha estudiat els diferents materials híbrids en la reacció de Knoevenagel. Això va permetre conèixer, mitjançant estudis cinètics, els materials que contenien centres bàsics més actius i accessibles. Posteriorment, els material més actius varen ser utilitzats com a catalitzadors en diverses reaccions amb alta demanda de basicitat, com ara la condensació de Claisen-Schmidt, la síntesi de pirazols i la reacció nitro-aldòlica d'Henry, mostrant la seva capacitat per a ser empleats com a efectius catalitzadors bàsics.

Per últim, al **Capítol 6**, s'han estudiat un altre tipus de material híbrid com es els materials metall-orgànics (MOFs) als que es va incorporar quiralitat mitjançant un mètode de post-modificació covalent. Mitjançant l'ús de la química clic sobre l'estructura dels MOFs UiO-66 i MIL-53 es va introduir el organocatalitzador de MacMillan de primera generació. Els diferents MOFs sintetitzats es varen caracteritzar i avaluar catalíticament en reaccions asimètriques, mostrant la capacitat existent per introduir organocatalitzadors quirals en estructures híbrides de diferent naturalesa.

Abstract

This Doctoral Thesis has focused on the synthesis of new hybrid materials in the field of chirality. It has been studied how the structuring and arrangement of chiral active centers in the framework of hybrid materials is affected by different characterization techniques. Subsequently, the different chiral heterogeneous materials have been catalytically evaluated in asymmetric reactions to obtain chiral precursors of interest, applying the advantages of heterogeneous chemistry, such as the reuse and recovery of chiral hybrid catalyst.

In **Chapter 1**, all elements of chirality have been exposed, like the stereogenic center, plane of chirality and chiral axis. As well as the main methods to create chirality that are known. Then, a review of the main heterogeneous catalysts has been made and their different ways to introduce chirality in their structural framework.

In **Chapter 3**, a chiral mesoporous hybrid catalyst has been designed, based on the synthesis of a chiral bis-silylated precursor with pyrrolidine backbone. For this, a sol-gel synthesis catalysed by fluoride ions has been used to obtain a mesoporous chiral hybrid catalyst with a non-ordered structure. Once synthesized, the material has been characterized to verify that the chiral organic precursor is part of the structural framework of the hybrid solid. After characterization, the chiral hybrid material has been catalytically evaluated in terms of yield and enantioselectivity of the product obtained by the Michael asymmetric addition reaction.

After that, in **Chapter 4**, to study the knowledge of this type of organosilica chiral mesoporous hybrid materials. Different families of materials have been synthesized in variable concentrations of the bisilylated precursor (5%, 10% and 30%) have been incorporated by different synthesis methods, to obtain two families of ordered chiral hybrid materials M41S and SBA-15 types and a family of non-ordered materials, NOH. In turn, to establish a comparison between materials with chiral active centers inserted in the structural framework or on its external surface, a chiral monosilylated precursor of pyrrolidine has been synthesized, which has been incorporated in different concentrations by the grafting processes. Furthermore, to evaluate the effect of the interaction of the organic precursor on the surface of the material, the silylation of the surface silanol groups was carried out. The synthesized materials were characterized and catalytically evaluated in the field of chirality by the asymmetric Michael addition between butanal and nitrostyrene.

On the other hand, in **Chapter 5**, the basic capacity of synthesized hybrid materials has been evaluated, with the aim of obtaining interest high-value products in fine chemistry. For this, the different hybrid materials in the Knoevenagel reaction were studied. This allowed us to know, through kinetic studies, the materials that contained the most active and accessible basic centers. Subsequently, the most active material was used in different reactions with a high demand for basicity, such as the Claisen-Schmidt

condensation, the synthesis of pyrazols and the nitro-aldol reaction of Henry, showing their ability to be used as effective basic catalysts.

Finally, in **Chapter 6**, other types of hybrid materials have been studied, such as metal-organic materials (MOFs) to which chirality has been incorporated by means of a covalent post-modification method. Using the click chemistry on the UiO-66 and MIL-53 MOFs structures, the first-generation MacMillan organocatalyst was introduced. The different MOFs synthesized have been characterized and catalytically evaluated in asymmetric reactions, showing the ability to introduce chiral organocatalyst in hybrid structures of different nature.



CONTRIBUCIÓN CIENTÍFICA



Publicaciones

1. *Dual Role of Vinyl Sulfonamides as N-Nucleophiles and Michael Acceptors in the Enantioselective Synthesis of Bicyclic δ -Sultams*. C. Mulet, S. Llopis, C. del Pozo, S. Fustero. *Advanced Synthesis & Catalysis* 2018, 360, 2885 – 2893. DOI: 10.1002/adsc.201800548
2. *Chiral hybrid materials based on pyrrolidine building units to perform asymmetric Michael additions with high stereocontrol*. Sebastian Llopis, U. Díaz, A. Velty, A. Corma. *Catalysis Science & Technology* 2018, 8 (22), 5835-5847. DOI: 10.1039/c8cy01650j
3. *Influence of the Framework Topology on the Reactivity of Chiral Pyrrolidine Units Inserted in Different Porous Organosilicas*. Sebastian Llopis Velty, A.; Díaz, U., *Catalysts* **2019**, 9 (8), 654. DOI: 10.3390/catal9080654
4. *Architectural Stabilization of a Gold (III) Catalyst in Metal-Organic Framework*. John S. Lee, Eugene A. Kapustin, Xiaokun Pei, Sebastian Llopis, Omar M. Yaghi, F. Dean Toste. *Chem* 6, 142-152. DOI:10.1016/j.chempr.2019.10.022

Presentaciones en congresos

Título: Chiral non-ordered mesoporous hybrid catalyst to enantioselective Michael addition.

Autores: Sebastián Llopis, Alexandra Vely, Urbano Díaz, Avelino Corma.

Congreso: 7th EuCheMS Chemistry Congress (Liverpool, 2018).

Título: Chiral Hybrid Materials Based on Pyrrolidine Builder Units to Perform Asymmetric Michael Additions with High Stereocontrol.

Autores: Sebastián Llopis, Teresa García, Ángel Cantín, Alexandra Vely, Urbano Díaz, Avelino Corma.

Congreso: 6th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials (Sitges, 2019).

Título: Influencia de la topología en la reactividad de los diferentes materiales mesoporosos híbridos con centros quirales.

Autores: Sebastián Llopis, Alexandra Vely, Urbano Díaz.

Congreso: XVI Simposio de Jóvenes Investigadores de la Real Sociedad Española de Química (Valencia, 2019).

Estancias en centros extranjeros

UC Berkeley (2019). Chemistry Department. Visiting student researcher (3 months). Topic of research; *‘Organic and Inorganic synthesis involving metal incorporation in siloxane units and developing gold-containing metal organic frameworks (MOFs)’*. Advisor: **Prof. F. Dean Toste**.

